

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

Folgeneoplasien nach Hodgkin-Lymphom im Kindesalter und der Einfluss der  
Strahlentherapie: Eine Simulationsstudie zur retrospektiven Schätzung der  
Strahlendosis in Risikoorganen.

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

Vorgelegt von

Katrin Wendel  
aus Kirchen (Sieg)

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

06. Dezember 2022

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	IX
Tabellenverzeichnis.....	X
1 Einleitung .....	1
1.1 Hintergrund .....	1
1.2 Ziele und Fragestellungen .....	3
2 Literaturdiskussion .....	4
2.1 Hodgkin-Lymphom im Kindesalter .....	4
2.2 Ätiologie und Risikofaktoren des Hodgkin-Lymphoms .....	5
2.3 Therapie und Therapierisiken.....	7
2.3.1 Weiterentwicklung der Therapie.....	7
2.3.2 Strahlenbiologie.....	11
2.3.3 Therapierisiken .....	12
2.4 Folgeerkrankungen nach Hodgkin-Lymphom im Kindesalter .....	14
2.4.1 Definition und Inzidenz.....	14
2.4.2 Risikofaktoren für Folgeerkrankungen.....	15
2.4.3 Therapieassoziierte Leukämie .....	17
2.4.4 Folgeerkrankungen der Schilddrüse.....	18
2.4.5 Folgeerkrankungen der Haut.....	20
2.4.6 Folgeerkrankungen der Brust.....	21
2.4.7 Strukturierte Nachsorge zur Früherkennung von Therapiefolgen .....	23
2.4.8 Konsequenzen in Therapie und Prognose von Folgeerkrankungen.....	26
2.5 Dosimetrie-Phantome .....	27
3 Methoden .....	29
3.1 Kohorte.....	29
3.1.1 Einschlusskriterien.....	29
3.2 Datenverarbeitung in SAS-Software.....	30
3.2.1 Plausibilitätsprüfung und Datenqualität .....	30
3.2.2 Deskriptive Auswertung .....	32
3.3 Überblick der geplanten Arbeitsschritte der retrospektiven Dosimetrie .....	32
3.4 Grundlagen der phantombasierten Bestrahlungsplanung und -simulation .....	33
3.4.1 Therapie-Rekonstruktion.....	33

3.4.2	Therapie-Planung: Standard-Therapiepläne .....	33
3.4.3	Strahlentherapie-Simulation .....	34
3.5	Durchführung der phantombasierten Bestrahlungsplanung und -simulation.....	35
3.5.1	Rahmenbedingungen .....	35
3.5.2	Geplante und simulierte Bestrahlungsszenarien .....	35
3.5.3	Abgedeckte Lymphknotenregionen und Befallsmuster .....	36
3.5.4	Feldgrenzen .....	37
3.5.5	Simulierte Bestrahlungstechnik.....	40
3.5.6	Risikoorgane .....	41
3.6	Statistische Analyse .....	42
3.6.1	Reduktion von Confounding und Bias durch Directed Acyclic Graphs.....	42
3.6.2	Statistische Auswertung mit Risikomodell .....	43
4	Ergebnisse .....	44
4.1	Deskriptive Auswertung der Kohorte .....	44
4.1.1	Gesamtkohorte.....	44
4.1.2	Folgeneoplasien der Schilddrüse.....	60
4.1.3	Folgeneoplasien der Haut.....	66
4.1.4	Folgeneoplasien der Brust.....	72
4.1.5	Übersicht wichtiger Ergebnisse der verschiedenen Folgeneoplasie-Subkohorten.....	76
4.2	Deskriptive Auswertung der retrospektiven Dosimetrie .....	77
4.2.1	Bestrahlungssimulation am f10-Phantom.....	77
4.2.2	Bestrahlungssimulation am m10-Phantom.....	83
4.2.3	Bestrahlungssimulation am f15-Phantom.....	88
4.2.4	Bestrahlungssimulation am m15-Phantom.....	93
4.2.5	Auffälligkeiten beim Vergleich der Bestrahlungssimulation an den verschiedenen Phantomen .....	98
4.3	Identifikation von Confounding und Bias mittels DAG.....	104
5	Diskussion.....	105
5.1	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	105
5.1.1	Zusammenfassung der Ergebnisse der deskriptiven Auswertung der Kohorte .....	105
5.1.2	Zusammenfassung der Ergebnisse der retrospektiven Dosimetrie .....	106
5.2	Diskussion der Ergebnisse der deskriptiven Auswertung der Kohorte .....	107
5.2.1	Gesamtkohorte.....	107
5.2.2	Subkohorte für Folgeneoplasien der Schilddrüse .....	117
5.2.3	Subkohorte für Folgeneoplasien der Haut .....	121
5.2.4	Subkohorte für Folgeneoplasien der Brust .....	125

5.3	Diskussion der Methoden der retrospektiven Dosimetrie.....	130
5.3.1	Rahmenbedingungen .....	130
5.3.2	Geplante und simulierte Bestrahlungsszenarien, abgedeckte Befallsmuster.....	131
5.3.3	Feldgrenzen und simulierte Bestrahlungstechnik.....	131
5.3.4	Verschriebene Dosis.....	133
5.3.5	Risikoorgane .....	133
5.3.6	Limitation durch Variabilität der Patienten und der Therapie.....	134
5.3.7	Alternative Methode der retrospektiven Dosimetrie .....	135
5.3.8	Statistische Analyse – Reduktion von Confounding und Bias mittels DAG .....	135
5.4	Diskussion der Ergebnisse der retrospektiven Dosimetrie .....	137
5.4.1	Risikoorgan Schilddrüse.....	137
5.4.2	Risikoorgan Haut .....	138
5.4.3	Risikoorgan Brust.....	139
5.5	Fazit in Bezug auf die ursprüngliche Fragestellung .....	142
5.5.1	Einfluss der Strahlentherapie auf das Folgeneoplasierisiko und Dosis-Wirkungs- Beziehung zwischen Risikoorgandosis und Folgeneoplasierisiko .....	142
5.5.2	Einfluss von Alter bei Erstneoplasie und Thelarche auf das Brustkrebsrisiko.....	143
5.6	Stärken und Schwächen der Arbeit.....	144
5.6.1	Stärken.....	144
5.6.2	Schwächen.....	145
5.7	Ausblick.....	147
6	Zusammenfassung.....	150
7	Literaturverzeichnis .....	152
8	Anhang.....	XIV
8.1	Zusätzliche Tabellen und Abbildungen der Methoden .....	XIV
8.2	Zusätzliche Tabellen und Abbildungen der Ergebnisse der deskriptiven Auswertung .....	XVIII
	Danksagung .....	XXIV
	Tabellarischer Lebenslauf .....	XXV

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Langschrift
AAA	Anisotropie-Analyse-Algorithmus
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AML	akute myeloische Leukämie
a.p./p.a.	anterior-posterior/posterior-anterior
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BRCA	Breast Cancer
CCLG	(United Kingdom) Children's Cancer and Leukaemia Group
CCSS	Childhood Cancer Survivor Study
Chemo	Chemotherapie
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
COG	(North American) Children's Oncology Group
COPDAC	Cyclophosphamid, Oncovin (= Vincristin), Prednison, Dacarbazin
COPP	Cyclophosphamid, Oncovin (= Vincristin), Prednison, Procarbazin
D	Dosis
DAG	Directed Acyclic Graph (gerichteter azyklischer Graph)
DAL	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter
DCIS	Ductales Carcinoma in situ
DCOG	Dutch Childhood Oncology Group
DIBH	Deep Inspiration Breath Hold
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
EAR	Excess absolute risk
EBV	Epstein-Barr-Virus
EN	Erstneoplasie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERR	Excess relative risk
f10/f15	female10-/female15-Phantom
FGFR2	Fibroblast growth factor receptor 2
FHA	Fokus-Haut-Abstand
FN	Folgeneoplasie
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gy	Gray

HD	Hodgkin's Disease (Synonym: HL)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom (Synonym: HD)
HWS	Halswirbelsäule
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICCC	International Classification of Childhood Cancer
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
ICR	Intercostalraum
ICRP	International Commission on Radiological Protection
IF	Involved Field
IGHG	International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
ISIBELA	Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen
LET	Linearer Energietransfer
LK	Lymphknoten
LSS	Life Span Study
m10/m15	male10-/male15-Phantom
MC	Monte Carlo
MLC	Multi Leaf Collimator
MLL	Mixed lineage leukemia, Myeloid-lymphoid leukemia
MOPP	Mechlorethamin, Oncovin (= Vincristin), Prednison, Procarbazine
N bzw. n	Anzahl Grundgesamtheit bzw. Stichprobe
NLPHL	noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom
O/E	Observed to Expected ratio
OEPA	Oncovin (= Vincristin), Etoposid, Prednison, Adriamycin
o.n.A.	ohne nähere Angabe
OPPA	Oncovin (= Vincristin), Prednison, Procarbazine, Adriamycin
OR	Odds Ratio
PRDM	PR domain zinc finger protein
PTV	Planning Target Volume
RIBE	Radiation-induced Bystander Effect
RR	Relative Risk
SAS	Statistical Analysis System (Software)
SCAR	Second Cancer After Radiotherapy

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIR	Standard Incidence Ratio
SMN	sekundäre maligne Neoplasien
SRS	Savannah-River-Site
STATT-SCAR	Second Tumour after Tumour Therapy-Second Cancer after Radiotherapy
t-AML	therapieinduzierte akute myeloische Leukämie
TOS	Therapieoptimierungsstudie
TPS	Therapieplanungssystem
UF	University of Florida
UNSCEAR	United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
VMAT	Volumetric Arc Therapy
XVMC	X-ray Voxel Monte Carlo

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modifiziert nach Jacobs, Thariat et al. und Witkowska: Meilensteine in der Entwicklung der Strahlen- und Chemotherapie des Hodgkin-Lymphoms (Jacobs, 2010; Thariat et al., 2013; Witkowska et al., 2015) .....	10
Abbildung 2: Hybrid-Voxel-Serie der University of Florida nach Lee et al. (Choonik Lee et al., 2015) .....	28
Abbildung 3: Geplante Arbeitsschritte zur Rekonstruktion der Strahlentherapieschemata und der Organdosen bei Bestrahlung pädiatrischer Hodgkin-Lymphome zur Ermittlung des therapieabhängigen Folgeneoplasierisikos .....	32
Abbildung 4: Modifiziert nach Lee et al.: Methode zur Gewährleistung akkuraterer Dosiskalkulationen. AAA: Analytical Anisotropic Algorithm, MC/XVMC: Monte Carlo Transportcode, X-ray Voxel Monte Carlo. (Choonik Lee et al., 2015) .....	35
Abbildung 5: Standardfelder Hals links, Hals links + HWS, Axilla links, Mediastinum, Mantelfeld, Mantelfeld + HWS .....	39
Abbildung 6: Kombination der Standardfelder Hals rechts + HWS und Mediastinum .....	40
Abbildung 7: Modifiziert nach Shrier und Platt: Vorgehensweise zur Bias-Reduktion mittels DAG (Shrier & Platt, 2008) .....	42
Abbildung 8: Folgeneoplasien nach Hodgkin-Lymphom gesamt (absolute Häufigkeit, N=127), sortiert nach Häufigkeit, getrennt nach Geschlecht .....	44
Abbildung 9: Folgeneoplasien männlicher Betroffener nach Hodgkin-Lymphom (absolute Häufigkeit, n=57), sortiert nach Häufigkeit .....	45
Abbildung 10: Folgeneoplasien weiblicher Betroffener nach Hodgkin-Lymphom (absolute Häufigkeit, n=70), sortiert nach Häufigkeit .....	45
Abbildung 11: Alter bei Diagnose der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Gesamtkohorte in Jahren, getrennt nach Geschlecht .....	48
Abbildung 12: Latenz zwischen Erstneoplasie und Folgeneoplasie in Jahren, getrennt nach ICCG-Group .....	54
Abbildung 13: Latenz zwischen Erstneoplasie und Folgeneoplasie in Jahren, getrennt nach systemischen und soliden Folgeneoplasien (k_zweit_systemisch 1=systemisch, 0=solide) ..	54
Abbildung 14: Alter bei Diagnose der Folgeneoplasie nach Hodgkin-Lymphom in der Gesamtkohorte, nach Geschlecht getrennt .....	55
Abbildung 15: Alter bei Diagnose der Folgeneoplasie nach Hodgkin-Lymphom in der Gesamtkohorte, 5-Jahres-Altersgruppen, nach Geschlecht getrennt .....	55
Abbildung 16: Dokumentierte Strahlendosis in der Gesamtkohorte [Gy] .....	57
Abbildung 17: TOS-Zuordnung Gesamtkohorte, getrennt nach Geschlecht .....	58
Abbildung 18: TOS-Zuordnung der Folgeneoplasie-Fälle, getrennt nach Geschlecht .....	58

Abbildung 19: TOS-Zuordnung der Fall-Kontroll-Kohorte für Schilddrüsen-Folgeneoplasien, getrennt nach Fällen und Kontrollen .....	65
Abbildung 20: TOS-Zuordnung der Fall-Kontroll-Kohorte für Haut-Folgeneoplasien, getrennt nach Fällen und Kontrollen.....	70
Abbildung 21: TOS-Zuordnung der Fall-Kontroll-Kohorte für Brust-Folgeneoplasien, getrennt nach Fällen und Kontrollen.....	75
Abbildung 22: Mittlere Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am f10-Phantom .....	80
Abbildung 23: Mittlere Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am m10-Phantom .....	85
Abbildung 24: Mittlere Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am f15-Phantom .....	90
Abbildung 25: Mittlere Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am m15-Phantom .....	95
Abbildung 26: Mittlere Organdosen des Risikoorgans Schilddrüse bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien an den Phantomen f10, m10, f15 und m15.....	102
Abbildung 27: Mittlere Organdosen des Risikoorgans Haut bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien an den Phantomen f10, m10, f15 und m15.....	102
Abbildung 28: Mittlere Organdosen des Risikoorgans Brust rechts bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien an den Phantomen f10, m10, f15 und m15.....	103
Abbildung 29: Mittlere Organdosen des Risikoorgans Brust links bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien an den Phantomen f10, m10, f15 und m15.....	103
Abbildung 30: DAG zur Veranschaulichung der Einflussfaktoren auf die Exposition (therapeutische Strahlenexposition) und das Outcome (Folgeneoplasien der Schilddrüse, Haut und Brust).....	104

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Modifiziert nach Sugiyama et al.: ERR für Basalzellkarzinome bei 1 Gy Hautdosis für Überlebende der Atombombenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki (Sugiyama et al., 2014).....	21
Tabelle 2: Übersicht der 17 geplanten und simulierten supradiaphragmalen Bestrahlungsszenarien.....	36
Tabelle 3: Übersicht der Feldgrenzen der Standardfelder, basierend auf Vorgaben der DAL-HD-90-Studie (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter, 1990) .....	38

Tabelle 4: Folgeneoplasien nach Hodgkin-Lymphom gesamt, sortiert nach ICCG-Group, getrennt nach Geschlecht.....	46
Tabelle 5: Tumorlokalisation der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Gesamtkohorte (ICDO-3-Topografie) .....	49
Tabelle 6: Histologischer Subtyp der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Gesamtkohorte (ICDO-3-Morphologie) .....	50
Tabelle 7: Histologischer Subtyp der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Gesamtkohorte in fünf Hauptgruppen zusammengefasst, sortiert nach Häufigkeit .....	50
Tabelle 8: Häufigkeit verschiedener Folgeneoplasien bei Patienten mit Metastasierung oder Rezidiv der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom, sortiert nach ICCG-Group .....	52
Tabelle 9: Dokumentierte Strahlendosis in der Gesamtkohorte [Gy].....	56
Tabelle 10: Tumorlokalisation der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Fall-Kontroll-Kohorte für Schilddrüsen-Folgeneoplasien (ICDO-3-Topografie).....	62
Tabelle 11: Histologischer Subtyp der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Fall-Kontroll-Kohorte für Schilddrüsen-Folgeneoplasien (ICDO-3-Morphologie) .....	63
Tabelle 12: Histologie der Schilddrüsen-Folgeneoplasien (ICDO-3-Morphologie).....	64
Tabelle 13: Tumorlokalisation der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Fall-Kontroll-Kohorte für Haut-Folgeneoplasien (ICDO-3-Topografie).....	67
Tabelle 14: Histologischer Subtyp der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Fall-Kontroll-Kohorte für Haut-Folgeneoplasien (ICDO-3-Morphologie) .....	68
Tabelle 15: Tumorlokalisation der Haut-Folgeneoplasien (ICDO-3-Topografie).....	69
Tabelle 16: Histologie der Haut-Folgeneoplasien (ICDO-3-Morphologie).....	69
Tabelle 17: Tumorlokalisation der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Fall-Kontroll-Kohorte für Brust-Folgeneoplasien (ICDO-3-Topografie).....	73
Tabelle 18: Histologischer Subtyp der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Fall-Kontroll-Kohorte für Brust-Folgeneoplasien (ICDO-3-Morphologie) .....	73
Tabelle 19: Histologie der Brust-Folgeneoplasien (ICDO-3-Morphologie).....	74
Tabelle 20: Übersicht der Ergebnisse der deskriptiven Auswertung der Subkohorten für Folgeneoplasie-Fälle gesamt, sowie getrennt für Folgeneoplasien der Schilddrüse, Haut und Brust.....	76
Tabelle 21: Mittlere Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am f10-Phantom .....	79
Tabelle 22: Mittlere, mediane, minimale und maximale Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am f10-Phantom.....	82
Tabelle 23: Mittlere Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am m10-Phantom .....	84

Tabelle 24: Mittlere, mediane, minimale und maximale Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am m10-Phantom.....	87
Tabelle 25: Mittlere Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am f15-Phantom .....	89
Tabelle 26: Mittlere, mediane, minimale und maximale Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am f15-Phantom.....	92
Tabelle 27: Mittlere Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am m15-Phantom .....	94
Tabelle 28: Mittlere, mediane, minimale und maximale Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am m15-Phantom.....	97
Tabelle 29: Durchschnitt der mittleren Organdosen aller Bestrahlungsszenarien der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation an den verschiedenen Phantomen.....	98
Tabelle 30: Gegenüberstellung der PTV-Namen und der dazugehörigen Bestrahlungsszenarien .....	101
Tabelle 31: Gegenüberstellung der Methoden der retrospektiven Dosimetrie im Vergleich mit Maraldo et al., 2015.....	136
Tabelle 32: Gegenüberstellung der Ergebnisse der retrospektiven Dosimetrie im Vergleich mit Maraldo et al., 2015.....	141
Tabelle 33: Variablen mit gegenseitiger Abhängigkeit .....	XIV
Tabelle 34: Mögliche Dummyeinträge für verschiedene Variablen .....	XV
Tabelle 35: Auflistung aller Risikoorganstrukturen, für die im Rahmen der retrospektiven Dosimetrie Organdosen erhoben wurden .....	XVII
Tabelle 36: Folgeneoplasien nach Hodgkin-Lymphom gesamt, sortiert nach ICCG-Group .....	XVIII
Tabelle 37: Folgeneoplasien männlicher Betroffener nach Hodgkin-Lymphom, sortiert nach ICCG-Group .....	XVIII
Tabelle 38: Folgeneoplasien weiblicher Betroffener nach Hodgkin-Lymphom, sortiert nach ICCG-Group .....	XIX
Tabelle 39: Alter bei Diagnose der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Gesamtkohorte, getrennt nach Geschlecht.....	XIX
Tabelle 40: Alter bei Diagnose der Folgeneoplasie nach Hodgkin-Lymphom in der Gesamtkohorte.....	XX

Tabelle 41: Alter bei Diagnose der Folgeneoplasie nach Hodgkin-Lymphom in der Gesamtkohorte, 5-Jahres-Altersgruppen, getrennt nach Geschlecht.....	XXI
Tabelle 42: TOS-Zuordnung Gesamtkohorte, getrennt nach Geschlecht.....	XXI
Tabelle 43: TOS-Zuordnung der Folgeneoplasie-Fälle, getrennt nach Geschlecht.....	XXII
Tabelle 44: TOS-Zuordnung der Fall-Kontroll-Kohorte für Schilddrüsen-Folgeneoplasien, getrennt nach Fällen und Kontrollen.....	XXII
Tabelle 45: TOS-Zuordnung der Fall-Kontroll-Kohorte für Haut-Folgeneoplasien, getrennt nach Fällen und Kontrollen.....	XXIII
Tabelle 46: TOS-Zuordnung der Fall-Kontroll-Kohorte für Brust-Folgeneoplasien, getrennt nach Fällen und Kontrollen.....	XXIII

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

In Deutschland erkrankten im Jahr 2017 820 Kinder im Alter von unter 15 Jahren an einem Hodgkin-Lymphom, was einem Anteil von etwa 5% aller Krebserkrankungen im Kindesalter entspricht (Kaatsch, Spix, Grabow, & Becker, 2018). Große Fortschritte in der Therapie des Hodgkin-Lymphoms haben in den vergangenen Jahrzehnten zu einem deutlich verbesserten Langzeitüberleben geführt. Während die Diagnose eines pädiatrischen Hodgkin-Lymphoms in den 1950er-Jahren noch für nahezu alle Betroffenen infaust war, überleben inzwischen 97% der Betroffenen mindestens 15 Jahre nach Diagnose (Jacobs, 2010; Kaatsch, Spix, Grabow, & Becker, 2017). Mit diesen Therapieerfolgen gehen jedoch auch unweigerlich vermehrt zu beobachtende Spätfolgen einher, die die Lebensqualität der Überlebenden beeinflussen können. Dabei stellen zweite maligne Neoplasien, im Folgenden Folgeneoplasien genannt, neben kardiovaskulären Erkrankungen – wie Koronarer Herzkrankheit, Kardiomyopathien und Hypertonie – bei Überlebenden einer Hodgkin-Lymphom-Erkrankung im Kindesalter die am häufigsten zu beobachtende Spätfolge und Todesursache dar (Ng, 2014).

Das Risiko an einer Folgeneoplasie zu erkranken ist abhängig von verschiedenen, sowohl therapieunabhängigen als auch therapieabhängigen, Risikofaktoren. Zu den therapieunabhängigen Risikofaktoren zählen unter anderem eine positive Familienanamnese (Sud, Thomsen, Sundquist, Houlston, & Hemminki, 2017) und genetische Prädisposition bezüglich Malignomen (Choi, Helenowski, & Hijiya, 2014) sowie Lifestyle-Faktoren, wie etwa der Raucherstatus (Blettner & Scholz-Kreisel, 2018; Sud et al., 2017). Bezüglich der therapieabhängigen Risikofaktoren ist eine potenziell krebserregende Wirkung sowohl für einige in der Vergangenheit zum Einsatz gekommenen Chemotherapeutika, etwa das besonders wirksame aber leukämogene Mechlorethamin (Schellong et al., 1997), als auch für die Exposition gegenüber potenziell karzinogener ionisierender Strahlung im Rahmen der Strahlentherapie bekannt (Kamran, Berrington De Gonzalez, Ng, Haas-Kogan, & Viswanathan, 2016).

Während meist chemotherapie-assoziierte systemische Folgeneoplasien bereits nach einer eher kurzen Latenz von wenigen Jahren vermehrt zu beobachten sind, treten meist strahlentherapie-assoziierte solide Folgeneoplasien vermehrt nach einer längeren Latenz von mehreren Jahren bis Jahrzehnten auf (Dörffel, Riepenhausen, Ludwig, & Schellong, 2010; Scholz-Kreisel et al., 2018). Oftmals handelt es sich bei den soliden Folgeneoplasien nach Hodgkin-Lymphom im Kindesalter um maligne Neoplasien der Schilddrüse, der Haut und der Brust (Dörffel, Riepenhausen, Lüders, Brämwig, & Schellong, 2015; Scholz-Kreisel et al., 2018).

Um die Langzeittoxizität der Therapie zu reduzieren, werden pädiatrische Hodgkin-Lymphom-Patienten<sup>1</sup> im deutschsprachigen Raum seit mehr als vierzig Jahren im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien behandelt. Dabei erfolgte im Laufe der Jahre die schrittweise Optimierung der Chemotherapie-Regime und Reduktion der Strahlentherapie-Intensität (Schellong et al., 1999).

Da jedoch auch Jahrzehnte nach Erstdiagnose und Ersttherapie der Hodgkin-Lymphom-Erkrankung das Risiko für das Auftreten einer Folgeneoplasie erhöht bleibt (Bhatia et al., 2003), bedarf es trotz tendenzieller Abnahme der Therapietoxizität einer Langzeitüberwachung der Betroffenen und fortlaufenden Untersuchung der Risikofaktoren. Im Rahmen der STATT-SCAR-Studie (Second Tumour after Tumour Therapy-Second Cancer after Radiotherapy), welche aktuell in Kooperation mit dem Krebsregister Rheinland-Pfalz und dem Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wird, werden Patienten mit einer Folgeneoplasie nach Krebserkrankung im Kindesalter mit Patienten ohne Folgeneoplasie in einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie verglichen (Krebsregister Rheinland-Pfalz, 2022; Scholz-Kreisel, 2018).

Eine Schwierigkeit der retrospektiven Risikoermittlung für Patienten, die in vergangenen Jahrzehnten strahlentherapeutisch behandelt wurden, liegt grundsätzlich in der Tatsache, dass in der Vergangenheit oftmals keine 3-D-Dosisermittlung für die Risikoorgane, die im Rahmen der Therapie des Malignoms ebenfalls strahlenexponiert waren, stattgefunden hat, oder dass diesbezügliche Daten für diese Patienten heute nicht mehr vorhanden oder zugänglich sind. Eine weitere Limitation der individuellen Risikoermittlung liegt darin, dass von diesen Patienten oftmals keine radiologische Bildgebung vorliegt, anhand derer man dreidimensionale Dosisrekonstruktionen durchführen kann, um im nächsten Schritt das strahlenassoziierte Risiko vergangener Therapien abzuschätzen. Zu diesem Zwecke können Computer-basierte humane Referenz-Phantome eingesetzt werden, wie die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Hybrid-Voxel-Phantome der University of Florida (Choonsik Lee et al., 2010).

Im Rahmen dieser Arbeit wird eine der STATT-SCAR-Studie entstammende Subkohorte von pädiatrischen Hodgkin-Lymphom-Patienten untersucht, die zwischen 1980 und 2014 in Deutschland im Alter von unter 15 Jahren erstdiagnostiziert wurden. Diese Fall-Kontroll-Kohorte besteht aus 127 Patienten mit Folgeneoplasie-Fall und jeweils nach Alter bei Ersterkrankung, Geschlecht und folgeneoplasie-freier Überlebenszeit passenden Kontrollen ohne eine Folgeneoplasie. Für die eingeschlossenen Patienten lagen zu Beginn der Untersuchung orientierende Therapiedaten vor, die dem VIVE-Projekt (französisch: Lebe!) zu

---

<sup>1</sup> Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Text das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer alle Geschlechter.

Langzeitfolgen von Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen entstammen (Grüneberg, Tallen, & Creutzig, 2013). Jedoch lagen keine genaueren Informationen dazu vor, welcher Organdosis die Risikoorgane der Patienten bei Therapie der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom jeweils exponiert waren.

### 1.2 Ziele und Fragestellungen

Um insbesondere Risikogruppen zu identifizieren und durch optimierte Screening-Strategien eine frühzeitige Diagnose und Behandlung von Folgeneoplasien zu ermöglichen, ist es von größter Relevanz, die Entstehung von Folgeneoplasien und die Rolle, die dabei den verschiedenen Therapie-Modalitäten zukommt, besser zu verstehen.

Eine Hauptaufgabe dieser Arbeit stellt daher die retrospektive Dosimetrie durch Rekonstruktion von strahlentherapeutischen Hodgkin-Lymphom-Therapieplänen nach Vorgaben der Therapieoptimierungsstudien dar, mit dem Ziel der Ermittlung phantombasiert geschätzter Risikoorgandosen zur Abschätzung des Folgeneoplasierisikos. Dabei sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Welchen Einfluss hat die Strahlentherapie bei pädiatrischen Hodgkin-Lymphomen bei Kindern, erkrankt im Alter von unter 15 Jahren in Deutschland zwischen 1980 und 2014, auf das Auftreten von Folgeneoplasien der Schilddrüse, der Haut und der weiblichen Brust?
2. Gibt es eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der phantombasiert geschätzten Risikoorgandosis<sup>2</sup> der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust und dem Risiko für das Auftreten einer Folgeneoplasie?
3. Welchen Einfluss hat das Alter bei Bestrahlung auf das Risiko für eine Mamma-Folgeneoplasie, insbesondere in Bezug auf das Einsetzen der Thelarche?

---

<sup>2</sup> Mit dem Begriff Organdosis ist hier, bezüglich der Ergebnisse dieser Arbeit, stets die Organ-Energiedosis in Gray (Gy) gemeint.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Hodgkin-Lymphom im Kindesalter

In Deutschland erkrankten im Jahr 2017 820 Kinder an einem Hodgkin-Lymphom (Kaatsch et al., 2018). Damit machen Hodgkin-Lymphome ca. 5% aller kindlichen Krebserkrankungen aus (Imbach, Kühne, & Arceci, 2014; Kaatsch et al., 2018). Beim Hodgkin-Lymphom handelt es sich um eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems, bei der histologisch typischerweise aus B-Lymphozyten hervorgehende Hodgkin-Sternberg-Reed-Zellen nachweisbar sind. Unterschieden wird das klassische Hodgkin-Lymphom mit seinen Unterklassen – lymphozytenreicher Typ, noduläre Sklerose, gemischtzelliger Typ und lymphozytenarmer Typ – vom nodulären Lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphom (NLPHL) (Imbach et al., 2014; International Agency for Research on Cancer, 2017; Leitlinienprogramm Onkologie, 2018b). Bei der Häufigkeitsverteilung lässt sich ein Zusammenhang zum Patientenalter feststellen: So sind kleine Kinder überwiegend vom lymphozytenreichen Typ betroffen und nur selten vom lymphozytenarmen, wohingegen bei adoleszenten Kindern vermehrt eine noduläre Sklerose oder der gemischtzellige Typ zu beobachten ist (Imbach et al., 2014).

Das klassische Hodgkin-Lymphom wird in 80% der Fälle zunächst durch eine schmerzlose Schwellung zervikaler Lymphknoten auffällig, wobei es bei 60-70% der Betroffenen zu einer mediastinalen und bei 1-3% zu einer Knochenmarks-, Knochen- und/oder Leber-Beteiligung kommt (Niemeyer & Eggert, 2018). Speziell beim nodulärsklerotischen Typ kommt es besonders bei adoleszenten Kindern zu mediastinaler Manifestation (Niemeyer & Eggert, 2018). Beim NLPHL hingegen zeigt sich nur selten eine mediastinale Beteiligung (Nogová et al., 2008). Die Ausbreitung des Malignoms erfolgt für gewöhnlich kontinuierlich von einem benachbarten Lymphknoten zum nächsten; Die Stadieneinteilung erfolgt nach Ann Arbor in vier Stadien und richtet sich nach Ausdehnung des Befalls verschiedener Lymphknotenregionen (Imbach et al., 2014).

Selten tritt die Erkrankung bei Kindern vor dem 5. Lebensjahr auf, zunehmend häufiger vor dem 11. Lebensjahr und besonders häufig während der Adoleszenz. Allgemein lassen sich bei Hodgkin-Lymphomen zwei Häufigkeitsgipfel beobachten: Je nach Quelle wird dieser einerseits zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr, andererseits ab dem 50. Lebensjahr (Imbach et al., 2014) oder zwischen 20 und 30 Jahren, sowie jenseits des 70. Lebensjahres beschrieben (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018b). Insgesamt sind Jungen ca. 1,5-fach häufiger betroffen als Mädchen (Kaatsch et al., 2018). Dieser Unterschied lässt sich besonders bei den unter 10-Jährigen feststellen, wohingegen während der Adoleszenz Jungen und Mädchen nahezu gleichermaßen betroffen sind. Von einer Million unter 15-Jährigen erkrankten in Deutschland pro Jahr rund sieben neu an einem Hodgkin-Lymphom (Kaatsch et al., 2018).

Dank gut etablierter Behandlungsmethoden überleben inzwischen 99% aller pädiatrischen Patienten die ersten 5 Jahre nach der Erkrankung. Auch das Langzeitüberleben ist mit 97% nach 15 Jahren exzellent (Kaatsch et al., 2017).

## 2.2 Ätiologie und Risikofaktoren des Hodgkin-Lymphoms

Die Risikofaktoren für das Auftreten einer Hodgkin-Lymphom-Erkrankung sind zahlreich und bisher nicht vollständig geklärt. Im Folgenden werden einige der bereits untersuchten Risikofaktoren aufgeführt.

Zunächst ist ein **familiär gehäuftes Auftreten** zu beobachten, sowie eine Häufung von Erkrankungen bei Kindern und jungen Erwachsenen mit höherem sozioökonomischem Hintergrund (Cartwright & Watkins, 2004; Imbach et al., 2014).

**Infektionen** mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) und dem Epstein-Barr-Virus (EBV) werden ebenfalls mit einem erhöhten Risiko assoziiert (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2017; Swerdlow, 2003; UNSCEAR, 2006). So scheinen besonders der gemischtzellige Typ und der lymphozytenarme Typ des Hodgkin-Lymphoms mit EBV-Infektionen in Zusammenhang zu stehen (Swerdlow, 2003). Das für HIV-Patienten – besonders für an AIDS Erkrankte – erhöhte Hodgkin-Lymphom-Risiko ist ein Hinweis auf eine entscheidende Rolle der **Immunsuppression bzw. Immundefizienz** als Risikofaktor (Swerdlow, 2003). Ebenso ist ein häufigeres Auftreten im Rahmen immunologischer und rheumatischer Erkrankungen, wie zum Beispiel Lupus erythematoses, zu beobachten (Imbach et al., 2014).

Als weiterer Risikofaktor kommen **allogene Knochenmarkstransplantationen** in Betracht. Rowlings et al. berichten in einer Arbeit von 1999 über ein signifikant erhöhtes Hodgkin-Lymphom-Risiko nach Knochenmarkstransplantation, besonders in den Jahren vor 1985. Sie sehen die Ursache für das erhöhte Risiko nicht in der Ganzkörperbestrahlung, die ein Großteil der Patienten im Rahmen der Konditionierung vor Transplantation erhält, sondern vermuten sie vielmehr in einer transplantationsbedingt gestörten Immunfunktion (Rowlings et al., 1999). Im Kontrast dazu wird, in Bezug auf das Entstehen von soliden Folgoneoplasien, die Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Stammzelltransplantation durchaus als Risikofaktor diskutiert (Rizzo et al., 2008).

Inwieweit der **Lebensstil und Umweltfaktoren** das Risiko, an Hodgkin zu erkranken, beeinflussen ist bislang weitgehend unklar, wobei eine risikosteigernde Wirkung von langanhaltendem Zigarettenkonsum diskutiert wird (Cartwright & Watkins, 2004; Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2017). In einer Arbeit von McCunney aus dem Jahre 1999 wird außerdem ein beruflich

bedingt erhöhtes Risiko durch Berufstätigkeit in der Holzverarbeitenden Industrie diskutiert, wobei auch diesbezüglich die Datenlage nicht eindeutig ist (McCunney, 1999).

Obgleich **ionisierende Strahlung** ein intensiv erforschtes Karzinogen ist und für viele Tumorentitäten – zum Beispiel für Schilddrüsen- (Veiga et al., 2016) und Mamma-Karzinome (Douple et al., 2014) – ein klarer positiver Zusammenhang zwischen Exposition und Erkrankungsrisiko besteht, gibt es bezüglich des Einflusses ionisierender Strahlung auf die Entstehung einer Hodgkin-Lymphom-Erkrankung bisher keinen gemeinhin gültigen Konsens. Richardson et al. beschreiben in einer Arbeit von 2009 eine positive Assoziation zwischen der Dosis ionisierender Strahlung und der Lymphom-Mortalität bei Überlebenden der Atombombenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki (Life Span Study Japan, LSS), sowie bei Arbeitern, die an der Produktion von Atombomben beteiligt waren (Savannah-River-Site, SRS). Diese positive Dosis-Wirkungs-Beziehung war vorwiegend mehr als 35 Jahre nach Strahlenexposition zu beobachten (Richardson et al., 2009). Richardson et al. berichten dabei von 11 Hodgkin-Lymphom bedingten Todesfällen (6/90 bei Atombomben-Überlebenden, 5/56 bei SRS-Arbeitern) unter insgesamt 146 Lymphomtodesfällen (Non-Hodgkin-Fälle überwiegen), verweisen jedoch gleichzeitig auf Publikationen anderer Autoren, die keine eindeutige positive Assoziation zwischen einer Strahlenexposition und dem Hodgkin-Lymphom-Risiko beschreiben, beispielsweise die Arbeit von Ron aus dem Jahre 1998 (Ron, 1998). Richardson et al. sehen einen möglichen Grund für die mangelnde Konsistenz bei der Assoziation zwischen Strahlenexposition und Lymphomrisiko bzw. Lymphommortalität darin, dass der Kausalzusammenhang etwa durch Bias, unzureichende Follow-Up-Dauer oder andere Faktoren verdeckt sein könnte (Richardson et al., 2009).

Berrington De Gonzalez et al. beschreiben in einer Arbeit von 2017, keinen Zusammenhang zwischen der Strahlendosis diagnostischer Strahlenexposition durch Computertomographie-Untersuchungen (CT) im Kindesalter und einem erhöhten Hodgkin-Lymphom-Risiko feststellen zu können und sehen ihre Ergebnisse als kohärent zu den meisten vorherigen Studien zum Thema an. Eine mögliche Ursache für diskrepante Ergebnisse sehen sie in Unterschieden bezüglich der analytischen Vorgehensweisen der verschiedenen Studien (Berrington De Gonzalez et al., 2017).

Auch dem Bericht des Wissenschaftlichen Ausschusses der Vereinten Nationen zur Untersuchung der Auswirkungen der atomaren Strahlung (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR) von 2006 ist zu entnehmen, dass es keine klaren Anzeichen auf ein erhöhtes Hodgkin-Lymphom-Risiko durch Strahlenexposition gebe, wobei die Datenlage dürftig sei und es weiterer Dosis-Wirkungs-Untersuchungen bedürfe (UNSCEAR, 2006). Auch im Bericht von 2013 heißt es weiterhin, dass sich für einige Krebsarten, beispielsweise für das Hodgkin-Lymphom, nur eine sehr schwache oder keine

Beziehung zwischen Strahlenexposition und Erkrankungsrisiko nachweisen lasse (UNSCEAR, 2014).

Für einen Großteil der an einem Hodgkin-Lymphom erkrankten Patienten ist es durch die Vielzahl möglicher Einflussfaktoren nicht möglich, einzelne Faktoren auszumachen, die ursächlich für ihre Erkrankung sind. Die Zusammenhänge und kausale Wirkung verschiedener Faktoren gilt es hinsichtlich der Heterogenität der bisherigen Ergebnisse weiter zu erforschen (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2017).

### 2.3 Therapie und Therapierisiken

#### 2.3.1 Weiterentwicklung der Therapie

Insbesondere die Fortschritte in der Therapie haben in den vergangenen Jahrzehnten zu einem deutlich verbesserten Langzeitüberleben unter Hodgkin-Lymphom-Patienten beigetragen. Für ein besseres Verständnis werden im Folgenden die historischen Meilensteine in der Entwicklung der Strahlen- und Chemotherapie sowie die Weiterentwicklung der Hodgkin-Lymphom-Therapieschemata vorgestellt.

Erste Versuche das Hodgkin-Lymphom strahlentherapeutisch zu behandeln, gab es bereits wenige Jahre nach Entdeckung der Röntgenstrahlen 1895, Anfang des 20. Jahrhunderts. Mit Einführung der ersten Telecobalt-Geräte ab 1948 war es erstmals möglich das Hodgkin-Lymphom, welches zuvor als unheilbare Erkrankung gegolten hatte, mittels Großfeld-External-Beam-Bestrahlung kurativ zu behandeln: Im Gegensatz zu den zuvor in der Teletherapie gängigen Röntgenröhren (50-200 kV) ermöglichten die Cobalt-60-Strahler auch die Bestrahlung tiefer unter der Körperoberfläche liegender Tumoren, etwa im Thorax, mit Dosen von 45 bis 60 Gy (Thariat, Hannoun-Levi, Sun Myint, Vuong, & Gérard, 2013).

Die Einführung des Linearbeschleunigers ab 1953 stellte einen weiteren Meilenstein in der Therapieentwicklung dar: Etwa zeitgleich wurden die ersten beiden medizinisch genutzten Linearbeschleuniger entwickelt und in Betrieb genommen, zunächst in Großbritannien, gebaut von der Firma Metropolitan-Vickers in London, und kurz darauf an der US-amerikanischen Stanford Universität durch die renommierten Wissenschaftler Henry Kaplan und Edward Ginzton (Jacobs, 2010; Thariat et al., 2013). Mit den neuen Geräten waren Bestrahlungen mit Energien von 6-20 MV möglich, sodass Dosen von 60 bis 70 Gy im Zielvolumen tiefliegender Tumore erreicht werden konnten (Thariat et al., 2013). Für oberflächlich lokalisierte Tumore bestand damit nun außerdem die Möglichkeit der Bestrahlung mit Elektronen.

Einen ebenso großen Durchbruch in der Therapie stellte die Einführung des Alkylans Mechlorethamin als Zytostatikum in den 1950er-Jahren dar, nachdem bereits in den 1940er-Jahren von Forschern der Yale University festgestellt wurde, dass die hodgkin-typischen

Reed-Sternberg-Zellen sowohl strahlen- als auch chemo-sensitiv sind (Canellos, Rosenberg, Friedberg, Lister, & DeVita, 2014; Witkowska, Majchrzak, & Smolewski, 2015). Im Folgenden etablierte sich eine kombinierte Therapie bestehend aus Chemotherapie und anschließender Radiatio.

Seit 1978 werden nahezu alle pädiatrischen Hodgkin-Lymphom-Patienten in Deutschland im Rahmen aufeinander folgender klinischer Therapieoptimierungsstudien (TOS) behandelt. Bis 1995 erfolgten diese Studien im Rahmen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter (DAL) mit Studienzentrum in Münster (DAL-HD-78 bis DAL-HD-90, HD: Hodgkin's Disease), ab 1995 erfolgten sie im Rahmen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) mit Studienzentrum in Berlin (GPOH-HD-95 bis GPOH-HD-2002) (Calaminus et al., 2014). Seit 2007 erfolgt die Behandlung im Rahmen der internationalen europäischen EuroNet-PHL-TOS (PHL: Pädiatrisches Hodgkin-Lymphom) (Mauz-Körholz et al., 2010). Ziel der Therapieoptimierungsstudien ist es, die Therapie fortlaufend weiterzuentwickeln, um möglichst hohe Heilungsraten bei möglichst geringer (Spät-)Toxizität zu gewährleisten (Dörffel et al., 2010). So wurde die zunächst übliche Kombinationschemotherapie MOPP (Mechlorethamin, Oncovin (=Vincristin), Prednison, Procarbazin) abgelöst durch OPPA bzw. COPP (leukämogenes Mechlorethamin ersetzt durch Adriamycin bzw. Cyclophosphamid), später vorübergehend COMP (mit Methotrexat), und diese wiederum durch OEPA bzw. COPDAC (zu Azoospermie führendes Procarbazin ersetzt durch Etoposid bzw. Dacarbazin) (Mauz-Körholz et al., 2010).

Von den anfangs obligaten operativen Eingriffen, wie der explorativen Laparotomie und Splenektomie, wurde zunehmend Abstand genommen, seit 1990 in den pädiatrischen TOS vollständig auf Splenektomien verzichtet, um das Risiko post-operativer Komplikationen und fulminanter Infektionen nach Splenektomie zu vermeiden (Dörffel et al., 2010). Der Verzicht auf abdominell-chirurgische Stagingmethoden wurde mitunter ermöglicht durch Weiterentwicklung der computertomographischen onkologischen Bildgebung (Canellos et al., 2014).

Bezüglich der Strahlentherapie lässt sich im Laufe der Jahre eine Reduktion der Strahlendosis und Felddausdehnung beobachten (Dörffel et al., 2010), sowie eine ständige Optimierung sowohl der Bestrahlungsplanung als auch der Präzision der Strahlenapplikation und Feldeingrenzung. Im Laufe der Jahrzehnte wurde ab den 1970er-Jahren die Bestrahlungsplanung zunächst akkurater durch die Möglichkeit der 2-D-Simulation und in den 1980er-Jahren durch die Etablierung der CT-basierten Bestrahlungsplanung. In den 1990er-Jahren ermöglichte die neuerdings computergestützte Bestrahlungsplanung mit neuen Therapieplanungs-Systemen (TPS) eine noch präzisere, 3-D-konformale Bestrahlung mithilfe

von TPS-gesteuerten, beweglichen Multileaf-Kollimatoren (Multi Leaf Collimator, MLC) (Thariat et al., 2013). Von der zunächst üblichen Extended-Field-Bestrahlung, die die benachbarten Lymphknotenregionen miteinschloss, wurde nach und nach, basierend auf den Ergebnissen der jeweiligen Therapieoptimierungsstudien, reduziert auf eine Involved-Field-Bestrahlung ausschließlich betroffener Regionen.

Seit Mitte der 1990er-Jahre wird im Rahmen der pädiatrischen Therapieoptimierungsstudien angestrebt, nach Möglichkeit vollständig auf eine Strahlentherapie zu verzichten, sofern durch stattgefundenene Chemotherapie eine Komplettremission erreicht werden konnte. Bewährt hat sich dieses Vorgehen in der Studie GPOH-HD 95 für Patienten in Ann-Arbor Stadium I A/B, II A (Therapiegruppe 1), wohingegen es bei Patienten der Therapiegruppe 2 (Ann-Arbor Stadium IIB und IIIA) und 3 (Ann-Arbor-Stadium IIIB, IVA/B) zu einem Anstieg der Rezidivrate geführt hat, weshalb diese in der GPOH-HD 2002 Pilotstudie auch mit Komplettremission nach Chemotherapie wieder eine Bestrahlung mit 20 Gy erhalten haben (Mauz-Körholz et al., 2010).

Neuere Entwicklungen in der Strahlentherapie, wie die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), Volumetric Arc Therapy (VMAT) und Deep Inspiration Breath Hold Technik (DIBH), dienen dem Ziel, eine noch akkuratere Bestrahlung bei gleichzeitig besserer Schonung der Risikoorgane zu gewährleisten (Witkowska et al., 2015). Die 3-D-konformale Bestrahlung als Standard der Strahlentherapie konnten sie bislang jedoch nicht ablösen, unter anderem aufgrund mangelnder Daten zur Langzeittoxizität (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018a).

Ebenso könnten in Zukunft noch fortgeschrittenere Techniken, wie die Tomotherapie oder die Protonenbestrahlung, für die Hodgkin-Lymphom-Therapie an Bedeutung gewinnen (Lautenschlaeger et al., 2019; Toltz et al., 2015; Tseng et al., 2017). Bislang liegt für deren standardmäßigen Einsatz jedoch ebenfalls noch nicht ausreichend Evidenz vor (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018a), sodass dieser zunächst in weiteren Studien untersucht und erprobt werden muss.

Abbildung 1 zeigt eine Aufführung der historischen Meilensteine in der Entwicklung der Strahlen- und Chemotherapie, welche die Therapiemöglichkeiten des Hodgkin-Lymphoms entscheidend beeinflusst haben.

<b>1895</b>	Röntgen entdeckt Röntgen-Strahlung
<b>1896</b>	Becquerel entdeckt natürliche Radioaktivität
<b>1898</b>	Curie isoliert Radium
<b>1900-1940</b>	Kilovolt-Ära (50-200 kV)
<b>1906</b>	Bergonié und Tribondeau zeigen unterschiedliche intrinsische Strahlensensitivität verschiedener Zellen und Gewebe
<b>1913</b>	Coolidge entwickelt spezielle Röntgenröhre für Strahlentherapie
<b>1920er</b>	Brachytherapie mit Radium-Nadeln wird etabliert für leicht zugängliche Tumoren, wie Haut-, Mundhöhlen- und Uterus-Tumoren
<b>1928</b>	International Commission on Radiological Protection (ICRP) wird gegründet, Geiger-Müller-Zählrohr wird erfunden
<b>1932</b>	Messung der Strahlendosis mittels Ionisationskammer möglich, erste akkurate Dosis-Einheit „Röntgen“
<b>1934</b>	Coutard schlägt Fraktionierung von 200 Röntgen, 5x pro Woche vor; später 2 Gy, 5x pro Woche, Entdeckung künstlicher Radioaktivität (z.B. Co60-Quellen)
<b>1946-1996</b>	Megavolt-Ära
<b>1948</b>	erstes Telecobalt-Gerät in Hamilton, Kanada → ermöglicht Bestrahlung tiefer sitzender Tumore mit Dosen von 45-60 Gy → erste Heilung von Hodgkin-Lymphom durch Großfeld-External-Beam-Radiatio
<b>1948</b>	erster Megavolt-Linear-Beschleuniger entwickelt
<b>1953</b>	erster medizinisch genutzter Linearbeschleuniger in London aufgebaut, kurz darauf medizinisch genutzter Linearbeschleuniger durch Kaplan und Ginzton an der Stanford Universität etabliert (6-20 MV, 60-70 Gy im Zielvolumen tiefliegender Tumoren, außerdem Elektronen-Bestrahlung oberflächlicher Tumoren)
<b>1964</b>	Einführung des MOPP-Chemotherapie-Regimes
<b>1970er</b>	2-D-Simulation ermöglicht akkuratere Bestrahlung, verbesserte Dosimetrie durch neue Detektoren, Einheit rad durch Gy ersetzt
<b>1975</b>	Einführung des ABVD-Chemotherapie-Regimes
<b>1980er</b>	CT wird etabliert
<b>1990er</b>	computergestützte Bestrahlungsplanung ermöglicht 3-D-konformale Bestrahlung mithilfe von Multileaf-Kollimatoren, neue Therapieplanungs-Systeme, Beam-Eye-Views, Dosis-Volumen-Histogramme helfen bei der Berücksichtigung von Toleranzdosen
<b>1996</b>	IMRT (intensity modulated radiotherapy), inverse Dosisplanung
<b>2000er</b>	Protonen- und Schwerionen-Therapie (Kohlenstoff-Ionen), 4-D-Bestrahlung berücksichtigt Bewegungen und Atemverschieblichkeit, Tomotherapie

Abbildung 1: Modifiziert nach Jacobs, Thariat et al. und Witkowska: Meilensteine in der Entwicklung der Strahlen- und Chemotherapie des Hodgkin-Lymphoms (Jacobs, 2010; Thariat et al., 2013; Witkowska et al., 2015)

### 2.3.2 Strahlenbiologie

Um den therapeutischen Einsatz und die Spätfolgen von Exposition gegenüber ionisierender Strahlung zu verstehen, ist es notwendig einige grundlegende Kenntnisse bezüglich der strahlenbiologischen Wirkung zu haben. Bei den klinisch relevanten biologischen Strahleneffekten unterscheidet man die durch ionisierende Strahlung verursachte direkte und indirekte Schädigung der DNA.

Bei der direkten Strahlenwirkung kommt es zu einer Wechselwirkung zwischen der einfallenden Strahlung und der DNA, was durch Ionisationen und Anregungen verursachte Einzel- oder Doppelstrangbrüche der DNA zur Folge hat und somit zu einer Beeinträchtigung der Zellfunktion und Zellproliferation führt (Balagamwala, Stockham, Macklis, & Singh, 2013; Wannemacher, Wenz, & Debus, 2013). Dadurch kommt es letztlich, bei mangelnder oder fehlerhafter Reparatur, zu zellulärer Seneszenz, Zelltod, mitotischer Katastrophe oder Replikationsunfähigkeit der betroffenen Zelle (Balagamwala et al., 2013; Baskar, Lee, Yeo, & Yeoh, 2012). Zu einer solchen direkten Schädigung kommt es vor allem im Rahmen von Exposition gegenüber dicht ionisierenden Korpuskularstrahlern, wie  $\alpha$ - oder Protonenstrahlung (Balagamwala et al., 2013).

Photonenstrahlung hingegen führt im Gewebe vorwiegend zu indirekter Schädigung der Zell-DNA. Da 80% einer Zelle aus Wasser bestehen, ist es wahrscheinlich, dass es zu einer Wechselwirkung der Strahlung mit Wassermolekülen kommt (Baskar, Dai, Wenlong, Yeo, & Yeoh, 2014). Dabei kommt es zur Radiolyse des Wassers und damit zur Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies, also Sauerstoffradikale, die wiederum DNA-Schäden wie Basenschäden und Strangbrüche verursachen (Balagamwala et al., 2013; Noda, 2018; Wannemacher et al., 2013).

Eine mangelnde oder fehlerhafte Reparatur, beispielsweise während des nicht-homologen End-Joinings oder der homologen Rekombination, von direkt oder indirekt strahleninduzierten DNA-Doppelstrangbrüchen und daraus resultierende Chromosomenaberrationen gelten als letalste und damit wichtigste Ursache der biologischen Strahlenwirkung (Baskar et al., 2014; Noda, 2018; Wannemacher et al., 2013).

Diese Effekte macht man sich einerseits in der Strahlentherapie zunutze, um den Zelltod von Tumorzellen zu induzieren. Andererseits sind sie jedoch ebenfalls für strahlenassoziierte Nebenwirkungen der Therapie und Spätfolgen, wie die Entwicklung von Folgeerkrankungen, verantwortlich. Ziel der Therapie ist es zwar durch den Einsatz von ionisierender Strahlung die Tumorzellen abzutöten, jedoch wird dabei unweigerlich auch gesundes Gewebe mitbestrahlt. Bei ionisierender Strahlung handelt es sich bekanntermaßen um ein komplettes Karzinogen, sie fördert demnach sowohl die Initiation als auch die Promotion von Tumorentwicklung, wenn es durch Strahlenexposition zu onkogenen Mutationen kommt, die nicht adäquat repariert

werden (Barcellos-Hoff, 2013). Die Möglichkeit, basierend auf der Messung irreparabler DNA-Doppelstrangbrüche in Zellen unterschiedlicher Gewebe retrospektiv auf zurückliegende Strahlenexposition zu schließen, die sogenannte Biodosimetrie, ist Gegenstand aktueller Forschung (Noda, 2018). Im Zusammenhang mit strahlenassoziierten Therapiefolgen werden für einige Tumorentitäten, beispielsweise für Schilddrüsen-Karzinome, ein Plateau in der Dosis-Wirkungs-Beziehung ab einer bestimmten Dosis sowie ein Rückgang des Folgeneoplasierisikos mit steigender Bestrahlungsdosis diskutiert; Erklärbar wäre dies durch ein Ausgleichen (Outlevelling) von mutagener durch letale Strahlenwirkung (Sigurdson et al., 2005; Turcotte et al., 2018; Veiga et al., 2016). Die strahlenassoziierten Therapiefolgen werden in den folgenden Kapiteln näher beschrieben.

Die biologische Wirksamkeit von ionisierender Strahlung im Rahmen der Therapie ist jeweils abhängig vom Linearen Energietransfer (LET), der Gesamtdosis, der Fraktionierung und der Strahlenempfindlichkeit des bestrahlten Gewebes (Baskar et al., 2014, 2012). Darüber hinaus wird der Therapieerfolg auch davon beeinflusst, dass Tumorzellen verschiedene Mechanismen entwickeln können, um dem Strahlenschaden zu entgehen, wie etwa die Fähigkeit zur Entwicklung einer Strahlenresistenz und die Fähigkeit zur Repopulation unter dem Einfluss der Therapie (Baskar et al., 2014).

Lange Zeit wurde davon ausgegangen, dass nur direkt durchstrahltes Gewebe – entweder direkt im Strahlengang liegendes oder durch Streustrahlung getroffenes – Reaktionen auf die Bestrahlung zeigen kann. In den letzten Jahren jedoch wurde der Begriff des strahleninduzierten Bystander-Effekts (englisch: Radiation-induced Bystander Effect, abgekürzt RIBE) geprägt, der beschreibt, dass nicht nur direkt strahlenexponierte Zellen, sondern auch nicht-bestrahlte Zellen durch die Bestrahlung geschädigt werden können: Es wird davon ausgegangen, dass diese Reaktionen über interzelluläre Gap Junctions und Signal-Kaskaden – etwa Zytokin-vermittelt – hervorgerufen werden können; die genauen Mechanismen und Auswirkungen dieses Effekts sind jedoch bisher nicht endgültig geklärt (Baskar et al., 2014; Shemetun & Pilinska, 2019).

### 2.3.3 Therapierisiken

Fortschritte in der Therapie und damit eine zunehmend verlängerte Überlebenszeit gehen unweigerlich auch mit vermehrten therapieinduzierten Risiken und Spätfolgen einher. Sekundäre maligne Neoplasien und kardiale Erkrankungen, welche besonders mit stattgefundener Radiotherapie assoziiert sind, stellen dabei die führenden Todesursachen bei Langzeitüberlebenden nach Hodgkin-Lymphom dar (Ng, 2014). Auf die besondere Relevanz der Folgeneoplasien als Spätfolge nach Hodgkin-Lymphom-Therapie wird in den folgenden Kapiteln gesondert eingegangen.

Zu den nach Hodgkin-Therapie im Kindesalter vermehrt auftretenden kardialen Erkrankungen zählen etwa die Koronare Herzkrankheit mit resultierenden Myokardinfarkten, außerdem Herzklappenanomalien, Kardiomyopathien und Erregungsleitungsstörungen (Ng 2014). Diese sind in der pädiatrischen Hodgkin-Behandlung meist auf eine Mediastinal-Bestrahlung zurückzuführen und nur in Ausnahmefällen, bei Salvage-Therapie, auf kardiotoxische Zytostatika (Dörffel et al., 2010; Ng, 2014). Ähnlich verhält es sich mit Lungenfunktionsstörungen, etwa durch Lungenfibrose, welche jedoch deutlich seltener und nur im Rahmen einer Salvage-Therapie nach Lungenbestrahlung oder Einsatz pulmotoxischer Zytostatika (besonders Bleomycin, Busulfan, Nitroseharnstoffderivate) als Therapiespätfolge zu beobachten sind (Dörffel et al., 2010).

Bereits erwähnt wurde das erhöhte Infektionsrisiko nach therapiebedingter Splenektomie oder funktioneller Asplenie nach Bestrahlung, weswegen seit 1990 in den pädiatrischen Therapieoptimierungsstudien auf Splenektomien verzichtet wird.

Außerdem ist nach Bestrahlung im Kindesalter, insbesondere nach hochdosierter Mantelfeldbestrahlung (Dörffel et al., 2010), ein erhöhtes Schlaganfallrisiko zu verzeichnen, wie unter anderem aus der Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) 2005 hervorgegangen ist (Bowers et al., 2005).

Des Weiteren kann es in Folge pädiatrischer Hodgkin-Lymphome zu endokrinologischen Erkrankungen kommen. Schilddrüsenerkrankungen, am häufigsten Hypothyreosen, jedoch auch Hyperthyreosen, Schilddrüsen-Karzinome und Knoten, treten in erster Linie vermehrt nach Halsbestrahlung auf (Dörffel et al., 2010; Ng, 2014). Benigne Schilddrüsenfunktionsstörungen treten gehäuft bereits im ersten Jahr nach Bestrahlung und in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis auf, weshalb schon frühzeitig, insbesondere nach Halsbestrahlung regelmäßige Follow-Up-Untersuchungen etabliert werden sollten (Demirkaya, Sevinir, Sağlam, Özkan, & Akaci, 2011). Eine signifikante lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung benigner Schilddrüsenerkrankungen wurde nicht nur bei therapeutischer Bestrahlung, sondern bereits im Rahmen der Lifespan-Study an Überlebenden der Atombombenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki beobachtet (Douple et al., 2014).

Zu den möglichen endokrinologischen Folgeerkrankungen zählen außerdem auch Störungen des Geschlechtshormonhaushalts. Wie bereits erwähnt, hatte eine Procarbazin-enthaltende Chemotherapie bei männlichen Patienten nicht selten eine Azoospermie und bleibende Sterilität zur Folge, weshalb dieses Chemotherapeutikum ab 1985 in den pädiatrischen Therapieoptimierungsstudien durch andere Zytostatika ersetzt wurde (Dörffel et al., 2010). Für im Kindesalter therapierte Mädchen kann das Risiko einer Sterilität erhöht sein, wenn die Ovarien bei einer Lymphknotenbestrahlung im kleinen Becken mitbestrahlt wurden (Dörffel et al., 2010). Bei weiblichen Betroffenen kann es grundsätzlich chemotherapie-induziert zu

prämaternen Menopausen kommen, bisher ist jedoch in den deutschen TOS noch nicht hinreichend geklärt, ob dies bereits für im Kindesalter therapierte Mädchen gültig ist. Swerdlow et al. berichten jedoch in ihrer Kohorte von 7 Mädchen, die bei Hodgkin-Lymphom-Therapie zwischen 11 und 15 Jahre alt waren, bei denen die Menarche vollständig ausgeblieben ist, was bezüglich der Konsequenzen für die Reproduktionsfähigkeit mit einer prämaternen Menopause vergleichbar ist (Swerdlow et al., 2014). Die resultierende mangelnde Sexualhormon-Sekretion kann außerdem in einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Osteoporose münden (Swerdlow et al., 2014).

Weitere Spätfolgen von therapeutischer Strahlenexposition in jungem Alter können Wachstumsstörungen von Knochen, Weichteilen und Organen sein, welche allerdings im Rahmen moderner Therapiekonzepte mit verringerter Strahlendosis immer seltener werden (Dörffel et al., 2010). Ein Beispiel für solche muskuloskelettalen Atrophien als Therapiefolge ist die zervikoskopuläre Muskelatrophie und -schwäche, die noch Jahrzehnte nach Mantelfeld-Bestrahlung auftreten kann (Ng, 2014).

Eine weitere, oftmals unterschätzte, Spätfolge der pädiatrischen Hodgkin-Lymphom-Therapie ist eine mögliche nachhaltige Reduktion der Lebensqualität, insbesondere durch emotionale Belastung und eingeschränkte soziale Funktionsfähigkeit, sowie durch vermehrte Müdigkeit und Fatigue – besonders ausgeprägt bei jungen Frauen im Alter von 21-25 Jahren, unabhängig von Alter bei Therapie und Zeit seit Therapie (Calaminus et al., 2014).

## 2.4 Folgeneoplasien nach Hodgkin-Lymphom im Kindesalter

### 2.4.1 Definition und Inzidenz

Das Auftreten einer Folgeneoplasie stellt eine der relevantesten Spätfolgen nach erster Malignomkrankung im Kindesalter dar. Eine Folgeneoplasie ist definiert als eine sich von der ersten Krebserkrankung eines Patienten in Topologie oder Morphologie unterscheidende zweite primäre Neoplasie; Metastasen, Rezidive und Transformationen gelten dementsprechend nicht als Folgeneoplasien (Scholz-Kreisel et al., 2018; WHO, 2013). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass der Begriff „Folgeneoplasie“ lediglich eine im zeitlichen Verlauf auftretende zweite primäre Neoplasie beschreibt und dass damit nicht zwangsläufig ein kausaler Zusammenhang impliziert ist.

Im Rahmen der US-amerikanischen Childhood Cancer Survivor Study zeigte sich unter 14.359 Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter ein höheres Folgeneoplasierisiko bei Hodgkin-Lymphom-Überlebenden als nach allen anderen Erstneoplasien (SIR 8,7, 95% CI, 7,7-9,8 und EAR 6,9, 95% CI, 6,0-7,9) (Friedman et al., 2010). Die deutsche Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) berichtet eine kumulative Inzidenz für Folgeneoplasien nach pädiatrischem Hodgkin-Lymphom von

insgesamt 19% nach 30 Jahren, wobei Folgeneoplasien der Schilddrüse und der Brust mit am häufigsten zu beobachten sind (Dörffel et al., 2015). Das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) berichtet im Jahresreport 2017, dass 15,9% der Kinder, die zunächst an einem Hodgkin-Lymphom erkrankt waren, binnen 30 Jahren an einer Folgeneoplasie erkrankten (Kaatsch et al., 2018).

Folgeneoplasien treten per definitionem erst nach einer gewissen Latenz zur Erstneoplasie auf, wobei sich je nach Folgeneoplasie-Entität Unterschiede in der üblichen Latenz zeigen: In den ersten 15 Jahren nach pädiatrischem Hodgkin-Lymphom werden in überwiegenderem Maße, häufig chemotherapie-induzierte, systemische Folgeneoplasien wie sekundäre Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphome beobachtet (Dörffel et al., 2010; Scholz-Kreisel et al., 2018). Solide Tumoren treten hingegen überwiegend nach Strahlentherapie auf, mit einer längeren Latenzzeit gehäuft ab ca. 10-15 Jahre nach Erkrankung (Dörffel et al., 2010).

### 2.4.2 Risikofaktoren für Folgeneoplasien

Die Risikofaktoren für die Entstehung einer zweiten malignen Neoplasie nach einer Hodgkin-Lymphom-Erkrankung sind vielfältig und es werden sowohl therapieassoziierte als auch therapieunabhängige Faktoren angenommen.

#### 2.4.2.1 Therapieunabhängige Risikofaktoren

Als nicht-therapieassoziiertes Einflussfaktor auf das Folgeneoplasierisiko kommt unter anderem eine **positive Familienanamnese** bezüglich Malignomen in Betracht. So ist laut Sud et al. das Folgeneoplasierisiko für Hodgkin-Lymphom-Patienten insgesamt 1,3-fach erhöht, wenn sie mindestens einen an Krebs erkrankten Verwandten ersten Grades haben (SIR 2,83, 95% CI, 2,58-3,10), im Vergleich zu Hodgkin-Lymphom-Patienten ohne an Krebs erkrankte enge Verwandte (SIR 2,16, 95% CI, 2,4-2,97), das Risiko speziell für Brustkrebs als Folgeneoplasie gar 1,8-fach. Diese Assoziation korreliert außerdem mit der Anzahl der an Krebs erkrankten Verwandten ersten Grades (Sud et al., 2017). Grundsätzlich scheint **genetische Prädisposition**, beispielsweise in Form von TP53-Mutationen, mit einem erhöhten Risiko für eine zweite maligne Erkrankung nach Erstneoplasie assoziiert zu sein (Choi et al., 2014). Allgemein können typische Risikofaktoren für eine Krebserkrankung das Folgeneoplasierisiko weiter steigern, so zum Beispiel das **Rauchen** (Blettner & Scholz-Kreisel, 2018; Sud et al., 2017).

#### 2.4.2.2 Therapieabhängige Risikofaktoren

Zahlreiche Studien der letzten Jahrzehnte haben zudem belegt, dass das Folgeneoplasierisiko in besonderem Maße mit der tumorspezifischen Therapie des Erstmalignoms zusammenhängt. Mögliche Einflussfaktoren sind dabei das Alter bei Diagnose beziehungsweise Therapie, die Lokalisation und Dosis der Bestrahlung und die Art und Dosis der Chemotherapie (Sud et al., 2017).

Im Rahmen der Hodgkin-Lymphom-Therapie sind in der Vergangenheit verschiedene **Chemotherapeutika** zum Einsatz gekommen, die mit einem erhöhten Folgeneoplasierisiko assoziiert sind. So ist, wie bereits in Kapitel 2.3 erwähnt, die leukämogene Wirkung der alkylierenden Substanz Mechlorethamin bekannt, welche im MOPP-Schema zur Anwendung gekommen ist (Schellong et al., 1997). Bei therapieinduzierten Leukämien handelt es sich typischerweise um Akute Myeloische Leukämien, abgekürzt t-AML. Ebenso gilt eine Therapie mit Topoisomerase-II-Inhibitoren, etwa mit Epipodophyllotoxinen wie Etoposid, als Risikofaktor für eine t-AML (Choi et al., 2014).

Auch die **karzinogene Wirkung ionisierender Strahlung** ist weithin bekannt. Den Goldstandard und die Grundlage strahlenepidemiologischer Forschung bilden die seit Jahrzehnten, zunächst von der Atomic Bomb Casualty Commission, anschließend von der Radiation Effects Research Foundation durchgeführten, Studien bezüglich der Spätfolgen der Atombomben-Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki, allen voran die Life Span Study (LSS) (Douple et al., 2014). Aber auch für die berufliche, diagnostische und die, für diese Arbeit in erster Linie relevante, therapeutische Strahlenexposition ist die Studienlage eindeutig: So ist die Exposition gegenüber einer Strahlentherapie einer der stärksten Risikofaktoren für sekundäre maligne Neoplasien (SMN) (Friedman et al., 2010), besonders für solide SMN (Dörffel et al., 2010). Eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie des Deutschen Kinderkrebsregisters zeigte ein Odds Ratio von 2,05 (95% CI, 1,45-2,91) für die Entstehung einer Folgeneoplasie nach Strahlentherapie (Kaatsch et al., 2009). Hier gilt jedoch die Besonderheit, dass die Kombination von Strahlentherapie mit bestimmten Chemotherapeutika das Risiko an gewissen Folgeneoplasien zu erkranken senken, und somit der Einsatz des Zytostatikums einen protektiven Effekt haben kann (Hodgson, van Leeuwen, Ng, Morton, & Henderson, 2017; Inskip et al., 2009; Travis et al., 2003). Bezüglich des strahlenassoziierten Risikos für Folgeneoplasien der Brust nach Hodgkin-Lymphom-Therapie im Kindesalter besteht des Weiteren ein Zusammenhang zu genetischen Variationen im FGFR2-Gen (Fibroblast growth factor receptor 2) (Ma et al., 2011) und PRDM1-Gen (PR domain zinc finger protein 1) (Best et al., 2011).

Ebenso wie eine **Stammzelltransplantation** als Risikofaktor für primäre Hodgkin-Lymphome gilt, kann auch das Risiko einer Folgeneoplasie erhöht sein, wenn im Rahmen der Therapie des ersten Malignoms eine Stammzelltransplantation stattgefunden hat (Baker et al., 2003; Choi et al., 2014; Hijiya, Ness, Ribeiro, & Hudson, 2009; Rizzo et al., 2008). Baker et al. beschreiben eine 8-fach erhöhte Inzidenz von Neoplasien bei Patienten die zuvor, zwischen 1974 und 2001, eine Stammzelltransplantation erhalten hatten, im Vergleich zur Normalbevölkerung (95% CI, 6,7-9,6). Von 124 Hodgkin-Patienten (4% der Gesamtkohorte) haben 14 im Anschluss an die Behandlung eine Folgeneoplasie entwickelt (Baker et al., 2003).

Neben der mit der Stammzelltransplantation einhergehenden Immundysfunktion, wird dabei als Auslöser auch die Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung diskutiert, wobei diesbezüglich kein Konsens herrscht. Rizzo et al. beschreiben ein deutlich erhöhtes Risiko für solide Folgeneoplasien bei Kindern nach konditionierender Ganzkörperbestrahlung (O/E 80,28 (95% CI, 50,3-119) für < 10-Jährige und 8,25 (95% CI, 4,13-14,8) für 10- bis 19-Jährige), und sehen außerdem jüngeres Alter bei Exposition (Kinder bis 10 Jahre 55-fach erhöhtes Risiko, gegenüber Kindern zwischen 10 und 19 Jahren mit noch 4-fach erhöhtem Risiko) als signifikanten Risikofaktor an (Rizzo et al., 2008). Im Gegensatz dazu konnten Baker et al. keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Ganzkörperbestrahlung und dem Risiko von soliden Folgeneoplasien in ihrer Kohorte von 3372 Patienten mit 147 Folgeneoplasien nachweisen (Baker et al., 2003).

### 2.4.3 Therapieassoziierte Leukämie

Während der Schwerpunkt dieser Arbeit auf soliden Folgeneoplasien nach Hodgkin-Lymphom-Bestrahlung liegt, werden der Vollständigkeit halber im Folgenden auch systemische Folgeneoplasien, im Speziellen die Charakteristika therapieassoziiierter Leukämien, näher beschrieben.

Therapieassoziierte Leukämien als zweite maligne Neoplasie sind meist Folge der chemotherapeutischen Behandlung. Nur selten handelt es sich bei ihnen um Akute Lymphatische Leukämien, deutlich häufiger um Akute Myeloische Leukämien (Hijiya et al., 2009). In der registerbasierten Auswertung von Folgeneoplasien nach Krebs im Kindesalter in Deutschland von Scholz-Kreisel et al. lag die kumulative Inzidenz nach 35 Jahren für lymphatische Leukämien bei 0,14% und für akute myeloische Leukämien bei 0,36% (Scholz-Kreisel et al., 2018).

Bei den t-AML lassen sich je nach induzierendem Therapeutikum besondere Merkmale unterscheiden: Eine durch alkylierende Agenzien hervorgerufene t-AML ist gekennzeichnet durch spezifische zytogenetische Besonderheiten – etwa Auftreten nach einer Latenzzeit von 5-7 Jahren nach Exposition, Monosomien sowie partielle Deletionen auf Chromosom 5 und 7 – und lässt sich so von anderen Formen der t-AML abgrenzen (Choi et al., 2014; Hijiya et al., 2009). Im Gegensatz dazu zeichnet sich die durch Etoposid oder andere Topoisomerase-II-Inhibitoren entstandene t-AML durch eine geringere Latenzzeit von typischerweise nur 2-3 Jahren nach Exposition aus, sowie durch 11q23-Translokationen im MLL-Gen (Mixed Lineage Leukemia Gen), t(8;21)(q22;q22) Translokationen, und seltener durch t(8;16)(p11;p13.3) Translokationen nach Anthrazyklin-Therapie (Choi et al., 2014; Felix, 2001; Pedersen-Bjergaard & Philip, 1991).

Zu den bekanntermaßen leukämogenen Alkylantien zählt, wie bereits in Kapitel 2.3 erwähnt, das Mechlorethamin, welches in der Hodgkin-Therapie im Rahmen der MOPP-Kombination

als Zytostatikum zum Einsatz gekommen ist. Schon früh, in den 1970er- und 1980er-Jahren, wurden erhöhte Leukämie-Inzidenzen bei erwachsenen und pädiatrischen Hodgkin-Lymphom-Patienten nach MOPP-Therapie beobachtet (Hijiya et al., 2009; Meadows et al., 1985). Bhatia et al. beschreiben 1996 für pädiatrische Hodgkin-Patienten in der Late Effects Study Group nach Therapie mit Alkylantien ein fast 80-fach erhöhtes Risiko an einer Leukämie zu erkranken (SIR 78,8, 95% CI, 56,6-123,2) und gar ein SIR von 321,3 für eine AML (95% CI, 207,5-467,1) (Bhatia et al., 1996). Seit Ersetzen des Mechlorethamins in den Chemotherapie-Schemata durch andere Substanzen ist ein Rückgang der Leukämie-Inzidenz nach Hodgkin-Lymphomen im Kindesalter zu beobachten (Schellong et al., 1997).

T-AML-Patienten haben im Vergleich zu solchen mit de novo AML eine schlechtere Prognose was das Therapie-Ansprechen und die Verträglichkeit angeht, und Überlebensraten sind oft zusätzlich durch die Erstneoplasie beeinflusst (Hijiya et al., 2009).

Neben der Chemotherapie gilt jedoch auch grundsätzlich eine Strahlenexposition als zusätzlicher Risikofaktor für ein vermehrtes Auftreten von Leukämien – dies gilt gleichermaßen für therapeutische als auch berufsbedingte (Leuraud et al., 2015), akzidentelle (Samet et al., 2018) oder atombombenassoziierte (Douple et al., 2014) Strahlenexposition. Die Ergebnisse der Life Span Study geben Hinweise auf Charakteristika strahlenassoziierter Leukämien: An Überlebenden der Atombomben-Abwürfe von Hiroshima und Nagasaki zeigten sich bereits in den ersten Jahren auffällig viele leukämie-bedingte Todesfälle als erste strahlenassozierte Spätfolge, noch vor Todesfällen durch solide Tumoren oder andere strahlenassozierte Spätfolgen (Douple et al., 2014). Insbesondere bei Strahlenexposition in jungem Alter, und in den ersten Jahren nach Strahlenexposition ist das Risiko für leukämie-bedingten Tod deutlich erhöht. Jedoch auch nach 4-6 Jahrzehnten zeigt sich unter Atombomben-Überlebenden ein leicht erhöhtes Risiko für Leukämien, sowie eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung für das Auftreten von Myelodysplastischen Syndromen, mit einhergehendem erhöhten Risiko für Akute Myeloische Leukämie im Alter (Douple et al., 2014).

### 2.4.4 Folgeneoplasien der Schilddrüse

#### 2.4.4.1 Inzidenz und Einfluss des Alters bei Strahlenexposition

Das vermehrte Auftreten von Schilddrüsen-Neoplasien nach externer Strahlenexposition – sowohl nach therapeutischer Strahlenexposition (Acharya et al., 2003; Veiga et al., 2016), als auch nach den Atombombenabwürfen von Hiroshima und Nagasaki (Douple et al., 2014; Grant et al., 2017; Kodama, Ozasa, Katayama, Shore, & Okubo, 2012) – war in der Vergangenheit Gegenstand zahlreicher Studien, die auf einen kausalen Zusammenhang und eine relevante Radiosensitivität der Schilddrüse, insbesondere in einem jungen Lebensalter, schließen lassen.

In der registerbasierten Auswertung von Folge neoplasien (FN) nach Krebs im Kindesalter in Deutschland von Scholz-Kreisel et al. waren im Anschluss an eine Hodgkin-Lymphom-Erkrankung im Kindesalter Folge neoplasien der Schilddrüse am häufigsten zu verzeichnen (27,56%, n=35 von 127 FN) (Scholz-Kreisel et al., 2018). Dörffel et al. beschreiben eine kumulative Inzidenz nach 30 Jahren von 4,4% (Dörffel et al., 2015).

Besonders in jungem Lebensalter ist die Schilddrüse strahlensensibel und das Risiko einer Neoplasie nach Bestrahlung erhöht: Es zeigt sich ein zunehmendes ERR/Gy mit abnehmendem Alter bei Strahlenexposition (Saad et al., 2006; Veiga et al., 2016) und ein höheres ERR/Gy für Schilddrüsenkrebs bei strahlenexponierten Kindern als für alle anderen soliden Tumoren (UNSCEAR, 2018). Teilweise kann diese inverse Korrelation zwischen Risiko und Alter durch eine im jungen Alter hohe und im Verlauf des Lebens abnehmende Proliferationsaktivität von Schilddrüsenzellen erklärt werden (Saad et al., 2006).

### *2.4.4.2 Dosis-Wirkungs-Beziehung*

Veiga et al. beschreiben in einer gepoolten Analyse von 12 Studien über das Auftreten von Schilddrüsen-Krebs nach Bestrahlung im Kindesalter ein signifikant erhöhtes relatives Risiko, sowohl für niedrige Schilddrüsendosen < 0,10 Gy, als auch für hohe Schilddrüsendosen > 50 Gy. Verschiedene Studien beschreiben eine Dosis-Wirkungs-Kurve mit teils linearem Verlauf, die ab einer Dosis von etwa 30 Gy abflacht und schließlich absinkt, die jedoch auch bei höheren Dosen signifikant erhöht bleibt (Sigurdson et al., 2005; Veiga et al., 2016). Die Reduktion des Dosis-Wirkungs-Effekts bei einer Dosis von > 30 Gy ist dabei laut Sigurdson et al. mit einer Zelltod-Induktion vereinbar (Sigurdson et al., 2005). Besonders ausgeprägt zeigten sich diese Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei Kindern, die im Alter von unter 10 Jahren strahlenexponiert waren (Sigurdson et al., 2005). Veiga et al. beschreiben eine Kurve mit linearem Verlauf bei sehr niedrigen Schilddrüsendosen, supralinearem Verlauf bei einer Dosis von 2-4 Gy, einem Abflachen der Dosis-Wirkungs-Kurve zwischen 10-30 Gy, und einem Absinken > 30 Gy, aber weiterhin signifikanter Erhöhung auch > 50 Gy (Veiga et al., 2016).

In Kongruenz dazu, beschreiben O'Brien et al. in einer Studie zu Folge neoplasien nach Hodgkin-Lymphom-Therapie im Kindesalter, auch bereits bei niedrigen Organdosen der Schilddrüse ein relevantes Folge neoplasierisiko (O'Brien, Donaldson, Balise, Whitemore, & Link, 2010), mit ähnlicher Latenz zwischen Erst- und Folge neoplasie wie bei Bestrahlung mit höheren Dosen. Die Unabhängigkeit der Latenz von der Bestrahlungsdosis kann auch in Kohorten von Kindern und Erwachsenen, welche im Rahmen des Tschernobyl-Unglücks radioaktiver Strahlung ausgesetzt waren, beobachtet werden (Zablotska et al., 2015). Radiogene Neoplasien der Schilddrüse treten, wie andere solide Tumoren, in der Regel mit einer Latenz von mindestens 5-10 Jahren nach Strahlenexposition auf, am häufigsten nach

20-30 Jahren (Veiga et al., 2016). Sowohl papilläre, als auch nicht-papilläre Schilddrüsenkarzinome können beobachtet werden (Veiga et al., 2016).

### *2.4.4.3 Einfluss der Chemotherapie*

Auch die Exposition gegenüber Chemotherapeutika, insbesondere alkylierenden Agenzien, ist ein Risikofaktor für die Entwicklung von Schilddrüsen-Neoplasien, wobei ein nichtsynergistischer, additiver Effekt in Assoziation mit zusätzlicher Strahlentherapie zu erwarten ist (Veiga et al., 2016). Die gepoolte Analyse von Veiga et al. beschreibt nach Chemotherapie und korrigiert für den Einfluss von Strahlentherapie, ein vierfach erhöhtes Risiko, Schilddrüsenkrebs zu entwickeln (Veiga et al., 2016).

### *2.4.5 Folgeneoplasien der Haut*

#### *2.4.5.1 Inzidenz*

Folgeneoplasien der Haut sind nach der registerbasierten Auswertung von Folgeneoplasien nach Krebs im Kindesalter in Deutschland von Scholz-Kreisel et al. nach Folgeneoplasien der Schilddrüse die am häufigsten beobachteten Folgeneoplasien nach Hodgkin-Lymphom-Erkrankung im Kindesalter (22,05%; n=28) (Scholz-Kreisel et al., 2018). Auch Daniëls et al. beschreiben in einer niederländischen retrospektiven Kohortenstudie von 2013 ein deutlich erhöhtes Langzeitrisiko von Haut-Neoplasien, nach Strahlentherapie im Rahmen einer Hodgkin-Lymphom-Erkrankung (SIR 5,2, 95% CI 4,0-6,6), sowohl im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, als auch zur alleinigen Chemotherapie (Daniëls et al., 2013). Im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie lag das Hazard Ratio für eine Folgeneoplasie der Haut bei 2,75 (p=0,047, 95% CI 1,01-7,45). Die Mehrheit der beobachteten Haut-Folgeneoplasien (57%) war innerhalb der vorherigen Bestrahlungsfelder lokalisiert und bei einem Großteil handelte es sich um Basalzellkarzinome. In dieser Studie wurden nicht gezielt pädiatrische Hodgkin-Lymphome betrachtet, jedoch zeigte sich bei jüngeren Hodgkin-Lymphom-Patienten (Alter bei Erstdiagnose < 35 J.) eine noch deutlichere Erhöhung des SIRs auf 8,0 (95% CI 5,8-10,7) (Daniëls et al., 2013).

#### *2.4.5.2 Dosis-Wirkungs-Beziehung und Einfluss des Alters bei Strahlenexposition*

In vielen Studien bezüglich Folgeneoplasien nach Hodgkin-Lymphom im Kindesalter, so auch für die GPOH-Kohorte, werden die beobachteten Basalzellkarzinome nicht für eine weitere Auswertung berücksichtigt, da nichtmelanozytärer Hautkrebs trotz seiner Häufigkeit nur in sehr geringem Maße zur Krebssterblichkeit beiträgt (Dörffel et al., 2015; Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2021). Deshalb geben die meisten Studien bezüglich pädiatrischer Hodgkin-Lymphom-Therapie wenig Aufschluss über die Dosis-Wirkungs-Beziehung für das Hautkrebsrisiko nach Strahlentherapie. Der Zusammenhang zwischen Strahlenexposition, sowie jungem Alter bei Strahlenexposition, und einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Haut-Neoplasie und die

dabei beobachteten Dosis-Wirkungs-Beziehungen wurden jedoch in der Vergangenheit insbesondere in Untersuchungen der Spätfolgen an Atombomben-Überlebenden von Hiroshima und Nagasaki gezeigt (Preston et al., 2007; Ron et al., 1998; Sugiyama et al., 2014).

Sugiyama et al. beschreiben in einer Arbeit von 2014 über die Hautkrebs-Inzidenz unter 80.158 Atombomben-Überlebenden zwischen 1958 und 1996 ein signifikantes lineares ERR (Excess Relative Risk, deutsch: zusätzliches relatives Risiko) für Basalzellkarzinome bereits ab einer Schwellendosis von 0,63 Gy (Sugiyama et al., 2014). Tabelle 1 zeigt die aus dieser Studie hervorgehenden ERR bei einer Hautdosis von 1 Gy für verschiedene Altersgruppen: Besonders im Alter von 0-9 Jahren, sowie von 10-19 Jahren bei Strahlenexposition zeigt sich ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von Basalzellkarzinomen, wobei eine Steigerung des Basalzellkarzinomrisikos um 11%, je abnehmendem Lebensjahr zu beobachten ist (Sugiyama et al., 2014). Auch für Plattenepithelkarzinome zeigt sich ein ERR von 0,71 (95% CI, 0,063-1,9), während sich für Maligne Melanome, Morbus Paget und andere Hautkrebsarten keine signifikante Dosis-Wirkung zeigte (Sugiyama et al., 2014).

<b>Alter bei Exposition [Jahre]</b>	<b>ERR für Basalzellkarzinom bei 1 Gy Hautdosis</b>
0-9	15
10-19	5,7
20-39	1,3
> 40	0,9

*Tabelle 1: Modifiziert nach Sugiyama et al.: ERR für Basalzellkarzinome bei 1 Gy Hautdosis für Überlebende der Atombombenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki (Sugiyama et al., 2014)*

## 2.4.6 Folgeneoplasien der Brust

### 2.4.6.1 Inzidenz

Bei den weiblichen Betroffenen von Hodgkin-Lymphom im Kindesalter macht Brustkrebs den größten Anteil der Folgeneoplasien aus (Scholz-Kreisel et al., 2018). Nach 30 Jahren beträgt die kumulative Inzidenz von Brustkrebs nach Hodgkin-Lymphom im Kindesalter 16% (Schellong et al., 2014a). Dabei ist zu beobachten, dass Folgeneoplasien der Brust im Gegensatz zu systemischen Folgeneoplasien nicht in den ersten Jahren nach Erkrankung, sondern erst mit einer Latenz von 10-15 Jahren gehäuft auftreten (Scholz-Kreisel et al., 2018). Inwiefern die nach Hodgkin-Lymphom erhöhte Brustkrebsinzidenz mit der spezifischen radioonkologischen Therapie bei Hodgkin-Lymphom assoziiert ist, ist ein aktuelles Thema von großer wissenschaftlicher Relevanz.

### 2.4.6.2 Einfluss des Alters bei Strahlenexposition

Des Weiteren ist bisher nur unzureichend geklärt, inwieweit der Zeitpunkt der Bestrahlung in der Entwicklung des Mädchens Einfluss auf das Risiko, als Spätfolge an Brustkrebs zu erkranken, hat. Das Ergebnis verschiedener Studien (Bhatia et al., 2003; Hodgson et al.,

2017), dass das Risiko eines Mamma-Karzinoms als Folgeneoplasie umso höher sei, je jünger die Patientin bei Bestrahlung war, gilt es aufgrund anderer Ergebnisse, dass das Risiko nach Einsetzen der Thelarche um das 9. Lebensjahr steige, zu hinterfragen (Barcellos-Hoff, 2013; Blettner & Scholz-Kreisel, 2018; Dörffel et al., 2010; Metayer et al., 2000; Schellong et al., 2014a).

Schellong et al. beschreiben beispielsweise in ihrer Kohorte bestehend aus 590 Patientinnen, die im Rahmen der pädiatrischen HD-TOS behandelt wurden, keinen einzigen Fall von Brustkrebs bei 74 Patientinnen nach Bestrahlung im Alter von unter 9 Jahren (0/74), sondern sehen einen starken Zusammenhang zwischen pubertärem Alter und Risiko: Alle 26 Fälle von Brustkrebs nach Hodgkin-Therapie in dieser Studie sind nach Bestrahlung im Alter zwischen 9,9 und 16,2 Jahren aufgetreten (Schellong et al., 2014a). Ein ähnliches Ergebnis lieferte eine Analyse von 5.925 pädiatrischen Hodgkin-Lymphom-Patienten durch Metayer et al.: Bei 10- bis 16-jährig bestrahlten Mädchen machten Folgeneoplasien der Brust einen großen Teil der 62 beobachteten soliden Folgeneoplasien aus (O/E = 22,9), und auch bei Patientinnen, die im Alter zwischen 17 und 20 behandelt wurden, blieb das Brustkrebsrisiko erhöht (O/E = 11,6; O = 32), wohingegen kein Fall von Brustkrebs nach Therapie im Alter von unter 10 Jahren verzeichnet wurde (Metayer et al., 2000). Als mögliche Ursache für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Bestrahlung nach Einsetzen der Thelarche wurden in der Vergangenheit unter anderem die starke Proliferation des Brustgewebes und eine erhöhte Radiosensitivität während der Pubertät diskutiert (Bhatia et al., 2003).

In Diskrepanz dazu stehen Ergebnisse von der Late Effects Study Group und etwa Constine et al., die in der multivariaten Analyse, nach Adjustierung für andere Variablen, keinen Nachweis von Alter bei Therapie als statistisch signifikanten Risikofaktor zulassen (Bhatia et al., 2003; Constine et al., 2008).

### *2.4.6.3 Dosis-Wirkungs-Beziehung*

Für Folgeneoplasien der Brust nach Hodgkin-Lymphom-Therapie in jungem Alter ist, anders als in der Vergangenheit angenommen, nicht nur nach ausgedehnter Brustbestrahlung mit hohen Bestrahlungsdosen > 20 Gy, sondern bereits bei moderater Bestrahlungsdosis von 10-19 Gy ein substanziiell erhöhtes Brustkrebsrisiko beschrieben (Moskowitz et al., 2014; Mulder et al., 2020). Der Effekt von Bestrahlungen mit einer Dosis von unter 10 Gy ist, aufgrund der relativ niedrigen Anzahl an Patienten, die mit einer so geringen Dosis bestrahlt wurden, weniger gut erforscht (Mulder et al., 2020). An dieser Stelle bedarf es weiterer Untersuchungen der Dosis-Wirkungs-Beziehung bei niedriger Dosis, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der progredienten Dosis-Reduktion bei kontemporären Hodgkin-Lymphom-Bestrahlungen.

#### *2.4.6.4 Protektiver Effekt durch Chemotherapie*

Es lässt sich jedoch feststellen, dass insgesamt das Risiko einer Folgeneoplasie der Brust niedriger ist, wenn die Brustbestrahlung in Kombination mit einer Chemotherapie stattfindet, welche alkylierende Agenzien beinhaltet, oder wenn auch die Ovarien mit mehr als 5 Gy mitbestrahlt wurden: Dies lässt sich durch das oben erwähnte häufige Auftreten von prämaternen Menopausen als Spätfolge von Chemotherapie aber auch von Ovarial-Bestrahlung, und die daraus resultierende verkürzte Expositionszeit gegenüber Ovarialhormonen, erklären (Hodgson et al., 2017; Inskip et al., 2009; Travis et al., 2003).

#### *2.4.6.5 Spezifische Charakteristika*

Im Vergleich zu primären Mamma-Karzinomen, die als Erstneoplasie auftreten, treten Folgeneoplasien der Brust nach Hodgkin-Lymphom schon in jüngerem Alter auf und werden in früheren Stadien diagnostiziert (Sadler & Goldfarb, 2015; Veit-Rubin et al., 2012). Außerdem sind sie seltener Hormonrezeptor-positiv und häufiger in den äußeren Quadranten lokalisiert, letzteres unter anderem durch die Anordnung der Strahlenfelder, zum Beispiel des Mantelfeldes, bei Therapie der Ersterkrankung (Veit-Rubin et al., 2012).

#### *2.4.7 Strukturierte Nachsorge zur Früherkennung von Therapiefolgen*

Da die Langzeittoxizität, insbesondere der in der Vergangenheit stattgefundenen Hodgkin-Lymphom-Therapie, inzwischen bekannt ist, wurden strukturierte Nachsorgeprogramme etabliert, um neben Rezidiven der Erstneoplasie auch die Spätfolgen, wie Folgeneoplasien, frühzeitig zu detektieren (Tallen & Yiallourous, 2010). Auf die jeweiligen Früherkennungsuntersuchungen für die verschiedenen für diese Arbeit relevanten Folgeneoplasie-Entitäten wird im Folgenden genauer eingegangen.

Neben Früherkennungsuntersuchungen für Folgeneoplasien spielen jedoch auch andere, für diese Arbeit weniger relevante, Nachsorgeangebote, wie regelmäßige kardiologische Kontrollen (alle 4 Jahre Echokardiografie) und die langfristige psychosoziale Unterstützung eine wichtige Rolle (Tallen & Yiallourous, 2010).

##### *2.4.7.1 Früherkennung von Folgeneoplasien der Schilddrüse*

Das Risiko für Schilddrüsen-Neoplasien steigt, ähnlich wie für andere solide Neoplasien, 5-10 Jahre nach Strahlenexposition im Kindesalter an, erreicht seinen Höhepunkt nach 20-30 Jahren und bleibt auch nach über 50 Jahren signifikant erhöht (Veiga et al., 2016). Auch im Rahmen der Life Span Study war ein signifikant erhöhtes Risiko mehr als 50 Jahre nach Strahlenexposition im Kindesalter zu beobachten (Furukawa et al., 2013). Diese Beobachtung, dass das Risiko über Jahrzehnte relevant erhöht bleibt und dass zudem bereits bei niedrigen Organdosen von einer signifikanten Risikoerhöhung auszugehen ist (O'Brien et al., 2010), begründet die fortbestehende Notwendigkeit regelmäßiger Nachsorge-Untersuchungen zur Früherkennung von Schilddrüsen-Folgeneoplasien. Dies wird auch in den kommenden

Jahrzehnten noch Gültigkeit behalten, obwohl die Schilddrüsendosis durch Therapieoptimierungen tendenziell immer weiter reduziert werden konnte (O'Brien et al., 2010).

In Deutschland empfiehlt die GPOH nach Strahlentherapie im Hals- und Brustbereich regelmäßige sonographische Untersuchungen der Schilddrüse alle 1-2 Jahre, sowie regelmäßige Laborkontrollen durch Bestimmung der Schilddrüsenparameter im Blut über mindestens 20-30 Jahre, um neben anderen bestrahlungsassoziierten Schilddrüsenerkrankungen (Hypo-, Hyperthyreosen) auch Schilddrüsenkarzinome frühzeitig zu detektieren (Tallen & Yiallourous, 2010).

### *2.4.7.2 Früherkennung von Folgeneoplasien der Haut*

Zur Früherkennung von Folgeneoplasien der Haut nach Hodgkin-Lymphom im Kindesalter gibt es keine speziellen Empfehlungen, da es sich meist um Basalzellkarzinome handelt, die nur in geringem Maße die Krebssterblichkeit beeinflussen (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2021). Hier gelten die gleichen Empfehlungen wie für die Gesamtbevölkerung im Rahmen des bevölkerungsbezogenen Hautkrebs-Screenings in Deutschland: Demnach haben gesetzlich Versicherte ab einem Alter von 35 Jahren alle zwei Jahre Anspruch auf die Teilnahme an einer standardisierten Ganzkörperuntersuchung, auf eine präventive Beratung bezüglich Risikofaktoren und UV-Schutzverhalten in Abhängigkeit von den angeborenen (z.B. Hauttyp) und erworbenen Risikofaktoren (z.B. Strahlenexposition) sowie auf eine Anleitung zur Selbstuntersuchung (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

### *2.4.7.3 Früherkennung von Folgeneoplasien der Brust*

Da das nach Hodgkin-Lymphom erhöhte Brust-Folgeneoplasierisiko inzwischen bekannt ist, wird bei bestimmten Patientengruppen besonderer Wert auf engmaschige Brustkrebs-Früherkennungsuntersuchungen gelegt. Einige weibliche Überlebende pädiatrischer Hodgkin-Lymphom-Bestrahlung werden in Deutschland im Rahmen eines durch die GPOH etablierten multimodalen intensivierten Brustkrebs-Früherkennungsprogramm analog zu BRCA1/2-Mutationsträgerinnen (Breast Cancer Gen 1 oder 2) regelmäßig untersucht: Zu den Aufnahmekriterien für diese Früherkennungsuntersuchungen zählen die Erkrankung an einem Hodgkin-Lymphom im Alter zwischen 9 und 18 Jahren, eine Mitbestrahlung des Risikoorgans Brust (z.B. bei Mediastinum-, Axilla-, oder Lungen-Bestrahlung) sowie ein erreichtes Alter von mindestens 25 Jahren (Schellong et al., 2014b). Die Früherkennungsuntersuchungen umfassen ab dem Alter von 25 Jahren halbjährlich eine ärztliche Tastuntersuchung und eine sonographische Untersuchung der Brust sowie jährlich eine kernspintomographische Untersuchung und ab dem Alter von 40 Jahren 1- bis 2-jährliche Mammographien (Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie, 2022).

Für die international einheitliche Umsetzung der Langzeit-Nachsorge bedarf es medizinischer Leitlinien für die klinische Praxis (engl. Clinical Practice Guidelines). Solche Leitlinien wurden beispielsweise von der North American Children's Oncology Group (COG), der Dutch Childhood Oncology Group (DCOG), der United Kingdom Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG) und dem Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) herausgegeben (Kremer et al., 2013). Die Leitlinien der verschiedenen Gruppen berücksichtigten jedoch unterschiedliche Risiko-Gruppen, Diagnostik-Methoden und Screening-Intervalle (Kremer et al., 2013). Um weltweit eine optimale Nachsorge durch möglichst einheitliche Leitlinien zu gewährleisten, wurde deshalb 2010 die International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group (IGHG) ins Leben gerufen, bestehend unter anderem aus 11 Repräsentanten der obengenannten Gruppen (Kremer et al., 2013). Deren erstes Ziel war es, einheitliche Empfehlungen für die regelmäßige Überwachung hinsichtlich Folgeerkrankungen der Brust zu erstellen, für weibliche Überlebende von Krebs im Kindes- und jungen Erwachsenenalter, welche im Alter von unter 30 Jahren eine Brustbestrahlung erhalten hatten (Mulder et al., 2013). Im Jahr 2020 wurden die ersten IGHG-Empfehlungen von 2013 aktualisiert: Inzwischen empfiehlt die IGHG bereits ab einer Bestrahlungsdosis von 10 Gy (vorher: 20 Gy) im Brustbereich jährliche bildgebende Untersuchungen bis mindestens zum Alter von 60 Jahren (vorher: 50 Jahre) (Mulder et al., 2020). Ähnlich wie in Deutschland durch die GPOH etabliert, empfiehlt die IGHG, dass die regelmäßige Überwachung im Alter von 25 Jahren oder 8 Jahre nach Strahlentherapie beginnen sollte – je was zuletzt eintritt (Kremer et al., 2013).

Dabei lässt sich keine allgemeingültige Empfehlung aussprechen, ob Röntgen-Mammographie, MRT-Bildgebung oder eine Kombination aus beiden zu bevorzugen ist: Laut Mulder et al. sei keine suffiziente Evidenz vorhanden, um die für alle Patientinnen ideale Bildgebungs-Modalität zu empfehlen (Mulder et al., 2013). Jedoch sollten bei der Umsetzung der Screening-Untersuchungen stets mögliche Kosten und Risiken berücksichtigt werden, wie beispielsweise falsch-positive Screening-Ergebnisse und daraus resultierende zusätzliche (Über-)Diagnostik, Stress für die Betroffene, sowie vermeidbare Strahlenexposition und Schmerzen durch die Mammographie und andere diagnostische Maßnahmen (Mulder et al., 2013). Diese Kosten und Risiken sind wiederum abhängig von der zu untersuchenden Patientengruppe (z.B. abhängig von Alter, genetischer Prädisposition für Brustkrebs, Dosis der Strahlentherapie) (Mulder et al., 2013). Die mittlere Organdosis der Brust bei Mammographie in zwei Ebenen ist im Verhältnis zur Bestrahlungsdosis vernachlässigbar gering (3,7 bis 4,7 mGy) und die Wahrscheinlichkeit eines signifikant erhöhten Brustkrebsrisikos durch die Mammographie ebenso gering: Bei einer Bestrahlungsdosis von 20 Gy und 15 Mammographie-Sitzungen im Alter zwischen 25 und 39 Jahren, steigt die Organexposition um etwa 0,3% auf 20,058 Gy (Mulder et al., 2013). Eine MRT-Untersuchung

der Brust ist laut Mulder et al. deutlich kostenintensiver und birgt im Allgemeinen ein erhöhtes Risiko für falsch-positive Befunde und vermeidbare Biopsien (Mulder et al., 2013). Hervorzuheben ist jedoch, dass die Kombination von klassischer Mammographie und MRT kosteneffektiver erscheint für junge Patientinnen, die ein erblich bedingt erhöhtes Brustkrebs-Risiko haben (Mulder et al., 2013) und dass laut neueren Erkenntnissen die Kombination aus Mammographie und MRT-Bildgebung bei Patientinnen, die im Alter von unter 30 Jahren bestrahlt wurden, die Spezifität und Detektionsrate bei invasiven Mamma-Karzinomen und Ductalen Carcinoma in situ (DCIS) erhöht (Turcotte et al., 2018).

Obwohl es inzwischen die oben genannten Bemühungen um einheitliche Leitlinien gibt, zeigt sich jedoch auch, dass die Leitlinien oftmals nicht befolgt werden und dass sowohl den Patientinnen, als auch deren betreuenden Ärzten die Risiken von Folgeerkrankungen und die Bedeutung des Follow-Up-Screenings oftmals nicht bewusst sind (Colin et al., 2012; Kremer et al., 2013; Rathore et al., 2012). Dementsprechend ist eine klare Empfehlung der IGHG, dass Ärzte und Patientinnen sich dieser Bedeutung bewusst sein müssen, beziehungsweise dass ihnen diese Bedeutung bewusst gemacht werden muss (Mulder et al., 2013).

Zusammenfassend gilt: Für Langzeitüberlebende einer Hodgkin-Lymphom-Erkrankung im Kindesalter wird ein regelmäßiges Screening empfohlen, wie genau und mit welchen Maßnahmen dieses umgesetzt wird, ist unter Berücksichtigung individueller Risiken und Kosten zu entscheiden. Besondere Aufmerksamkeit gilt dabei der Sensibilisierung der Patientinnen und Ärzte bezüglich der Relevanz der Folgeuntersuchungen, damit mögliche Folgeneoplasien frühzeitig erkannt werden können (Mulder et al., 2013). Die Empfehlungen zur Nachsorge unterliegen dabei grundsätzlich einem fortlaufenden Wandel, in Abhängigkeit neuester Erkenntnisse bezüglich besonders gefährdeter Risikogruppen.

### 2.4.8 Konsequenzen in Therapie und Prognose von Folgeneoplasien

Eine große Problematik bei Auftreten einer Folgeneoplasie liegt darin, dass oftmals die Therapiemöglichkeiten, die Therapieverträglichkeit, das Therapieansprechen und die Prognose schlechter sind als bei Auftreten einer Erstneoplasie. Unter anderem kann dies darin begründet sein, dass bestimmte Tumorentitäten als Folgeneoplasien andere spezifische Charakteristika haben, als wenn sie als de novo Neoplasien auftreten.

Folgeneoplasien der Brust beispielsweise unterscheiden sich von primären Tumoren der Brust, wie bereits angedeutet, unter anderem dadurch, dass sie seltener Hormon-Rezeptor-positiv sind (Sadler & Goldfarb, 2015; Veit-Rubin et al., 2012). Dieses und weitere spezifische Merkmale haben zur Folge, dass für Patientinnen mit Brustkrebs als Folgeneoplasie eine Hormontherapie seltener als Option zur Verfügung steht, und dass diese Patientinnen außerdem seltener adjuvante Chemo- und Strahlentherapie erhalten (Sadler & Goldfarb, 2015). Letzteres kann unter anderem dadurch bedingt sein, dass bei vorherigen

Bestrahlungen im Rahmen der Ersterkrankung kritische Organe bereits im Strahlengang lagen und die Toleranzdosen keine weitere Bestrahlung zulassen. Dahingegen werden bei diesen Patientinnen häufiger totale Mastektomien durchgeführt als bei Patientinnen, bei denen Brustkrebs als erste Neoplasie auftritt (Sadler & Goldfarb, 2015). Diese Umstände beeinträchtigen in erheblichem Maße die Lebensqualität der Patientinnen. Im Vergleich zu Patientinnen, bei denen Brustkrebs im jungen Alter als Erstneoplasie auftritt, ist die Prognose bei Brustkrebs als Folgeneoplasie in der Folge insgesamt schlechter: Die Brustkrebs-Mortalität ist erhöht beziehungsweise das Gesamtüberleben nach 3 Jahren signifikant geringer (79% vs. 88,5%,  $p < ,001$ ) (Sadler & Goldfarb, 2015; Veit-Rubin et al., 2012).

Ein weiteres Beispiel für die schlechtere Prognose bei therapieassoziierten Folgeneoplasien stellt die t-AML dar: Ähnlich wie bei Folge- und Erstneoplasien der Brust zu beobachten, unterscheidet sich die t-AML in bestimmten Eigenschaften von der de novo AML: Auch hier ist die Prognose schlechter, unter anderem weil die t-AML häufiger therapierefraktär ist und die Therapietoleranz durch vorherige Behandlungen eingeschränkt sein kann (Hijiya et al., 2009).

### 2.5 Dosimetrie-Phantome

Eine Schwierigkeit der retrospektiven Dosis-schätzung für Patienten, die in vergangenen Jahrzehnten therapiert wurden, liegt darin, dass meist keine radiologischen Aufnahmen vorliegen, anhand derer man die Therapieplanung, -simulation und Dosiskalkulation vornehmen kann. Daher besteht die Notwendigkeit zu diesem Zwecke Referenz-Dosimetrie-Phantome einzusetzen und mithilfe einer Therapieplanungssoftware die Therapie- und Dosisrekonstruktion durchzuführen.

Computer-basierte humane Phantome (engl. Computational Human Phantoms) dienen der Ermittlung bzw. Rekonstruktion der Verteilung von Strahlendosen im menschlichen Körper bei Bestrahlung eines Zielvolumens (Choonsik Lee et al., 2010). Wie durch Lee et al. beschrieben, wurden sie seit den 1970er-Jahren stets weiterentwickelt: von mathematisch-geometrischen Phantomen über Voxelphantome hin zu heutigen Hybridphantomen. Bei den Hybridphantomen vereinen sich die Vorteile der Vorgänger, nämlich die Flexibilität bezüglich der Skalierbarkeit der mathematischen Phantome und die anatomische Realitätsnähe der Voxelphantome (Choonsik Lee et al., 2010). Zur Dosiskalkulation von pädiatrischen Patienten steht die von Lee et al. vorgestellte pädiatrische Hybrid-Voxel-Serie der University of Florida zu Verfügung, bestehend aus Phantomen für je Neugeborene, 1 Jahr alte, 5 Jahre alte, 10 Jahre alte und 15 Jahre alte Mädchen und Jungen (Choonik Lee et al., 2015). Diese Phantome sind von der International Commission on Radiological Protection (ICRP) anerkannte Referenzphantome, welche vier verschiedene Referenz-Parameter berücksichtigen: anthropometrische Referenzdaten, Referenz-Organmassen, und Referenz-Daten zu elementaren Zusammensetzungen und gastrointestinalen Organen (Choonsik Lee et al.,

2010). Der Einsatz dieser Hybrid-Voxel-Phantome zur retrospektiven Dosiskalkulation wird im Methoden-Teil näher behandelt (vgl. Kapitel 3.4). Abbildung 2 zeigt eine Visualisierung der Referenzphantome von Lee et al.: Abgesehen von den Referenzphantomen der 15-Jährigen sind in dieser Abbildung vereinfachend nur die männlichen Phantome dargestellt, da bei den unter 15-Jährigen die Anatomie bei den männlichen und weiblichen Phantomen identisch ist, mit Ausnahme der geschlechtsspezifischen Organe (Choonik Lee et al., 2015). Auch die Erwachsenen-Referenzphantome sind hier dargestellt, jedoch für die vorliegende Arbeit nicht von Relevanz.

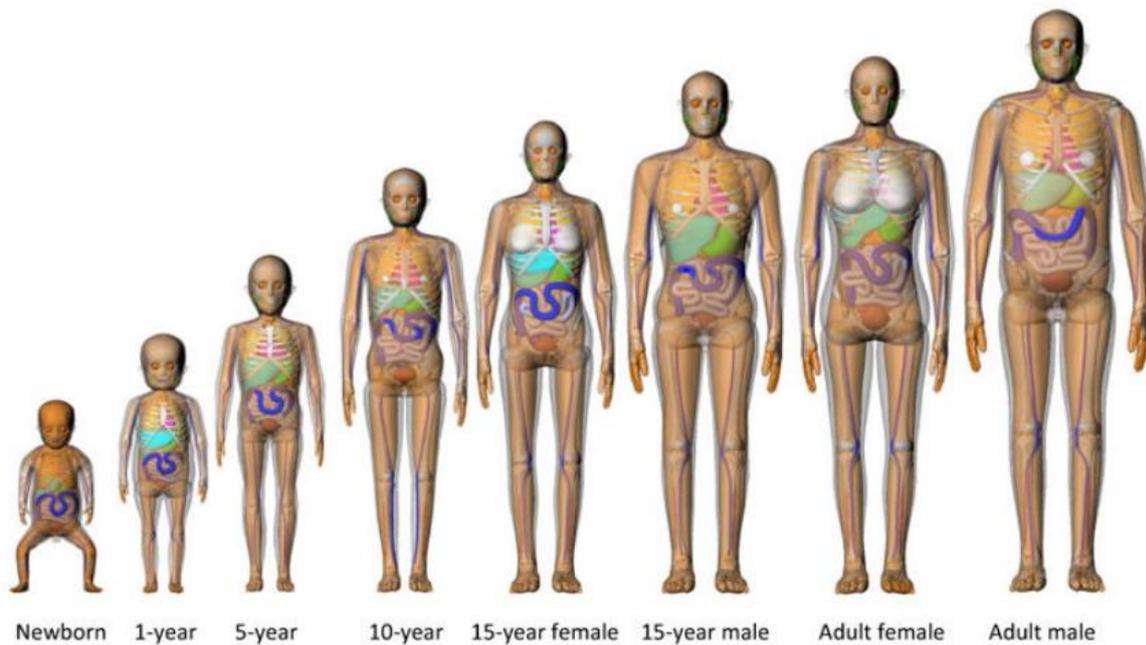


Abbildung 2: Hybrid-Voxel-Serie der University of Florida nach Lee et al. (Choonik Lee et al., 2015)

## 3 Methoden

### 3.1 Kohorte

Das für die Arbeit herangezogene Patientenkollektiv entstammt der STATT-SCAR-Studie (Second Tumour after Tumour Therapy-Second Cancer after Radiotherapy), welche aktuell im Rahmen des ISIBELA-Forschungsverbundes (Intrinsische Strahlenempfindlichkeit: Identifikation biologischer und epidemiologischer Langzeitfolgen) in Kooperation mit dem Krebsregister Rheinland-Pfalz und dem Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wird. Im Rahmen der Studie werden Therapiedaten von Patienten mit einer Folgeerkrankung nach einer Krebserkrankung im Kindesalter erhoben, sowie Daten von nach Alter bei Ersterkrankung, Geschlecht und folgeneoplasie-freier Überlebenszeit passenden Kontrollen ohne eine Folgeerkrankung. Bei der STATT-SCAR-Studie handelt es sich um eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie (Krebsregister Rheinland-Pfalz, 2022). Die zur Auswertung herangezogenen orientierenden Therapiedaten entstammen der Therapiedatenbank der VIVE-Studie und wurden über das DKKR mittels SCAR-ID pseudonymisiert mit den jeweiligen Patienten der Kohorte verknüpft. Im Rahmen der VIVE-Studie, mit Zentrale in Münster, erfolgt seit 2014 eine umfassende Basiserhebung zu Spätfolgen nach Krebstherapie im Kindesalter (Grüneberg et al., 2013). Eine nähergehende Beschreibung der Datengewinnung und Kohorte erfolgte bereits 2018 durch Scholz-Kreisel (Scholz-Kreisel, 2018).

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte zunächst die Untersuchung der Gesamtkohorte von 1030 Hodgkin-Lymphom-Patienten, bestehend aus 127 Folgeerkrankung-Fällen und passenden Kontrollen, sowie im Anschluss die Untersuchung der Fall-Kontroll-Kohorten je für Folgeerkrankungen der Schilddrüse, der Haut und der Brust.

#### 3.1.1 Einschlusskriterien

In die Kohorte eingeschlossen wurden Patienten, welche folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Die Diagnose des Hodgkin-Lymphoms erfolgte zwischen dem 01.01.1980 und dem 31.12.2014.
- Der Patient erkrankte vor Vollendung des 15. Lebensjahrs am Hodgkin-Lymphom als Erstneoplasie.
- Der Patient war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wohnhaft in Deutschland.
- Es liegen Daten zu Geschlecht, Diagnosedatum und Alter bei Diagnose vor.
- Es liegen Therapiedaten vor, zumindest ob eine Strahlentherapie stattgefunden hat oder nicht.

Als Fälle wurden Patienten definiert, bei denen mindestens 6 Monate nach Erstneoplasie-Diagnose eine Folgeerkrankung aufgetreten ist. Zu den Folgeerkrankung-Fällen wurden nach

Alter bei Ersterkrankung, Geschlecht und folgeneoplasie-freier Überlebenszeit passende Kontrollen ausgewählt.

### 3.2 Datenverarbeitung in SAS-Software

Sämtliche Datenauswertungen bezüglich der Kohorte erfolgten in der Statistiksoftware SAS (Statistical Analysis Software), unter Verwendung des von der Studienleitung bereitgestellten Datensatzes, der als Merge-Datensatz, sowohl DKKR-Kohortendaten als auch VIVE-Therapiedaten und den Phantom-Dosimetriedatensatz beinhaltet.

Für die Auswertung wurden insgesamt vier SAS-Programme erstellt:

- Deskriptive Gesamt-Kohorte, inklusive Plausibilitätsprüfung
- Deskriptive Schilddrüsen-FN-Fall-Kontroll-Kohorte
- Deskriptive Haut-FN-Fall-Kontroll-Kohorte
- Deskriptive Brust-FN-Fall-Kontroll-Kohorte

#### 3.2.1 Plausibilitätsprüfung und Datenqualität

Alle bei der Auswertung des Datensatzes zur Anwendung kommenden Variablen wurden zunächst einer Plausibilitätsprüfung unterzogen. Im Rahmen dieser Kontrolle wurden die Daten sowohl auf inhaltliche als auch auf technische Konsistenz geprüft.

Zunächst mussten inhaltlich die Einschlusskriterien gegeben sein. Die Variable Alter bei Erstdiagnose musste folglich kleiner als 15 Jahre sein (Ausnahme: Rundung auf 15 bei einem Patienten, der bei Erstdiagnose 14 Jahre und 364 Tage alt war, also einen Tag vor seinem 15. Geburtstag erkrankt ist). Da nur Fälle berücksichtigt wurden, die zwischen dem 01.01.1980 und dem 31.12.2014 diagnostiziert wurden, durfte auch das Geburtsdatum folglich nur zwischen dem 01.01.1965 und dem 31.12.2014 liegen. Weil die Latenz zwischen Erstneoplasie und Folgeneoplasie mindestens 6 Monate betragen musste, konnte das Diagnosedatum der Erstneoplasie spätestens der 30.06.2014 sein, und das Diagnosedatum der Folgeneoplasie frühestens der 01.07.1980, um berücksichtigt zu werden. Um sicherzugehen, dass sich ausschließlich Patienten mit Hodgkin-Lymphom als Erstneoplasie in der Auswertung befinden, wurde eine Prüfung anhand des Diagnosecodes vorgenommen.

Außerdem wurden sämtliche für die Auswertung relevanten zusammengehörenden, voneinander abhängigen Variablen auf inhaltliche Konsistenz geprüft. Eine Gegenüberstellung der voneinander abhängigen Variablen ist im Anhang zu finden (Tabelle 33 im Anhang). Dazu zählten zunächst die Konsistenz der Variablen für Geburtsdatum, Erstdiagnosedatum und Alter bei Ersterkrankung, sowie für Geburtsdatum, Zweitdiagnosedatum und Alter bei Zweiterkrankung. Des Weiteren wurden in Abhängigkeit voneinander die Variablen für Erstdiagnosedatum, Zweitdiagnosedatum und Latenz geprüft. Zudem wurde jeweils die Datumsreihenfolge auf Korrektheit geprüft.

Hatte laut Eintrag eine Strahlentherapie stattgefunden, so musste der Wert für die dokumentierte Dosis  $> 0$  sein, hatte laut Eintrag keine Strahlentherapie stattgefunden, so musste folglich der Wert für die Dosis  $= 0$  sein.

Eine weitere wichtige Bedingung für die Auswertung war die Konsistenz der verschiedenen Diagnose-Variablen, wie der ICC3-Diagnose (International Classification of Childhood Cancer, Third edition), der Unterscheidung in systemische und solide Neoplasien und der aus ICC3 erzeugten Gruppierung der Einzeldiagnosen. Diese musste sowohl für die Erstneoplasien als auch für die Folgeneoplasien gewährleistet sein.

Überdies wurde eine technische Prüfung der Daten vorgenommen. Da die Einträge auf Daten aus verschiedenen Datensätzen (DKKR, VIVE GPOH) basieren, musste zunächst sichergestellt werden, dass diese kohärent sind und sich für die relevanten Variablen nicht widersprechen; besonders gilt dies für die Konsistenz der Variablen SCAR-ID, Geschlecht und Alter.

Bei Variablen, welche Untergruppen darstellen und deren Werte gemeinsam als Summe eine andere Variable ausmachen, war selbstverständlich sicherzustellen, dass die Werte der Untergruppen addiert dem Wert der Gesamtfälle entsprechen.

Ebenso wurden sämtliche für die Auswertung relevanten Daten hinsichtlich ihrer Vollständigkeit geprüft. Der Anteil der fehlenden Werte wurde ermittelt („Missing“, „keine Angabe“, „Dummyeinträge“). Im Rahmen dieser Arbeit wird der Anteil an fehlenden Werten im Folgenden als „Missing“ bezeichnet. Anstelle von fehlenden Daten können für einige der Variablen Dummyeinträge angegeben sein; eine Auflistung dieser Variablen und möglicher Dummy-Einträge ist dem Anhang zu entnehmen (Tabelle 34 im Anhang).

Fehlende Werte wurden nach Möglichkeit vervollständigt, sowie fehlende oder implausible Einträge aus vorhandenen Variablen rekonstruiert bzw. imputiert. So wurde etwa die Latenz zwischen Diagnosedatum der Erstneoplasie und Tod sowie Latenz zwischen Diagnosedatum der Folgeneoplasie und Tod als jeweils neue Variable aus den vorbestehenden Variablen ( $k\_dgd$  bzw.  $k\_zweit\_dgd$  und  $k\_totdat$ ) generiert.

Vorgenommene Korrekturen wurden stets dokumentiert, sodass der Verlauf von Änderungen zu jedem Zeitpunkt nachvollziehbar ist. Zu den für die Auswertung unabdingbaren Angaben zählten Geschlecht, Alter bei Diagnose, Diagnosejahr und ob eine Strahlentherapie stattgefunden hat.

### 3.2.2 Deskriptive Auswertung

#### 3.2.2.1 Deskriptive Auswertung der Kohorte

Die deskriptive Auswertung der Kohorte wurde unter Verwendung des von der Studienleitung bereitgestellten Datensatzes in den oben genannten SAS-Programmen durchgeführt (vgl. Kapitel 3.2). Sie bezieht sich auf zu Beginn der Untersuchung bereits vorliegende Patientendaten und konnte somit vor Durchführung der retrospektiven Dosimetrie stattfinden: Untersucht wurden unter anderem Häufigkeitsverteilungen und Spannweite verschiedener Variablen, welche in Kapitel 4.1 detailliert beschrieben sind.

#### 3.2.2.2 Deskriptive Auswertung der neu erhobenen dosimetrischen Daten

Die deskriptive Auswertung der im Rahmen der retrospektiven Dosimetrie erhobenen Daten wurde durchgeführt, nachdem die Standard-Therapiepläne erstellt und simuliert wurden, und somit Organdosis-Werte vorlagen. Sie sollte die Grundlage für die im Anschluss ursprünglich geplante Ermittlung des strahlentherapieassoziierten Folgeneoplasierisikos und der Dosis-Wirkungs-Beziehung bilden.

### 3.3 Überblick der geplanten Arbeitsschritte der retrospektiven Dosimetrie

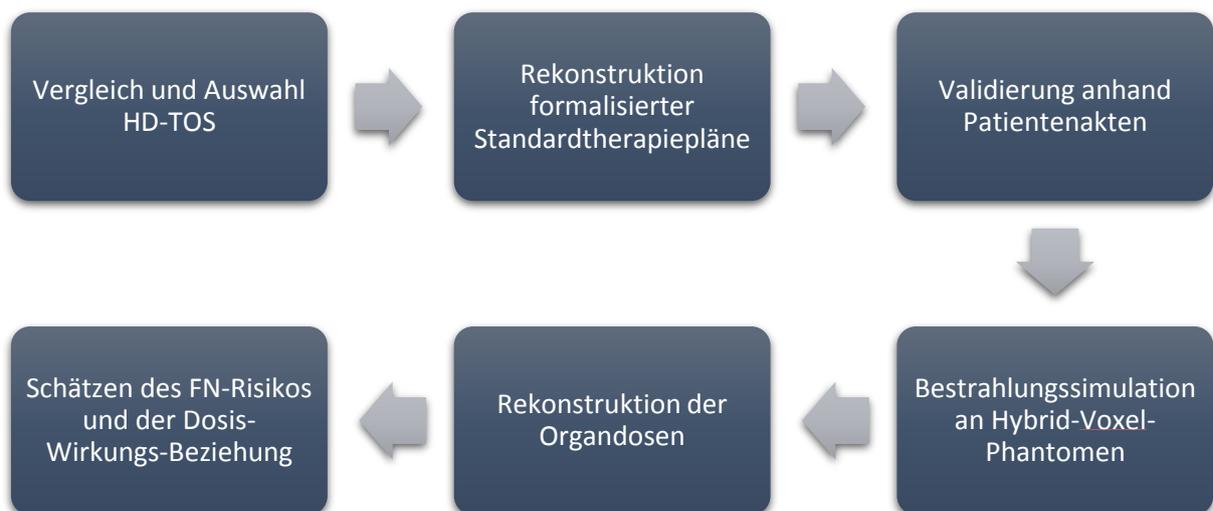


Abbildung 3: Geplante Arbeitsschritte zur Rekonstruktion der Strahlentherapieschemata und der Organdosen bei Bestrahlung pädiatrischer Hodgkin-Lymphome zur Ermittlung des therapieabhängigen Folgeneoplasierisikos

Ein Überblick der einzelnen im Rahmen dieser Arbeit geplanten Arbeitsschritte ist in Abbildung 3 dargestellt. Die einzelnen Arbeitsschritte werden in den kommenden Kapiteln näher beschrieben und sollen an dieser Stelle nur kurz zusammengefasst werden: Zunächst wurden in Vorbereitung auf die Untersuchung die infrage kommenden Therapieoptimierungsstudien identifiziert und inhaltlich miteinander verglichen. Als Basis der anschließenden Therapie-Simulation wurde die TOS DAL-HD-90 ausgewählt. Im Anschluss erfolgte, nach Identifikation der häufigsten Bestrahlungsszenarien, die Entwicklung von formalisierten Standard-

Therapieplänen, basierend auf den jeweiligen Protokollvorgaben. Eine Validierung der simulierten Therapiepläne erfolgte anhand vereinzelt vorhandener Patientenakten von pädiatrischen Hodgkin-Lymphom-Patienten der Universitätsmedizin Mainz. Die Therapieplanung und -Simulation erfolgte in Zusammenarbeit mit der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universitätsmedizin Mainz (Einrichtungsleitung: Univ.-Prof. Dr. med. Schmidberger) mittels der Therapieplanungssoftware Eclipse™ (Varian Medical System, Palo Alto, Kalifornien) an Hybrid-Voxel-Phantomen der University of Florida (UF) (Choonsik Lee et al., 2010), mit dem Ziel der Ermittlung von Risikoorgandosen.

Zuletzt sollte der Zusammenhang zwischen der Organdosis und dem Folgeneoplasierisiko mittels einer konditionalen logistischen Regression geschätzt und die wichtigsten Einflussgrößen betrachtet werden. Um konfundierende Faktoren und Bias-Quellen zu erkennen, wurde ein Directed Acyclic Graph (DAG, dt. gerichteter azyklischer Graph) erstellt.

### 3.4 Grundlagen der phantombasierten Bestrahlungsplanung und -simulation

#### 3.4.1 Therapie-Rekonstruktion

Zunächst wurden den pädiatrischen Hodgkin-Therapieoptimierungsstudien DAL-HD-78 bis GPOH-HD-2002 die relevanten Therapieschemata entnommen und insbesondere bezüglich der Strahlentherapieempfehlungen (z.B. Dosis, Fraktionierung, Bestrahlungstechnik und Zielvolumina bzw. Bestrahlungsfelder) miteinander verglichen.

Basierend auf der Auswertung der Häufigkeitsverteilung der TOS-Zuordnung der Kohorte und der typischen Hodgkin-Lymphom-Befallsmuster, wurden im Anschluss formalisierte Standard-Therapiepläne nach Vorgaben der HD-90-Studie für die häufigsten Bestrahlungsszenarien an verschiedenen pädiatrischen Hybrid-Voxel-Phantomen erstellt. Die Validierung der Therapiepläne erfolgte anhand Patientenakten und Original-Simulationsfilmen aus den 1990er- und 1980er-Jahren der Universitätsmedizin Mainz.

#### 3.4.2 Therapie-Planung: Standard-Therapiepläne

Die retrospektive Dosimetrie zur Ermittlung der Risikoorgandosen setzte die Planung und Simulation einiger formalisierter Standard-Therapiepläne für die Strahlentherapie voraus. Eine individuelle dosimetrische Berechnung für jeden Patienten wäre wünschenswert gewesen, war jedoch unter anderem aufgrund unzureichender Genauigkeit der vorliegenden Therapiedaten und unzureichendem Zugriff auf Original-Patientenakten der Kohorte nicht zu bewerkstelligen. Bekannt war in jedem Fall der Studienarm der jeweiligen TOS, welchem der Patient zugeteilt war, genaue Angaben zur Tumor- und Bestrahlungslokalisation lagen jedoch nicht immer vor.

Eine besondere Herausforderung bei der retrospektiven Dosimetrie für pädiatrische Hodgkin-Lymphom-Bestrahlungen stellt die große Variabilität der Tumorlokalisationen dar. Da bei jedem Patienten die Tumorausdehnung, im Sinne von befallenen Lymphknotenregionen und

befallenen Organen, individuell ist, lassen sich Bestrahlungsvolumina und Feldgrenzen nur schwer pauschalisieren. Ziel war es, mit den rekonstruierten Therapieplänen für die verschiedenen Bestrahlungsszenarien, durch Berücksichtigung der häufigsten TOS-Zuordnung unter Folgeneoplasie-Fällen und der häufigsten Befallsmuster bei Hodgkin-Lymphom-Erkrankung, möglichst die Therapie eines Großteils der in der Kohorte berücksichtigten Patienten abzudecken.

### 3.4.3 Strahlentherapie-Simulation

#### 3.4.3.1 *Simulation am Hybrid-Voxel-Phantom und phantombasierte Organdosis-Schätzung*

Die Therapie-Planung und -Simulation erfolgte in Kooperation mit der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universitätsmedizin Mainz mittels der Therapieplanungssoftware Eclipse™ (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, Kalifornien).

Eine entscheidende Limitation der retrospektiven Dosisermittlung bestand darin, dass für die Patienten der Kohorte keine radiologische Bildgebung zur Therapieplanung beziehungsweise Therapierekonstruktion vorlag. Im Rahmen dieser Arbeit wurde deshalb eine Reihe, von Lee et al. vorgestellter (Choonsik Lee et al., 2010), anthropomorpher Hybrid-Voxel-Phantome zur Simulation herangezogen, welche auf original CT-Datensätzen basieren und nach Geschlecht und den verschiedenen Altersklassen gestaffelt zur Verfügung stehen (pädiatrisch für Neugeborene, 1 Jahr alte, 5 Jahre alte, 10 Jahre alte und 15 Jahre alte Mädchen und Jungen). Ein besonderer Vorteil dieser Phantome liegt in den bereits im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine-Format) hinterlegten Organkonturen (Choonik Lee et al., 2015), welche direkt in die Varian Eclipse™ Therapieplanungssoftware importiert werden können, sodass auf ein jeweiliges manuelles Einzeichnen der interessierenden Risikoorgangrenzen zur Ermittlung der Risikoorgandosis weitestgehend verzichtet werden konnte.

Die in den folgenden Kapiteln noch näher beschriebene retrospektive Erhebung der hier relevanten Risikoorgandosen der Schilddrüse, der Haut und der Brust, basiert auf den 2015 von Lee et al. vorgestellten Methoden für retrospektive epidemiologische Studien (Choonik Lee et al., 2015). Abbildung 4 zeigt im Überblick, modifiziert nach Lee et al., welche einzelnen Schritte zugrunde gelegt werden:

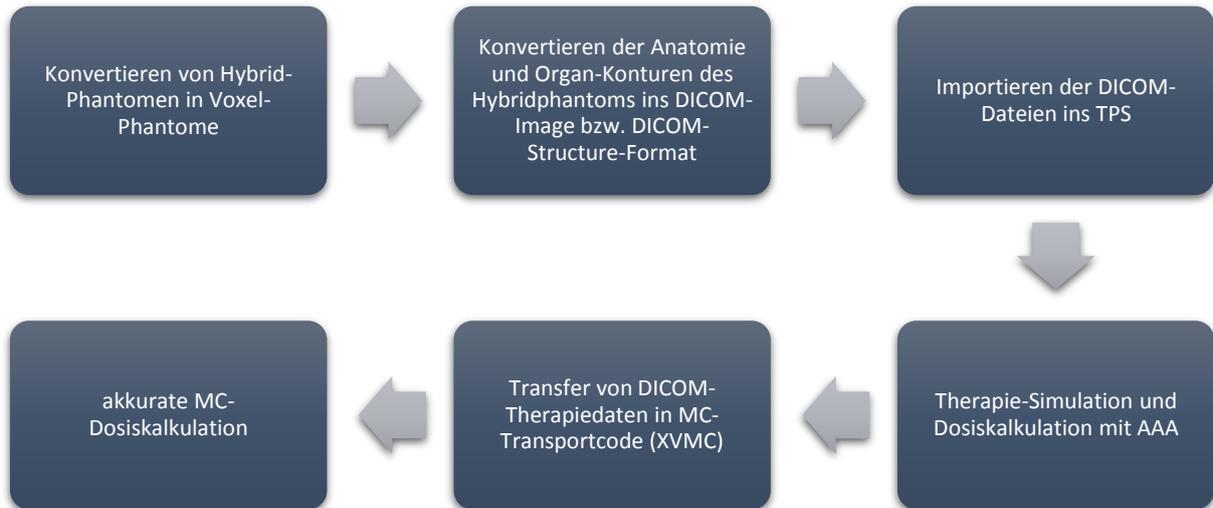


Abbildung 4: Modifiziert nach Lee et al.: Methode zur Gewährleistung akkuraterer Dosiskalkulationen. AAA: Analytical Anisotropic Algorithm, MC/XVMC: Monte Carlo Transportcode, X-ray Voxel Monte Carlo. (Choonik Lee et al., 2015)

### 3.5 Durchführung der phantombasierten Bestrahlungsplanung und -simulation

#### 3.5.1 Rahmenbedingungen

Die Bestrahlungsplanung erfolgte an vier verschiedenen Phantomen (female10, male10, female15, male15, im Folgenden abgekürzt f10, m10, f15 und m15) (Choonsik Lee et al., 2010). Pro Phantom wurden je 17 verschiedene Bestrahlungsszenarien geplant und simuliert. Das Einzeichnen der Feldgrenzen der Involved Fields (IF), sowie die Wahl der Bestrahlungstechnik erfolgte gemäß den Vorgaben der pädiatrischen Hodgkin-Lymphom Therapieoptimierungsstudie DAL-HD-90. Im Folgenden werden die umgesetzten Vorgaben näher beschrieben.

#### 3.5.2 Geplante und simulierte Bestrahlungsszenarien

Die Auswahl der 17 Bestrahlungsszenarien erfolgte nach den, laut DAL-HD-90-Studie (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter, 1990), typischen supradiaphragmalen Befallsmustern und umfasste pro Phantom jeweils die in der folgenden Übersicht (Tabelle 2) aufgeführten Standardfelder (IF), die typischen Kombinationen dieser Standardfelder, sowie zwei Varianten eines klassischen supradiaphragmalen Mantelfelds:

<b>Standardfelder</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Hals rechts</li><li>- Hals links</li><li>- Hals rechts + Halswirbelsäule (HWS)</li><li>- Hals links + HWS</li><li>- Axilla rechts</li><li>- Axilla links</li><li>- Mediastinum</li></ul>
<b>Kombinationen der oben genannten Standardfelder</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Hals bds. (mit HWS-Schonung)</li><li>- Hals bds. + HWS</li><li>- Hals bds. + Mediastinum (mit HWS-Schonung)</li><li>- Hals bds. + HWS + Mediastinum</li><li>- Hals rechts + Mediastinum</li><li>- Hals rechts + HWS + Mediastinum</li><li>- Hals links + Mediastinum</li><li>- Hals links + HWS + Mediastinum</li></ul>
<b>Supradiaphragmales Mantelfeld</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Hals bds. (mit HWS-Schonung) + Axilla bds. + Mediastinum</li><li>- Hals bds. + HWS + Axilla bds. + Mediastinum</li></ul>

---

*Tabelle 2: Übersicht der 17 geplanten und simulierten supradiaphragmalen Bestrahlungsszenarien*

### 3.5.3 Abgedeckte Lymphknotenregionen und Befallsmuster

Durch die in Tabelle 2 aufgeführten simulierten Standardfelder werden folgende Szenarien des Lymphknotenbefalls durch eine Hodgkin-Lymphom-Erkrankung abgedeckt (je Stadium I, Involved Field der befallenen Region), wie auch im Studienprotokoll der DAL-HD-90-Studie beschrieben ist (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter, 1990):

- Hals rechts/links: Involved Field, bei **Befall von Supraklavikularregion und Anteilen der unteren und oberen Halsregion, wenn Entfernung zwischen Lymphom und HWS > 2 cm**. Beinhaltet obere und untere Halsregion, sowie die Supraklavikularregion unter Schonung des zervikalen Rückenmarks.
- Hals rechts/links + HWS: Involved Field, bei **Befall von Supraklavikularregion und Anteilen der unteren und oberen Halsregion, wenn Entfernung zwischen Lymphom und HWS < 2 cm**. Beinhaltet obere und untere Halsregion inklusive HWS, sowie die Supraklavikularregion.
- Mediastinum: Involved Field, bei **Befall der mediastinalen Lymphknoten** unter Einschluss der hilären Lymphknoten beidseits.
- Axilla: Involved Field, bei **Befall axillärer Lymphknoten**.

Die in Tabelle 2 genannten Standardfeld-Kombinationen decken folgende in der DAL-HD-90-Studie aufgeführten „Beispiele für die bei einigen typischen Befallsmustern einzubeziehenden

Lymphknotengruppen“ für supradiaphragmale Stadium II-Hodgkin-Lymphome ab (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter, 1990):

- Hals bds. ± HWS: Stadium IIA mit Befall beider Halsseiten. Beinhaltet bds. supraklavikuläre und zervikale Lymphknoten (LK) unter Einschluss der submandibularen und submentalen LK und der LK des Kieferwinkels.
- Hals bds. ± HWS + Mediastinum: Stadium IIA mit Befall beider Halsseiten und des Mediastinums. Beinhaltet bds. supraklavikuläre und zervikale LK unter Einschluss der submentalen und submandibularen LK, der LK des Kieferwinkels und der mediastinalen und bds. hilären Lymphknoten.
- Hals rechts/links ± HWS + Mediastinum: Stadium IIA mit Befall einer Halsseite und des Mediastinums. Beinhaltet einseitige supraklavikuläre und zervikale LK unter Einschluss der submandibularen (ggf. submentalen) LK, der LK des Kieferwinkels und der mediastinalen und bds. hilären LK.

Das supradiaphragmale Mantelfeld umfasst beidseits die Lymphknotenstationen des Halses (auch submentale und submandibulare LK), der Supra- und Infraklavikularregion, beider Axillae sowie des Mediastinums, unter Einschluss auch der hilären Lymphknoten beidseits (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter, 1990):

- Mantelfeld: Hals, Supra- und Infraklavikularregion, Axillae, Mediastinum; unter Schonung der HWS bei ausreichender Entfernung (> 2 cm) zwischen Lymphom und HWS
- Mantelfeld + HWS: Hals, Supra- und Infraklavikularregion, Axillae, Mediastinum; inklusive der HWS, bei HWS-nahen (< 2 cm Entfernung) Lymphomen

### 3.5.4 Feldgrenzen

Die Definition der Feldgrenzen der oben genannten Bestrahlungsfelder erfolgte nach den Vorgaben der DAL-HD-90-Therapieoptimierungsstudie (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter, 1990). Nach dem Einzeichnen wurden die Feldgrenzen durch Vergleich mit Original-Simulationsfilmen von 7 Patienten der Universitätsmedizin Mainz aus den späten 1980er- und frühen 1990er-Jahren, sowie durch einen ehemaligen Leitenden Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universitätsmedizin Mainz validiert.

Die verwendeten Feldgrenzen der verschiedenen Standardfelder sind in der folgenden Übersicht (Tabelle 3) aufgeführt. Die Feldbegrenzung der Standardfeld-Kombinationen, sowie der Varianten des supradiaphragmalen Mantelfeldes ergeben sich aus der Kombination der Feldgrenzen der Standardfelder (via Boolean operations). In Abbildung 5 ist gezeigt, wie sich

die Standardfelder sowie die Mantelfelder in der Planungs- und Simulationssoftware darstellen. Abbildung 6 zeigt exemplarisch eine der Standardfeld-Kombinationen (Hals rechts + HWS und Mediastinum).

<b>Hals rechts/links</b>	
kranial:	Einschluss der Mastoidspitze, der unteren Mandibula (angeschrägt parallel zum Mandibula-Verlauf)
kaudal	ca. 1 cm unterhalb der Klavikula (parallel zum Klavikula-Verlauf)
medial	homolaterale seitliche Wirbelkörperbegrenzung
lateral	Akromioklavikulargelenk
<b>Hals rechts/links + HWS</b>	
kranial	Einschluss der Mastoidspitze, der unteren Mandibula (angeschrägt parallel zum Mandibula-Verlauf)
kaudal	ca. 1 cm unterhalb der Klavikula (parallel zum Klavikula-Verlauf)
medial	kontralaterale seitliche Wirbelkörperbegrenzung (Einschluss der zervikalen Wirbelsäule)
lateral	Akromioklavikulargelenk
<b>Axilla rechts/links</b>	
kranial	Unterkante der Klavikula (höchste Stelle, daran orientierend waagerechte Feldgrenze)
kaudal	in Projektion auf 6. Intercostalraum (ICR) (DAL-HD-90: 4.-6. ICR)
medial	Einschluss eines 1-2 cm breiten Lungenstreifens, bis Sternoklavikulargelenk reichend
lateral	Einschluss der gesamten Achselhöhle; in Projektion auf Mitte des Collum humeri
<b>Mediastinum</b>	
kranial	Oberkante des Sternoklavikulargelenks (obere Grenze des Klavikula-Ansatzes, knapp unter Lungenspitzen)
kaudal	Unterkante 9. Brustwirbelkörper
lateral	oberes Mediastinum: ca. 2 cm lateral der Mediastinalbegrenzung (1,5 cm lateral der maximalen Ausdehnung im CT)
	Höhe Lungenhili: Einschluss der bronchopulmonalen LK mit 1,5 cm Sicherheitssaum (DAL-HD-90: 1-2 cm)

Tabelle 3: Übersicht der Feldgrenzen der Standardfelder, basierend auf Vorgaben der DAL-HD-90-Studie (Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter, 1990)

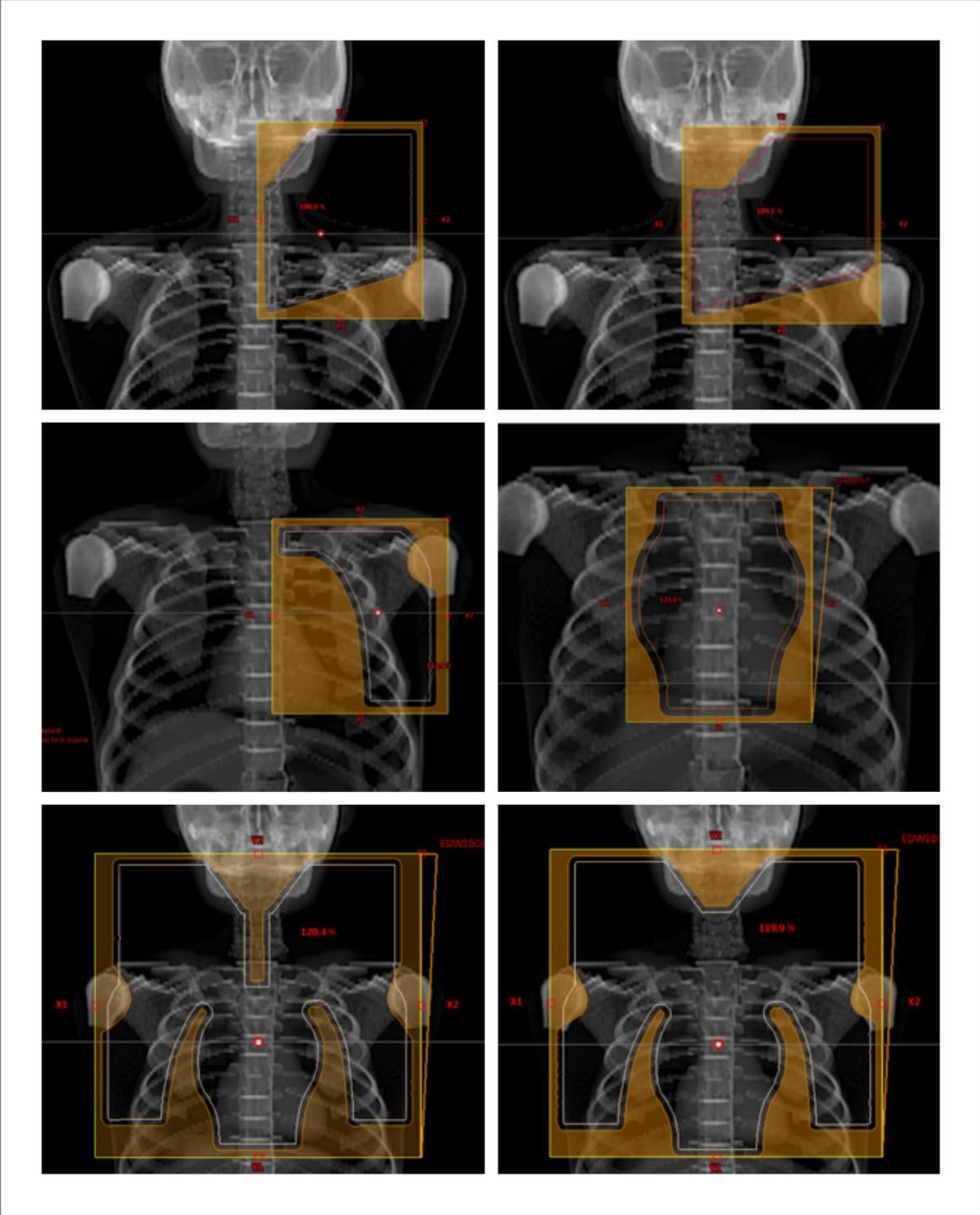


Abbildung 5: Standardfelder Hals links, Hals links + HWS, Axilla links, Mediastinum, Mantelfeld, Mantelfeld + HWS

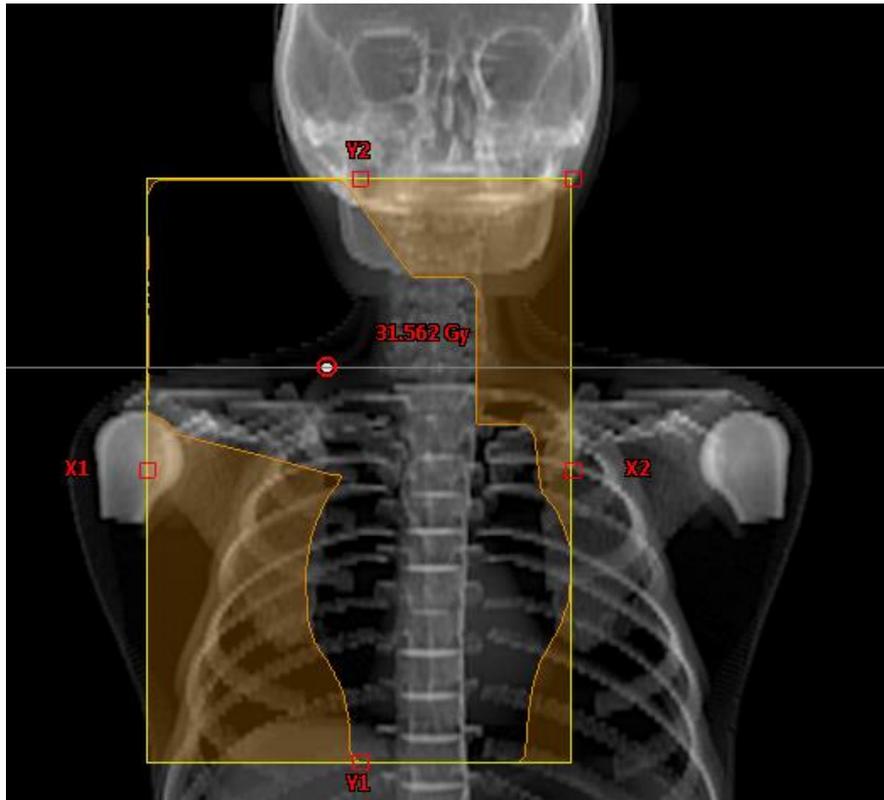


Abbildung 6: Kombination der Standardfelder Hals rechts + HWS und Mediastinum

### 3.5.5 Simulierte Bestrahlungstechnik

Simuliert wurde eine Bestrahlung am Linearbeschleuniger mit 6 MV und einem Fokus-Haut-Abstand (FHA) von 100 cm. Der Referenzpunkt wurde im Zentralstrahl in Körpermitte angenommen, mit dem Ziel eine Dosisabweichung von maximal  $\pm 10\%$  im Zielvolumen zu erreichen. Basierend auf den Vorgaben der DAL-HD-90-Therapieoptimierungsstudie wurden die Bestrahlungsfelder in Gegenfeldtechnik als opponierende Stehfelder a.p./p.a. appliziert (Strahlengang anterior-posterior/posterior-anterior). Bei der Involved-Field-Bestrahlung (Standardfelder und Kombinationen der Standardfelder, Stadium I und IIA, TG1 nach DAL-HD-90) wurde eine Bestrahlungsdosis von 25,2 Gy à 1,8 Gy angenommen, bei der Mantelfeld-Bestrahlung eine Bestrahlungsdosis von 30,0 Gy à 2,0 Gy (basierend auf der Auswertung Mainzer Patientenakten von Mantelfeldbestrahlungen aus den 1980er-Jahren). Es erfolgte grundsätzlich die Abschirmung der Mundhöhle und der Humerusköpfe, sowie wenn möglich eines Großteils der Lunge.

### 3.5.6 Risikoorgane

Die in den verwendeten Hybridphantomen bereits im DICOM-Format hinterlegten Organkonturen (Choonik Lee et al., 2015) wurden weitestgehend übernommen, um die Konturen der untersuchten Risikoorgane zu definieren. Zuvor wurden sämtliche Risikoorgankonturen in den Phantomen f10, m10, f15 und m15 in allen CT-Schnitten gesichtet und daraufhin kontrolliert, ob sie die jeweiligen Organe adäquat umschließen.

Lediglich die folgenden hinterlegten Risikoorganstrukturen wurden im Anschluss überarbeitet und als neue Struktur zusätzlich angelegt:

Die ursprünglich in den Phantomen hinterlegten Strukturen Breast\_Adipose und Breasts wurden jeweils für jedes Phantom zusätzlich seitengetreunt für die rechte und linke Brust erstellt (Struktur dupliziert, eine Seite entfernt, neu abgespeichert). Außerdem wurden in allen Phantomen neue, seitengetreunte Strukturen (n\_Brust\_R, n\_Brust\_L) jeweils für die gesamte rechte bzw. linke Brust erstellt, die das gesamte Drüsen- und Unterhautfettgewebe der jeweiligen Brust beinhalten. Letztere dienen in der folgenden Auswertung als Basis für die Ermittlung der mittleren Organdosen der Risikoorgane Brust rechts und Brust links.

Die ursprünglich hinterlegten Organkonturen der Lunge reichten nicht durchgehend bis an die eigentliche Organgrenze und zeigten ungewöhnlich große Volumenunterschiede zwischen rechter und linker Lunge. Die im f10- und m10-Phantom hinterlegten Lungenvolumina etwa hatten eine Größendifferenz von  $148 \text{ cm}^3$  ( $V_{\text{Lung}_R}$ :  $672,7 \text{ cm}^3$ ,  $V_{\text{Lung}_L}$ :  $524,7 \text{ cm}^3$ ). Es erfolgte daraufhin für alle Phantome die Anlage überarbeiteter Organkonturen für die linke Lunge, welche bis an die Organgrenze reichen (neues  $V_{\text{Lung}_L}$  am Beispiel des f10- bzw. m10-Phantoms:  $603,5 \text{ cm}^3$ ).

Ebenso wurde die Struktur Rückenmark (SpinalCord) überarbeitet, in Teilen näher an die Spinalkanalbegrenzung angepasst und als neue zusätzliche Struktur hinterlegt.

Im Rahmen der Simulation wurden die Organdosen für sämtliche in den Phantomen hinterlegten und neu erstellten Organstrukturen erhoben. Eine Auflistung aller berücksichtigten Organstrukturen findet sich im Anhang (Tabelle 35 im Anhang). Ausgewertet und diskutiert werden im Rahmen dieser Arbeit lediglich die Organdosen der hier relevanten Risikoorgane Haut, Schilddrüse und Brust.

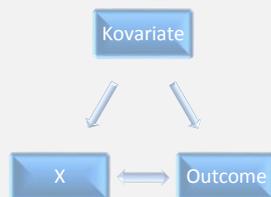
## 3.6 Statistische Analyse

### 3.6.1 Reduktion von Confounding und Bias durch Directed Acyclic Graphs

Um konfundierende Faktoren und Bias-Quellen zu identifizieren, wurde ein Directed Acyclic Graph (dt.: gerichteter azyklischer Graph, DAG) erstellt, in welchem mögliche weitere Einflussfaktoren, neben der therapeutischen Strahlenexposition (= X oder Exposure), auf das Risiko einer Folgeneoplasie (= Y oder Outcome) grafisch dargestellt werden. Dies erfolgte unter Zuhilfenahme der Online-Software DAGitty.net (Textor, van der Zander, Gilthorpe, Liskiewicz, & Ellison, 2016).

Um mithilfe eines DAG Kovariablen zu identifizieren, die im Risikomodell berücksichtigt werden sollen, kann ein aus sechs Schritten bestehender Prozess nach Shrier und Platt zum Einsatz kommen (Shrier & Platt, 2008), der in Abbildung 7 vereinfacht dargestellt ist.

1. Kovariaten (Z1, Z2), die ausgewählt wurden um Bias zu reduzieren, sollten keine Nachkömmlinge von X (Exposition/Intervention) sein (= nicht durch X verursacht), (müssen jedoch sowohl mit X als auch mit Outcome assoziiert sein)



2. Alle Variablen löschen, die
  - a) nicht Vorfahren von X sind (= die X nicht verursachen)
  - b) nicht Vorfahren vom Outcome sind
  - c) nicht Vorfahren von denen unter 1. ausgewählten Kovariaten sind
3. Alle von X entspringenden Linien/Pfeile löschen (weil X nicht Ursache der Kovariaten sein soll)
4. Alle „Eltern“ eines gemeinsamen „Kindes“ verbinden (direkte Ursachen für Variable)
5. Alle Pfeilspitzen löschen, nur noch Verbindungslinien lassen
6. Alle Linien zwischen Kovariaten und anderen Variablen entfernen

Abbildung 7: Modifiziert nach Shrier und Platt: Vorgehensweise zur Bias-Reduktion mittels DAG (Shrier & Platt, 2008)

### 3.6.2 Statistische Auswertung mit Risikomodell

Auf die statistische Auswertung mit Risikomodell musste im Rahmen dieser Arbeit letztlich verzichtet werden. An dieser Stelle soll jedoch kurz aufgeführt werden, welche Methodik ursprünglich geplant war: Zur statistischen Auswertung der Fall-Kontroll-Studie sollte eine konditionale logistische Regression verwendet werden (Breslow & Day, 1980). Insofern aus den Daten der Organdosen hervorgegangen ist, dass aufgrund der Dosisverteilung die Organdosis am Zielorgan bei vielen Patienten gleich Null ist (Spike at Zero), sollte ein entsprechend angepasstes Modell zur Berücksichtigung des Spikes verwendet werden (Becher, Lorenz, Royston, & Sauerbrei, 2012). Die Organdosis sollte als Fraktionales Polynom mit 3 Freiheitsgraden in das Modell aufgenommen werden ( $\beta_0, \beta_1 \cdot x, \beta_2 \cdot x^2$ ). Die im Rahmen der DAG-Analyse ermittelten Kovariablen sollten entsprechend im Modell berücksichtigt werden. Sich aufgrund der Variablenauswahl ergebende mögliche Interaktionen sollten in einem multiplikativen Interaktionsmodell berücksichtigt werden. Zur Auswertung des Einflusses der Thelarche, beziehungsweise des Zeitpunktes der Bestrahlung während der körperlichen Entwicklung, war eine Cut-Off Analyse geplant. Als Schwelle (Threshold) zur Binarisierung der Variable Alter bei Ersttherapie sollte das typische Alter bei Einsetzen der Thelarche dienen. Auf eine formale Power-Bestimmung konnte verzichtet werden, da die Fall-Kontroll-Kohorte schon definiert war und die Power-Bestimmung bereits für die übergeordnete Gesamtkohorte durchgeführt wurde. Warum die hier aufgeführten Untersuchungen nicht durchgeführt werden konnten, wird an anderer Stelle ausführlich diskutiert (vgl. Kapitel 5.6).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Auswertung der Kohorte

In diesem Kapitel erfolgt die deskriptive Auswertung der Gesamtkohorte von 1030 Hodgkin-Lymphom-Patienten, sowie der jeweiligen Fall-Kontroll-Kohorten der drei häufigsten Folge-neoplasie-Entitäten (Schilddrüsen-, Haut- und Brust-Neoplasien).

#### 4.1.1 Gesamtkohorte

Die berücksichtigten Subkohorten entstammen einem größeren Patientenkollektiv von 1030 Patienten, die vor dem 15. Geburtstag eine Hodgkin-Lymphom-Diagnose erhalten haben (darunter 543 (52,72%) weibliche und 487 (47,28%) männliche Betroffene), geboren in den Jahren 1966 bis 2002 (14.01.1966-25.02.2002). Bei 127 dieser Patienten handelte es sich um Folge-neoplasie-Fälle (n=70 bzw. 55,12% bei weiblichen, n=57 bzw. 44,88% bei männlichen Betroffenen), bei dem Rest um passende Kontrollen.

Folge-neoplasien der Schilddrüse sind mit einem Anteil von 27,56% (n=35) vor Hauttumoren (22,05%; n=28) und Tumoren der Brust (20,47%; n=26) die häufigsten Folge-neoplasien in dieser Kohorte. Die Häufigkeitsverteilung der Folge-neoplasien sortiert nach Häufigkeit ist in Abbildung 8 bis Abbildung 10 dargestellt. Die Häufigkeitsverteilung aller Folge-neoplasien sortiert nach ICCG-Group, je gesamt und getrennt nach Geschlecht, ist Tabelle 4 zu entnehmen (weitere Tabellen im Anhang: Tabelle 36 bis Tabelle 38).

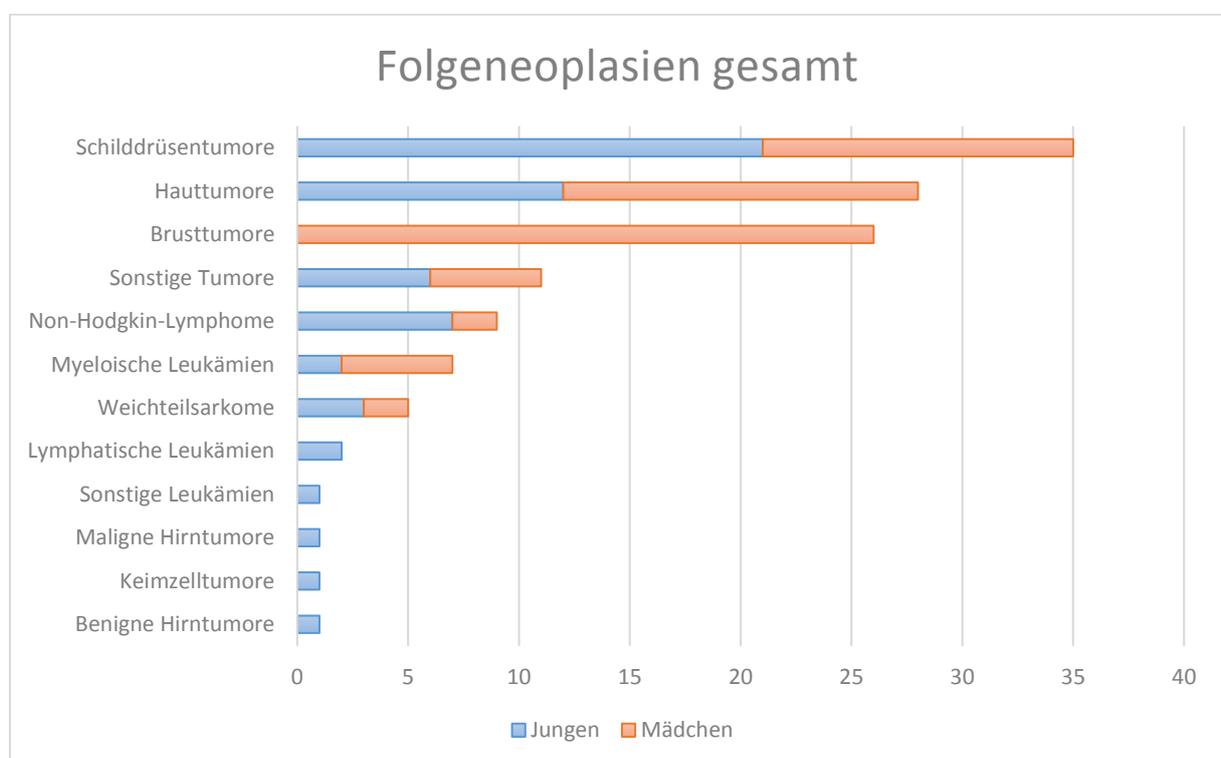


Abbildung 8: Folge-neoplasien nach Hodgkin-Lymphom gesamt (absolute Häufigkeit, N=127), sortiert nach Häufigkeit, getrennt nach Geschlecht

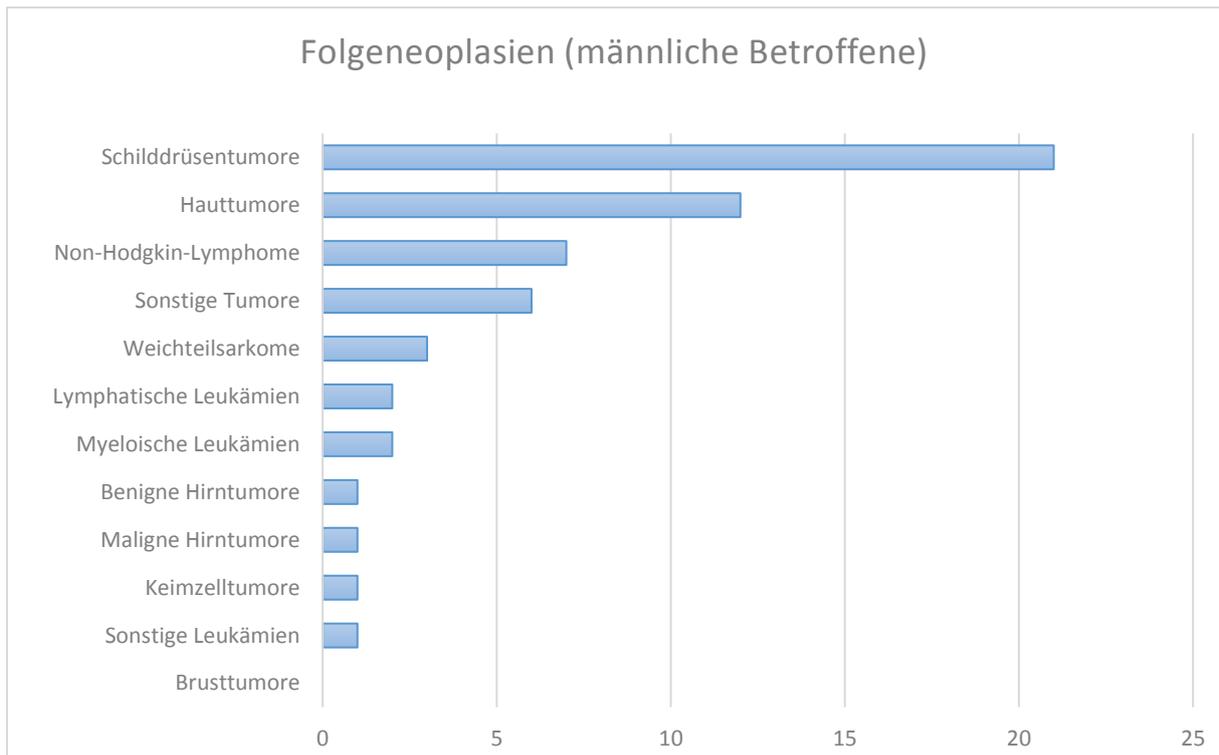


Abbildung 9: Folgeneoplasien männlicher Betroffener nach Hodgkin-Lymphom (absolute Häufigkeit, n=57), sortiert nach Häufigkeit

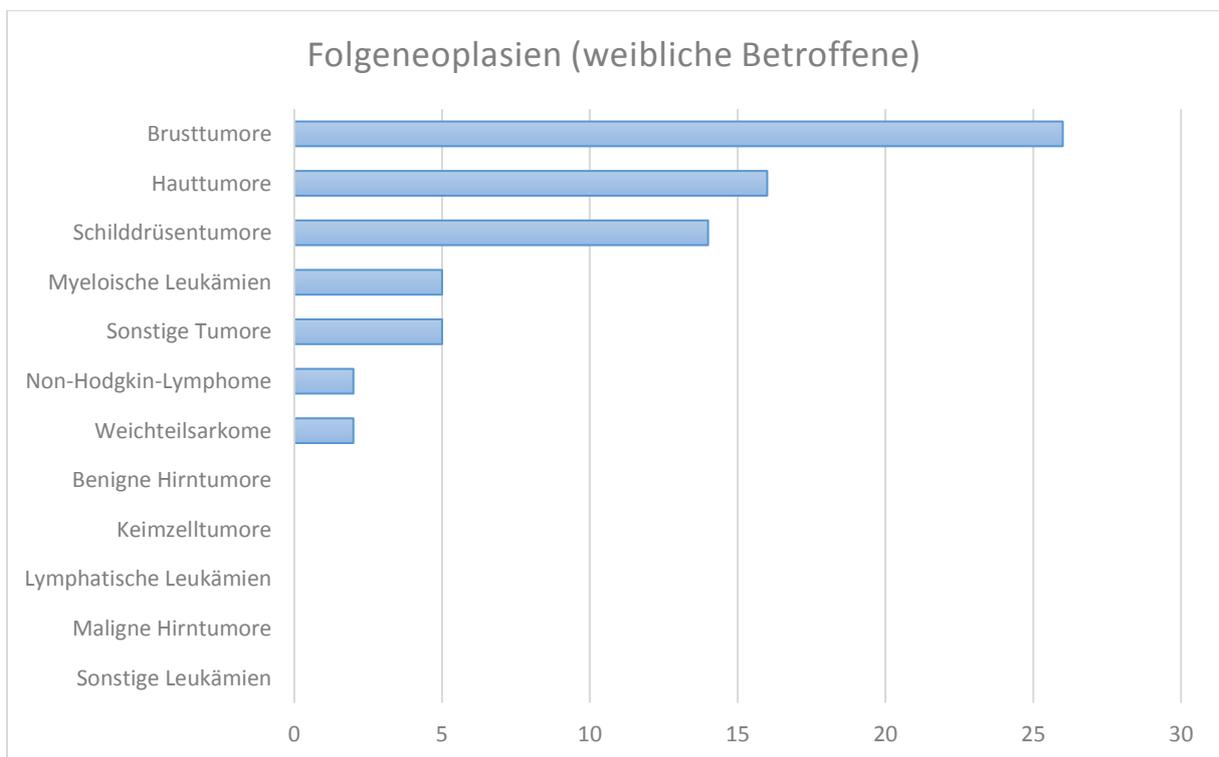


Abbildung 10: Folgeneoplasien weiblicher Betroffener nach Hodgkin-Lymphom (absolute Häufigkeit, n=70), sortiert nach Häufigkeit

ICCC-Group	Folgeneoplasie	Häufigkeit N ges.	Prozent [%]	n Jungen (%)	Anteil an Jungen [%]	n Mädchen (%)	Anteil an Mädchen [%]
1	Lymphatische Leukämien	2	1,57	2 (100,00%)	3,51	- (0,00%)	0,00
2	Myeloische Leukämien	7	5,51	2 (28,57%)	3,51	5 (71,43%)	7,14
3	Sonstige Leukämien	1	0,79	1 (100,00%)	1,75	- (0,00%)	0,00
5	Non-Hodgkin- Lymphome	9	7,09	7 (77,78%)	12,28	2 (22,22%)	2,86
7	Maligne Hirntumore	1	0,79	1 (100,00%)	1,75	- (0,00%)	0,00
8	Benigne Hirntumore	1	0,79	1 (100,00%)	1,75	- (0,00%)	0,00
14	Weichteilsarkome	5	3,94	3 (60,00%)	5,26	2 (40,00%)	2,86
15	Keimzelltumore	1	0,79	1 (100,00%)	1,75	- (0,00%)	0,00
16	Schilddrüsentumore	35	27,56	21 (60,00%)	36,84	14 (40,00%)	20,00
17	Hauttumore	28	22,05	12 (42,86%)	21,05	16 (57,14%)	22,86
18	Brusttumore	26	20,47	- (0,00%)	0,00	26 (100,00%)	37,14
19	Sonstige Tumore	11	8,66	6 (54,55%)	10,53	5 (45,45%)	7,14
<b>Summe</b>		127	100,00	57	100,00	70	100,00

Tabelle 4: Folgeneoplasien nach Hodgkin-Lymphom gesamt, sortiert nach ICCC-Group, getrennt nach Geschlecht

### 4.1.1.1 Erstneoplasien

Bei Betrachtung der gesamten Kohorte von 1030 Hodgkin-Lymphom-Patienten lag das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung der Hodgkin-Lymphom-Erkrankung bei 11,76 Jahren (min-max: 2,5-15,00 Jahre bzw. 2;6-14;11 Jahre [Jahre;Monate]; Median: 12,75 Jahre). In Abbildung 11 ist die Altersverteilung getrennt nach Geschlecht dargestellt. Eine ausführliche Tabelle zur Altersverteilung getrennt nach Geschlecht ist dem Anhang zu entnehmen (Tabelle 39 im Anhang). Jungen waren bei Erstdiagnose durchschnittlich 10,68 Jahre alt (min-max: 2,5-15,00 Jahre bzw. 2;6-14;11 Jahre; Median: 11,42 Jahre), Mädchen 12,72 Jahre (min-max: 3,83-14,92 Jahre; Median: 13,33 Jahre). Das Alter bei Erstdiagnose lag folglich zwischen 2 und 14 Jahren, wobei der Großteil der Patienten (76,21%; n=785) im Alter von 10-14 Jahren diagnostiziert und erstmalig therapiert wurde.

Die Diagnosestellung der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom erfolgte in den Jahren 1980 bis 2012 (02.02.1980-03.04.2012).

Die Tumorlokalisierung des Lymphknotenbefalls durch die Hodgkin-Lymphom-Erkrankung ist in ICDO-3-Topografie-Codes (International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition, dt.: Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, Dritte Ausgabe) für alle 1030 Patienten hinterlegt (dargestellt in Tabelle 5). Jedoch ist die Tumorlokalisierung für 721 der 1030 Patienten (70%) nur unzureichend detailliert beschrieben (Retikuloendotheliales System o.n.A. (ohne nähere Angabe); mangelhaft bezeichneter Sitz, mehrere Teilbereiche überlappend; LK mehrerer Regionen; LK o.n.A.), sodass diese Daten nur zur Orientierung, jedoch nicht für jeden Patienten als Auswertungsgrundlage, in etwa in Hinblick auf die Bestrahlungslokalisation, dienen können. An dieser Stelle werden weiterführende Therapie- und Dosimetriedaten zur Auswertung und Interpretation benötigt.

Unter den ICDO-3-Topografie-Codes, die eine nähere Einengung der Tumorlokalisierung zulassen, war am häufigsten (n=190; 18,45%) der Code C77.0 vertreten (Befall von Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses). Beim Großteil dieser Fälle (n=112) handelte es sich dabei um einen Befall der zervikalen Lymphknoten (C77.002). Außerdem war in 7 Fällen der Code C76.0 (Kopf, Gesicht oder Hals o.n.A.) vertreten, sodass insgesamt in 197 Fällen, bzw. in 63,75% der Fälle, für die eine genauere Lokalisation bekannt ist, die Kopf-/Hals-Lymphknoten befallen waren.

Die Häufigkeitsverteilung histologischer Subtypen des Hodgkin-Lymphoms ist als Zuordnung zu verschiedenen ICDO-3-Morphologieschlüsseln in Tabelle 6, und als Zuordnung zu den fünf Hauptklassen in Tabelle 7 dargestellt. Für 308 der 1030 Patienten (29,90%) ist keine nähere

Differenzierung des histologischen Subtyps möglich (Hodgkin-Lymphom o.n.A., ICDO-3-Morphologie: 9650/3).

Betrachtet man ausschließlich diejenigen Fälle, in denen der ICDO-3-Morphologieschlüssel eine nähere Zuordnung des histologischen Subtyps zulässt (70,1%, n=722), ergibt sich folgendes Bild:

Am häufigsten vertreten sind Hodgkin-Lymphome vom nodulär-sklerosierenden Typ (n=444; 43,10% von 1030, 61,50% von 722), gefolgt von Hodgkin-Lymphomen der gemischtzelligen Form (n=217; 21,07% von 1030, 30,10% von 722) und der lymphozytenreichen Form (n=50; 4,58% von 1030, 6,93% von 722). Deutlich seltener handelte es sich um Hodgkin-Lymphome vom lymphozytenarmen (n=6; 0,58% von 1030, 0,83% von 722) oder vom nodulären, lymphozytenprädominanten Typ (n=5; 0,49% von 1030, 0,69% von 722).

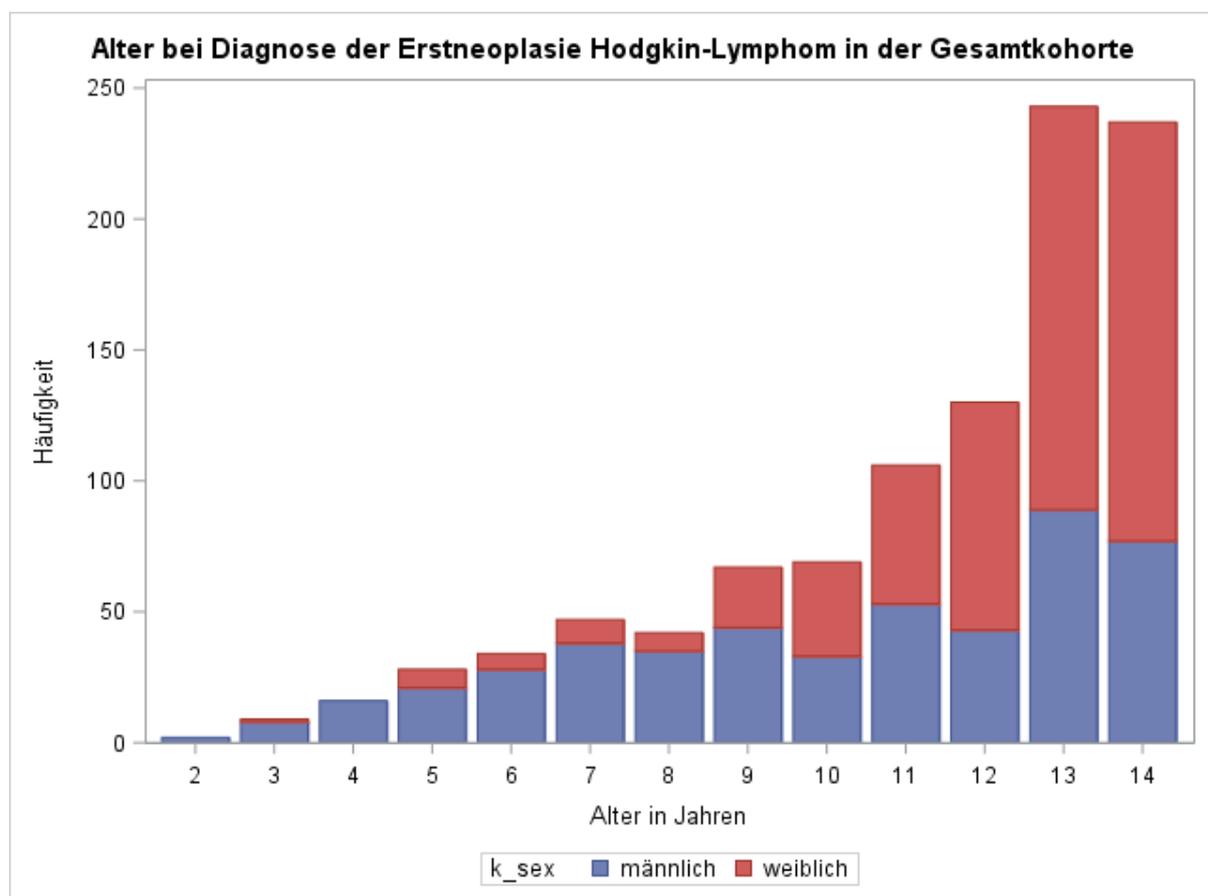


Abbildung 11: Alter bei Diagnose der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Gesamtkohorte in Jahren, getrennt nach Geschlecht

ICDO-3-Topografie		Häufigkeit	Prozent [%]
<b>C38.3</b>	Mediastinum, NOS	18	1,75
<b>C42.3</b>	Retikuloendotheliales System o.n.A.	547	53,11
<b>C76.0</b>	Kopf, Gesicht oder Hals o.n.A.	7	0,68
<b>C76.1</b>	Thorax o.n.A.	1	0,10
<b>C76.2</b>	Abdomen o.n.A.	3	0,29
<b>C76.8</b>	mangelhaft bezeichneter Sitz, mehrere Teilbereiche überlappend	52	5,05
<b>C77.0</b>	LK des Kopfes, des Gesichtes, des Halses	190	18,45
C77.000		13	
C77.001		1	
C77.002		112	
C77.004		5	
C77.007		1	
C77.008		2	
C77.014		10	
C77.017		46	
<b>C77.1</b>	Intrathorakaler LK	65	6,31
C77.100		2	
C77.103		1	
C77.107		61	
C77.108		1	
<b>C77.2</b>	Intraabdominaler LK	11	1,07
<b>C77.3</b>	LK der Achseln und Armes	6	0,58
C77.300		1	
C77.301		4	
C77.302		1	
<b>C77.4</b>	LK der Inguinalregion und des Beines	8	0,77
C77.400		2	
C77.402		6	
<b>C77.8</b>	LK mehrerer Regionen	121	11,75
<b>C77.9</b>	LK o.n.A.	1	0,10
<b>Summe</b>		1030	100,00

Tabelle 5: Tumorlokalisierung der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Gesamtkohorte (ICDO-3-Topografie)

ICDO-3-Morphologie		Häufigkeit	Prozent [%]
9650/3	Hodgkin-Lymphom o.n.A.	308	29,9
9651/3	Hodgkin-Lymphom, lymphozytenreich	50	4,58
9652/3	Hodgkin-Lymphom, gemischtzellige Form o.n.A.	217	21,07
9653/3	Hodgkin-Lymphom, lymphozytenarmer Typ o.n.A.	6	0,58
9659/3	Hodgkin-Lymphom, nodulärer lymphozytenprädominanter Typ	5	0,49
9663/3	Hodgkin-Lymphom, nodulär-sklerosierender Typ o.n.A.	441	42,82
9665/3	Hodgkin-Lymphom, nodulär-sklerosierender Typ, Grad I	1	0,10
9667/3	Hodgkin-Lymphom, nodulär-sklerosierender Typ, Grad II	2	0,19
<b>Summe</b>		1030	100,00

Tabelle 6: Histologischer Subtyp der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Gesamtkohorte (ICDO-3-Morphologie)

ICDO-3-Morphologie	Häufigkeit	Prozent [%]
nodulär-sklerosierender Typ	444	61,50
gemischtzellige Form	217	30,10
lymphozytenreicher Typ	50	6,93
lymphozytenarmer Typ	6	0,83
nodulärer lymphozytenprädominanter Typ (NLPHL)	5	0,69
<b>Summe</b>	722	100,00

Tabelle 7: Histologischer Subtyp der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Gesamtkohorte in fünf Hauptgruppen zusammengefasst, sortiert nach Häufigkeit

### 4.1.1.2 *Metastasierung bzw. Rezidiv der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom*

Im gesamten Patientenkollektiv wurde nach Diagnose der Erstneoplasie bei 11,46% (n=118 Fälle; 30 davon mit FN, 92 ohne FN) der 1030 Hodgkin-Lymphom-Betroffenen eine Metastasierung oder ein Rezidiv verzeichnet. Dementsprechend blieben n=912 bzw. 88,54% der Betroffenen ohne weiteres Ereignis der Erstneoplasie. Diesbezüglich wurde bei der Erhebung der Daten lediglich eine Variable erfasst, welche nicht zwischen einer Metastasierung und einem Rezidiv differenzieren lässt. Von diesen Betroffenen mit Metastasierung bzw. Rezidiv waren n=53 (44,92%) männlich und n=65 (55,08%) weiblich. Diagnostiziert wurden die Metastasierungen bzw. Rezidive zwischen Oktober 1984 (27.10.1984) und Juli 2012 (13.07.2012).

Die durchschnittliche Latenzzeit zwischen der Diagnose des Hodgkin-Lymphoms und der Feststellung einer Metastasierung bzw. eines Rezidivs betrug 5,48 Jahre (min-max: 0,35-29,26 Jahre; Median: 1,53 Jahre), wobei die meisten Ereignisse innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose des Hodgkin-Lymphoms zu verzeichnen waren (30,51%).

Betrachtet man ausschließlich die Untergruppe der 127 Patienten mit einer Folgeneoplasie, liegt die Metastasierungs- bzw. Rezidiv-Rate mit 23,62% mehr als doppelt so hoch wie in der Gesamtkohorte (n=30, davon n=13 bzw. 43,33% männlich, n=17 bzw. 56,67% weiblich). Tabelle 8 zeigt, in welcher Häufigkeit die verschiedenen Folgeneoplasien unter den 30 Patienten mit Metastasierung bzw. Rezidiv aufgetreten sind. Die durchschnittliche Latenz zwischen Erstneoplasie und Metastasierung bzw. Rezidiv lag in dieser Gruppe bei 8,65 Jahren (min-max: 0,50-25,42 Jahre; Median: 3,11 Jahre). Betrachtet man lediglich die 903 Patienten, bei welchen keine Folgeneoplasien verzeichnet wurden, liegt die Metastasierungs- bzw. Rezidiv-Rate bei 9,75% (n=88, davon n=40 bzw. 45,45% männlich, n=48 bzw. 54,54% weiblich).

### 4.1.1.3 *Syndrome*

Für 290 der 1030 Hodgkin-Lymphom-Patienten der Kohorte (28,16%) ist bekannt, ob bei Ihnen eine syndromale Erkrankung vorlag oder nicht. Für einen Großteil, nämlich 740 Patienten, fehlt diese Angabe gänzlich (71,84% Missing). Lediglich bei 4 der 290 Patienten mit Angabe (1,38% von 290; bzw. 0,39% von 1030 der Gesamtkohorte) lag eine syndromale Erkrankung vor, bei den übrigen 286 Patienten (98,62%; bzw. 27,7% der Gesamtkohorte) nicht.

Bei den diagnostizierten Syndromen handelte es sich in zwei Fällen um „Sarkoidose an sonstigen und kombinierten Lokalisationen“ (ICD D86.), sowie in jeweils einem Fall um „Zerebellare Ataxie mit defektem DNA-Reparatursystem“ (ICD G11.3) und um Psoriasis ("Psoriasis, nicht näher bezeichnet", ICD L40.9).

ICCC-Group	Folgeneoplasie	Häufigkeit	Prozent [%]
1	Lymphatische Leukämien	0	0
2	Myeloische Leukämien	2	6,7
3	Sonstige Leukämien	0	0
5	Non-Hodgkin-Lymphome	3	10,00
7	Maligne Hirntumore	0	0
8	Benigne Hirntumore	1	3,33
14	Weichteilsarkome	1	3,33
15	Keimzelltumore	1	3,33
16	Schilddrüsentumore	7	23,33
17	Hauttumore	4	13,33
18	Brusttumore	8	26,67
19	Sonstige Tumore	3	10,00
<b>Summe</b>		<b>30</b>	<b>100,00</b>

Tabelle 8: Häufigkeit verschiedener Folgeneoplasien bei Patienten mit Metastasierung oder Rezidiv der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom, sortiert nach ICCC-Group

#### 4.1.1.4 Folgeneoplasien

Wie einleitend bereits beschrieben, umfasst das gesamte Patientenkollektiv 127 Fälle von Folgeneoplasien nach Hodgkin-Lymphomen im Kindesalter. Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Folgeneoplasien ist Abbildung 8 bis Abbildung 10 und Tabelle 4 sowie Tabelle 36 bis Tabelle 38 (im Anhang) zu entnehmen.

Diagnostiziert wurden diese Folgeneoplasien in den Jahren 1986 bis 2014 (01.10.1986-18.12.2014), mit einer durchschnittlichen Latenz zur Erstneoplasie von 16,27 Jahren (min-max: 0,75-32,75 Jahre; Median: 17,08 Jahre) (eigentlich ereignisfreie Überlebenszeit, inklusive 6 Monate Mindestlatenz um berücksichtigt zu werden). Die Latenz zwischen Erst- und Folgeneoplasie in Jahren, getrennt nach ICCC-Group, ist in Abbildung 12 dargestellt. Systemische Folgeneoplasien traten gehäuft in den ersten 10 Jahren nach Erstneoplasie mit einer durchschnittlichen Latenz von 7,46 Jahren (min-max: 0,75-29,08 Jahre; Median: 5,25 Jahre) auf, solide Folgeneoplasien gehäuft im späteren Verlauf mit einer durchschnittlichen Latenz von 17,82 Jahren (min-max: 1,00-32,75 Jahre; Median: 18,5 Jahre). Die Latenz

zwischen Erst- und Folgeneoplasie in Jahren, getrennt nach systemischen und soliden Folgeneoplasien, ist in Abbildung 13 dargestellt.

Betrachtet man die reine Zeit unter Risiko verringert sich die Latenz um 6 Monate (= 0,5 Jahre), da ausschließlich die Fälle ausgewertet werden, bei denen die Folgeneoplasie mindestens 6 Monate nach Erstneoplasie aufgetreten ist: In diesem Fall betrug die Zeit unter Risiko für die Gesamtkohorte im Durchschnitt 15,77 Jahre (min-max: 0,25-32,25 Jahre; Median: 16,58 Jahre). Diese Unterscheidung zwischen ereignisfreier Überlebenszeit und Zeit unter Risiko gilt im Folgenden auch analog bei der Auswertung der anderen Subkohorten.

Das Durchschnittsalter bei Diagnose der Folgeneoplasie lag bei 30,6 Jahren (min-max: 5,58-46,17 Jahre; Median: 32,58 Jahre). Die Altersverteilung bei Diagnosestellung in Jahren, sowie in 5-Jahres-Gruppen ist in Abbildung 14 und Abbildung 15 grafisch dargestellt. Ausführliche Tabellen zur Altersverteilung finden sich im Anhang (Tabelle 40 und Tabelle 41 im Anhang).

### Dignität der FN

Anhand der letzten Ziffer des ICDO-3-Morphologieschlüssels, lässt sich eine Aussage zur Dignität der Folgeneoplasie treffen (0=benigne, 1=unsicher, 2=in situ, 3=maligne). Von den 127 Folgeneoplasien der Kohorte sind n=126 klar maligne (99,21%). Lediglich in einem Fall endet der ICDO-3-Morphologieschlüssel auf die Ziffer 1 (=unsicher). Bei diesem Fall handelte es sich um einen nicht-malignen Tumor des Zentralnervensystems (ZNS) (ICCC-Group 7; ICC3 31-36, genauer 32: Astrozytom).

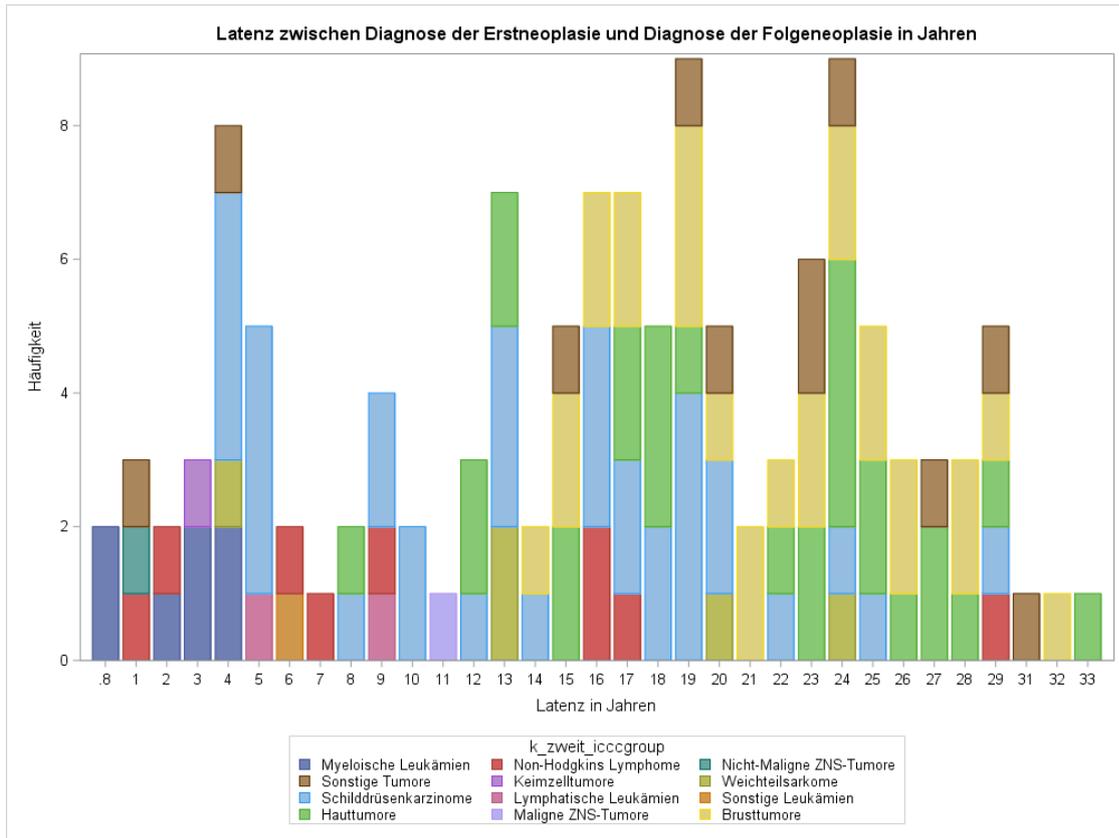


Abbildung 12: Latenz zwischen Erstneoplasie und Folgeneoplasie in Jahren, getrennt nach ICCG-Group

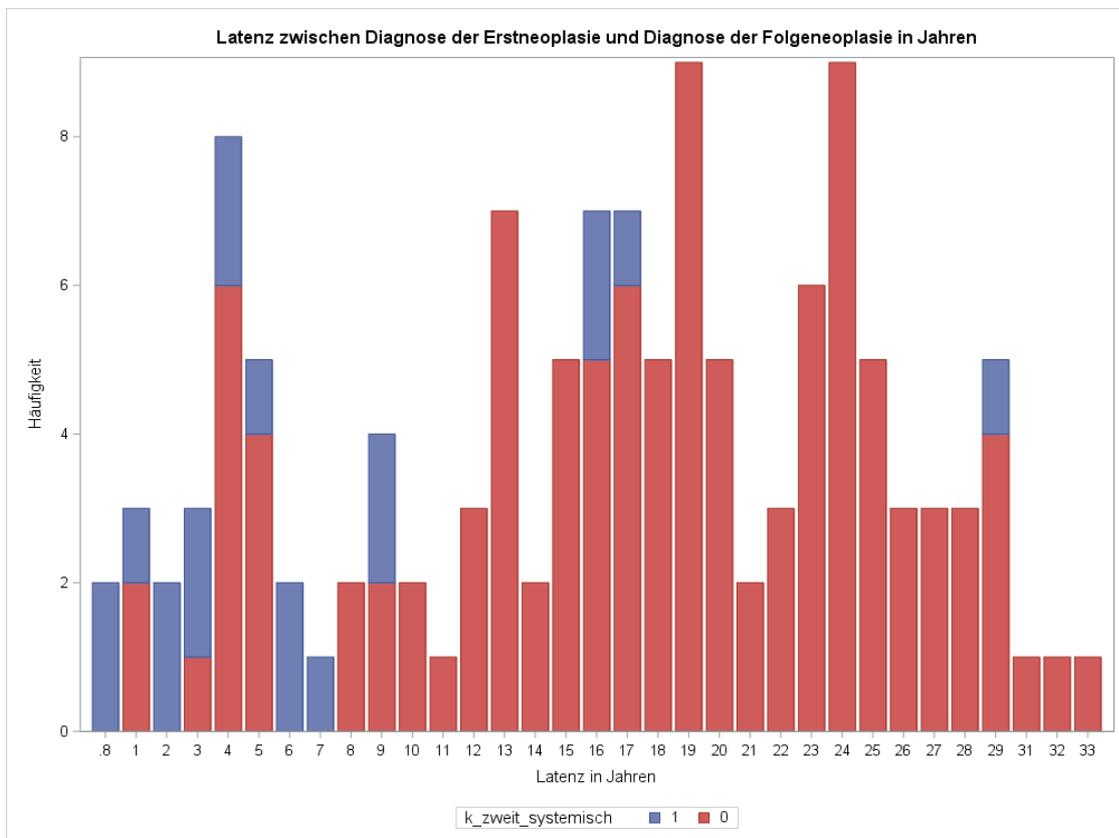


Abbildung 13: Latenz zwischen Erstneoplasie und Folgeneoplasie in Jahren, getrennt nach systemischen und soliden Folgeneoplasien (k\_weit\_systemisch 1=systemisch, 0=solide)

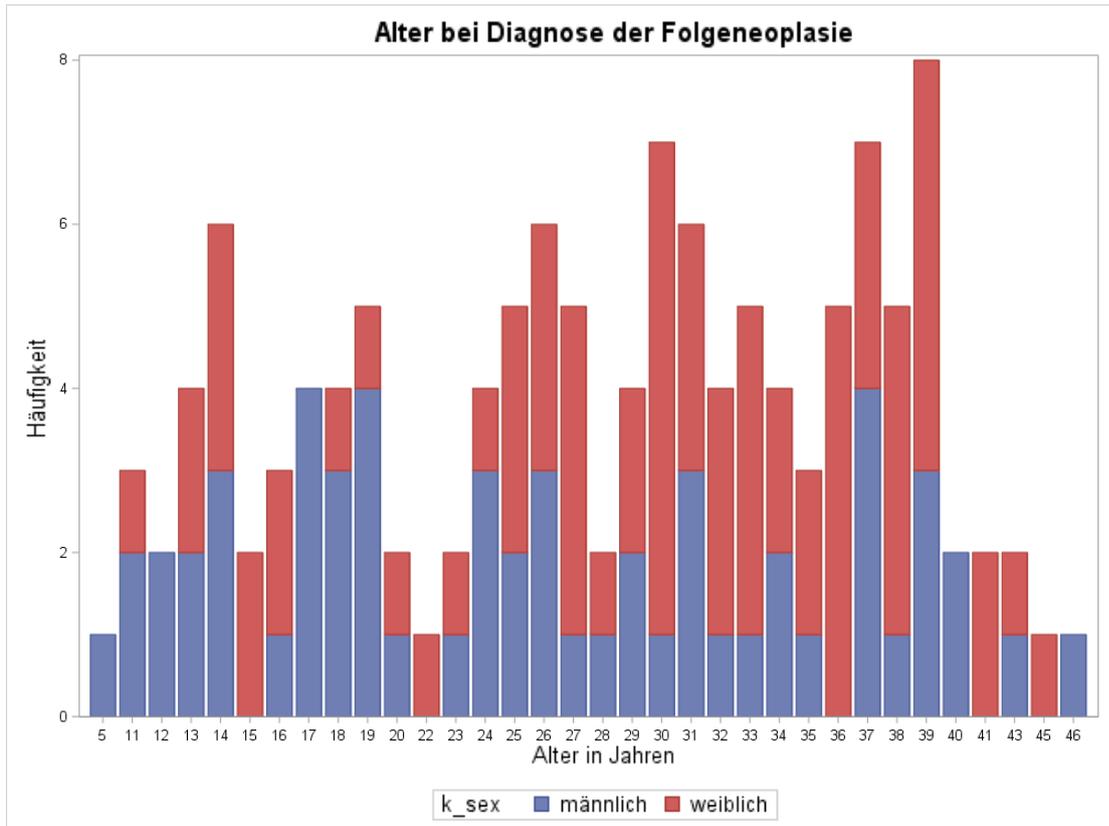


Abbildung 14: Alter bei Diagnose der Folgeneoplasie nach Hodgkin-Lymphom in der Gesamtkohorte, nach Geschlecht getrennt

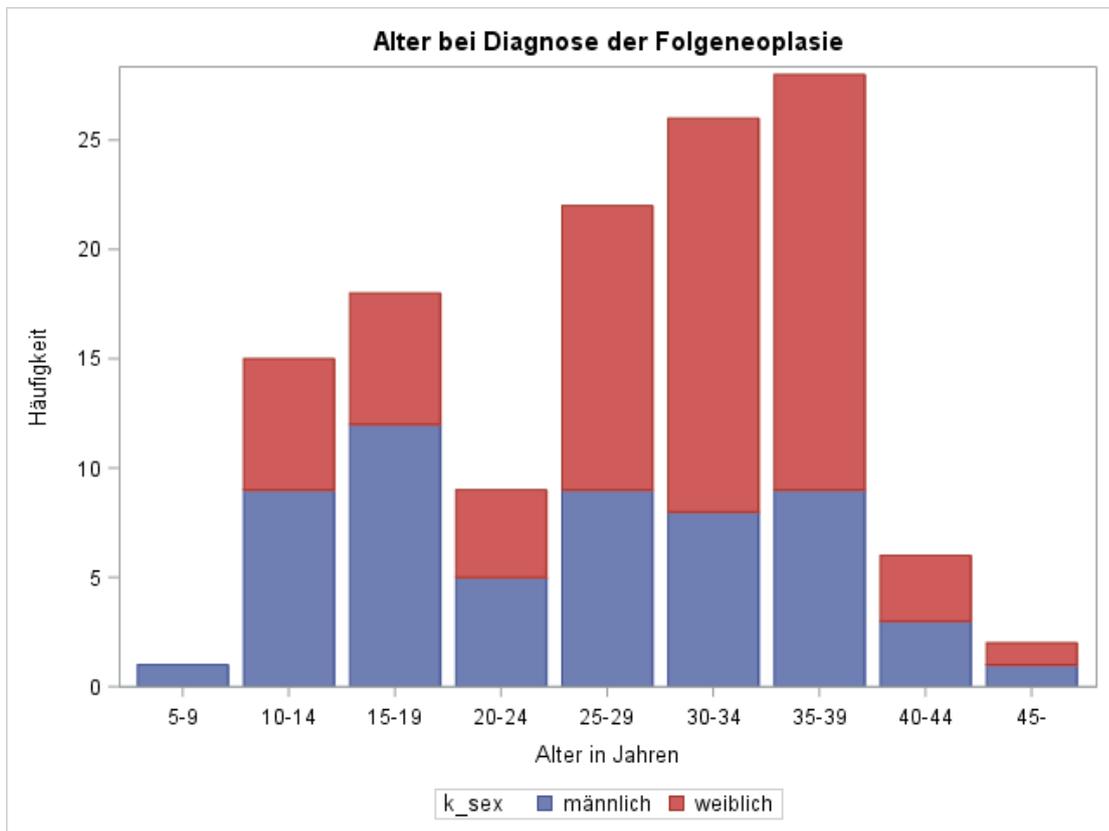


Abbildung 15: Alter bei Diagnose der Folgeneoplasie nach Hodgkin-Lymphom in der Gesamtkohorte, 5-Jahres-Altersgruppen, nach Geschlecht getrennt

#### 4.1.1.5 Therapie

Für 742 Patienten (72,04%) der Gesamtkohorte liegen orientierende Therapiedaten vor, für 288 Patienten fehlen diese Angaben (n=288; 27,96% Missing). Zu diesen Daten zählen unter anderem die Zuordnung zu TOS-Studienarmen und Informationen darüber, ob eine Chemotherapie und/oder Strahlentherapie stattgefunden hat.

Von den 742 Patienten, für welche Therapiedaten vorliegen, haben 719 (96,90%) Strahlentherapie erhalten, nur 23 Patienten (3,10%) wurden nicht bestrahlt. Alle 742 Patienten haben Chemotherapie erhalten.

#### Chemotherapie

Ein Großteil, nämlich 48,25% (n=358) der Patienten, für welche Therapiedaten vorliegen, haben eine Kombinationstherapie bestehend aus 5 verschiedenen Chemotherapeutika erhalten. Etwa halb so viele Patienten (n=184; 24,80%) haben eine Kombination aus 4 verschiedenen Chemotherapeutika erhalten. Seltener kamen Kombinationen aus 3 (n=130; 17,52%) oder 6 (n=70; 9,43%) verschiedenen Chemotherapeutika zum Einsatz.

#### Strahlentherapie

Unter den 719 Patienten, die Strahlentherapie erhalten haben, betrug die durchschnittliche dokumentierte Dosis 27,39 Gy (min-max: 19,80-56,00 Gy; Median: 28,00 Gy). Die Häufigkeitsverteilung verschiedener Dosiswerte ist Tabelle 9 und Abbildung 16 zu entnehmen.

kumulative Strahlendosis [Gy]	Häufigkeit	Prozent [%]	kumulative Häufigkeit	kumulative Prozent [%]
0	23	3,10	23	3,10
19,80	141	19,00	164	22,10
23,40	89	11,99	253	34,10
24,00	63	8,49	316	42,59
28,00	189	25,47	505	68,06
28,80	113	15,23	618	83,29
30,00	47	6,33	665	89,62
36,00	48	6,47	713	96,09
56,00	29	3,91	742	100,00

Tabelle 9: Dokumentierte Strahlendosis in der Gesamtkohorte [Gy]

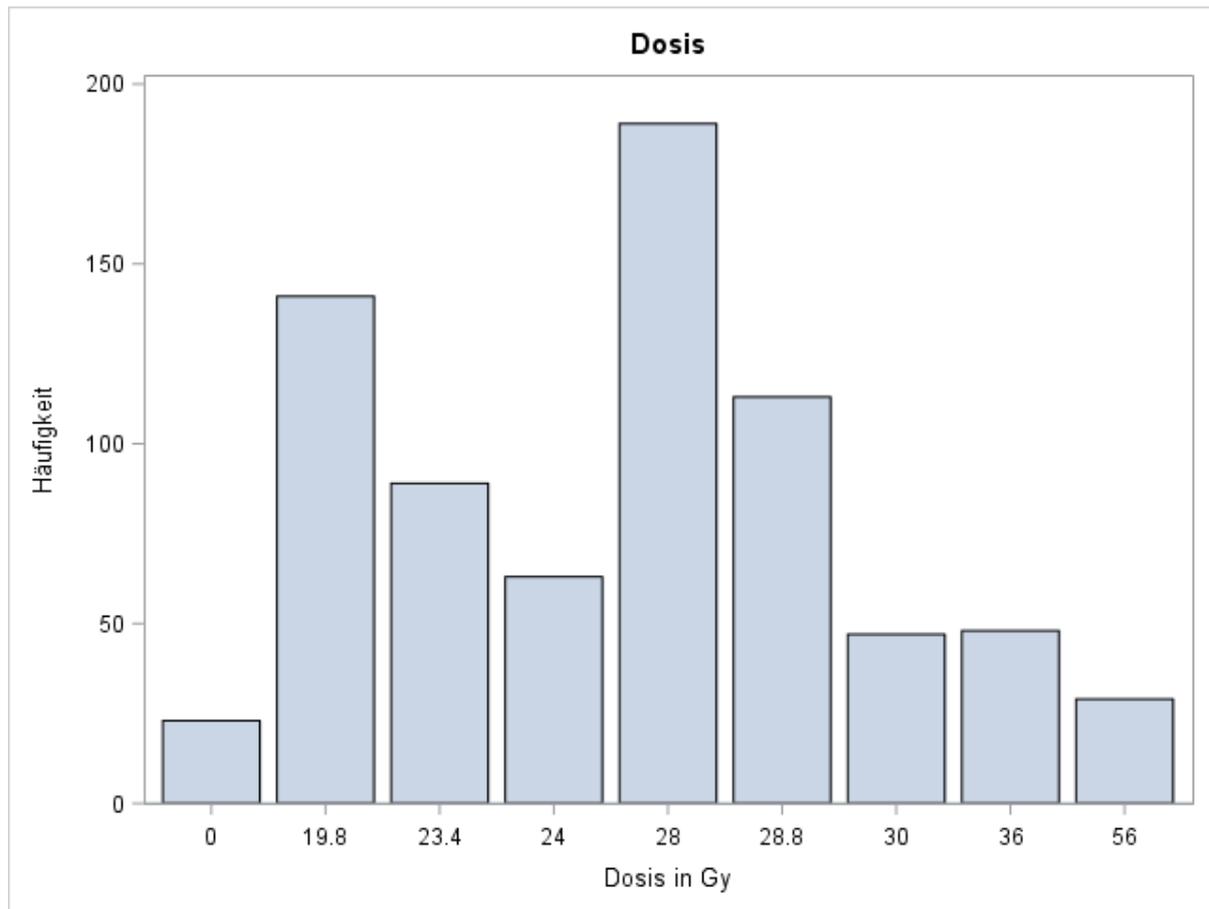


Abbildung 16: Dokumentierte Strahlendosis in der Gesamtkohorte [Gy]

### TOS-Zuordnung

Die Häufigkeitsverteilung der Zuordnung der 1030 Patienten der Gesamtkohorte zu den verschiedenen Therapieoptimierungsstudien ist Abbildung 17 zu entnehmen, die der 127 Folgeneoplasie-Fälle ist in Abbildung 18 dargestellt. Im Anhang finden sich ausführlichere Tabellen zur Häufigkeitsverteilung der TOS-Zuordnung (Tabelle 42 und Tabelle 43 im Anhang). Für 77 der 127 Patienten, bei denen eine Folgeneoplasie aufgetreten ist, ist die TOS-Zuordnung bekannt (60,63%), für 50 Patienten fehlt diese Angabe (39,37% Missing). Am häufigsten waren die Patienten, welche im Verlauf eine Folgeneoplasie hatten, der Therapieoptimierungsstudie HD-90 zugeteilt (n=18; 14,17%).

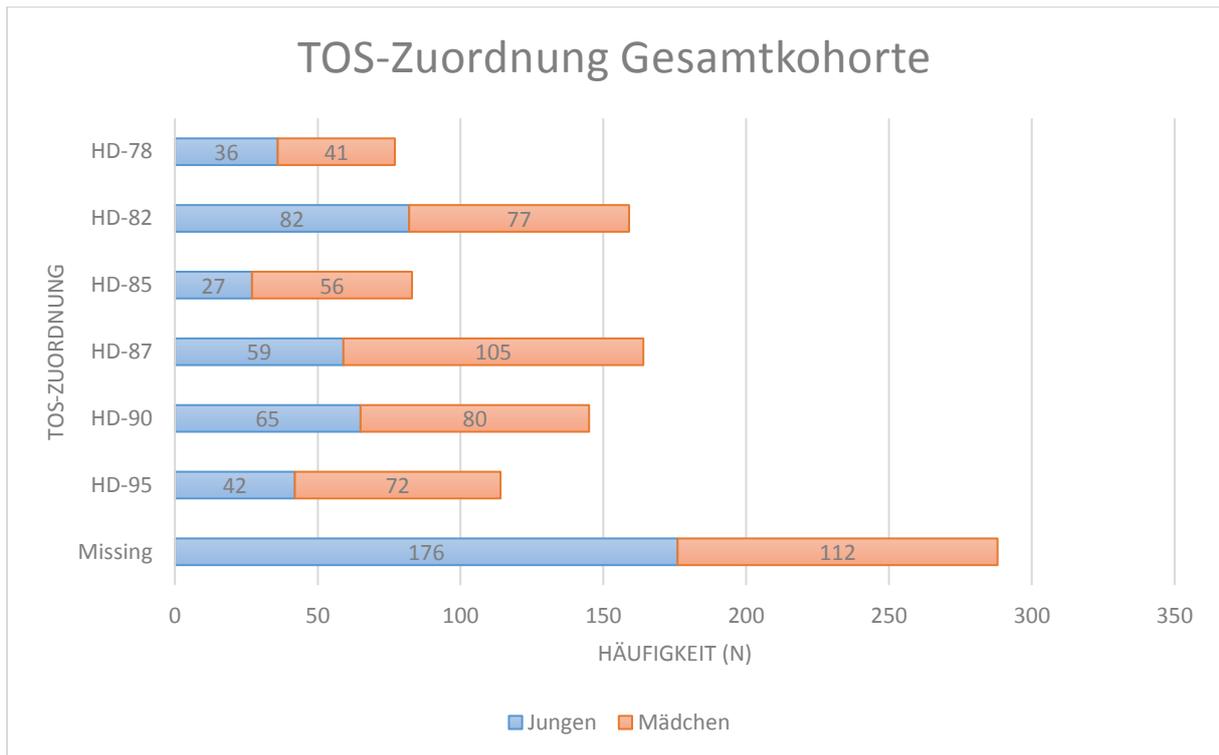


Abbildung 17: TOS-Zuordnung Gesamtkohorte, getrennt nach Geschlecht

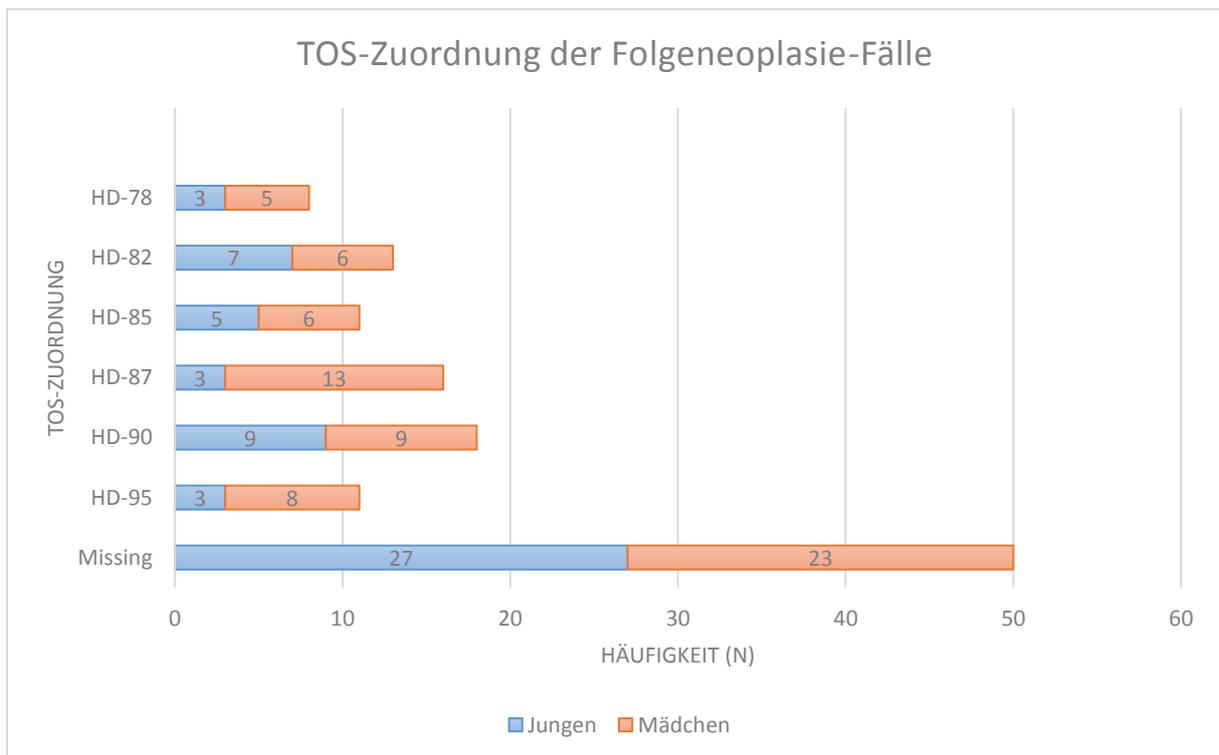


Abbildung 18: TOS-Zuordnung der Folgeneoplasie-Fälle, getrennt nach Geschlecht

### 4.1.1.6 Todesfälle

Unter den 1030 Patienten der Gesamtkohorte ereigneten sich im Beobachtungszeitraum 56 Todesfälle, entsprechend einem Anteil von 5,44% (n=974 bzw. 94,56% lebend). Die Todesfälle ereigneten sich in den Jahren 1987 bis 2014, durchschnittlich 20,88 Jahre (min-max: 0,83-33,93 Jahre; Median 23,83 Jahre) nach Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms. 5 Jahre nach Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms lebten noch 99,51% der Patienten der Gesamtkohorte, nach 10 Jahren noch 99,03%, nach 15 Jahren noch 98,74%

Von den 56 Todesfällen ereignete sich fast die Hälfte (n=27; 48,21%) bei Folgeneoplasie-Fällen. Folglich ist mindestens jeder fünfte Patient (21,26%) mit Folgeneoplasie verstorben. In dieser Gruppe lag die mittlere Latenz zwischen Hodgkin-Lymphom-Diagnose und Tod bei nur 17,65 Jahren (min-max: 0,83-32,31 Jahre; Median: 21,07 Jahre).

### 4.1.2 Folgeneoplasien der Schilddrüse

Folgeneoplasien der Schilddrüse sind mit 27,56% (n=35) der Folgeneoplasien (N=127), wie bereits angeführt, vor Hauttumoren (22,05%; n=28) und Tumoren der Brust (20,47%; n=26) die häufigsten Folgeneoplasien, wenn man das gesamte Patientenkollektiv von 1030 Hodgkin-Lymphom-Patienten betrachtet.

Von den 35 Folgeneoplasien der Schilddrüse sind n=14 (40%) bei weiblichen Hodgkin-Betroffenen und n=21 (60%) bei männlichen Betroffenen aufgetreten.

Unter den 543 weiblichen Hodgkin-Lymphom-Patientinnen hatten insgesamt 70 Patientinnen (12,89%) eine Folgeneoplasie. Dabei machen die 14 Schilddrüsen-Folgeneoplasien 20% aller Folgeneoplasien bei weiblichen Betroffenen aus. Unter den 487 männlichen Hodgkin-Lymphom-Betroffenen hatten insgesamt 57 Patienten (11,07%) eine Folgeneoplasie. Daran haben die 21 Schilddrüsen-Folgeneoplasien einen Anteil von 36,84% und sind somit bei den Männern die häufigsten aller Folgeneoplasien.

Betrachtet man nur die 35 Schilddrüsen-Folgeneoplasie-Fälle mit je zwei nach Alter bei Ersterkrankung, Geschlecht und folgeneoplasie-freier Überlebenszeit passenden Kontrollen, ergibt sich bei diesem 1:2-Matching folgende Konstellation: Die Fall-Kontroll-Kohorte für Folgeneoplasien der Schilddrüse umfasst insgesamt 105 Personen, die als Erstneoplasie an einem Hodgkin-Lymphom erkrankt sind, darunter n=42 (40%) weibliche und n=63 (60%) männliche. Darunter sind 35 Fälle (33,33%), die im Verlauf eine Folgeneoplasie der Schilddrüse entwickelt haben und 70 Patientinnen und Patienten (66,67%) ohne Folgeneoplasie der Schilddrüse (Kontrollen). Sowohl in der Fall-Gruppe (21 männlich, 14 weiblich), als auch in der Kontroll-Gruppe (42 männlich, 28 weiblich) ist die Geschlechtsverteilung von 60% zu 40% wiederzufinden, wie bei Matching nach Geschlecht zu erwarten ist.

Geboren sind die Patienten der Kohorte in den Jahren 1966 bis 1999 (Fälle: 1967-1997; Kontrollen: 1966-1999).

#### 4.1.2.1 Erstneoplasien

Das durchschnittliche Alter bei Ersterkrankung lag in dieser Fall-Kontroll-Kohorte bei 10,75 Jahren (min-max: 3,58-14,83 Jahre; Median: 11,33 Jahre). Betrachtet man nur die Patienten mit Folgeneoplasie der Schilddrüse lag das durchschnittliche Alter bei Ersterkrankung bei 10,68 Jahren (min-max: 3,58-14,83 Jahre; Median: 11,33 Jahre), unter den Kontrollen bei 10,79 Jahren (min-max: 3,67-14,75 Jahre; Median: 11,33 Jahre).

Die Ersterkrankungen wurden in den Jahren 1980 bis 2009 diagnostiziert (gilt für Fälle und Kontrollen gleichermaßen).

Für die Tumorlokalisation der Erstneoplasie sind für alle 105 Personen (Fälle und Kontrollen) ICDO-3-Topografie-Codes bekannt (dargestellt in Tabelle 10). Da die Tumorlokalisation für 67 der 105 Patienten und Patientinnen (63,81%) nur sehr ungenau beschrieben ist (Retikuloendotheliales System o.n.A., mangelhaft bezeichneter Sitz, LK mehrerer Regionen, LK o.n.A.), können diese Daten nur als Orientierung, nicht als Auswertungsgrundlage dienen. An dieser Stelle werden, wie bereits bei der Auswertung der Gesamtkohorte angeführt, weitere Therapie- und Dosimetriedaten zur Interpretation benötigt.

Unter den Patienten, für die der ICDO-3-Topografie-Code eine genauere Eingrenzung der Lokalisation der Erstneoplasie zulässt, ist am häufigsten der Code C77.0 auszumachen (n=23; LK des Kopfes, des Gesichtes, des Halses). Es fällt ins Auge, dass in der Kontrollgruppe vier verschiedene Lokalisationen im Kopf-Hals-Bereich differenziert werden können, während in der Gruppe der Schilddrüsen-Folgeneoplasie-Fälle, alle Patienten mit Befall im Kopf-Hals-Bereich den erweiterten ICDO3-Topografie-Code C77.002 (Lymphknoten zervikal) als Erstlokalisierung aufweisen. Weder in der Fall- noch in der Kontroll-Gruppe der Schilddrüsen-Subkohorte war eine Erstlokalisierung des Hodgkin-Lymphoms in Lymphknotenstationen der oberen oder unteren Extremität, oder in abdominalen Lymphknoten zu beobachten.

Die Einteilung der Ersterkrankung der Patienten dieser Fall-Kontroll-Kohorte in histologische Subtypen nach ICDO-3-Morphologie-Codes ist in Tabelle 11 dargestellt.

ICDO-3-Topografie		Fälle	% von Fällen	Kon-trollen	% von Kon-trollen	N ges.	% ges.
<b>C38.3</b>	Mediastinum, NOS	2	5,71	-	-	2	1,90
<b>C42.3</b>	Retikuloendotheliales System o.n.A.	14	40,00	31	44,29	45	42,86
<b>C76.0</b>	Kopf, Gesicht oder Hals o.n.A.	1	2,86	1	1,43	2	1,90
<b>C76.1</b>	Thorax o.n.A.	-	-	1	1,43	1	0,95
<b>C76.8</b>	mangelhaft bezeichneter Sitz, mehrere Teilbereiche überlappend	3	8,57	5	7,14	8	7,62
<b>C77.0</b>	LK des Kopfes, des Gesichtes, des Halses	8	22,86	15	21,43	23	21,90
C77.000		-		1			
C77.002		8		9			
C77.004		-		1			
C77.017		-		4			
<b>C77.107</b>	Intrathorakaler LK	1	2,86	9	12,86	10	9,52
<b>C77.2</b>	Intraabdominaler LK	-	-	-	-	-	-
<b>C77.3</b>	LK der Achseln und Armes	-	-	-	-	-	-
<b>C77.4</b>	LK der Inguinalregion und des Beines	-	-	-	-	-	-
<b>C77.8</b>	LK mehrerer Regionen	6	17,14	7	10,00	13	12,38
<b>C77.9</b>	LK o.n.A.	-	-	1	1,43	1	0,95
<b>Summe</b>		35	100,00	70	100	105	100,00

Tabelle 10: Tumorlokalisation der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Fall-Kontroll-Kohorte für Schilddrüsen-Folgeneoplasien (ICDO-3-Topografie)

ICDO-3-Morphologie		N ges.	% ges.	Fälle	% von Fällen	Kontrollen	% von Kontrollen
<b>9650/3</b>	Hodgkin-Lymphom o.n.A.	21	20,00	7 (33,33%)	20,00	14 (66,67%)	20,00
<b>9651/3</b>	Hodgkin-Lymphom, lymphozytenreich	4	3,81	1 (25,00%)	2,86	3 (75,00%)	4,29
<b>9652/3</b>	Hodgkin-Lymphom, gemischtzellige Form o.n.A.	33	31,43	11 (33,33)	31,43	22 (66,67%)	31,43
<b>9653/3</b>	Hodgkin-Lymphom, lymphozytenarmer Typ o.n.A.	3	2,86	2 (66,67%)	5,71	1 (33,33%)	1,43
<b>9663/3</b>	Hodgkin-Lymphom, nodulär-sklerosierender Typ o.n.A.	44	41,90	14 (31,82%)	40,00	30 (68,18%)	42,86
<b>Summe</b>		105	100,00	35 (33,33%)	100,00	70 (66,67%)	100,00

Tabelle 11: Histologischer Subtyp der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Fall-Kontroll-Kohorte für Schilddrüsen-Folgeneoplasien (ICDO-3-Morphologie)

#### 4.1.2.2 Folgeneoplasien

Diese Fall-Kontroll-Kohorte umfasst, wie bereits beschrieben, 35 Fälle von Folgeneoplasien der Schilddrüse und 70 passende Kontrollen. Das mittlere Alter bei Folgeneoplasie der Schilddrüse lag bei 25,79 Jahren (min-max: 12,42-45,75 Jahre; Median: 26,25 Jahre). Die Folgeneoplasien der Schilddrüse wurden in den Jahren 1995-2014 diagnostiziert.

Die durchschnittliche ereignisfreie Überlebenszeit zwischen Hodgkin-Lymphom als Erstneoplasie und Schilddrüsen-Tumoren als Folgeneoplasie betrug 13,73 Jahre (min-max: 3,83-29,17 Jahre; Median: 13,5 Jahre), die reine Zeit unter Risiko betrug demnach im Durchschnitt 13,23 Jahre (min-max: 3,33-28,67 Jahre; Median: 13,0 Jahre).

Die Lokalisation der Folgeneoplasie ist für alle der 35 Fälle als ICDO-3-Topografie-Code C73.9 (Schilddrüse) angegeben. Die histologische Klassifikation der Schilddrüsen-Folgeneoplasien (ICDO-3-Morphologie-Code) ist Tabelle 12 zu entnehmen.

In der Kontroll-Gruppe sind 6 weitere Folgeneoplasien aufgetreten: Ein Hauttumor (ICDO-3 Topografie-Code C44.5: Haut am Stamm), drei Brusttumore (C50.9: Brust o.n.A.), sowie zwei Lymphome (C77.8: LK mehrerer Regionen).

ICDO-3-Morphologie		Häufigkeit	Prozent [%]
<b>8140/3</b>	Adenokarzinom o.n.A.	6	17,14
<b>8260/3</b>	Papilläres Karzinom der Schilddrüse	23	65,71
<b>8330/3</b>	Follikuläres Adenokarzinom o.n.A.	3	8,57
<b>8340/3</b>	Papilläres Karzinom, follikuläre Variante	2	5,71
<b>8345/3</b>	Medulläres Karzinom	1	2,86
	Summe	35	100,00

Tabelle 12: Histologie der Schilddrüsen-Folgeneoplasien (ICDO-3-Morphologie)

#### 4.1.2.3 Therapie

Für 66 Patienten (62,86%) der Fall-Kontroll-Kohorte liegen orientierende Therapiedaten vor (z.B. Zuordnung zu TOS-Studienarmen), für 39 Patienten fehlen diese Angaben (n=39; 37,14% Missing). In der Fall-Gruppe liegen für 21 von 35 Patienten (60%) diese Daten vor (n=14 bzw. 40% Missing), in der Kontroll-Gruppe für 45 von 70, also 64,29% (n=25 bzw. 35,71% Missing). Insgesamt haben 65 der 66 Patienten, für welche Therapiedaten vorliegen, Strahlentherapie erhalten, darunter alle 21 Patienten der Fall-Gruppe und 44 der 45 Patienten der Kontroll-Gruppe. Lediglich bei einer Kontrolle hat keine Strahlentherapie stattgefunden. Alle 66 Patienten haben Chemotherapie erhalten.

#### Chemotherapie

Die Anzahl verschiedener erhaltener Chemotherapeutika lag zwischen 3 und 6, wobei der Großteil (n=24; 36,36%) der Patienten der Kohorte, für welche Therapiedaten bekannt sind, 5 verschiedene Chemotherapeutika bekommen hat (in der Kontroll-Gruppe 42,22% (n=19), in der Fall-Gruppe 23,81% (n=5), wobei in der Fall-Gruppe am häufigsten 4 verschiedene Chemotherapeutika zum Einsatz gekommen sind (n=6; 28,57%)).

#### Strahlentherapie

Die durchschnittliche dokumentierte Tumordosis unter allen, die Strahlentherapie erhalten haben, betrug 27,38 Gy (min-max: 19,80-56,00 Gy; Median: 28,00 Gy). In der Fall-Gruppe lag sie bei 27,00 Gy (min-max: 19,80-56,00 Gy; Median: 28,00 Gy). In der Kontrollgruppe betrug sie 27,57 Gy (min-max: 19,80-56,00 Gy; Median: 28,00 Gy).

### TOS-Zuordnung

In Abbildung 19 und Tabelle 44 (im Anhang) ist dargestellt, mit welcher Häufigkeit die Patienten dieser Gruppe den verschiedenen TOS zuzuordnen sind. Die meisten Patienten dieser Subkohorte, für welche Therapiedaten vorliegen, wurden im Rahmen der TOS HD-90 therapiert.

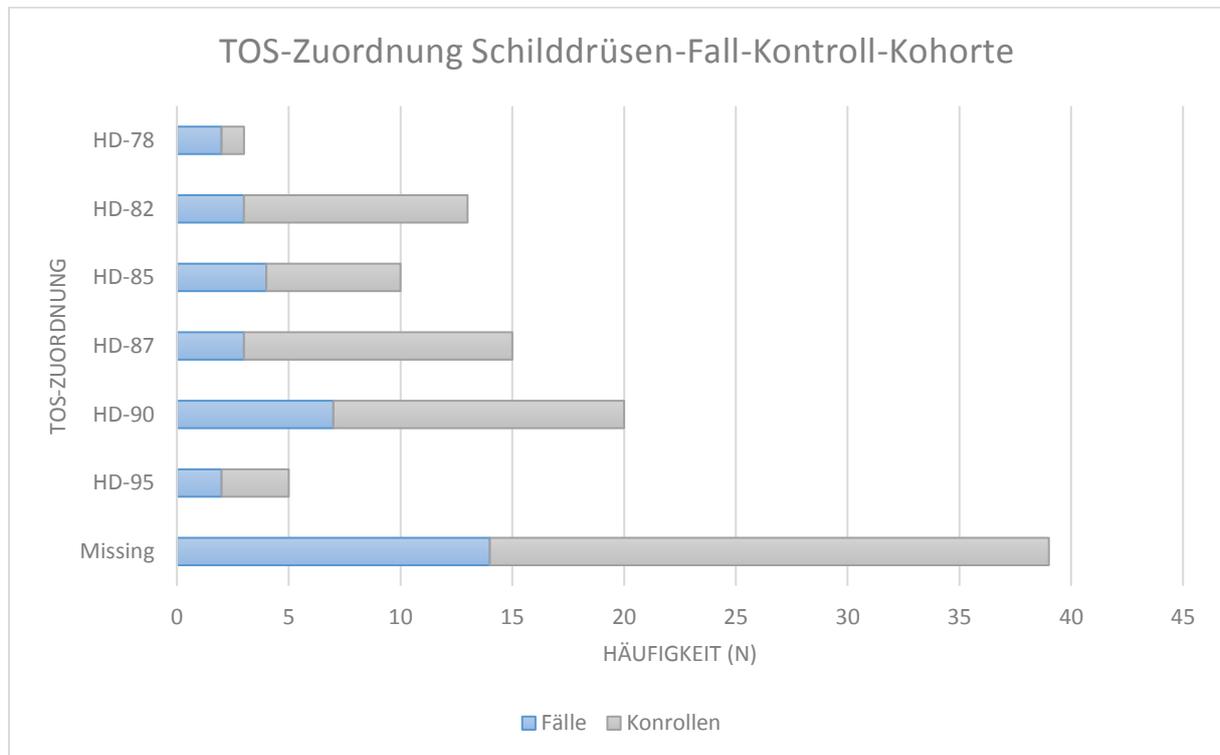


Abbildung 19: TOS-Zuordnung der Fall-Kontroll-Kohorte für Schilddrüsen-Folgeneoplasien, getrennt nach Fällen und Kontrollen

#### 4.1.2.4 Todesfälle

Während des Beobachtungszeitraums wurden in der Kohorte insgesamt 5 Todesfälle verzeichnet, was einem Anteil von 4,76% (5 von 105) entspricht – davon 4 in der Fall-Gruppe und 1 in der Kontroll-Gruppe. Die Todesursache wurde nicht erfasst. Diese Todesfälle ereigneten sich in den Jahren 2000-2013.

### 4.1.3 Folgeneoplasien der Haut

Folgeneoplasien der Haut waren mit 22,05% (n=28) aller Folgeneoplasien nach Hodgkin-Lymphom (N=127), wie bereits angeführt, nach Folgeneoplasien der Schilddrüse (27,56%; n=35) und vor Tumoren der Brust (20,47%; n=26) die zweithäufigsten Folgeneoplasien, wenn man das gesamte Patientenkollektiv von 1030 Hodgkin-Lymphom-Patienten mit 127 Folgeneoplasien betrachtet.

Von den 28 Folgeneoplasien der Haut sind n=16 (57,14%) bei weiblichen Hodgkin-Betroffenen und n=12 (42,86%) bei männlichen Betroffenen aufgetreten.

Unter den 543 weiblichen Hodgkin-Patientinnen hatten insgesamt 70 Patientinnen (12,89% der Patientinnen) eine Folgeneoplasie. Dabei machen die 16 Haut-Folgeneoplasien 22,86% aller Folgeneoplasien bei weiblichen Betroffenen aus. Unter den 487 männlichen Hodgkin-Lymphom-Betroffenen hatten insgesamt 57 Patienten (11,07% aller männlichen Patienten) eine Folgeneoplasie. Daran haben die 12 Haut-Folgeneoplasien einen Anteil von 21,05% und sind somit bei den Männern die zweithäufigsten aller Folgeneoplasien.

Betrachtet man nur die 28 Haut-Folgeneoplasie-Fälle mit je zwei nach Alter bei Ersterkrankung, Geschlecht und folgeneoplasie-freier Überlebenszeit passenden Kontrollen, ergibt sich bei diesem 1:2-Matching folgende Konstellation: Die Fall-Kontroll-Kohorte für Folgeneoplasien der Haut umfasst insgesamt 84 Personen, die als Erstneoplasie an einem Hodgkin-Lymphom erkrankt sind, darunter n=48 (57,14%) weibliche und n=36 (42,86%) männliche. Darunter sind 28 Fälle (33,33%), die im Verlauf eine Folgeneoplasie der Haut entwickelt haben und 56 Patienten (66,67%) ohne Folgeneoplasie der Haut (Kontrollen). Sowohl in der Fall-Gruppe (n=12 männlich, n=16 weiblich), als auch in der Kontroll-Gruppe (n=24 männlich, n=32 weiblich) ist die Geschlechtsverteilung von 42,86% zu 57,14% wiederzufinden, wie bei Matching nach Geschlecht zu erwarten ist.

Geboren sind die Patienten dieser Subkohorte, sowohl Fälle als auch Kontrollen, in den Jahren 1967 bis 1988 (Fälle: 17.10.1967-15.05.1988; Kontrollen: 11.07.1967-24.06.1988).

#### 4.1.3.1 Erstneoplasien

Das durchschnittliche Alter bei Ersterkrankung lag sowohl insgesamt in dieser Fall-Kontroll-Kohorte, als auch jeweils in den Untergruppen der Fälle und Kontrollen bei 12,67 Jahren (Fälle und Kontrollen zusammen: min-max: 6,5-14,92 Jahre; Median: 13,54 Jahre; Haut-FN-Fälle: min-max: 7,58-14,92 Jahre; Median: 13,29 Jahre; Kontrollen: min-max: 6,5-14,92 Jahre; Median: 13,67 Jahre). Die Ersterkrankungen wurden in den Jahren 1981 bis 2002 diagnostiziert (gilt für Fälle und Kontrollen gleichermaßen).

Für die Tumorlokalisation der Erstneoplasie sind für alle 84 Personen (Fälle und Kontrollen) ICDO-3-Topografie-Codes bekannt (dargestellt in Tabelle 13). Da auch in dieser Subkohorte die Tumorlokalisation für einen Großteil, nämlich für 54 der 84 Patienten (64,29%), nur sehr ungenau beschrieben ist (Retikuloendotheliales System o.n.A., mangelhaft bezeichneter Sitz, LK mehrerer Regionen), können diese Daten nur als Orientierung, nicht als Auswertungsgrundlage dienen. Die Einteilung der Ersterkrankung der Patienten dieser Fall-Kontroll-Kohorte in histologische Subtypen nach ICDO-3-Morphologie-Codes ist in Tabelle 14 dargestellt.

ICDO-3-Topografie		Fälle	% von Fällen	Kontrollen	% von Kontrollen	N ges.	% ges.
<b>C38.3</b>	Mediastinum, NOS	-	-	2	3,57	2	2,38
<b>C42.3</b>	Retikuloendotheliales System o.n.A.	15	53,57	26	46,43	41	48,81
<b>C76.0</b>	Kopf, Gesicht oder Hals o.n.A.	-	-	1	1,79	1	1,19
<b>C76.1</b>	Thorax o.n.A.	-	-	-	-	-	-
<b>C76.8</b>	mangelhaft bezeichneter Sitz, mehrere Teilbereiche überlappend	3	10,71	2	3,57	5	5,95
<b>C77.0</b>	LK des Kopfes, des Gesichtes, des Halses	5	17,86	10	17,86	15	17,86
C77.000		1		2			
C77.002		2		4			
C77.004		-		1			
C77.017		2		3			
<b>C77.1</b>	Intrathorakaler LK	2	7,14	7	12,5	9	10,71
C77.100		-		1			
C77.107		2		6			
<b>C77.2</b>	Intraabdominaler LK	1	3,57	1	1,79	2	2,38
<b>C77.3</b>	LK der Achseln und Armes	-	-	1	1,79	1	1,19
<b>C77.4</b>	LK der Inguinalregion und des Beines	-	-	-	-	-	-
<b>C77.8</b>	LK mehrerer Regionen	2	7,14	6	10,71	8	9,52
<b>C77.9</b>	LK o.n.A.					-	-
<b>Summe</b>		28	100,00	56	100,00	84	100,00

Tabelle 13: Tumorlokalisation der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Fall-Kontroll-Kohorte für Haut-Folgeneoplasien (ICDO-3-Topografie)

ICDO-3-Morphologie		N ges.	% ges.	Fälle	% von Fällen	Kontrollen	% von Kontrollen
<b>9650/3</b>	Hodgkin-Lymphom o.n.A.	24	28,57	7 (29,17%)	25,00	17 (70,83%)	30,36
<b>9651/3</b>	Hodgkin-Lymphom, lymphozytenreich	4	4,76	1 (25,00%)	3,57	3 (75,00%)	5,36
<b>9652/3</b>	Hodgkin-Lymphom, gemischtzellige Form o.n.A.	18	21,43	8 (44,44%)	28,57	10 (55,56%)	17,86
<b>9663/3</b>	Hodgkin-Lymphom, nodular sklerosierender Typ o.n.A.	38	45,24	12 (31,58%)	42,86	26 (68,42%)	46,43
<b>Summe</b>		84	100,00	28 (33,33%)	100,00	56 (66,67%)	100,00

Tabelle 14: Histologischer Subtyp der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Fall-Kontroll-Kohorte für Haut-Folgeneoplasien (ICDO-3-Morphologie)

#### 4.1.3.2 Folgeneoplasien

Diese Fall-Kontroll-Kohorte umfasst, wie bereits beschrieben, 28 Fälle von Folgeneoplasien der Haut und 56 passende Kontrollen.

Das mittlere Alter bei Folgeneoplasie der Haut lag bei 33,23 Jahren (min-max: 20,92-40,75 Jahre; Median: 33,71 Jahre). Die Folgeneoplasien der Haut wurden in den Jahren 2001-2014 diagnostiziert. Die durchschnittliche ereignisfreie Überlebenszeit zwischen Hodgkin-Lymphom als Erstneoplasie und Hauttumoren als Folgeneoplasie betrug 20,5 Jahre (min-max: 7,67-32,75 Jahre; Median: 22,17 Jahre), die reine Zeit unter Risiko betrug demnach für die Fallgruppe im Durchschnitt 20,0 Jahre (min-max: 7,17-32,25 Jahre; Median: 21,67 Jahre).

Die Lokalisation der Haut-Folgeneoplasie war für alle 28 Fälle als ICDO-3-Topografie-Code angegeben (dargestellt in Tabelle 15). Am häufigsten war ein Auftreten von Haut-Folgeneoplasien an der Haut des Körperstammes zu beobachten (n=14; 50%). In 3 Fällen war die Folgeneoplasie auf der behaarten Kopfhaut und Haut am Hals lokalisiert, in 2 Fällen auf der Haut der oberen Extremität oder der Schulter, in einem Fall am Augenlid. Für die weiteren 8 Fälle lässt der ICDO-3-Topografie-Code keine nähere Lokalisation zu (Haut, mehrere Teilbereiche überlappend; Haut o.n.A.).

In der Kontroll-Gruppe sind zwei weitere Folgeneoplasien aufgetreten: Eine im Bereich des Colon ascendens, sowie eine Folgeneoplasie der Brust (ICDO-3-Topografie-Codes: C18.2, C50.8). Diese wurden in den Jahren 2004 und 2005 diagnostiziert.

Die histologische Einteilung der Haut-Folgeneoplasien ist in Tabelle 16 dargestellt. Bei den meisten Folgeneoplasien der Haut handelt es sich um Basalzellkarzinome (n= 25; 89,29%).

ICDO-3-Topografie		Häufigkeit	Prozent [%]
<b>C44.1</b>	Augenlid	1	3,57
<b>C44.4</b>	Behaarte Kopfhaut und Haut am Hals	3	10,71
<b>C44.5</b>	Haut am Stamm	14	50,00
<b>C44.6</b>	Haut der oberen Extremitäten und der Schulter	2	7,14
<b>C44.8</b>	Haut, mehrere Teilbereiche überlappend	4	14,29
<b>C44.9</b>	Haut o.n.A. (Exkl.: Haut an Penis (C60.9), großen Schamlippen (C51.0), Vulva (C51.9), Skrotalhaut (C63.2))	4	14,29
<b>Summe</b>		28	100,00

Tabelle 15: Tumorlokalisation der Haut-Folgeneoplasien (ICDO-3-Topografie)

ICDO-3-Morphologie		Häufigkeit	Prozent [%]
<b>8010/3</b>	Karzinom o.n.A.	1	3,57
<b>8090/3</b>	Basalzellkarzinom o.n.A.	20	71,43
<b>8091/3</b>	Multifokales oberflächliches Basalzellkarzinom	1	3,57
<b>8093/3</b>	Fibroepitheliales Basalzellkarzinom	1	3,57
<b>8097/3</b>	Noduläres Basalzellkarzinom	3	10,71
<b>8720/3</b>	Malignes Melanom o.n.A.	2	7,14
<b>Summe</b>		28	100,00

Tabelle 16: Histologie der Haut-Folgeneoplasien (ICDO-3-Morphologie)

#### 4.1.3.3 Therapie

Für 77 Patienten (91,67%) der Fall-Kontroll-Kohorte liegen orientierende Therapiedaten vor (z.B. Zuordnung zu TOS-Studienarmen), für 7 Patienten fehlen diese Angaben (n=7 bzw. 8,33% Missing). In der Fall-Gruppe liegen für 24 von 28 Patienten (85,71%) diese Daten vor (n=4 bzw. 14,29% Missing), in der Kontroll-Gruppe für 53 von 56 (94,64%; n=3 bzw. 5,36% Missing). Insgesamt haben 74 der 77 Patienten (96,1%), für welche Therapiedaten vorliegen, Strahlentherapie erhalten (n=3 bzw. 3,9% ohne Bestrahlung), darunter 23 von 24 Patienten

(95,83%) der Fallgruppe und 51 von 53 Patienten (96,23%) der Kontroll-Gruppe. Alle 77 Patienten haben eine Chemotherapie erhalten.

### Chemotherapie

Die Anzahl verschiedener erhaltener Chemotherapeutika lag zwischen 3 und 6, wobei der Großteil (n=36; 46,75%) der Patienten der Kohorte, für welche Therapiedaten bekannt sind, 5 verschiedene Chemotherapeutika bekommen hat (in der Kontroll-Gruppe 45,28% (n=24 von 53), in der Fall-Gruppe 50% (n=12 von 24)).

### Strahlentherapie

Die durchschnittliche dokumentierte Tumordosis unter allen Patienten dieser Subkohorte, die Strahlentherapie erhalten haben, betrug 25,77 Gy (min-max: 19,80-36,00 Gy; Median: 28,00 Gy). In der Fall-Gruppe lag sie bei 26,31 Gy (min-max: 19,80-36,00 Gy; Median: 28,00 Gy), in der Kontrollgruppe bei 25,52 Gy (min-max: 19,80-36,00 Gy; Median: 24,00 Gy).

### TOS-Zuordnung

Abbildung 20 und Tabelle 45 (im Anhang) zeigen welchen Therapieoptimierungsstudien die Patienten der Subkohorte jeweils zuzuordnen sind, gesamt sowie nach Fällen und Kontrollen getrennt.

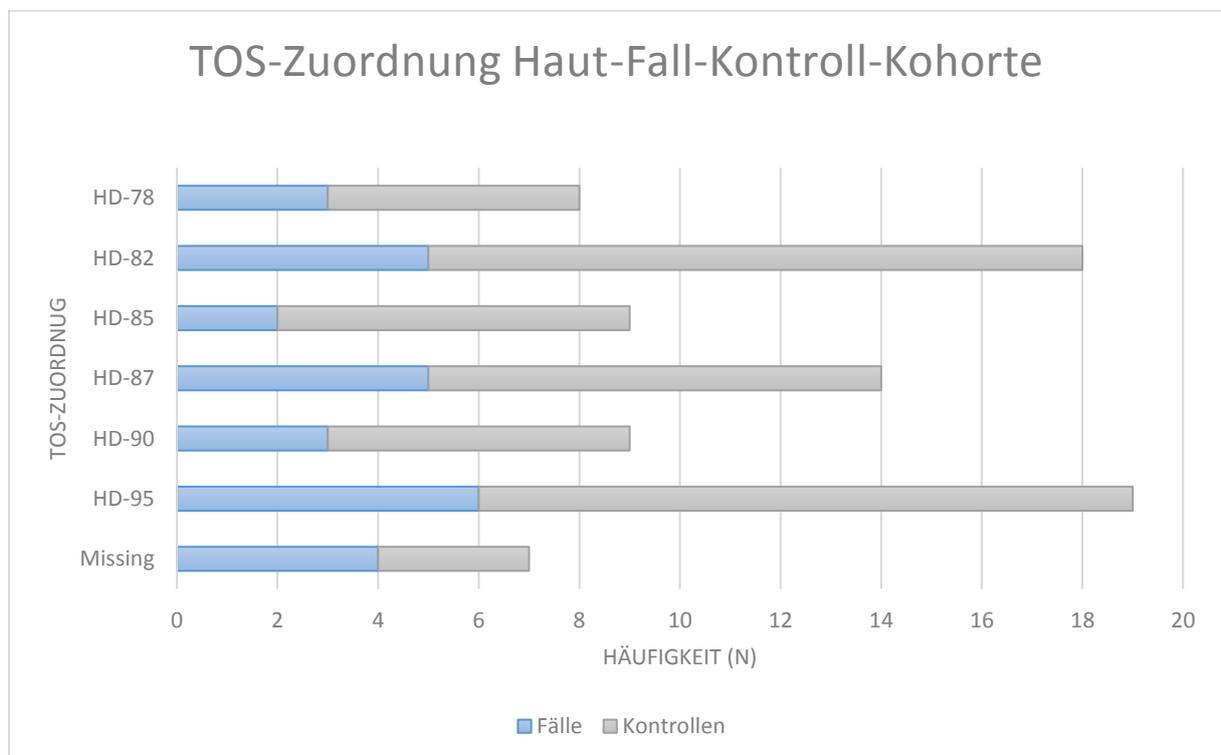


Abbildung 20: TOS-Zuordnung der Fall-Kontroll-Kohorte für Haut-Folgeerkrankungen, getrennt nach Fällen und Kontrollen

### 4.1.3.4 Todesfälle

Während des Beobachtungszeitraums wurden in der Kohorte insgesamt 2 Todesfälle verzeichnet, was einem Anteil von 2,38% (2 von 84) entspricht – beide Todesfälle sind in der Kontroll-Gruppe aufgetreten, keiner in der Fall-Gruppe. Die Todesursache wurde nicht erfasst. Diese Todesfälle ereigneten sich in den Jahren 2005 und 2013. Bei dem Todesfall von 2005 handelt es sich um die oben erwähnte Patientin mit einer Folgeneoplasie des Colon ascendens.

### 4.1.4 Folgeneoplasien der Brust

In der Gesamtgruppe haben Folgeneoplasien der Brust einen Anteil von 20,47% (n=26) aller Folgeneoplasien nach Hodgkin-Lymphom (N=127) ausgemacht, und waren damit nach Schilddrüsen- (27,56%; n=35) und Hauttumoren (22,05%; n=28) die dritthäufigsten. Bei den weiblichen Betroffenen waren Folgeneoplasien der Brust jedoch die häufigsten aller Folgeneoplasien mit einem Anteil von 37,14% (n=26).

Die Fall-Kontroll-Kohorte umfasst die 26 Brust-Folgeneoplasie-Fälle sowie jeweils zwei nach Alter bei Ersterkrankung, Geschlecht und folgeneoplasie-freier Überlebenszeit passende Kontrollen. Bei diesem 1:2-Matching ergibt sich folgende Konstellation: Das Patientenkollektiv umfasst insgesamt 78 Personen, die als Erstneoplasie an einem Hodgkin-Lymphom erkrankt sind, allesamt weiblich. Darunter sind 26 Patientinnen (33,33%), die im Verlauf eine Folgeneoplasie der Brust entwickelt haben (Fälle) und 52 Patientinnen (66,67%) ohne Folgeneoplasie der Brust (Kontrollen).

Geboren sind die Patientinnen dieser Subkohorte in den Jahren 1966 bis 1987 (gilt für Fälle und Kontrollen gleichermaßen

#### 4.1.4.1 Erstneoplasien

Das durchschnittliche Alter bei Ersterkrankung lag in der gesamten Brust-Fall-Kontroll-Kohorte bei 12,93 Jahren (min-max: 9,17-14,83 Jahre; Median: 13,29 Jahre). Betrachtet man nur die Patientinnen mit Folgeneoplasie der Brust lag das durchschnittliche Alter bei Ersterkrankung bei 12,88 Jahren (min-max: 9,17-14,83 Jahre; Median: 13,25 Jahre), unter den Kontrollen bei 12,95 Jahren (min-max: 9,17-14,83 Jahre; Median: 13,46 Jahre). Die Ersterkrankungen wurden in den Jahren 1980 bis 1997 diagnostiziert (Fälle 1980-1997, Kontrollen 1980-1996).

Für die Tumorlokalisation der Erstneoplasie sind für alle 78 Personen ICDO-3-Topografie-Codes bekannt (dargestellt in Tabelle 17). Eine intrathorakale oder mediastinale Lokalisation der Erstneoplasie war unter den Fällen häufiger als unter den Kontrollen. Ein Befall der Inguinal- oder Bein-Lymphknoten und der Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses hingegen war zumeist (n=7 von 8) Kontrollen zuzuordnen. Da die Tumorlokalisation jedoch für 62 der 78 Patientinnen (79,49%) nur sehr ungenau beschrieben ist (Retikuloendotheliales System o.n.A.; mangelhaft bezeichneter Sitz, mehrere Teilbereiche überlappend; LK mehrerer Regionen), können diese Daten nicht als Auswertungsgrundlage dienen, sondern lediglich als erste Orientierung. Hier bedarf es ebenso wie in den anderen Subkohorten weiterer Therapie- und Dosimetriedaten. Die Einteilung der Ersterkrankung der Patientinnen dieser Fall-Kontroll-Kohorte in histologische Subtypen nach ICDO-3-Morphologie-Codes ist in Tabelle 18 dargestellt.

ICDO-3-Topografie		Fälle	% von Fällen	Kon-trollen	% von Kon-trollen	N ges.	% ges.
<b>C38.3</b>	Mediastinum o.n.A.	1 (100%)	3,85	- (0%)	-	1	1,28
<b>C42.3</b>	Retikuloendotheliales System o.n.A.	14 (27,5%)	53,85	37 (72,5%)	71,2	51	65,38
<b>C76.8</b>	mangelhaft bezeichneter Sitz, mehrere Teilbereiche überlappend	1 (100%)	3,85	- (0%)	-	1	1,28
<b>C77.0</b>	LK des Kopfes, des Gesichtes, des Halses	1 (14,3%)	3,85	6 (85,7%)	11,54	7	8,97
C77.002		1		2			
C77.017		0		4			
<b>C77.1</b>	Intrathorakaler LK	4 (66,7%)	15,38	2 (33,3%)	3,85	6	7,69
<b>C77.2</b>	Intraabdominaler LK	- (0%)	-	1 (100%)	1,92	1	1,28
<b>C77.3</b>	LK der Achseln und Arme	-	-	-	-	-	-
<b>C77.4</b>	LK der Inguinalregion und des Beines	- (0%)	-	1 (100%)	1,92	1	1,28
<b>C77.8</b>	LK mehrerer Regionen	5 (50%)	19,23	5 (50%)	9,62	10	12,82
<b>Summe</b>		26	100,00	52	100,00	78	100,00

Tabelle 17: Tumorklassifikation der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Fall-Kontroll-Kohorte für Brust-Folgeneoplasien (ICDO-3-Topografie)

ICDO-3-Morphologie		N ges.	% ges.	Fälle	% von Fällen	Kon-trollen	% von Kon-trollen
<b>9650/3</b>	Hodgkin-Lymphom o.n.A.	15	19,23	4 (26,67%)	15,38	11 (73,33%)	21,15
<b>9651/3</b>	Hodgkin-Lymphom, lymphozytenreich	4	5,13	1 (25,00%)	3,85	3 (75,00%)	5,77
<b>9652/3</b>	Hodgkin-Lymphom, gemischtzellige Form o.n.A.	15	19,23	5 (33,33%)	19,23	10 (66,67%)	19,23
<b>9663/3</b>	Hodgkin-Lymphom, nodulär-skleros. Typ o.n.A.	44	56,41	16 (36,36%)	61,54	28 (63,64%)	53,85
<b>Summe</b>		78	100,00	26 (33,33%)	100,00	52 (66,67%)	100,00

Tabelle 18: Histologischer Subtyp der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Fall-Kontroll-Kohorte für Brust-Folgeneoplasien (ICDO-3-Morphologie)

#### 4.1.4.2 Folgeneoplasien

Die Fall-Kontroll-Kohorte umfasst, wie bereits beschrieben, 26 Fälle von Folgeneoplasien der Brust und 52 passende Kontrollen. Das mittlere Alter bei Folgeneoplasie der Brust lag bei 34,63 Jahren (min-max: 24,0-45,75 Jahre; Median: 35,1 Jahre). Die Folgeneoplasien der Brust wurden in den Jahren 1997-2014 diagnostiziert. Die durchschnittliche ereignisfreie Überlebenszeit zwischen Hodgkin-Lymphom als Erstneoplasie und Brustkrebs als Folgeneoplasie betrug 21,7 Jahre (min-max: 14,25-32,08 Jahre; Median: 21,67 Jahre), die Zeit unter Risiko betrug demnach im Durchschnitt 21,2 Jahre (min-max: 13,75-31,58 Jahre; Median: 21,17 Jahre).

Die Lokalisation der Folgeneoplasie in der Brust ist für alle der 26 Fälle als ICDO-3-Topografie-Code angegeben, jedoch für 24 der 26 Fälle nur sehr ungenau: C50.2 (oberer innerer Quadrant der Brust; n=1), C50.5 (unterer äußerer Quadrant der Brust; n=1), C50.8 (Brust, mehrere Teilbereiche überlappend; n=2), C50.9 (Brust, o.n.A.; n=22).

Die Einteilung der Histologie der Brust-Folgeneoplasien nach ICDO-3-Morphologie-Code ist Tabelle 19 zu entnehmen, jedoch für 18 der 26 Fälle (69,23%) lediglich als „Karzinom o.n.A.“ beschrieben.

In der Kontroll-Gruppe sind 10 weitere Folgeneoplasien aufgetreten (5 Hauttumore, 2 weitere Brusttumore, 1 Schilddrüsentumor, sowie 2 Tumore der ICCG-Group 19 („sonstige Tumore“)).

ICDO-3-Morphologie		Häufigkeit	Prozent [%]
<b>8010/3</b>	Karzinom o.n.A.	18	69,23
<b>8500/3</b>	Invasives duktales Karzinom o.n.A.	6	23,08
<b>8510/3</b>	Medulläres Karzinom o.n.A.	1	3,85
<b>8522/3</b>	Invasives duktales und lobuläres Karzinom	1	3,85
<b>Summe</b>		26	100,00

Tabelle 19: Histologie der Brust-Folgeneoplasien (ICDO-3-Morphologie)

#### 4.1.4.3 Therapie

Für 65 Patientinnen der Fall-Kontroll-Kohorte liegen orientierende Therapiedaten vor, für 13 Patientinnen fehlen diese Angaben (16,67% Missing). In der Fallgruppe liegen für 19 von 26 Patientinnen diese Daten vor (n=7 bzw. 26,92% Missing), in der Kontrollgruppe für 46 von 52

(n=6 bzw. 11,54% Missing). Alle 65 Patientinnen der Kohorte, für die Therapiedaten vorliegen, haben sowohl Chemotherapie als auch Strahlentherapie erhalten.

### Chemotherapie

Die Anzahl verschiedener erhaltener Chemotherapeutika lag zwischen 3 und 5, wobei der Großteil (50%; n=39) der Patientinnen in der Kohorte, für welche Therapiedaten bekannt sind, 5 verschiedene Chemotherapeutika bekommen hat (in der Kontrollgruppe 60,87% (n=28), in der Fallgruppe 57,89% (n=11)).

### Strahlentherapie

Die durchschnittliche dokumentierte Tumordosis betrug in der Fall-Gruppe 28,65 Gy (min-max: 19,80-56,00 Gy; Median: 28,00 Gy), in der Kontrollgruppe 29,46 Gy (min-max: 19,80-56,00 Gy; Median: 28,00 Gy). Die tatsächlich applizierte Strahlendosis ist jedoch wie auch in den anderen Subkohorten bisher nicht bekannt.

### TOS-Zuordnung

Abbildung 21 und Tabelle 46 (im Anhang) zeigen mit welcher Häufigkeit die Patienten der Brust-Fall-Kontroll-Kohorte jeweils den verschiedenen TOS zuzuordnen sind, gesamt sowie nach Fällen und Kontrollen getrennt.

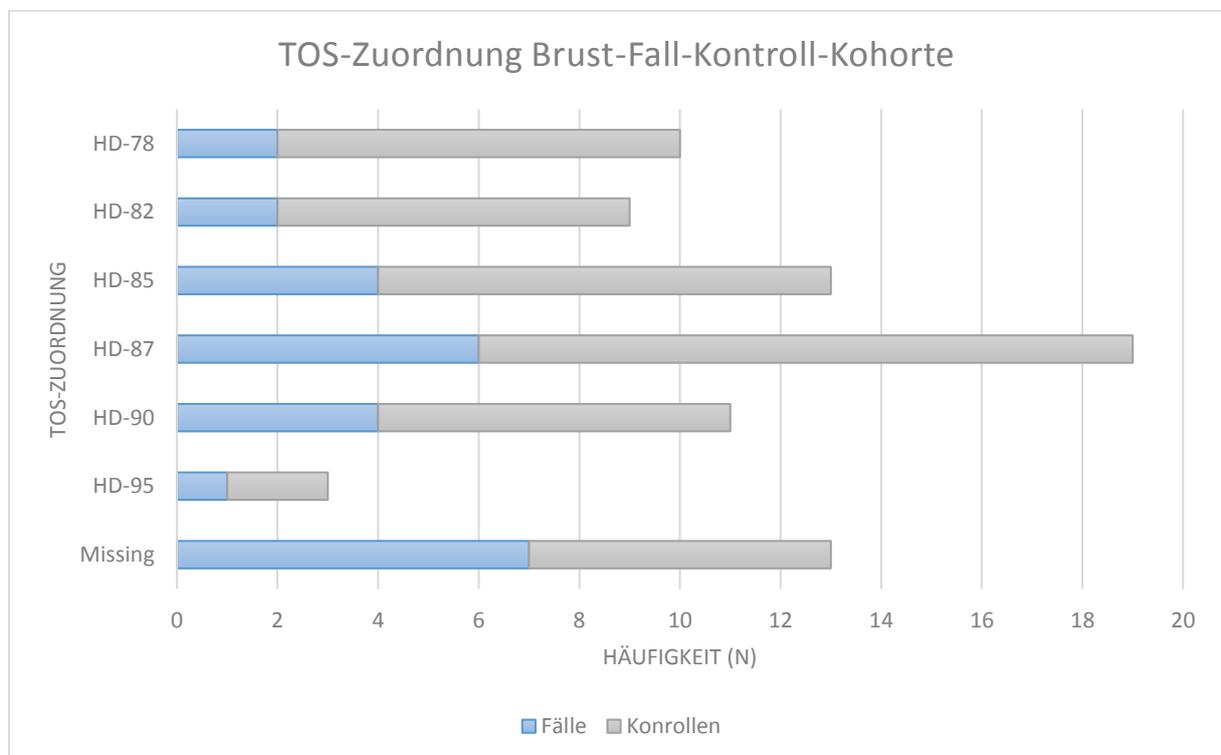


Abbildung 21: TOS-Zuordnung der Fall-Kontroll-Kohorte für Brust-Folgeneoplasien, getrennt nach Fällen und Kontrollen

#### 4.1.4.4 Todesfälle

Während des Beobachtungszeitraums wurden 3 Todesfälle in der Fall-Gruppe verzeichnet, was einem Anteil von 11,54% aller Fälle (n=26) und 3,85% der gesamten Fall-Kontroll-Subkohorte (N=78) entspricht. Die Todesursache wurde nicht erfasst. Diese Todesfälle ereigneten sich in den Jahren 2001, 2009 und 2010.

#### 4.1.5 Übersicht wichtiger Ergebnisse der verschiedenen Folgeneoplasie-Subkohorten

Zusammenfassend sind in der folgenden Tabelle einige wichtige Ergebnisse der deskriptiven Auswertung der Subkohorten für alle Folgeneoplasie-Fälle sowie jeweils für die Patienten mit Folgeneoplasie der Schilddrüse, Haut und Brust gegenübergestellt (Tabelle 20).

	<b>FN ges.</b>	<b>SD-FN</b>	<b>Haut-FN</b>	<b>Brust-FN</b>
<b>Häufigkeit</b>	127	35	28	26
<b>Anteil an FN [%]</b>	100	27,56	22,05	20,47
<b>Geschlecht m:w [%]</b>	45:55	60:40	43:57	0:100
<b>Geburtszeitraum</b>		1967-1997	1967-1988	1966-1987
<b>mittl. Alter bei EN [Jahre] (min-max)</b>		10,68 (3,58-14,83)	12,67 (7,58-14,92)	12,88 (9,17-14,83)
<b>Diagnosezeitraum EN</b>	1980-2009	1980-2009	1981-2002	1980-1997
<b>mittl. Latenz zu FN [Jahre] (min-max)</b>	16,27 (0,75-32,75)	13,73 (3,83-29,17)	20,5 (7,67-32,75)	21,7 (14,25-32,08)
<b>mittl. Alter bei FN [Jahre] (min-max)</b>	30,6 (5,58-46,17)	25,79 (12,42-45,75)	33,23 (20,92-40,75)	34,63 (24,0-45,75)
<b>Diagnosezeitraum FN</b>	1986-2014	1995-2014	2001-2014	1997-2014
<b>Häufigste TOS- Zuordnung</b>	DAL-HD-90	DAL-HD-90	GPOH-HD-95	DAL-HD-87
<b>Todesfälle</b>	27 21,26%	4 11,43%	0 0%	3 11,54%

Tabelle 20: Übersicht der Ergebnisse der deskriptiven Auswertung der Subkohorten für Folgeneoplasie-Fälle gesamt, sowie getrennt für Folgeneoplasien der Schilddrüse, Haut und Brust

### 4.2 Deskriptive Auswertung der retrospektiven Dosimetrie

Die Therapiesimulation zur Erhebung retrospektiver dosimetrischer Daten erfolgte nach Vorgaben der pädiatrischen Hodgkin-Lymphom-Therapieoptimierungsstudie DAL-HD-90 an vier pädiatrischen Phantomen (f10, m10, f15, m15) (Choonsik Lee et al., 2010) für je 17 verschiedene Bestrahlungsszenarien.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 bis Tabelle 28 dargestellt und werden im Folgenden näher beschrieben. Tabelle 21, Tabelle 23, Tabelle 25 und Tabelle 27, sowie Abbildung 22 bis Abbildung 25 zeigen einen Überblick der mittleren Organdosen der für diese Studie relevantesten Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust (seitengetrennt rechts/links) je Phantom und Bestrahlungsszenario. In Tabelle 22, Tabelle 24, Tabelle 26 und Tabelle 28 sind neben den mittleren Organdosen auch die medianen, minimalen und maximalen Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust (seitengetrennt rechts/links) aufgeführt.

Bei den im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Organdosiswerten, handelt es sich um die Organ-Energiedosis der jeweiligen Risikoorgane, erkennbar an der Einheit Gray. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Dosiswerte rein rechnerisch bis auf die dritte Nachkommastelle erhoben wurden. Angesichts der insgesamt vorhandenen Ungenauigkeit der retrospektiv erhobenen Dosiswerte, wird im Folgenden jedoch auf die Angabe der dritten Nachkommastelle verzichtet und stattdessen auf die zweite Nachkommastelle gerundet. Auf diese Rundung sind teilweise, insbesondere beim Risikoorgan Haut, zu beobachtende mediane Risikoorgandosen von 0 Gy (z.B. 0,002 Gy) trotz Strahlenexposition zurückzuführen.

#### 4.2.1 Bestrahlungssimulation am f10-Phantom

Bei der Bestrahlungssimulation am f10-Phantom lag die mittlere Organdosis der Schilddrüse je nach Bestrahlungsszenario zwischen 1,25 und 33,62 Gy (vgl. Tabelle 21 und Tabelle 22). Das Bestrahlungsszenario mit der niedrigsten mittleren Schilddrüsendosis war die Bestrahlung der rechten Axilla mit 25,2 à 1,8 Gy (14 x 1,8 Gy). Das Bestrahlungsszenario, welches hingegen die höchste mittlere Schilddrüsendosis zur Folge hatte, war die Mantelfeldbestrahlung ohne Schonung der HWS mit 30,0 à 2,0 Gy (15 x 2,0 Gy).

Die durchschnittliche Organdosis der Haut lag bei der Bestrahlungssimulation am f10-Phantom je nach Bestrahlungsszenario zwischen 0,89 und 7,06 Gy. Die niedrigste mittlere Hautdosis zeigte sich bei Bestrahlung des linken Halses unter Schonung der HWS. Das Bestrahlungsszenario mit der höchsten mittleren Hautdosis hingegen war erneut die Mantelfeldbestrahlung ohne Schonung der HWS.

Die Risikoorgandosis der Brüste wurde für alle Phantome und Bestrahlungsszenarien getrennt nach linker und rechter Brust bestimmt. Die durchschnittliche Organdosis der rechten Brust lag bei der Bestrahlungssimulation am f10-Phantom je nach Bestrahlungsszenario zwischen 0,06 und 8,01 Gy. Die niedrigste mittlere Organdosis der rechten Brust zeigte sich beim Bestrahlungsszenario Hals links unter Schonung der HWS, die höchste hingegen bei kombinierter Bestrahlung des linken Halses und des Mediastinums unter Schonung der HWS.

Die durchschnittliche Organdosis der linken Brust lag bei der Bestrahlungssimulation am f10-Phantom je nach Bestrahlungsszenario zwischen 0,07 und 4,97 Gy. Die niedrigste mittlere Organdosis der linken Brust zeigte sich beim Bestrahlungsszenario Hals rechts, die höchste hingegen bei Mantelfeldbestrahlung mit HWS-Schonung.

## Ergebnisse

	Bestrahlungsszenario	mittlere Risikoorgandosis [Gy]			
		Schilddrüse	Haut	Brust rechts	Brust links
1.	Hals rechts	11,50	0,93	0,22	0,07
2.	Hals rechts + HWS	18,82	1,06	0,20	0,10
3.	Hals links	12,13	0,89	0,06	0,20
4.	Hals links + HWS	21,32	1,10	0,09	0,22
5.	Axilla rechts	1,25	1,34	1,43	0,08
6.	Axilla links	1,35	1,28	0,07	1,39
7.	Mediastinum	1,32	2,71	2,85	2,06
8.	Hals bds. (HWS-Block)	22,09	1,68	0,25	0,25
9.	Hals bds. + HWS	23,96	1,75	0,25	0,25
10.	Hals bds. + Mediastinum (HWS-Block)	26,86	4,26	4,27	2,88
11.	Hals bds. + HWS + Mediastinum	28,78	4,30	4,27	2,89
12.	Hals rechts + Mediastinum	13,43	3,45	3,52	3,39
13.	Hals rechts + HWS + Mediastinum	22,09	3,58	3,52	3,41
14.	Hals links + Mediastinum	15,44	3,92	8,01	3,17
15.	Hals links + HWS + Mediastinum	26,19	3,63	4,55	2,67
16.	Mantelfeld (HWS-Block)	31,48	6,95	5,74	4,97
17.	Mantelfeld + HWS	33,62	7,06	5,72	4,96
	∅	18,33	2,93	2,65	1,94

Tabelle 21: Mittlere Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am f10-Phantom

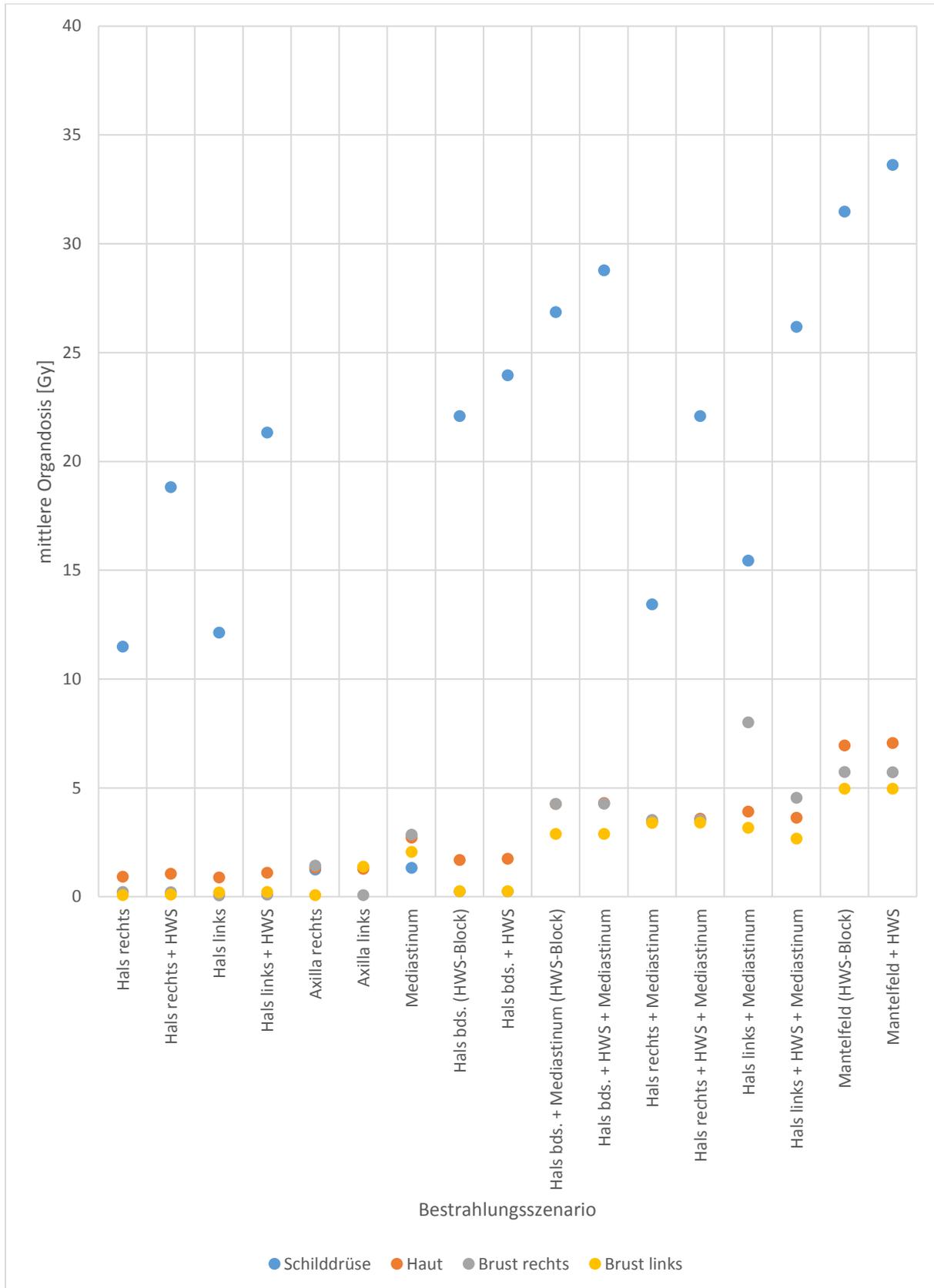


Abbildung 22: Mittlere Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am f10-Phantom

## Ergebnisse

Bestrahlungsszenario	Risikoorgan	Risikoorgandosis [Gy]			
		D <sub>MEAN</sub>	D <sub>MEDIAN</sub>	D <sub>MIN</sub>	D <sub>MAX</sub>
1. Hals rechts	Schilddrüse	11,50	1,78	0,79	25,19
	Haut	0,93	0	0	27,37
	Brust rechts	0,22	0,20	0,05	0,77
	Brust links	0,07	0,07	0,02	0,26
2. Hals rechts + HWS	Schilddrüse	18,82	22,86	2,61	25,55
	Haut	1,06	0	0	27,35
	Brust rechts	0,20	0,18	0,05	0,73
	Brust links	0,09	0,08	0,03	0,31
3. Hals links	Schilddrüse	12,13	9,01	0,89	25,23
	Haut	0,89	0	0	27,44
	Brust rechts	0,06	0,06	0,02	0,20
	Brust links	0,20	0,18	0,05	0,66
4. Hals links + HWS	Schilddrüse	21,32	23,55	8,08	25,71
	Haut	1,10	0	0	27,50
	Brust rechts	0,09	0,09	0,03	0,28
	Brust links	0,22	0,19	0,05	0,72
5. Axilla rechts	Schilddrüse	1,25	0,68	0,38	12,71
	Haut	1,34	0,00	0	28,75
	Brust rechts	1,43	1,37	0,54	4,44
	Brust links	0,08	0,07	0,02	0,25
6. Axilla links	Schilddrüse	1,35	0,82	0,39	19,07
	Haut	1,28	0	0	28,95
	Brust rechts	0,07	0,07	0,02	0,25
	Brust links	1,39	1,29	0,79	5,45
7. Mediastinum	Schilddrüse	1,32	1,28	0,89	2,59
	Haut	2,71	0	0	31,19
	Brust rechts	2,85	2,22	1,17	10,82
	Brust links	2,06	1,97	0,91	4,96
8. Hals bds. (HWS-Block)	Schilddrüse	22,09	23,45	4,74	24,74
	Haut	1,68	0	0	26,69
	Brust rechts	0,25	0,22	0,06	0,84
	Brust links	0,25	0,22	0,06	0,81
9. Hals bds. + HWS	Schilddrüse	23,96	24,35	15,85	25,23
	Haut	1,75	0	0	27,02
	Brust rechts	0,25	0,22	0,06	0,84
	Brust links	0,25	0,23	0,06	0,82

## Ergebnisse

Bestrahlungsszenario	Risikoorgan	Risikoorgandosis [Gy]			
		D <sub>MEAN</sub>	D <sub>MEDIAN</sub>	D <sub>MIN</sub>	D <sub>MAX</sub>
10. Hals bds. + Mediastinum (HWS- Block)	Schilddrüse	26,86	28,38	6,56	29,99
	Haut	4,26	0,13	0	32,31
	Brust rechts	4,27	3,04	1,70	11,22
	Brust links	2,88	2,65	1,41	8,28
11. Hals bds. + HWS + Mediastinum	Schilddrüse	28,78	29,13	19,39	30,37
	Haut	4,30	0,13	0	32,53
	Brust rechts	4,27	3,04	1,70	11,22
	Brust links	2,89	2,66	1,42	8,29
12. Hals rechts + Mediastinum	Schilddrüse	13,43	3,51	2,52	28,81
	Haut	3,45	0,09	0	31,19
	Brust rechts	3,52	2,84	1,65	10,72
	Brust links	3,39	2,33	1,36	8,60
13. Hals rechts + HWS + Mediastinum	Schilddrüse	22,09	26,68	4,33	29,59
	Haut	3,58	0,09	0	31,62
	Brust rechts	3,52	2,84	1,65	10,7
	Brust links	3,41	2,35	1,37	8,64
14. Hals links + Mediastinum	Schilddrüse	15,44	19,04	2,72	29,28
	Haut	3,92	0,13	0	32,13
	Brust rechts	8,01	9,46	2,02	11,77
	Brust links	3,17	2,86	1,48	8,92
15. Hals links + HWS + Mediastinum	Schilddrüse	26,19	27,67	10,19	29,90
	Haut	3,63	0,11	0	32,28
	Brust rechts	4,55	2,87	1,39	10,75
	Brust links	2,67	2,57	1,34	5,79
16. Mantelfeld (HWS- Block)	Schilddrüse	31,48	33,24	8,03	34,86
	Haut	6,95	0,20	0	38,02
	Brust rechts	5,74	4,67	1,91	15,27
	Brust links	4,97	4,22	2,48	17,07
17. Mantelfeld + HWS	Schilddrüse	33,62	34,04	23,87	35,18
	Haut	7,06	0,20	0	38,36
	Brust rechts	5,72	4,67	1,9	15,06
	Brust links	4,96	4,23	2,49	16,93

Tabelle 22: Mittlere, mediane, minimale und maximale Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am f10-Phantom

### 4.2.2 Bestrahlungssimulation am m10-Phantom

Bei der Bestrahlungssimulation am m10-Phantom lag die mittlere Organdosis der Schilddrüse je nach Bestrahlungsszenario zwischen 1,24 Gy beim Bestrahlungsszenario Axilla rechts und 35,53 Gy bei Mantelfeldbestrahlung ohne Schonung der HWS (Szenarien mit niedrigster und höchster mittlerer Schilddrüsendosis analog zur Simulation am f10-Phantom).

Die mittlere Organdosis der Haut lag bei der Bestrahlungssimulation am m10-Phantom je nach Bestrahlungsszenario zwischen 0,82 Gy beim Bestrahlungsszenario Hals rechts und 6,67 Gy ebenfalls bei Mantelfeldbestrahlung ohne Schonung der HWS.

Für die rechte Brust lag die mittlere Organdosis bei der Bestrahlungssimulation am m10-Phantom je nach Bestrahlungsszenario zwischen 0,06 und 5,96 Gy. Die niedrigste mittlere Organdosis der rechten Brust zeigte sich, ebenso wie bei Simulation am f10-Phantom, beim Bestrahlungsszenario Hals links unter Schonung der HWS, die höchste hingegen bei Mantelfeldbestrahlung unter Schonung der HWS.

Für die linke Brust lag die mittlere Organdosis bei der Bestrahlungssimulation am m10-Phantom je nach Bestrahlungsszenario zwischen 0,06 und 5,84 Gy. Die niedrigste mittlere Organdosis der linken Brust zeigte sich, wie bei Simulation am f10-Phantom, beim Bestrahlungsszenario Hals rechts, die höchste hingegen, ebenso wie bei Simulation am f10-Phantom, bei Mantelfeldbestrahlung unter HWS-Schonung.

## Ergebnisse

Bestrahlungsszenario		mittlere Risikoorgandosis [Gy]			
		Schilddrüse	Haut	Brust rechts	Brust links
1.	Hals rechts	10,71	0,82	0,19	0,06
2.	Hals rechts + HWS	18,79	1,02	0,20	0,09
3.	Hals links	12,11	0,86	0,06	0,19
4.	Hals links + HWS	22,01	1,08	0,09	0,21
5.	Axilla rechts	1,24	1,26	1,43	0,07
6.	Axilla links	1,33	1,20	0,07	1,39
7.	Mediastinum	1,32	2,56	2,82	2,07
8.	Hals bds. (HWS-Block)	21,94	1,59	0,24	0,23
9.	Hals bds. + HWS	23,96	1,68	0,24	0,25
10.	Hals bds. + Mediastinum (HWS-Block)	26,70	4,03	4,28	2,87
11.	Hals bds. + HWS + Mediastinum	28,80	4,07	4,28	2,88
12.	Hals rechts + Mediastinum	13,38	3,26	3,52	3,38
13.	Hals rechts + HWS + Mediastinum	22,27	3,39	3,53	3,40
14.	Hals links + Mediastinum	15,04	3,29	4,53	2,64
15.	Hals links + HWS + Mediastinum	26,24	3,43	4,54	2,66
16.	Mantelfeld (HWS-Block)	33,11	6,58	5,96	5,84
17.	Mantelfeld + HWS	35,53	6,67	5,94	5,77
	∅	18,50	2,75	2,467	2,00

Tabelle 23: Mittlere Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am m10-Phantom

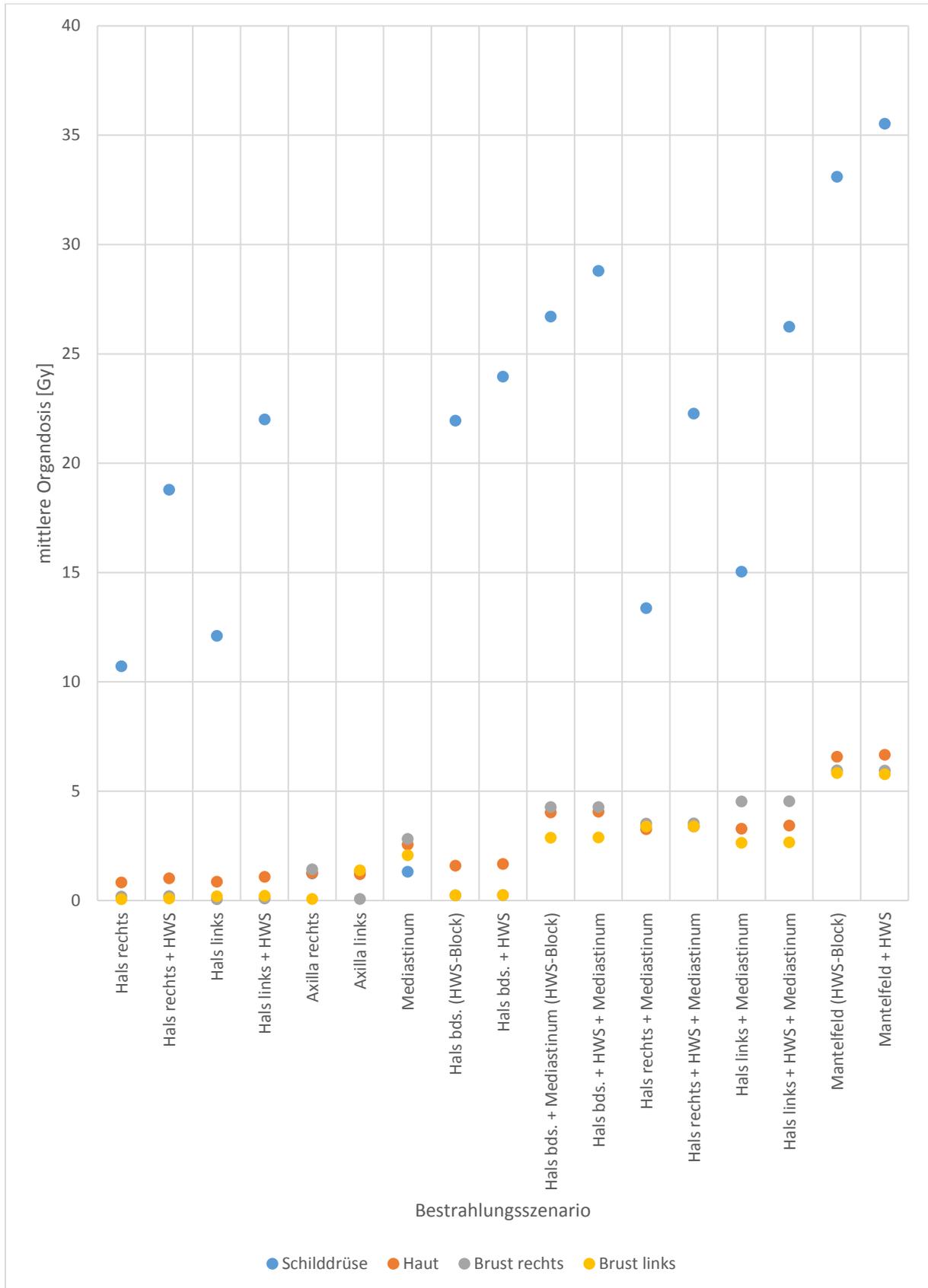


Abbildung 23: Mittlere Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am m10-Phantom

## Ergebnisse

Bestrahlungsszenario	Risikoorgan	Risikoorgandosis [Gy]			
		D <sub>MEAN</sub>	D <sub>MEDIAN</sub>	D <sub>MIN</sub>	D <sub>MAX</sub>
1. Hals rechts	Schilddrüse	10,71	1,64	0,72	24,99
	Haut	0,82	0	0	27,31
	Brust rechts	0,19	0,17	0,04	0,59
	Brust links	0,06	0,05	0,02	0,18
2. Hals rechts + HWS	Schilddrüse	18,79	23,10	2,26	25,54
	Haut	1,02	0	0	27,47
	Brust rechts	0,20	0,18	0,05	0,62
	Brust links	0,09	0,08	0,03	0,26
3. Hals links	Schilddrüse	12,11	7,91	0,90	25,09
	Haut	0,86	0,0	0	27,53
	Brust rechts	0,06	0,06	0,02	0,19
	Brust links	0,19	0,17	0,05	0,59
4. Hals links + HWS	Schilddrüse	22,01	23,71	8,60	25,59
	Haut	1,08	0	0	27,58
	Brust rechts	0,09	0,09	0,03	0,27
	Brust links	0,21	0,19	0,06	0,65
5. Axilla rechts	Schilddrüse	1,24	0,70	0,38	12,55
	Haut	1,26	0	0	28,81
	Brust rechts	1,43	1,36	0,90	4,73
	Brust links	0,07	0,07	0,02	0,22
6. Axilla links	Schilddrüse	1,33	0,81	0,39	18,78
	Haut	1,20	0	0	28,94
	Brust rechts	0,07	0,06	0,02	0,25
	Brust links	1,39	1,30	0,71	4,27
7. Mediastinum	Schilddrüse	1,32	1,28	0,88	2,54
	Haut	2,56	0	0	31,45
	Brust rechts	2,82	2,19	1,33	10,52
	Brust links	2,07	1,96	1,24	5,20
8. Hals bds. (HWS-Block)	Schilddrüse	21,94	23,42	4,63	24,72
	Haut	1,59	0	0	26,67
	Brust rechts	0,24	0,21	0,05	0,73
	Brust links	0,23	0,21	0,05	0,72
9. Hals bds. + HWS	Schilddrüse	23,96	24,33	16,08	25,13
	Haut	1,68	0	0	27,10
	Brust rechts	0,24	0,22	0,06	0,75
	Brust links	0,25	0,22	0,06	0,76

## Ergebnisse

Bestrahlungsszenario	Risikoorgan	Risikoorgandosis [Gy]			
		D <sub>MEAN</sub>	D <sub>MEDIAN</sub>	D <sub>MIN</sub>	D <sub>MAX</sub>
10. Hals bds. + Mediastinum (HWS- Block)	Schilddrüse	26,70	28,37	6,36	29,93
	Haut	4,03	0,06	0	32,38
	Brust rechts	4,28	3,06	1,89	11,29
	Brust links	2,87	2,64	2,07	8,37
11. Hals bds. + HWS + Mediastinum	Schilddrüse	28,80	29,14	19,75	30,30
	Haut	4,07	0,06	0	32,61
	Brust rechts	4,28	3,06	1,89	11,29
	Brust links	2,88	2,64	2,08	8,38
12. Hals rechts + Mediastinum	Schilddrüse	13,38	3,60	2,52	28,85
	Haut	3,26	0,05	0	31,17
	Brust rechts	3,52	2,83	1,75	10,70
	Brust links	3,38	2,31	1,35	8,68
13. Hals rechts + HWS + Mediastinum	Schilddrüse	22,27	26,94	4,15	29,60
	Haut	3,39	0,05	0	31,56
	Brust rechts	3,53	2,83	1,75	10,72
	Brust links	3,40	2,32	1,36	8,72
14. Hals links + Mediastinum	Schilddrüse	15,04	10,30	2,58	29,27
	Haut	3,29	0,05	0	32,01
	Brust rechts	4,53	2,83	1,33	10,67
	Brust links	2,64	2,53	1,87	5,99
15. Hals links + HWS + Mediastinum	Schilddrüse	26,24	27,77	11,06	29,92
	Haut	3,43	0,06	0	32,29
	Brust rechts	4,54	2,85	1,35	10,68
	Brust links	2,66	2,55	1,89	6,01
16. Mantelfeld (HWS- Block)	Schilddrüse	33,11	35,23	7,89	36,55
	Haut	6,58	0,11	0	38,34
	Brust rechts	5,96	5,01	3,17	18,82
	Brust links	5,84	4,65	3,03	21,37
17. Mantelfeld + HWS	Schilddrüse	35,53	36,09	22,78	36,98
	Haut	6,67	0,11	0	38,47
	Brust rechts	5,94	5,01	3,16	18,60
	Brust links	5,77	4,64	3,03	20,87

Tabelle 24: Mittlere, mediane, minimale und maximale Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am m10-Phantom

### 4.2.3 Bestrahlungssimulation am f15-Phantom

Die mittlere Organdosis der Schilddrüse lag bei der Bestrahlungssimulation am f15-Phantom je nach Bestrahlungsszenario zwischen 1,43 und 36,31 Gy. Das Bestrahlungsszenario mit der niedrigsten mittleren Schilddrüsendosis war, ebenso wie bei den Simulationen am f10- und m10-Phantom, die Bestrahlung der Axilla rechts. Das Bestrahlungsszenario mit der höchsten mittleren Schilddrüsendosis hingegen war, ebenfalls wie bei den Simulationen am f10- und m10-Phantom, die Mantelfeldbestrahlung ohne Schonung der HWS.

Für das Risikoorgan Haut lag die mittlere Organdosis bei der Bestrahlungssimulation am f15-Phantom je nach Bestrahlungsszenario zwischen 0,61 und 5,79 Gy. Die niedrigste mittlere Hautdosis war, ebenso wie bei Simulation am m10-Phantom, beim Bestrahlungsszenario Hals rechts zu verzeichnen, die höchste mittlere Hautdosis hingegen, ebenso wie bei den Simulationen am f10- und am m10-Phantom, bei Bestrahlung vom Mantelfeld inklusive der HWS.

Die mittlere Organdosis der rechten Brust betrug bei der Bestrahlungssimulation am f15-Phantom je nach Bestrahlungsszenario 0,01 bis 7,03 Gy. Die niedrigste mittlere Organdosis der rechten Brust zeigte sich, ebenso wie bei den Simulationen am f10- und m10-Phantom, beim Bestrahlungsszenario Hals links unter Schonung der HWS, die höchste hingegen bei Mantelfeldbestrahlung ohne HWS-Schonung.

Für die linke Brust lag die mittlere Organdosis bei der Bestrahlungssimulation am f15-Phantom je nach Bestrahlungsszenario zwischen 0,01 und 5,84 Gy. Die niedrigste mittlere Organdosis der linken Brust zeigte sich, wie bei den Simulationen am f10- und m10-Phantom, beim Bestrahlungsszenario Hals rechts, die höchste hingegen, wie bei der rechten Brust, bei Mantelfeldbestrahlung ohne HWS-Schonung (bei f10 und m10 höchste Dosis bei Mantelfeld mit HWS-Schonung).

## Ergebnisse

	Bestrahlungsszenario	mittlere Risikoorgandosis [Gy]			
		Schilddrüse	Haut	Brust rechts	Brust links
1.	Hals rechts	9,21	0,61	0,05	0,01
2.	Hals rechts + HWS	18,62	0,83	0,06	0,02
3.	Hals links	11,45	0,65	0,01	0,05
4.	Hals links + HWS	21,88	0,88	0,02	0,06
5.	Axilla rechts	1,43	1,05	3,73	0,02
6.	Axilla links	1,52	1,01	0,02	3,18
7.	Mediastinum	2,62	2,41	1,52	2,47
8.	Hals bds. (HWS-Block)	20,00	1,23	0,07	0,06
9.	Hals bds. + HWS	23,16	1,47	0,07	0,07
10.	Hals bds. + Mediastinum (HWS-Block)	27,45	3,70	2,17	2,90
11.	Hals bds. + HWS + Mediastinum	30,38	3,78	2,17	2,90
12.	Hals rechts + Mediastinum	14,08	3,04	2,11	2,48
13.	Hals rechts + HWS + Mediastinum	26,52	3,17	2,09	2,13
14.	Hals links + Mediastinum	16,76	3,05	1,72	2,91
15.	Hals links + HWS + Mediastinum	29,17	3,22	1,72	2,91
16.	Mantelfeld (HWS-Block)	32,08	5,70	6,77	7,25
17.	Mantelfeld + HWS	36,31	5,79	7,03	7,48
	∅	18,98	2,45	1,84	2,17

Tabelle 25: Mittlere Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am f15-Phantom

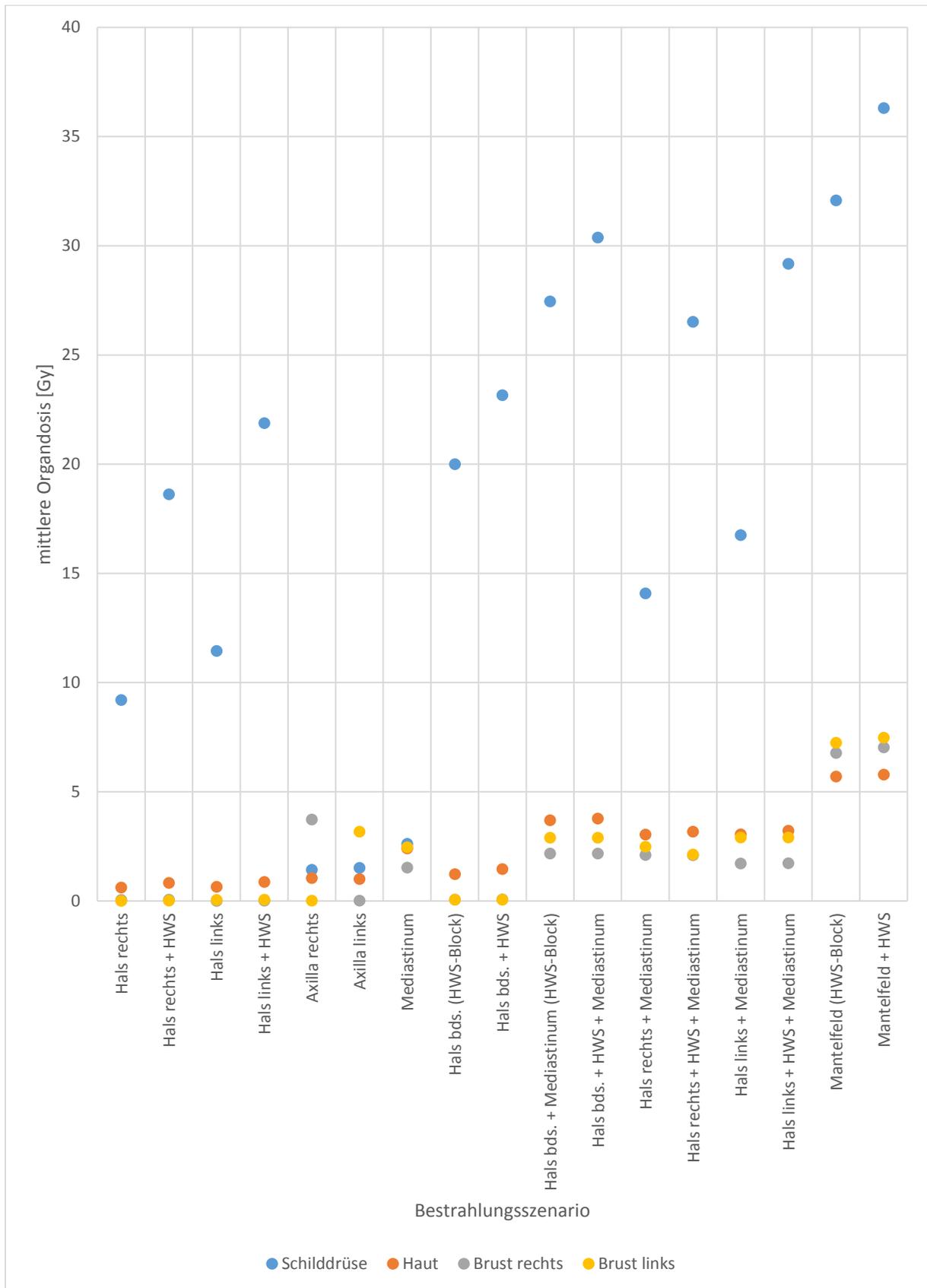


Abbildung 24: Mittlere Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am f15-Phantom

## Ergebnisse

Bestrahlungsszenario	Risikoorgan	Risikoorgandosis [Gy]			
		D <sub>MEAN</sub>	D <sub>MEDIAN</sub>	D <sub>MIN</sub>	D <sub>MAX</sub>
1. Hals rechts	Schilddrüse	9,21	1,39	0,63	23,14
	Haut	0,61	0	0	25,94
	Brust rechts	0,05	0	0	0,82
	Brust links	0,01	0	0	0,17
2. Hals rechts + HWS	Schilddrüse	18,62	21,69	2,42	23,84
	Haut	0,83	0	0	26,00
	Brust rechts	0,06	0,01	0	0,96
	Brust links	0,02	0	0	0,30
3. Hals links	Schilddrüse	11,45	4,12	0,87	23,63
	Haut	0,65	0	0	26,14
	Brust rechts	0,01	0	0	0,17
	Brust links	0,05	0	0	0,91
4. Hals links + HWS	Schilddrüse	21,88	22,63	9,47	24,12
	Haut	0,88	0	0	26,13
	Brust rechts	0,02	0	0	0,31
	Brust links	0,06	0,01	0	1,08
5. Axilla rechts	Schilddrüse	1,43	0,74	0,38	19,65
	Haut	1,05	0	0	29,09
	Brust rechts	3,73	1,07	0,119	27,54
	Brust links	0,02	0,01	0	0,24
6. Axilla links	Schilddrüse	1,52	0,81	0,42	24,76
	Haut	1,01	0	0	28,99
	Brust rechts	0,02	0,01	0	0,21
	Brust links	3,18	0,83	0,10	27,32
7. Mediastinum	Schilddrüse	2,62	2,03	1,26	25,31
	Haut	2,41	0	0	32,41
	Brust rechts	1,52	0,75	0,29	27,95
	Brust links	2,47	0,98	0,33	27,72
8. Hals bds. (HWS-Block)	Schilddrüse	20,00	21,88	3,75	23,21
	Haut	1,23	0	0	25,78
	Brust rechts	0,07	0	0	1,07
	Brust links	0,06	0,01	0	1,07
9. Hals bds. + HWS	Schilddrüse	23,16	23,29	16,38	24,54
	Haut	1,47	0	0	28,06
	Brust rechts	0,07	0,02	0	0,93
	Brust links	0,07	0,02	0	1,006

## Ergebnisse

Bestrahlungsszenario	Risikoorgan	Risikoorgandosis [Gy]			
		D <sub>MEAN</sub>	D <sub>MEDIAN</sub>	D <sub>MIN</sub>	D <sub>MAX</sub>
10. Hals bds. + Mediastinum (HWS- Block)	Schilddrüse	27,45	29,80	6,26	31,67
	Haut	3,70	0	0	34,75
	Brust rechts	2,17	1,49	0,46	27,57
	Brust links	2,90	1,65	0,55	26,80
11. Hals bds. + HWS + Mediastinum	Schilddrüse	30,38	30,61	18,56	32,11
	Haut	3,78	0	0	34,95
	Brust rechts	2,17	1,49	0,46	27,52
	Brust links	2,90	1,65	0,55	26,74
12. Hals rechts + Mediastinum	Schilddrüse	14,08	5,32	2,96	30,62
	Haut	3,04	0	0	34,34
	Brust rechts	2,11	1,47	0,49	28,81
	Brust links	2,48	1,06	0,35	26,15
13. Hals rechts + HWS + Mediastinum	Schilddrüse	26,52	30,62	4,98	33,03
	Haut	3,17	0	0	34,54
	Brust rechts	2,09	1,52	0,40	32,72
	Brust links	2,13	0,97	0,29	30,22
14. Hals links + Mediastinum	Schilddrüse	16,76	15,52	3,09	31,09
	Haut	3,05	0	0	34,65
	Brust rechts	1,72	0,81	0,30	23,16
	Brust links	2,91	1,62	0,50	28,00
15. Hals links + HWS + Mediastinum	Schilddrüse	29,17	30,00	15,56	31,89
	Haut	3,22	0	0	34,97
	Brust rechts	1,72	0,81	0,30	23,08
	Brust links	2,91	1,63	0,50	27,93
16. Mantelfeld (HWS- Block)	Schilddrüse	32,08	34,67	7,56	36,77
	Haut	5,70	0	0	40,11
	Brust rechts	6,77	2,96	0,75	32,19
	Brust links	7,25	3,18	0,64	32,22
17. Mantelfeld + HWS	Schilddrüse	36,31	36,63	22,85	38,19
	Haut	5,79	0	0	40,33
	Brust rechts	7,03	3,04	0,72	33,99
	Brust links	7,48	3,27	0,63	34,02

Tabelle 26: Mittlere, mediane, minimale und maximale Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am f15-Phantom

### 4.2.4 Bestrahlungssimulation am m15-Phantom

Bei der Bestrahlungssimulation am m15-Phantom betrug die mittlere Organdosis der Schilddrüse je nach Bestrahlungsszenario 2,79 bis 34,73 Gy. Die niedrigste bzw. höchste mittlere Schilddrüsendosis war, ebenso wie bei den Simulationen an den übrigen Phantomen, bei Bestrahlung der Axilla rechts bzw. bei Mantelfeldbestrahlung ohne Schonung der HWS zu verzeichnen.

Die mittlere Organdosis der Haut lag bei der Bestrahlungssimulation am m15-Phantom je nach Bestrahlungsszenario zwischen 0,82 und 5,68 Gy. Die niedrigste mittlere Hautdosis war, ebenso wie bei den Simulationen am m10- und f15-Phantom, beim Bestrahlungsszenario Hals rechts zu verzeichnen, die höchste mittlere Hautdosis hingegen bei Mantelfeldbestrahlung mit HWS-Schonung (bei allen übrigen Phantomen war die höchste mittlere Hautdosis bei Mantelfeldstrahlung inklusive HWS zu verzeichnen).

Die mittlere Organdosis der rechten Brust betrug bei der Bestrahlungssimulation am m15-Phantom je nach Bestrahlungsszenario 0,01 bis 2,54 Gy. Die niedrigste mittlere Organdosis der rechten Brust zeigte sich, wie bei den Simulationen an allen anderen Phantomen ebenfalls, beim Bestrahlungsszenario Hals links unter Schonung der HWS, die höchste hingegen, ebenso wie bei Simulation am f15-Phantom, bei Mantelfeldbestrahlung ohne HWS-Schonung (bei f10 und m10 höchste Dosis bei Mantelfeld mit HWS-Schonung).

Je nach Bestrahlungsszenario lag die mittlere Organdosis der linken Brust bei der Bestrahlungssimulation am m15-Phantom zwischen 0,01 und 2,57 Gy. Die niedrigste mittlere Organdosis der linken Brust zeigte sich, wie auch bei den Simulationen an den übrigen Phantomen, beim Bestrahlungsszenario Hals rechts unter HWS-Schonung, die höchste hingegen, wie auch bei der rechten Brust und der Simulation am f15-Phantom, bei Mantelfeldbestrahlung ohne HWS-Schonung (bei f10 und m10 höchste Dosis bei Mantelfeld mit HWS-Schonung).

## Ergebnisse

	Bestrahlungsszenario	mittlere Risikoorgandosis [Gy]			
		Schilddrüse	Haut	Brust rechts	Brust links
1.	Hals rechts	12,19	0,82	0,04	0,01
2.	Hals rechts + HWS	22,46	1,03	0,04	0,01
3.	Hals links	13,23	0,85	0,01	0,04
4.	Hals links + HWS	23,22	1,04	0,01	0,04
5.	Axilla rechts	2,79	1,07	0,75	0,01
6.	Axilla links	3,26	1,02	0,01	0,52
7.	Mediastinum	5,14	2,36	1,04	1,17
8.	Hals bds. (HWS-Block)	24,36	1,61	0,05	0,05
9.	Hals bds. + HWS	26,86	1,72	0,06	0,06
10.	Hals bds. + Mediastinum (HWS-Block)	27,90	3,73	1,58	1,66
11.	Hals bds. + HWS + Mediastinum	30,44	3,67	1,60	1,72
12.	Hals rechts + Mediastinum	16,03	3,02	1,59	1,16
13.	Hals rechts + HWS + Mediastinum	26,57	3,06	1,63	1,14
14.	Hals links + Mediastinum	17,58	3,04	1,03	1,67
15.	Hals links + HWS + Mediastinum	26,55	3,16	1,03	1,67
16.	Mantelfeld (HWS-Block)	32,71	5,68	2,44	2,48
17.	Mantelfeld + HWS	34,73	5,65	2,54	2,57
	∅	20,35	2,50	0,91	0,94

Tabelle 27: Mittlere Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am m15-Phantom

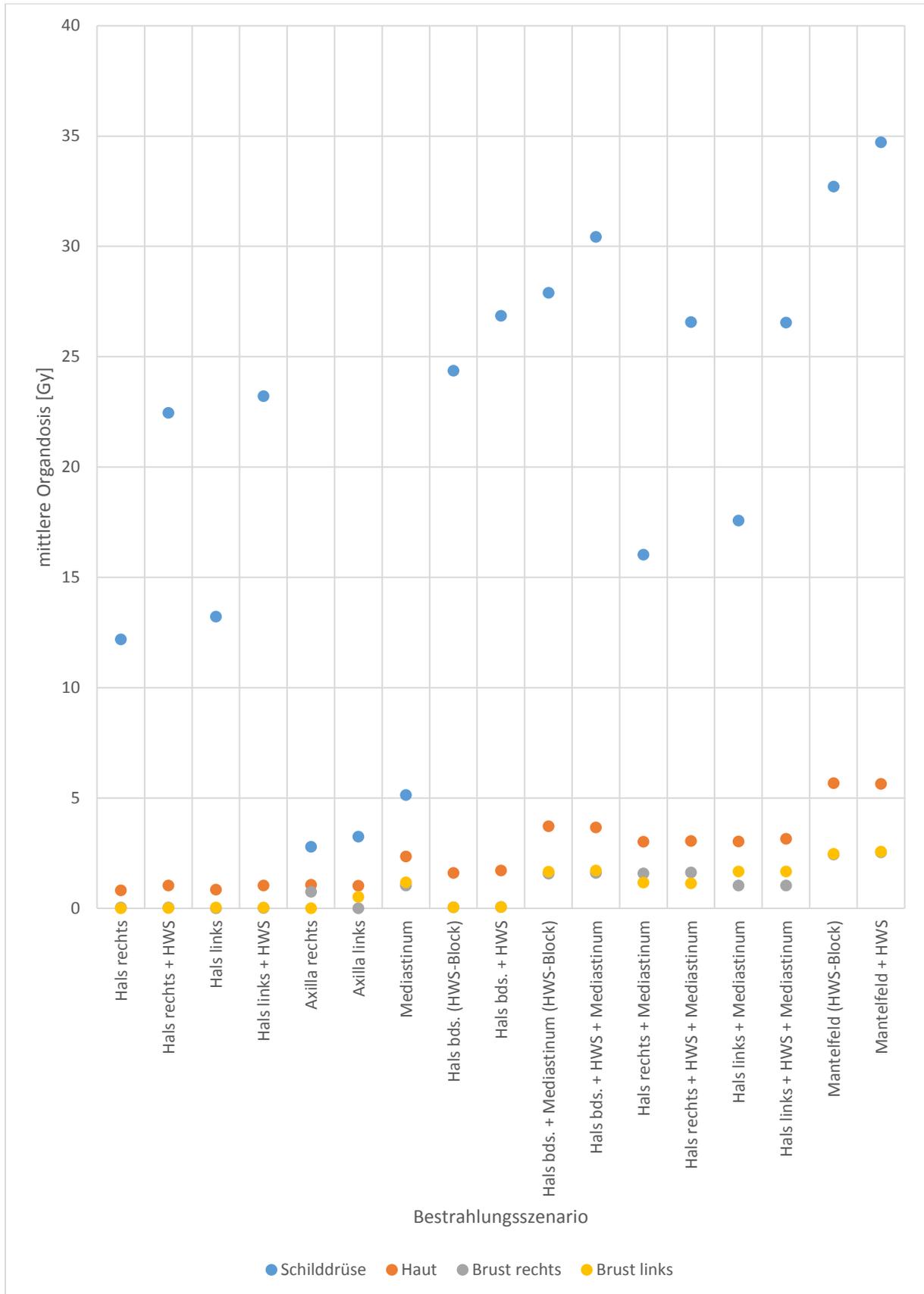


Abbildung 25: Mittlere Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am m15-Phantom

## Ergebnisse

Bestrahlungsszenario	Risikoorgan	Risikoorgandosis [Gy]			
		D <sub>MEAN</sub>	D <sub>MEDIAN</sub>	D <sub>MIN</sub>	D <sub>MAX</sub>
1. Hals rechts	Schilddrüse	12,19	1,93	0,87	26,71
	Haut	0,82	0	0	30,61
	Brust rechts	0,04	0	0	0,43
	Brust links	0,01	0	0	0,11
2. Hals rechts + HWS	Schilddrüse	22,46	25,47	3,53	27,15
	Haut	1,03	0	0	30,53
	Brust rechts	0,04	0	0	0,46
	Brust links	0,01	0	0	0,15
3. Hals links	Schilddrüse	13,23	8,31	1,02	26,71
	Haut	0,85	0	0	30,48
	Brust rechts	0,01	0	0	0,11
	Brust links	0,04	0	0	0,44
4. Hals links + HWS	Schilddrüse	23,22	25,59	6,33	27,17
	Haut	1,04	0	0	30,46
	Brust rechts	0,01	0	0	0,15
	Brust links	0,04	0	0	0,46
5. Axilla rechts	Schilddrüse	2,79	0,72	0,38	20,69
	Haut	1,07	0	0	28,36
	Brust rechts	0,75	0,54	0,17	6,75
	Brust links	0,01	0	0	0,09
6. Axilla links	Schilddrüse	3,26	0,86	0,37	25,15
	Haut	1,02	0	0	28,35
	Brust rechts	0,01	0	0	0,07
	Brust links	0,52	0,43	0,14	4,43
7. Mediastinum	Schilddrüse	5,14	2,49	1,41	27,86
	Haut	2,36	0	0	30,88
	Brust rechts	1,04	0,95	0,53	2,87
	Brust links	1,17	1,07	0,61	2,92
8. Hals bds. (HWS-Block)	Schilddrüse	24,36	25,22	5,82	26,55
	Haut	1,61	0	0	29,95
	Brust rechts	0,05	0	0	0,56
	Brust links	0,05	0	0	0,52
9. Hals bds. + HWS	Schilddrüse	26,86	26,83	24,19	27,99
	Haut	1,72	0	0	30,68
	Brust rechts	0,06	0	0	0,63
	Brust links	0,06	0	0	0,58

## Ergebnisse

Bestrahlungsszenario	Risikoorgan	Risikoorgandosis [Gy]			
		D <sub>MEAN</sub>	D <sub>MEDIAN</sub>	D <sub>MIN</sub>	D <sub>MAX</sub>
10. Hals bds. + Mediastinum (HWS- Block)	Schilddrüse	27,90	28,76	7,53	29,90
	Haut	3,73	0	0	33,31
	Brust rechts	1,58	1,57	0,83	3,10
	Brust links	1,66	1,65	0,85	3,74
11. Hals bds. + HWS + Mediastinum	Schilddrüse	30,44	30,47	27,10	31,37
	Haut	3,67	0	0	32,87
	Brust rechts	1,60	1,60	0,70	3,48
	Brust links	1,72	1,70	0,72	4,21
12. Hals rechts + Mediastinum	Schilddrüse	16,03	16,20	2,94	29,14
	Haut	3,02	0	0	32,90
	Brust rechts	1,59	1,59	0,81	3,23
	Brust links	1,16	1,07	0,64	3,13
13. Hals rechts + HWS + Mediastinum	Schilddrüse	26,57	29,59	5,34	30,91
	Haut	3,06	0	0	32,52
	Brust rechts	1,63	1,63	0,69	3,66
	Brust links	1,14	1,04	0,57	3,39
14. Hals links + Mediastinum	Schilddrüse	17,58	25,27	3,01	29,26
	Haut	3,04	0	0	33,15
	Brust rechts	1,03	0,95	0,58	2,78
	Brust links	1,67	1,66	0,84	3,62
15. Hals links + HWS + Mediastinum	Schilddrüse	26,55	28,57	7,78	29,94
	Haut	3,16	0	0	33,41
	Brust rechts	1,03	0,95	0,58	2,79
	Brust links	1,67	1,66	0,84	3,63
16. Mantelfeld (HWS- Block)	Schilddrüse	32,71	33,67	8,99	34,92
	Haut	5,68	0	0	38,58
	Brust rechts	2,44	2,35	1,17	5,40
	Brust links	2,48	2,37	1,17	5,19
17. Mantelfeld + HWS	Schilddrüse	34,73	34,71	31,45	35,85
	Haut	5,65	0	0	38,27
	Brust rechts	2,54	2,42	1,11	5,84
	Brust links	2,57	2,45	1,12	5,53

Tabelle 28: Mittlere, mediane, minimale und maximale Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien am m15-Phantom

#### 4.2.5 Auffälligkeiten beim Vergleich der Bestrahlungssimulation an den verschiedenen Phantomen

Im Folgenden erfolgt die Untersuchung der Dosimetriedaten (Tabelle 21 bis Tabelle 28, Abbildung 22 bis Abbildung 25) auf Auffälligkeiten, Unterschiede und Ähnlichkeiten beim Vergleich der Simulationen an den vier verschiedenen Phantomen. Zur besseren Veranschaulichung der Ergebnisse sind in Abbildung 26 bis Abbildung 29 die mittleren Dosiswerte, je getrennt nach Risikoorgan, für sämtliche Bestrahlungsszenarien, für alle vier Phantome in Form von Punktdiagrammen gegenübergestellt.

##### 4.2.5.1 Risikoorgan Schilddrüse

Betrachtet man zunächst die mittlere Schilddrüsendosis (Abbildung 26) fällt auf, dass sie sowohl bei den meisten jeweiligen Bestrahlungsszenarien als auch im Durchschnitt aller Bestrahlungsszenarien an sämtlichen Phantomen deutlich höher lag als die mittleren Organdosen der anderen hier betrachteten Risikoorgane. Tabelle 29 zeigt eine Übersicht über die mittleren Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut, Brust rechts und Brust links im Vergleich, nicht getrennt nach Bestrahlungsszenario, sondern als Durchschnitt aller Bestrahlungsszenarien je Phantom.

Phantom	mittlere Risikoorgandosis [Gy]			
	Schilddrüse	Haut	Brust rechts	Brust links
<b>f10</b>	18,33	2,93	2,65	1,94
<b>m10</b>	18,50	2,75	2,47	2,00
<b>f15</b>	18,98	2,45	1,84	2,17
<b>m15</b>	20,35	2,50	0,91	0,94
<b>∅</b>	19,04	2,66	1,97	1,76

Tabelle 29: Durchschnitt der mittleren Organdosen aller Bestrahlungsszenarien der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust [Gy] bei Simulation an den verschiedenen Phantomen

Für alle Phantome gilt, dass lediglich bei 3 von 17 Szenarien, nämlich bei Bestrahlung von Axilla rechts, Axilla links und reiner Mediastinum-Bestrahlung, die mittlere Schilddrüsendosis < 5,2 Gy lag – also ausschließlich bei den Szenarien ohne Halsbestrahlung. Bei allen 14 Szenarien, welche eine Halsbestrahlung beinhalten, lag die mittlere Schilddrüsendosis bei

Simulation am f10-, m10- und m15-Phantom über 10 Gy, bei Simulation am f15-Phantom über 9,2 Gy.

Bei Simulation an sämtlichen Phantomen lag die mittlere Schilddrüsendosis in mehreren Fällen gar höher als 100% der verschriebenen Dosis:

- bei allen vier Phantomen (f10, m10, f15, m15):
  - > 30 Gy bei:
    - Mantelfeld +/- HWS
  - > 25,2 Gy bei:
    - Hals bds. + Mediastinum +/- HWS
    - sowie bei Hals links + HWS + Mediastinum
- beim f15- und m15-Phantom:
  - > 25,2 Gy bei:
    - Hals rechts + HWS + Mediastinum
- beim m15-Phantom außerdem:
  - > 25,2 Gy bei:
    - Hals bds. + HWS

Beim Vergleich der Ergebnisse der Simulation an weiblichen und männlichen Phantomen zeigten sich geringe Unterschiede. Bei den weiblichen Phantomen zeigte sich die Schilddrüsendosis in 12 von 17 Szenarien bei Simulation am f15-Phantom höher als bei Simulation am f10-Phantom. Lediglich bei den Szenarien Hals rechts, Hals links, Hals rechts + HWS und Hals bds. +/- HWS war die mittlere Schilddrüsendosis für das 10-Jahre-Phantom etwas höher als für das 15-Jahre-Phantom. Folglich war das Risikoorgan Schilddrüse bei jüngeren Mädchen nur bei reiner Halsbestrahlung mehr Dosis ausgesetzt als bei älteren Mädchen. Bei sämtlichen Szenarien, die eine Mediastinum-Bestrahlung beinhalten, lag die mittlere Schilddrüsendosis des f15-Phantoms über der des f10-Phantoms. Die Dosisunterschiede zwischen dem f10- und dem f15-Phantom betragen maximal 4,43 Gy (größte Differenz beim Szenario Hals rechts + HWS + Mediastinum).

Bei den männlichen Phantomen galt für die mittlere Schilddrüsendosis bei allen Szenarien außer den beiden Mantelfeldvarianten, also bei 15 von 17 Szenarien:  $D_{\text{MEAN}_m15} > D_{\text{MEAN}_m10}$ . Lediglich bei Mantelfeldbestrahlung war die Schilddrüse am jüngeren Phantom stärker strahlenexponiert als am älteren Phantom.

### 4.2.5.2 Risikoorgan Haut

Für das Risikoorgan Haut (Abbildung 27) zeigten sich die im Folgenden aufgeführten Auffälligkeiten.

Bei Simulation an den weiblichen Phantomen lag die mittlere Organdosis der Haut grundsätzlich für alle Bestrahlungsszenarien beim f10-Phantom höher als beim f15-Phantom:

$$D_{\text{MEAN}_f10} > D_{\text{MEAN}_f15}$$

Ähnlich waren die Ergebnisse bei Simulation an den männlichen Phantomen. Die mittlere Hautdosis war in den überwiegenden Fällen bei Simulation am m10-Phantom höher als bei Simulation am m15-Phantom. Nur bei 3 von 17 Bestrahlungsszenarien lag die mittlere Hautdosis des m15-Phantoms minimal über der des m10-Phantoms ( $< 0,042$  Gy Differenz bei Hals bds. +/- HWS und Hals rechts + HWS).

Besonders hohe Hautdosen, sowie besonders große Dosisunterschiede zwischen den Altersgruppen zeigten sich bei allen vier Phantomen bei Simulation der beiden Mantelfeld-Varianten (vgl. Abbildung 27).

### 4.2.5.3 Risikoorgan Brust

Bei Betrachtung der Ergebnisse der retrospektiven Dosimetrie für das Risikoorgan Brust (Abbildung 28 und Abbildung 29) zeigten sich für die verschiedenen Altersgruppen und Geschlechter folgende Auffälligkeiten:

Bei Simulation am m10-Phantom lag die mittlere Organdosis der rechten und linken Brust bei sämtlichen Bestrahlungsszenarien über der mittleren Organdosis der rechten und linken Brust bei Simulation am m15-Phantom. Für sämtliche Bestrahlungsszenarien und die Organdosen der rechten sowie linken Brust galt folglich:  $D_{\text{MEAN}_m10} > D_{\text{MEAN}_m15}$ . Besonders ausgeprägt waren die Dosisunterschiede zwischen den beiden Altersgruppen bei den beiden Mantelfeldvarianten ( $D_{\text{MEAN}_m10}$  bis zu 244,26% von  $D_{\text{MEAN}_m15}$ ,  $\Delta D_{\text{MEAN}}$  bis zu 3,52 Gy).

Bei Simulation an den weiblichen f10- und f15-Phantomen war diese Tendenz etwas weniger stark ausgeprägt. Hier zeigte sich bei 10 von 17 Szenarien, insbesondere noch bei einigen Szenarien kombinierter Bestrahlung von Hals und Mediastinum, eine höhere mittlere Organdosis der linken Brust bei jüngeren Mädchen. Im Gegensatz zu der Simulation an den männlichen Phantomen, zeigte sich jedoch insbesondere bei den beiden Mantelfeldvarianten und dem Szenario Axilla links, sowie in geringerer Ausprägung bei vier weiteren Szenarien (Mediastinum, Hals links + HWS + Mediastinum, Hals bds. + HWS + Mediastinum und Hals bds. + Mediastinum), eine höhere mittlere Organdosis der linken Brust bei Simulation am 15-Jahre-Phantom.

Analog dazu galt auch für die mittlere Organdosis der rechten Brust, dass sie bei Simulation der beiden Mantelfeldvarianten und des Szenarios Axilla rechts am f15-Phantom deutlich höher war als bei Simulation am f10-Phantom. Bei den übrigen 14 von 17 Szenarien zeigte sich jedoch für das 10-Jahre-Phantom eine höhere Dosis als für das 15-Jahre-Phantom: Analog zu den mittleren Organdosen der linken Brust, galt dies für die rechte Brust insbesondere bei einigen Szenarien kombinierter Bestrahlung von Hals und Mediastinum. Geringere Dosisunterschiede zeigten sich bei den Szenarien reiner Halsbestrahlungen: Wurde nur der Hals bestrahlt, war die ermittelte mittlere Organdosis beider Brüste für alle Phantome ähnlich niedrig (wobei stets galt:  $D_{\text{MEAN}_f10} > D_{\text{MEAN}_f15}$ ). Sobald jedoch auch das Mediastinum oder die Axilla bestrahlt wurden, zeigten sich mehr oder weniger ausgeprägte Dosisunterschiede, sowohl zwischen den beiden Altersgruppen als auch zwischen den Geschlechtern (vgl. Abbildung 28 und Abbildung 29).

In Abbildung 26 bis Abbildung 29 sind die verschiedenen Bestrahlungsszenarien nach den ursprünglichen, in der Therapieplanungssoftware vergebenen Namen der Planning Target Volumes (PTV) benannt. Zum besseren Verständnis folgt in Tabelle 30 eine Gegenüberstellung, welche PTV-Bezeichnung welchem Bestrahlungsszenario entspricht.

<b>PTV</b>	<b>Bestrahlungsszenario</b>
<b>Axilla_L</b>	Axilla links
<b>Axilla_R</b>	Axilla rechts
<b>Med1</b>	Mediastinum
<b>MF1</b>	Mantelfeld (HWS-Block)
<b>MF2</b>	Mantelfeld + HWS
<b>N1aL_Med</b>	Hals links + HWS + Mediastinum
<b>N1aR_Med</b>	Hals rechts + HWS + Mediastinum
<b>N1bL_Med</b>	Hals links + Mediastinum
<b>N1bR_Med</b>	Hals rechts + Mediastinum
<b>Neck_1a_Med</b>	Hals bds. + HWS + Mediastinum
<b>Neck_1a_RL</b>	Hals bds. + HWS
<b>Neck_1aL</b>	Hals links + HWS
<b>Neck_1aR</b>	Hals rechts + HWS
<b>Neck_1b_Med</b>	Hals bds. + Mediastinum (HWS-Block)
<b>Neck_1b_RL</b>	Hals bds. (HWS-Block)
<b>Neck_1bL</b>	Hals links
<b>Neck_1bR</b>	Hals rechts

Tabelle 30: Gegenüberstellung der PTV-Namen und der dazugehörigen Bestrahlungsszenarien

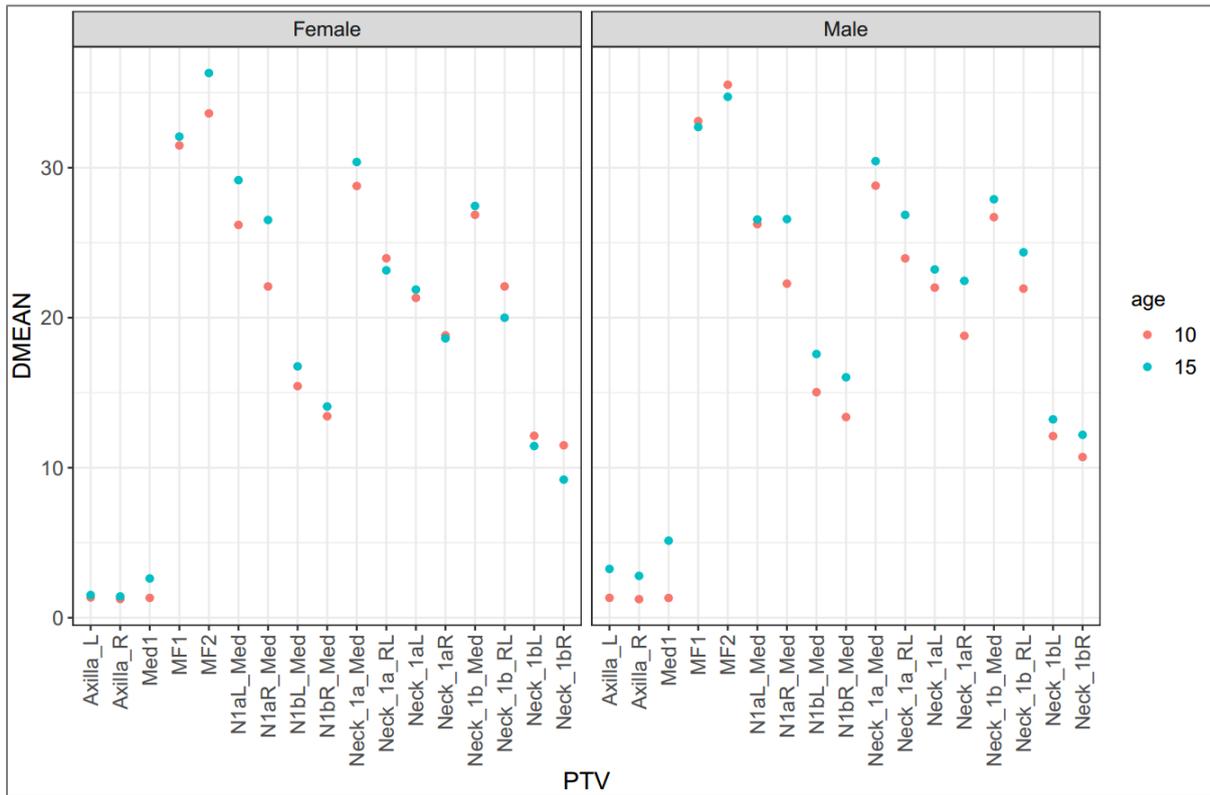


Abbildung 26: Mittlere Organdosen des Risikoorgans Schilddrüse bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien an den Phantomen f10, m10, f15 und m15

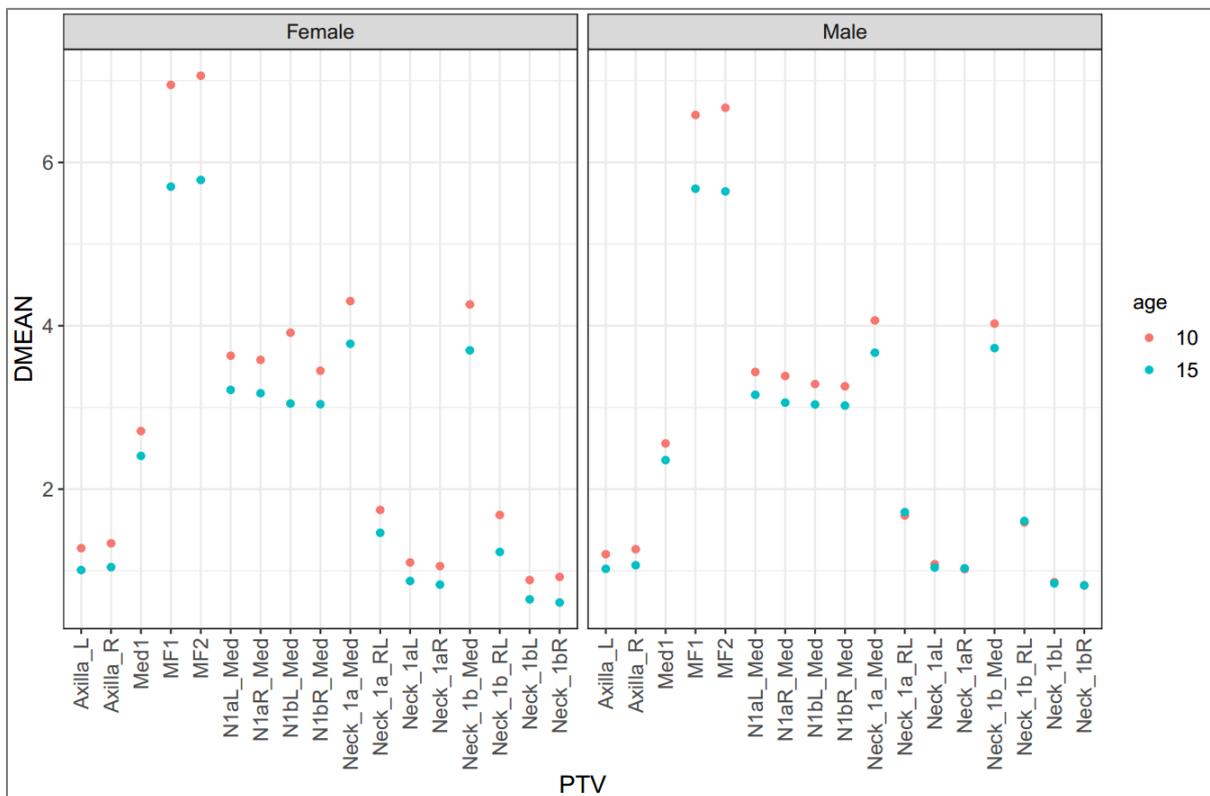


Abbildung 27: Mittlere Organdosen des Risikoorgans Haut bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien an den Phantomen f10, m10, f15 und m15

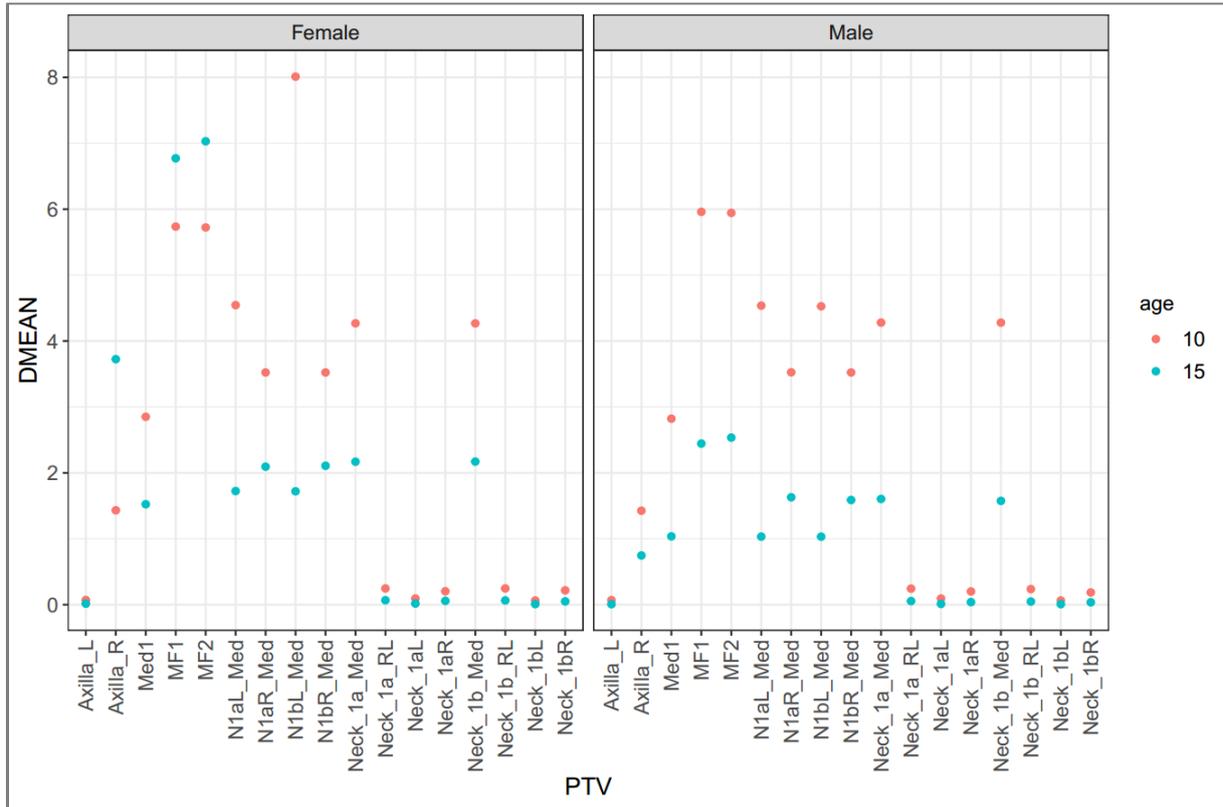


Abbildung 28: Mittlere Organdosen des Risikoorgans Brust rechts bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien an den Phantomen f10, m10, f15 und m15

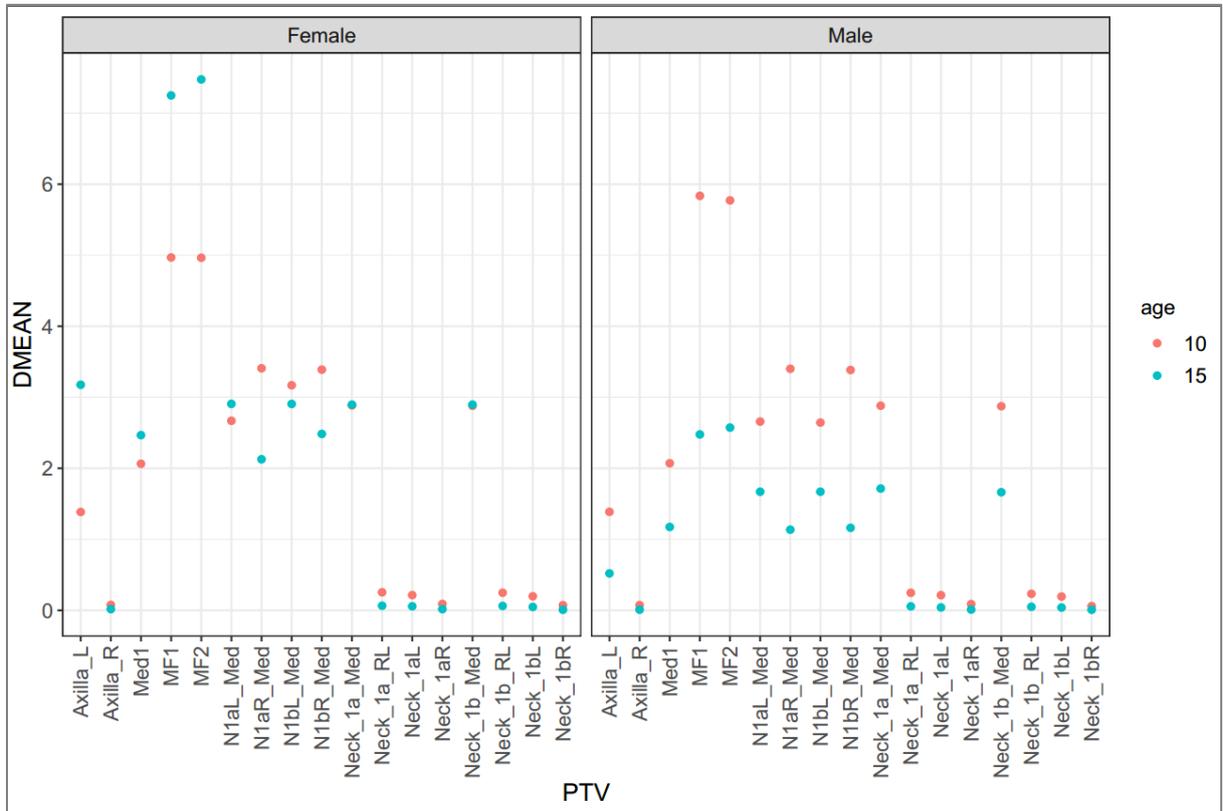


Abbildung 29: Mittlere Organdosen des Risikoorgans Brust links bei Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien an den Phantomen f10, m10, f15 und m15

### 4.3 Identifikation von Confounding und Bias mittels DAG

Um für die ursprünglich geplante statistische Auswertung konfundierende Faktoren und Bias-Pfade zu identifizieren, wurde ein Directed Acyclic Graph (DAG) zur Veranschaulichung gewählt. Dazu mussten zunächst die Faktoren definiert werden, die – neben der Exposition X (therapeutische Strahlenexposition) – als mögliche Einflussfaktoren auf das Outcome Y (Folgeneoplasien der Schilddrüse, Haut und Brust) in Frage kommen. Die ermittelten Einflussfaktoren und ihre Beziehung zueinander sind in Form des DAG in Abbildung 30 dargestellt.

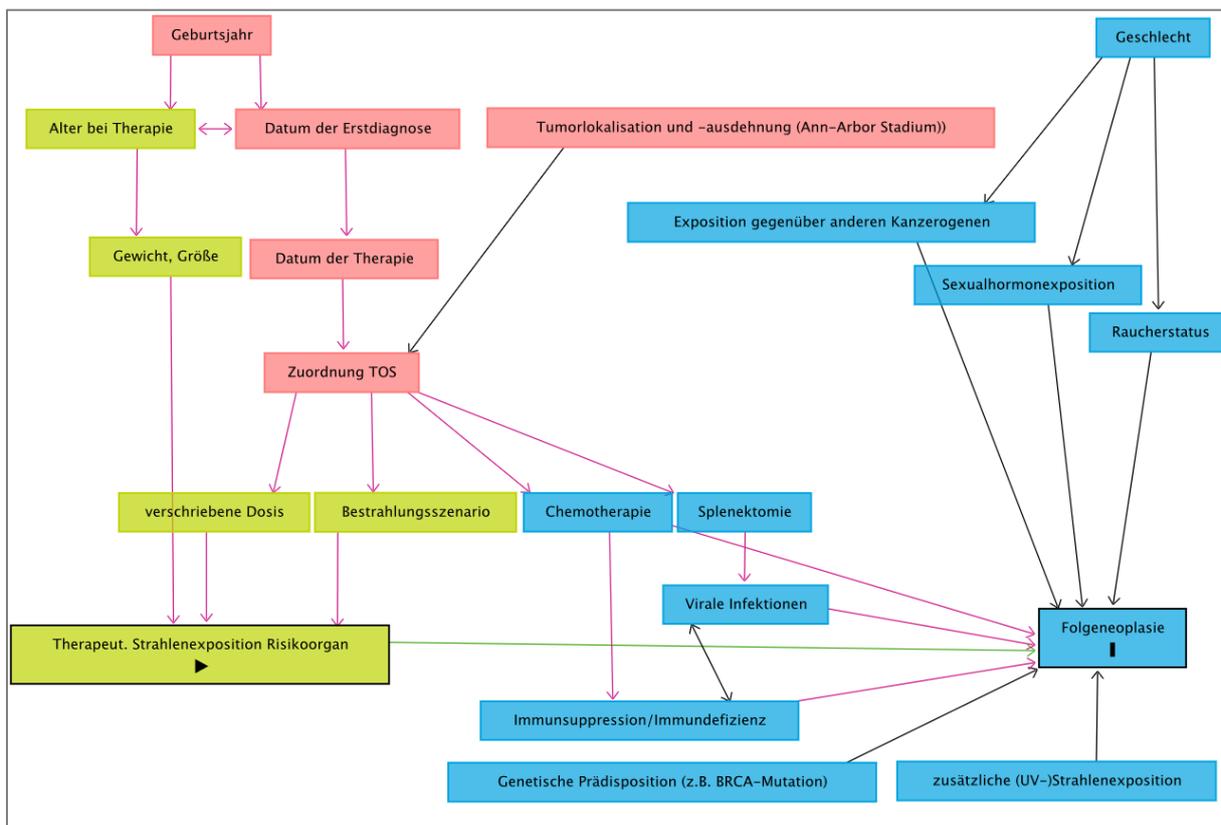


Abbildung 30: DAG zur Veranschaulichung der Einflussfaktoren auf die Exposition (therapeutische Strahlenexposition) und das Outcome (Folgeneoplasien der Schilddrüse, Haut und Brust) (dargestellt in grün: Exposition und Vorfahren, blau: Outcome und Vorfahren, rot: Vorfahren von Exposition und Outcome, pinker Pfeil: Bias-Pfad, grüner Pfeil: kausaler Pfad)

## 5 Diskussion

### 5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

#### 5.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der deskriptiven Auswertung der Kohorte

In die Auswertung wurden insgesamt 1030 Patienten eingeschlossen, welche zwischen 1980 und 2014, vor dem 15. Geburtstag, in einem durchschnittlichen Alter von 11,76 Jahren, an einem Hodgkin-Lymphom erkrankt sind. Die Kohorte setzte sich zusammen aus 127 Folgeneoplasie-Fällen und dazu nach Alter bei Ersterkrankung, Geschlecht und folgeneoplasie-freier Überlebenszeit passenden Kontrollen.

Bezüglich Tumorlokalisierung und Histologie sowie Therapie der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom lagen nicht für alle Patienten der Kohorte aussagekräftige Informationen vor. Am häufigsten waren jedoch ein Befall der zervikalen Lymphknoten (n=112) und Hodgkin-Lymphome vom nodulär-sklerosierenden Typ (n=444) zu beobachten. Alle Patienten, für die orientierende Daten bezüglich der Therapie vorlagen, haben eine Chemotherapie erhalten (n=742; 100%), fast alle außerdem eine Strahlentherapie (n=719; 96,9%). Die Therapieoptimierungsstudie, der die meisten Patienten zugeordnet waren, welche im Verlauf eine Folgeneoplasie entwickelten, war die TOS DAL-HD-90 (n=18; 14,17%). Die Metastasierungs- bzw. Rezidiv-Rate lag unter den Patienten mit einer Folgeneoplasie im Verlauf mit 23,62% mehr als doppelt so hoch (Faktor 2,42), wie unter den Patienten ohne Folgeneoplasie (9,75%).

Die 127 Folgeneoplasien sind nach einer durchschnittlichen Latenz von 16,27 Jahren in einem durchschnittlichen Alter von 30,6 Jahren aufgetreten, wobei systemische Folgeneoplasien gehäuft in den ersten 10 Jahren nach Erstneoplasie, solide Folgeneoplasien hingegen gehäuft später zu beobachten waren. Am häufigsten handelte es sich um Folgeneoplasien der Schilddrüse (n=35; 27,56%), der Haut (n=28; 22,05%) und der weiblichen Brust (n=26; 20,47%). Mindestens jeder vierte Fall einer Schilddrüsen-Folgeneoplasie trat nach Lymphknotenbefall im Kopf-Hals-Bereich durch die Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom auf (n=9; 25,71%). Bei den meisten Folgeneoplasien der Haut handelte es sich um Basalzellkarzinome (n=25; 89,29%), am häufigsten lokalisiert an der Haut des Körperstammes (n=14; 50%). Die Folgeneoplasien der Brust traten allesamt bei weiblichen Betroffenen auf.

Insgesamt ereigneten sich in der Gesamtkohorte 56 Todesfälle, durchschnittlich 20,88 Jahre nach Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms, fast die Hälfte davon bei Folgeneoplasie-Fällen (n=27; 48,21%). Folglich sind im Beobachtungszeitraum 5,44% der Gesamtkohorte und 21,26% der Folgeneoplasie-Fälle verstorben. Das 15-Jahres-Überleben lag bei 98,74%.

### 5.1.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der retrospektiven Dosimetrie

Die Therapiesimulation zur Erhebung retrospektiver dosimetrischer Daten erfolgte nach Vorgaben der pädiatrischen Hodgkin-Lymphom-Therapieoptimierungsstudie DAL-HD-90 an vier verschiedenen pädiatrischen Phantomen (f10, m10, f15, m15) für je 17 verschiedene Bestrahlungsszenarien. Folglich wurden insgesamt 68 Bestrahlungsszenarien simuliert und ausgewertet. Bei Betrachtung der durchschnittlichen Organdosis der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust (seitengetrennt rechts/links) im Durchschnitt aller Bestrahlungsszenarien fiel auf, dass mit ihr die Häufigkeit der Folgeerkrankungen der jeweiligen Organe stieg. Die mittlere Organdosis der Schilddrüse betrug 19,04 Gy, die der Haut 2,66 Gy, die der rechten bzw. linken Brust 1,97 Gy bzw. 1,76 Gy.

#### 5.1.2.1 Risikoorgan Schilddrüse

Bei allen 56 Szenarien die eine Halsbestrahlung beinhalteten lag die mittlere Schilddrüsendosis bei mindestens 9,2 Gy, bei Simulation einer beidseitigen Halsbestrahlung oder Mantelfeldbestrahlung bei allen Phantomen gar über 100% der verordneten Dosis von 25,2 Gy bzw. 30 Gy. Beim Vergleich der Ergebnisse der Simulation an weiblichen und männlichen Phantomen zeigten sich nur geringe Unterschiede. Bei den weiblichen Phantomen galt für die Schilddrüsendosis in 70,59% der Bestrahlungsszenarien  $D_{\text{MEAN}_f15} > D_{\text{MEAN}_f10}$ . Das Risikoorgan Schilddrüse war bei jüngeren Mädchen nur bei reiner Halsbestrahlung mehr Dosis ausgesetzt als bei älteren Mädchen. Bei sämtlichen Szenarien, die eine Mediastinum-Bestrahlung beinhalteten, lag die mittlere Schilddrüsendosis des f15-Phantoms über der des f10-Phantoms. Bei Simulation an den männlichen Phantomen galt gar in 88,24% der Bestrahlungsszenarien  $D_{\text{MEAN}_m15} > D_{\text{MEAN}_m10}$ , nämlich bei allen Bestrahlungsszenarien außer den beiden Mantelfeldvarianten. Lediglich bei Mantelfeldbestrahlung war die Schilddrüse am jüngeren Phantom stärker strahlenexponiert als am älteren Phantom.

#### 5.1.2.2 Risikoorgan Haut

Die mittlere Organdosis der Haut lag bei Simulation an den weiblichen Phantomen für alle Bestrahlungsszenarien und bei Simulation an den männlichen Phantomen für 82,36% der Bestrahlungsszenarien am 10-Jahre-Phantom höher als am 15-Jahre-Phantom. Besonders hohe Hautdosen sowie besonders große Dosisunterschiede zwischen den Altersgruppen zeigten sich bei allen vier Phantomen bei Simulation der beiden Mantelfeldvarianten.

#### 5.1.2.3 Risikoorgan Brust

Für die Organdosis der rechten und der linken Brust galt bei Simulation an den männlichen Phantomen für sämtliche Bestrahlungsszenarien:  $D_{\text{MEAN}_m10} > D_{\text{MEAN}_m15}$ . Besonders ausgeprägt waren die Dosisunterschiede zwischen den beiden Altersgruppen bei den beiden

Mantelfeldvarianten ( $D_{\text{MEAN}_m10}$  bis zu 244,26% von  $D_{\text{MEAN}_m15}$ ). Bei Simulation an den weiblichen Phantomen war diese Tendenz weniger stark ausgeprägt. Insbesondere bei einigen Szenarien kombinierter Bestrahlung von Hals und Mediastinum und reiner Halsbestrahlung galt für die mittlere Dosis sowohl der rechten als auch der linken Brust:  $D_{\text{MEAN}_f10} > D_{\text{MEAN}_f15}$ . Im Gegensatz zu der Simulation an den männlichen Phantomen, zeigte sich jedoch insbesondere bei den beiden Mantelfeldvarianten und den Szenarien Axilla rechts und Axilla links eine höhere mittlere Organdosis der jeweiligen Brust bei Simulation am 15-Jahre-Phantom ( $D_{\text{MEAN}_f15} > D_{\text{MEAN}_f10}$ ).

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse der deskriptiven Auswertung der Kohorte

Im Rahmen der Diskussion werden im Folgenden die aus dem Vergleich mit der Literatur gewonnen Erkenntnisse getrennt je für die Gesamtkohorte und die Subkohorten für Schilddrüsen-, Haut-, und Brust-Folgeneoplasien herausgearbeitet.

### 5.2.1 Gesamtkohorte

#### 5.2.1.1 Kohorte

Die hier ausgewertete Kohorte entstammt einem größeren Patientenkollektiv des DKKR, welches in einer registerbasierten Auswertung sämtlicher Folgeneoplasien nach Krebs im Kindesalter in Deutschland von Scholz-Kreisel et al. bereits 2018 beschrieben und untersucht wurde (Scholz-Kreisel et al., 2018). Die hier vorliegende Arbeit ist als eine vertiefende Fortführung dieser Arbeit zu sehen, mit Fokus auf die häufigsten Folgeneoplasien nach einer Hodgkin-Lymphom-Erkrankung im Kindesalter. Im Rahmen der eingebetteten STATT-SCAR-Studie wurden Patienten mit Folgeneoplasie nach Krebs im Kindesalter mit passenden Kontrollen gematcht. Ein Paper von Scholz-Kreisel et al. bezüglich des Studiendesigns der STATT-SCAR-Studie befindet sich derzeit in Revision (Scholz-Kreisel et al., 2022). Die hier untersuchte Kohorte von 1030 pädiatrischen Hodgkin-Lymphom-Patienten setzt sich zusammen aus 127 beobachteten Folgeneoplasie-Fällen nach Hodgkin-Lymphom, und jeweils nach Alter bei Ersterkrankung, Geschlecht und folgeneoplasie-freier Überlebenszeit passenden Kontrollen.

Da hier folglich nicht alle pädiatrischen Hodgkin-Lymphom-Patienten berücksichtigt sind, sondern nur eine selektierte Gruppe, ist es anhand der hier vorliegenden Daten nicht möglich, einige epidemiologische Parameter, wie etwa die kumulative Inzidenz an Folgeneoplasien, zu ermitteln. Im Gegensatz dazu lassen jedoch andere in der Vergangenheit veröffentlichten Studien, die ebenfalls Patienten untersucht haben, welche seit 1978 im Rahmen der pädiatrischen TOS behandelt wurden, Aussagen darüber zu. Insbesondere sind an dieser Stelle die Ergebnisse der Hodgkin-Studiengruppe der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie

und Hämatologie (GPOH) relevant. In deren Arbeiten ist eine kumulative Inzidenz an Folgeneoplasien von insgesamt 19% nach 30 Jahren beschrieben, sowie von 16% für Folgeneoplasien der Brust und 4,4% für Folgeneoplasien der Schilddrüse (Dörffel et al., 2015; Schellong et al., 2014a).

### *5.2.1.2 Geschlechtsverteilung bei Erstneoplasie*

Von den 1030 Betroffenen einer Hodgkin-Lymphom-Erkrankung vor dem 15. Geburtstag der hier untersuchten Kohorte waren n=543 (52,72%) weiblich und n=487 (47,28%) männlich, was der üblichen Geschlechtsverteilung der Häufigkeit einer Hodgkin-Lymphom-Diagnose während der Adoleszenz nahekommt. Zwar sind allgemein und insbesondere im jungen Kindesalter (< 10 Jahre) Jungen häufiger betroffen als Mädchen, während der Adoleszenz hingegen, in der sich ein Großteil dieser Kohorte befindet, sind Jungen und Mädchen nach Erhebung des DKKR jedoch nahezu gleichermaßen betroffen (Kaatsch et al., 2018).

### *5.2.1.3 Alter bei Erstneoplasie*

Das durchschnittliche Alter bei Diagnose der Hodgkin-Lymphom-Erkrankung lag bei 11,76 Jahren (min-max: 2;6-14;11 Jahre; Median: 12,75 Jahre). Im Jahresbericht von 2017 berichtete erwartungsgemäß auch das DKKR ein ähnliches medianes Alter von 12 Jahren und 5 Monaten für Patienten unter 15 Jahren (Kaatsch et al., 2018), schließlich basiert die hier ausgewertete Kohorte auf DKKR-Daten. Vergleicht man diese Daten mit Literaturangaben, bei denen die Altersverteilung nicht durch die Registrierungsgrenzen des Registers verzerrt ist, zeigt sich folgendes Bild: Das durchschnittliche Alter bei Ersterkrankung an einem Hodgkin-Lymphom liegt in Deutschland bei 43 Jahren (Männer: 45 Jahre, Frauen: 38 Jahre) (Hermann & Kraywinkel, 2018). Grundsätzlich gibt es für das Auftreten von Hodgkin-Lymphomen zwei Altersgipfel, den ersten im Jugend- bis jungen Erwachsenenalter, den zweiten im späten Erwachsenenalter (Cartwright & Watkins, 2004; Imbach et al., 2014; Leitlinienprogramm Onkologie, 2018b). Bei Kindern machen Hodgkin-Lymphome in Deutschland ca. 5-6% der Malignome aus (Kaatsch et al., 2018; Leitlinienprogramm Onkologie, 2018b). Nur selten treten Hodgkin-Lymphome vor dem 3. bis 5. Lebensjahr auf (Leitlinienprogramm Onkologie, 2018b), zunehmend häufiger bis zum Alter von 10 Jahren und besonders häufig während der Adoleszenz (Imbach et al., 2014). In der Altersgruppe der 15- bis 20-Jährigen zählen sie zu den häufigsten Malignomen. Passend zu diesen Beobachtungen ist der Großteil der Patienten der hier untersuchten Kohorte (n=785; 76,21%) im Alter von 10-14 Jahren erkrankt und erstmalig therapiert worden. Insbesondere aus diesem Grund wurde im Rahmen dieser Arbeit der Fokus auf die Simulation an den 10- und 15-Jahre-Phantomen (f10, m10, f15, m15) gelegt.

### 5.2.1.4 Lokalisation der Erstneoplasie

Die Tumorlokalisation des Lymphknotenbefalls durch die Hodgkin-Lymphom-Erkrankung war für den Großteil der Kohorte (70%) nicht ausreichend genau beschrieben (Retikuloendotheliales System o.n.A.; mangelhaft bezeichneter Sitz, mehrere Teilbereiche überlappend; LK mehrerer Regionen; LK o.n.A.), um für jeden Patienten als Auswertungsgrundlage, etwa in Hinblick auf die Bestrahlungslokalisation, dienen zu können. Um individuelle Dosis- und Risikoabschätzungen für jeden Patienten herleiten zu können, ist die Erhebung und Auswertung weiterführender Therapie- und Dosimetriedaten folglich unerlässlich.

Unter denjenigen Patienten jedoch, für die eine genauere Tumorlokalisation hinterlegt war, waren am häufigsten die Kopf- und Hals-Lymphknoten befallen (n=197; 63,75%), was auch der in der Literatur beschriebenen häufigsten Lokalisation entspricht (Niemeyer & Eggert, 2018), gefolgt von mediastinalen und intrathorakalen Lymphknoten (n=84; 27,18%), intraabdominalem Befall (n=14; 4,53%) und Lymphknoten der Extremitäten inkl. Achseln und Inguinalregion (n=14; 4,53%). In 121 Fällen war keine genaue Lokalisation angegeben, jedoch der Befall mehrerer Regionen. Insgesamt sind die hier ausgewerteten Daten bezüglich der Tumorlokalisation, wenn sie auch nicht vollständig sind, kongruent mit den in der Literatur beschriebenen häufigsten Befallsmustern, wobei in der Literatur ca. 80% Halsbefall und 60-70% Mediastinalbefall beschrieben sind (Niemeyer & Eggert, 2018). Diese in der Literatur höher beschriebenen Anteile sind in erster Linie dadurch zu erklären, dass die Fälle von parallelem Befall mehrerer Lymphknotenstationen (v.a. zervikaler und mediastinaler LK) in unserer Kohorte nicht genauer in ihrer Lokalisation differenziert wurden. Eine weitere Begründung abweichender Werte liegt in der Unsicherheit durch den hohen Anteil an Patienten, für deren Erstneoplasie aufgrund anderer ungenauer ICDO-3-Topografie-Codes keine genaue Lokalisation möglich war. Da es bei dem in dieser Kohorte am häufigsten vorkommenden histologischen Subtyp (nodulärsklerotischer Typ) insbesondere bei adoleszenten Kindern vermehrt zu mediastinaler Manifestation kommt (Niemeyer & Eggert, 2018) und es sich bei einem Großteil der Kohorte um adoleszente Kinder handelt, ist ebenfalls davon auszugehen, dass der Anteil an Patienten mit Mediastinalbefall in dieser Auswertung tendenziell unterschätzt wurde.

Was aus dem Datensatz in keiner Weise hervorgeht, ist der Anteil an Patienten mit Knochen- und Knochenmarksbefall, der in etwa 1-3% der Fälle zu erwarten wäre (Niemeyer & Eggert, 2018) und vermutlich im großen Anteil von Patienten mit Lokalisation im „Retikuloendothelialen System o.n.A.“ mit eingeschlossen, aber nicht differenzierbar ist. Die in diesem Datensatz noch verwendete Bezeichnung „Retikuloendotheliales System“ ist inzwischen veraltet und wird

heute meist durch die Bezeichnung „Retikulohistiozytäres System“ oder „Monozyten-Makrophagen-System“ ersetzt (Zakrzewicz, 2020).

Besonders interessant für unsere Kohorte ist die überwiegende Lokalisation der Erstneoplasie im Kopf-Hals-Bereich in Anbetracht der Tatsache, dass unter allen Folgeneoplasien am häufigsten Schilddrüsen-Folgeneoplasien zu beobachten waren. Die Zusammenhänge von Erstneoplasie-Lokalisation, Risikoorganlage im Verhältnis zum Bestrahlungsfeld, Risikoorgandosis und Folgeneoplasierisiko werden an anderer Stelle näher beschrieben (vgl. Kapitel 5.4.1, Kapitel 5.2.3.5 und Kapitel 5.2.4.3).

### *5.2.1.5 Histologie der Erstneoplasie*

Der histologische Subtyp der Hodgkin-Lymphom-Erkrankung ist für 70,1% (n=722) der Patienten der Kohorte bekannt. In absteigender Häufigkeit handelte es sich dabei um Hodgkin-Lymphome vom nodulär-sklerosierenden Typ (n=444; 61,50%), der gemischtzelligen Form (n=217; 30,10%), der lymphozytenreichen Form (n=50; 6,93%), vom lymphozytenarmen Typ (n=6; 0,83%) und vom nodulären, lymphozytenprädominanten Typ (n=5; 0,69%). Die ersten vier Untergruppen gelten nach der 2017 überarbeiteten Klassifikation der WHO (World Health Organization) als klassisches Hodgkin-Lymphom (englisch: Classical Hodgkin Lymphoma, cHL), das noduläre, lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphom gilt inzwischen als eigene Entität (NLPHL) und wird nach separaten, meist weniger intensiven Therapieprotokollen behandelt (International Agency for Research on Cancer, 2017; Leitlinienprogramm Onkologie, 2018b).

Diese Häufigkeitsverteilung entspricht im Allgemeinen der in der Literatur beschriebenen Häufigkeitsverteilung histologischer Subtypen bei Hodgkin-Lymphom-Erkrankung: Der nodulär-sklerosierende Typ ist in Deutschland insgesamt der häufigste (Frauen: 69%, Männer: 53%), gefolgt von der gemischtzelligen Form (Frauen: 23%, Männer: 35%) (Hermann & Kraywinkel, 2018). Eine von 1990 bis 2015 durchgeführte populationsbasierte Studie aus den Niederlanden beschreibt unter sämtlichen Hodgkin-Lymphom-Erkrankten (N=2619) eine Verteilung von 94% cHL und 6% NLPHL, unter Kindern (n=436) jedoch ein häufigeres Auftreten von NLPHL (12%) (Reedijk et al., 2020). Dass im Rahmen dieser Arbeit nur 0,69% der Kohorte dem histologischen Subtyp NLPHL zuzuordnen waren, kann mitunter dadurch erklärt werden, dass Betroffene von NLPHL nach separaten, meist weniger intensiven Therapieprotokollen behandelt wurden und möglicherweise deshalb nicht als TOS-Teilnehmer in diese Kohorte eingeschlossen wurden (International Agency for Research on Cancer, 2017; Leitlinienprogramm Onkologie, 2018b). Der häufigste histologische Subtyp war auch in der niederländischen Kohorte der nodulär-sklerosierende Typ (79%) (Reedijk et al., 2020).

### 5.2.1.6 *Metastasierung und Rezidive der Erstneoplasie*

In der hier untersuchten Kohorte trat bei 11,46% (n=118) der Patienten eine Metastasierung oder ein Rezidiv auf. Aufgrund der fehlenden Differenzierung zwischen Metastasierung und Rezidiv in den der Analyse zugrundeliegenden Daten ist diese Variable nur bedingt aussagekräftig. In der Literatur ist jedoch etwa durch Voss et al. eine vergleichbare Rezidiv-Wahrscheinlichkeit von 11,6% nach medianer Beobachtungszeit von 7,4 Jahren nach pädiatrischer Hodgkin-Lymphom-Therapie beschrieben, wobei die meisten Rezidive innerhalb des ersten Jahres nach Therapie aufgetreten sind und Lokalrezidive waren (Voss et al., 2012). In der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Kohorte traten die Metastasierungen oder Rezidive nach einer mittleren Latenzzeit von 5,48 Jahren (min-max: 0,35-29,26 Jahre; Median 1,53 Jahre) auf, wobei auch hier, passend zu den Ergebnissen von Voss et al., ein Großteil davon innerhalb des ersten Jahres zu beobachten war (30,51%).

Auffällig ist in dieser Kohorte, dass bei Patienten mit Folgeneoplasie deutlich häufiger auch eine Metastasierung bzw. ein Rezidiv der Hodgkin-Lymphom-Erkrankung verzeichnet wurde als bei Patienten ohne Folgeneoplasie (23,62% vs. 9,75%). Am häufigsten war eine Metastasierung bzw. ein Rezidiv der Erstneoplasie zu beobachten bei Betroffenen, die im Verlauf auch eine Folgeneoplasie der Brust entwickelt haben (n=8; 26,67%), gefolgt von Betroffenen mit Folgeneoplasien der Schilddrüse (n=7) und der Haut (n=4). Als mögliche Ursache der Assoziation zwischen Metastasierung bzw. Rezidiv und Folgeneoplasierisiko kommt die intensivere oder gar doppelte Therapie der Erstneoplasie bei Metastasierung oder Rezidiv in Betracht. Wolden et al. beschrieben diesbezüglich in einer Arbeit von 1998, dass ein Rezidiv der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom das Folgeneoplasierisiko für pädiatrische Hodgkin-Lymphom-Patienten signifikant erhöht, mit einem Hazard Ratio von 2,6 ( $p < ,001$ ) (Wolden, Lamborn, Cleary, Tate, & Donaldson, 1998). Da im vorliegenden Datensatz jedoch keine Daten bezüglich Rezidiv-Therapie erhoben wurden ist es an dieser Stelle nicht möglich, Aussagen über die Dosis-Wirkungs-Beziehung zu treffen. Auch andere Einflussfaktoren sowohl auf das Metastasierungs- und Rezidiv- als auch auf das Folgeneoplasierisiko sind denkbar, etwa ein generell erhöhtes Malignomrisiko im Rahmen erblicher Tumorsyndrome (Kuhlen et al., 2016; Taylor, Metcalfe, Thick, & Mak, 1996). Aus den für diese Kohorte vorhandenen Daten lässt sich die Ursache dieses Zusammenhangs jedoch nicht endgültig klären. Dazu bedarf es mindestens im ersten Schritt einer Differenzierung zweier einzelner Variablen für Metastasierung und Rezidiv und im nächsten Schritt der Erhebung und Auswertung weiterer Therapiedaten bei Metastasierung oder Rezidiv der Erstneoplasie, sowie einer umfassenderen Untersuchung auf das Vorliegen weiterer Einflussfaktoren wie Tumorsyndromen.

### 5.2.1.7 *Syndrome*

Lediglich für 28,16% der Kohorte ist bekannt, ob eine syndromale Erkrankung diagnostiziert wurde (n=4) oder nicht (n=286). Aufgrund des hohen Missing-Anteils von 71,84% ist folglich auch bezüglich dieser Variable die Aussagekraft eingeschränkt. Dennoch sollen die vier bekannten Fälle syndromaler Erkrankungen und deren Assoziation zu einem erhöhten Malignomrisiko an dieser Stelle kurz näher beleuchtet werden:

In zwei von vier Fällen handelte es sich bei der diagnostizierten syndromalen Erkrankung um eine Sarkoidose. Wenn auch die Datenlage bezüglich der Assoziation von Sarkoidose und einem erhöhten Malignomrisiko nicht eindeutig ist, scheint ein signifikanter Zusammenhang mit bestimmten Neoplasien zu bestehen, insbesondere Neoplasien der Haut (RR 2,00; 95% CI, 1,69-2,36) und Neoplasien des hämatopoetischen Systems (RR 1,92; 95% CI, 1,41-2,62) (Bonifazi et al., 2015).

In einem weiteren Fall handelte es sich bei der diagnostizierten syndromalen Erkrankung um eine Zerebellare Ataxie mit defektem DNA-Reparatursystem, auch bekannt als Ataxia teleangiectatica oder Louis-Bar-Syndrom. In diesem Fall kam es außerdem zum Auftreten eines Non-Hodgkin-Lymphoms als Folgeneoplasie und zum Tod im Alter von 18 Jahren. Diese Beobachtungen werden durch die internationale Literatur gestützt: Für Patienten mit Louis-Bar-Syndrom ist ein signifikant erhöhtes Risiko für Leukämien und Lymphome beschrieben, insbesondere im höheren Kindesalter kommt es vermehrt zu B-Zell-Lymphomen (Taylor et al., 1996). Außerdem wurde bereits 1986 durch Morrell et al. eine im Vergleich zur US-Bevölkerung bis zu 147-fach erhöhte Mortalitätsrate beschrieben (Morrell, Cromartie, & Swift, 1986). Eine aktuelle deutsche Studie beschreibt für Patienten mit Louis-Bar-Syndrom ein SIR von 215 (95% CI, 58-549) für das Auftreten eines Hodgkin-Lymphoms und ein SIR von 470 (95% CI, 225-865) für das Auftreten eines Non-Hodgkin-Lymphoms (Dutzmann et al., 2022).

Beim letzten der Fälle mit bekannter syndromaler Erkrankung handelt es sich um einen Patienten mit Psoriasis und Metastasierung bzw. Rezidiv des Hodgkin-Lymphoms ohne Folgeneoplasie. In einem systematischen Review von 58 Beobachtungsstudien zur Krebsinzidenz und -mortalität bei Psoriasis-Patienten beschrieben Trafford et al. 2019 passend dazu ein signifikant erhöhtes Risiko an Krebs zu erkranken oder zu sterben (Trafford, Parisi, Kontopantelis, Griffiths, & Ashcroft, 2019). Das RR für eine Lymphom-Erkrankung unter Psoriasis lag in dieser Auswertung bei 1,40 (95% CI, 1,24-1,57).

### 5.2.1.8 *Häufigkeit und typische Entitäten von Folgeneoplasien*

Ein allgemein erhöhtes Malignomrisiko und die in dieser Kohorte beobachtete Häufung von Folgeneoplasien der Schilddrüse, der Haut und der Brust sind, sowohl nach Hodgkin-

Lymphom-Erkrankung, insbesondere im Kindesalter, als auch nach Strahlenexposition im Allgemeinen, zu erwarten und werden in zahlreichen internationalen Studien beschrieben, von denen einige im Folgenden exemplarisch angeführt werden:

Im Jahr 2000 beschrieben Green et al. beispielsweise ein deutlich erhöhtes Folgeneoplasierisiko für eine US-amerikanische Kohorte von Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Kindes- und Adoleszenz-Alter (< 20 Jahre bei Diagnose zwischen 1960 und 1989): Die häufigsten Folgeneoplasien waren, ebenso wie in der hier untersuchten Kohorte, Folgeneoplasien der Schilddrüse, der Brust, nichtmelanozytärer Hautkrebs, Non-Hodgkin-Lymphome und akute Leukämien (Green et al., 2000). Auch in einer Kohorte pädiatrischer Hodgkin-Lymphom-Patienten (N=694) der Stanford Universität, beschrieben 1998 durch Wolden et al., war bezüglich des Auftretens einer Folgeneoplasie ein signifikantes RR von 15,4 (95% CI, 10,6-21,5) für Mädchen und von 10,6 (95% CI, 6,6-16,0) für Jungen zu verzeichnen. Die häufigsten soliden Tumoren in dieser Kohorte waren Folgeneoplasien der Brust (n=16) und Sarkome (n=13) (Wolden et al., 1998). Das RR für Folgeneoplasien der Brust in dieser Kohorte betrug 26,2 (95% CI, 15,0-42,6), für Folgeneoplasien der Schilddrüse 9,7 (95% CI, 2,4-26,4) (Wolden et al., 1998). In einer weiteren Stanford-Kohorte von 112 pädiatrischen Hodgkin-Lymphom-Patienten, therapiert zwischen 1970 und 1990, wurde das Folgeneoplasierisiko unter 6 Zyklen Chemotherapie und Involved-Field-Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 15-25,5 Gy („Low-Dose“) untersucht (O'Brien et al., 2010). Auch in dieser Kohorte traten vermehrt Folgeneoplasien auf (n=18; SIR 22,9, 95% CI, 14,2-35), wobei es sich am häufigsten – und zudem mit ähnlicher Häufigkeit und Latenz wie bei Hochdosis-Bestrahlung – um Folgeneoplasien der Brust (n=6), der Schilddrüse (n=5) und Sarkome (n=4) handelte (O'Brien et al., 2010).

Auch die Ergebnisse der US-amerikanischen Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) unterstützen die Beobachtungen in der hier untersuchten Kohorte: Unter 14.359 Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter entwickelten 1402 Patienten 2703 Folgeneoplasien, wobei das Risiko einer Folgeneoplasie nach Hodgkin-Lymphom als Erstneoplasie am höchsten war (SIR 8,7, 95% CI, 7,7-9,8 und EAR 6,9, 95% CI, 6,0-7,9) und Hodgkin-Lymphom-Überlebende, neben Leukämie-Überlebenden, das höchste Risiko hatten, nichtmelanozytären Hautkrebs zu entwickeln (Friedman et al., 2010).

Eine schwedische registerbasierte Auswertung von 9.522 Patienten, die zwischen 1965 und 2012 an einem Hodgkin-Lymphom erkrankt waren, zeigte ein insgesamt 2,39-fach erhöhtes Risiko für eine Folgeneoplasie (95% CI, 2,29-2,53) und ein zusätzlich erhöhtes Risiko für Patienten mit Krebs in der Familienanamnese (Sud et al., 2017). Die familiäre Disposition ist

neben anderen Lifestyle-Faktoren ein Einflussfaktor, der in dem dieser Arbeit zugrundeliegenden Datensatz nicht erhoben wurde und deshalb nicht zur Interpretation der Ergebnisse herangezogen werden kann, der jedoch in der Praxis bei der Abschätzung der Screening- und Nachsorge-Notwendigkeit nicht zu vernachlässigen ist.

In der von Dörffel et al. 2015 beschriebenen GPOH-Kohorte von Patienten, die im Rahmen der pädiatrischen TOS von 1978 bis 2002 in Deutschland, Österreich und der Schweiz therapiert wurden, lag die kumulative Inzidenz an Folgeonkologien nach 30 Jahren bei 19%. Zu den am häufigsten beobachteten Folgeonkologien zählten, ebenso wie bei der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Kohorte, Schilddrüsen- und Mamma-Karzinome (n=47 und n=37 von insgesamt 147 FN), wobei Basaliome, im Gegensatz zu dieser Auswertung, nicht berücksichtigt wurden (Dörffel et al., 2015). Es ist anzunehmen, dass sich die Patienten der hier untersuchten Kohorte mit den Patienten der GPOH-Studie überschneiden, weshalb Ähnlichkeiten in den Ergebnissen zu erwarten sind. Eine exemplarische direkte Gegenüberstellung erfolgt im Unterkapitel bezüglich Folgeonkologien der Brust (vgl. Kapitel 5.2.4).

Die in der Literatur oftmals beschriebenen vermehrten Magenkarzinome, kolorektalen Karzinome und Lungenkarzinome nach Hodgkin-Lymphom-Erkrankung (Hermann & Kraywinkel, 2018; Ibrahim et al., 2013; Sud et al., 2017) wurden in der hier untersuchten Kohorte nicht differenziert beobachtet. Es ist möglich, dass sie in der Kategorie "sonstige Tumore" (ICCC-Group 19) mit eingeschlossen sind, aus dem vorliegenden Datensatz ist es jedoch nicht ersichtlich, um welche Entitäten es sich dabei im Einzelnen handelt. Um eine Aussage über die Häufigkeit dieser Entitäten treffen zu können, bedarf es einer weiteren Differenzierung der ICC-Group 19.

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die Anzahl an beobachteten Folgeonkologien in der übergeordneten DKKR-Kohorte aufgrund der begrenzten Nachbeobachtungszeit auf lange Sicht unterschätzt ist. In der Literatur ist ein nach pädiatrischer Hodgkin-Lymphom-Therapie dauerhaft erhöhtes Folgeonkologierisiko beschrieben, weshalb bei längerer Nachbeobachtungszeit das Auftreten weiterer Folgeonkologien zu erwarten ist (Bhatia et al., 2003). Um auch diese Folgeonkologien zu erfassen, ist es sinnvoll die Kohorte in Zukunft weiterhin in regelmäßigen Abständen nachzuuntersuchen.

### *5.2.1.9 Latenz zwischen Erst- und Folgeonkologie*

Die 127 hier beobachteten Folgeonkologien wurden mit einer durchschnittlichen Latenz von 16,27 Jahren (min-max: 0,75-32,75 Jahre; Median: 17,08 Jahre) zur Erstneoplasie diagnostiziert, wobei systemische Folgeonkologien gehäuft in den ersten 10 Jahren nach

Erstneoplasie, solide Folgeneoplasien hingegen gehäuft später im Verlauf zu beobachten waren. Die mediane Latenz zwischen Erstneoplasie und systemischen Folgeneoplasien lag folglich mit 5,25 Jahren (min-max: 0,75-29,08 Jahre) deutlich unter der medianen Latenz zwischen Erstneoplasie und soliden Folgeneoplasien von 18,5 Jahren (min-max: 1-32,75 Jahre). Ähnliche Beobachtungen bezüglich der Latenz von systemischen und soliden Neoplasien nach Strahlenexposition im Allgemeinen wurden bereits im Rahmen der Life Span Study an Überlebenden der Atombombenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki gemacht (Douple et al., 2014). Auch zahlreiche Studien über Folgeneoplasien nach Hodgkin-Lymphom im Speziellen unterstützen im internationalen Vergleich die hier gemachten Beobachtungen: In der bereits erwähnten, von Green et al. 2000 beschriebenen, US-amerikanischen Kohorte etwa betrug die mittlere Latenz zwischen Hodgkin-Lymphom und Folgeneoplasie 14,93 Jahre (min-max: 2,65-29,88 Jahre) (Green et al., 2000). Ebenso wurde auch durch Wolden et al. in der Stanford-Kohorte 1998 das zeitliche Muster von früh auftretenden systemischen Neoplasien und später im Verlauf auftretenden soliden Neoplasien beschrieben: Die kürzeste mediane Latenz betrug in dieser Kohorte 4,3 Jahre für Leukämien, die längste mediane Latenz 18,4 Jahre für Lungenkrebs (Wolden et al., 1998). In der von Dörffel et al. 2015 beschriebenen Kohorte betrug die mediane Latenz zwischen Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom und Folgeneoplasie 16,9 Jahre (min-max: 0,8-34,4 Jahre) und auch hier lag die mediane Latenz zwischen Erstneoplasie und systemischen Folgeneoplasien mit 6,7 Jahren (min-max.: 0,8-29,1 Jahre) deutlich unter der medianen Latenz zu soliden Folgeneoplasien von 17,5 Jahren (min-max: 1,7-34,4 Jahre) (Dörffel et al., 2015).

### *5.2.1.10 Alter bei Folgeneoplasie*

Das in dieser Arbeit beobachtete Durchschnittsalter bei Diagnose der Folgeneoplasie lag bei 30,6 Jahren (min-max: 5,58-46,17 Jahre; Median: 32,58 Jahre), passend zum üblichen Alter bei Ersterkrankung und zur üblichen Latenz zur Folgeneoplasie. Im Vergleich dazu beschreiben Dörffel et al. in ihrer Kohorte, in deren Auswertung jedoch Basalzellkarzinome (n=28) nicht berücksichtigt wurden, ein medianes Alter bei Diagnose der Folgeneoplasie von 28,4 Jahren (min-max.: 11,3-45,9 Jahre) (Dörffel et al., 2015).

### *5.2.1.11 Therapie der Erstneoplasie*

Orientierende Therapiedaten, wie etwa die Zuordnung zu TOS-Studienarmen und Informationen darüber, ob eine Chemo- und Strahlentherapie im Rahmen der Behandlung der Erstneoplasie stattgefunden hat oder nicht, liegen für 72,04% der Patienten der Gesamtkohorte vor (n=288). Alle Patienten, für die orientierende Therapiedaten vorliegen, haben gemäß TOS-Protokoll eine Chemotherapie erhalten. Auch wurde bei fast allen Patienten eine Strahlentherapie durchgeführt. Lediglich 3,10% der Patienten wurden nicht

bestrahlt, was in Anbetracht der Tatsache, dass diese Patienten allesamt als sich in Remission befindliche Patienten der TOS HD-95 geführt wurden, plausibel ist. Schließlich wurde gemäß HD-95-Studie bei Patienten aller Therapiegruppen auf Strahlentherapie verzichtet, wenn nach Chemotherapie eine (Komplett-)Remission erreicht war (Dörffel et al., 2013). Das Chemotherapie-Regime, welches am häufigsten zur Anwendung kam, war eine Kombination aus 5 verschiedenen Chemotherapeutika, was am ehesten der Kombination von OPPA- und COPP-Zyklen entspricht, welche im Rahmen der TOS HD-90 und HD-95 üblich war (Dörffel et al., 2013).

Die mittlere Bestrahlungsdosis unter den Patienten, die eine Strahlentherapie erhalten haben, lag basierend auf den Registerdaten bei 27,39 Gy (min-max: 19,80-56,00 Gy; Median: 28,00 Gy). Problematisch bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist jedoch die Tatsache, dass es sich bei diesen Daten um Intention-to-Treat-Informationen, basierend auf der TOS-Zuordnung, handelt und nicht um die individuell verschriebenen Dosen. Die tatsächlich stattgefundenen Therapie, individuelle Abweichungen von den TOS-Studienprotokollen und somit die tatsächlich applizierte Dosis wurden im Rahmen dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatzes nicht erhoben. Darüber hinaus sind diese Dosiswerte nur teilweise mit den laut TOS vorgeschriebenen Bestrahlungsdosen kongruent, was deren Aussagekraft weiter in Frage stellt. Was ebenso nicht erhoben bzw. dokumentiert wurde, sind Risikoorgan Dosen der verschiedenen, mehr oder weniger, strahlenexponierten Risikoorgane. Aus diesem Grund erfolgte im Rahmen dieser Arbeit die Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien mit Bestrahlungsdosen, wie sie im Rahmen der TOS üblich waren, um retrospektiv für die Patienten der Kohorte Risikoorgan Dosen abschätzen zu können. Jedoch waren neben den Therapiedaten auch die Angaben bezüglich der Tumorlokalisation der Erstneoplasie nicht ausreichend, um die Dosimetrieergebnisse auf die Patienten der Kohorte anzuwenden, weshalb letztlich auf eine individuelle Dosis schätzung verzichtet werden musste.

Die Therapie der Patienten der Kohorte erfolgte im Rahmen der pädiatrischen Therapieoptimierungsstudien HD-78 bis HD-95. Für 60,63% der Patienten mit Folgeneoplasie geht die TOS-Zuteilung aus dem Datensatz hervor. Von diesen Patienten wurden die meisten im Rahmen der HD-90-Studie behandelt, weshalb im Rahmen dieser Arbeit die Therapiesimulation gemäß den Vorgaben der HD-90-Studie durchgeführt wurde.

### *5.2.1.12 Todesfälle*

Im Beobachtungszeitraum sind insgesamt 5,44% (n=56) der Patienten der Kohorte verstorben, durchschnittlich 20,88 Jahre nach Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms (min-max: 0,83-33,93 Jahre; Median 23,83 Jahre). Auffällig war, dass fast die Hälfte der Todesfälle bei

Patienten mit Folgeoplasie aufgetreten ist ( $n=27$ ; 48,21%), also knapp jeder fünfte Patient mit Folgeoplasie verstorben ist (21,26%), passend zu der Beobachtung, dass Folgeoplasien die häufigste Todesursache unter Hodgkin-Lymphom-Überlebenden darstellen (Ng, 2014).

Vergleichbar mit den in der internationalen Literatur berichteten 5- und 15-Jahres-Überlebensraten von 98-99% und 97% (Kaatsch et al., 2018; Reedijk et al., 2020), waren 5 Jahre nach Erstdiagnose noch 99,51% der hier untersuchten Kohorte am Leben, nach 15 Jahren noch 98,74%.

### 5.2.2 Subkohorte für Folgeoplasien der Schilddrüse

#### 5.2.2.1 Häufigkeit und Geschlechtsverteilung

Die beobachtete Häufung von Schilddrüsen-Neoplasien nach Strahlentherapie im Kindesalter ist eine in der Literatur vielfach vorbeschriebene, demnach zu erwartende, Spätfolge der Hodgkin-Lymphom-Therapie (Veiga et al., 2016). Insbesondere treten Schilddrüsen-Folgeoplasien nach Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich auf (Acharya et al., 2003; Meadows et al., 1985). In der GPOH-Kohorte wurde eine kumulative Inzidenz für Schilddrüsen-Folgeoplasien 30 Jahre nach pädiatrischem Hodgkin-Lymphom von 4,4% beobachtet (Dörffel et al., 2015). Nach Berichten des Wissenschaftlichen Ausschusses der Vereinten Nationen zur Untersuchung der Auswirkungen atomarer Strahlung (engl.: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR) liegt das ERR/Gy für Schilddrüsenkrebs höher als für alle anderen soliden Tumoren bei strahlenexponierten Kindern (UNSCEAR, 2018).

In Kongruenz zur Literatur waren in der hier untersuchten DKKR-Kohorte Schilddrüsen-Folgeoplasien die häufigsten aller Folgeoplasien nach Hodgkin-Lymphom im Kindesalter ( $n=35$ ; 27,56%), wobei 60% davon auf männliche Betroffene und 40% auf weibliche Betroffene entfielen. Im Allgemeinen wird beobachtet, dass Frauen deutlich häufiger von Schilddrüsen-Karzinomen betroffen sind als Männer, wobei die Ursachen bislang nicht ausreichend geklärt sind (Rahbari, Zhang, & Kebebew, 2010): In Deutschland etwa sind im Jahr 2018 4.270 Frauen und 1.930 Männer an einem Schilddrüsenkarzinom neuerkrankt (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2021). Studien zum Effekt von pädiatrischer Bestrahlung auf das Schilddrüsen-Folgeoplasierisiko hingegen beschreiben keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern: Veiga et al. etwa berichteten in ihrer gepoolten Analyse nach Geschlecht homogene Schätzungen des ERR/Gy ( $p=0.35$ ) (Veiga et al., 2016). Die Tatsache, dass in dieser Kohorte etwas mehr Folgeoplasien bei männlichen Patienten beobachtet wurden als bei weiblichen, ist in erster

Linie dadurch zu erklären, dass in der ursprünglichen DKKR-Kohorte insgesamt mehr Jungen von der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom betroffen waren – wie es auch allgemein in der Literatur beschrieben ist (Imbach et al., 2014).

### *5.2.2.2 Alter bei Erstneoplasie*

Das durchschnittliche Alter bei Diagnose der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom lag bei Patienten, die im späteren Verlauf eine Folgeneoplasie der Schilddrüse entwickelt haben, bei 10,68 Jahren (min-max: 3,58-14,83 Jahre; Median: 11,33 Jahre), und damit mehr als ein Jahr unter dem Durchschnittsalter der Gesamtkohorte von 11,76 Jahren (min-max: 2;6-14;11 Jahre; Median: 12,75 Jahre). In Anbetracht der insbesondere für radiogene Folgeneoplasien der Schilddrüse beschriebenen inversen Korrelation zwischen Risiko und Alter bei Strahlenexposition ist diese Beobachtung plausibel: Je jünger der Patient bei Strahlenexposition, desto strahlensensibler die Schilddrüse und desto höher das Risiko einer Folgeneoplasie (Saad et al., 2006; Veiga et al., 2016).

### *5.2.2.3 Lokalisation der Erstneoplasie*

In der Subkohorte der Patienten mit Schilddrüsen-Folgeneoplasie gelten die gleichen Einschränkungen der Aussagekraft der Angaben bezüglich Lokalisation der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom wie in der Gesamtkohorte, da für einen Großteil die Tumorklassifikation nur sehr ungenau beschrieben ist. Betrachtet man jedoch nur diejenigen Patienten mit Folgeneoplasie der Schilddrüse, für die eine genauere Lokalisation der Erstneoplasie des Hodgkin-Lymphoms bekannt war, waren gar in 75% der Fälle die zervikalen Lymphknoten befallen (n=9), gefolgt von Intrathorakal- bzw. Mediastinalbefall (n=3; 25%). Bei 9 weiteren Patienten mit Folgeneoplasie waren mehrere, jedoch nicht weiter spezifizierte Lymphknotenregionen befallen. Diese Häufigkeitsverteilung entspricht weitestgehend den in der Literatur beschriebenen häufigsten Lokalisationen eines Hodgkin-Lymphom-Befalls (vgl. Diskussion der Gesamtkohorte, Kapitel 5.2.1), jedoch fällt auf, dass in dieser Subkohorte bei keinem Patienten ein intraabdomineller Befall oder ein Befall der Lymphknotenstationen der oberen und unteren Extremität zu beobachten war. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist die weite Entfernung der letztgenannten Regionen von der Schilddrüse und die in der Literatur berichtete Beobachtung, dass Schilddrüsen-Folgeneoplasien insbesondere nach Kopf-Hals-Bestrahlung zu beobachten sind (Acharya et al., 2003; Meadows et al., 1985).

### *5.2.2.4 Histologie der Erstneoplasie*

Der histologische Subtyp der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom konnte für 80% der Patienten mit Folgeneoplasie der Schilddrüse näher bestimmt werden. In den überwiegenden Fällen handelte es sich um eine noduläre Sklerose, gefolgt vom gemischtzelligen Typ, dem

lymphozytenreichen und dem lymphozytenarmen Typ. Die Häufigkeitsverteilung histologischer Subtypen entspricht somit der in der Gesamtkohorte beobachteten und weitestgehend der in der Literatur beschriebenen Häufigkeitsverteilung (vgl. Kapitel 5.2.1) (Imbach et al., 2014).

### *5.2.2.5 Alter bei Folgeneoplasie der Schilddrüse und Latenz zur Erstneoplasie*

Die Folgeneoplasien der Schilddrüse traten nach einer durchschnittlichen Latenzzeit von 13,73 Jahren (min-max: 3,83-29,17 Jahre; Median: 13,5 Jahre) in einem mittleren Alter von 25,79 Jahren (min-max: 12,42-45,75 Jahre; Median: 26,25 Jahre) auf. Im Allgemeinen lag das mittlere Erkrankungsalter aller Schilddrüsenkarzinome in Deutschland 2018 jedoch bei 51 Jahren für Frauen und 56 Jahren für Männer (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2021). Dass das mittlere Erkrankungsalter in dieser Kohorte deutlich niedriger war, ist einerseits durch die ohnehin junge Kohorte und andererseits durch mitunter früher auftretende radiogene Schilddrüsenkarzinome zu erklären: Passend zu den hier gemachten Beobachtungen wird in der Literatur beschrieben, dass radiogene Neoplasien der Schilddrüse, wie andere solide Tumoren, in der Regel ab einer Latenzzeit von 5-10 Jahren nach Strahlenexposition auftreten (Veiga et al., 2016).

Veiga et al. berichten jedoch außerdem, dass radiogene Neoplasien der Schilddrüse am häufigsten 20-30 Jahre nach Exposition auftreten (Veiga et al., 2016). Die im Rahmen unserer Studie beobachtete, im Vergleich dazu, kürzere mittlere Latenzzeit ist in erster Linie durch die begrenzte Nachbeobachtungszeit zu erklären. Die im Rahmen dieser Arbeit berücksichtigte Kohorte wurde zwischen 1980 und 2014 beobachtet, während Veiga et al. in einer gepoolten Analyse die Ergebnisse von 12 verschiedenen Studien über das Auftreten von Schilddrüsen-Krebs nach Bestrahlung im Kindesalter untersucht haben, und somit Patienten von 1935 bis 2009 eingeschlossen haben (Veiga et al., 2016). Es kann davon ausgegangen werden, dass bei längerem Follow-Up im späteren Verlauf noch mehr Folgeneoplasien mit längerer Latenzzeit und höherem mittleren Erkrankungsalter zu beobachten sind, da auch Jahrzehnte nach Strahlenexposition das Folgeneoplasierisiko erhöht bleibt (Bhatia et al., 2003). Die Latenz zwischen Erst- und Folgeneoplasie scheint dabei unabhängig von der Bestrahlungsdosis zu sein, und zeigte sich beispielsweise in der Studie von O'Brien et al. bei Niedrigdosis-Bestrahlung ähnlich zu der bei Hochdosis-Bestrahlung (O'Brien et al., 2010). Diese Unabhängigkeit der Latenz von der Bestrahlungsdosis wurde auch in Kohorten, welche im Rahmen des Tschernobyl-Unglücks radioaktiver Strahlung ausgesetzt waren, beobachtet (Zablotska et al., 2015). Eine Ermittlung der Dosis-Wirkungs-Beziehung durch Verknüpfung

der Dosimetrie-Ergebnisse mit der Häufigkeit und Latenz von Folgeneoplasien war jedoch innerhalb der hier untersuchten Kohorte nicht möglich.

### *5.2.2.6 Histologie der Folgeneoplasie der Schilddrüse*

In der überwiegenden Anzahl der in dieser Kohorte beobachteten Fälle handelte es sich um papilläre Karzinome der Schilddrüse (n=23; 65,71%), seltener um nicht-papilläre. Diese Beobachtung wird durch die Literatur unterstützt: Grundsätzlich handelt es sich bei über 80% aller Schilddrüsen-Karzinome um papilläre Karzinome (Sipos & Mazzaferri, 2010). Auch in der gepoolten Analyse von Veiga et al. waren Papilläre Karzinome mit 79% am häufigsten vertreten (Veiga et al., 2016). Sowohl für papilläre, als auch für nicht-papilläre Schilddrüsenkarzinome konnten radiogene Effekte beobachtet werden (Veiga et al., 2016).

### *5.2.2.7 Therapie der Erstneoplasie*

Für die Schilddrüsen-FN-Subkohorte gelten die gleichen, bereits diskutierten, Einschränkungen der Aussagekraft der vorliegenden Therapiedaten wie für die Gesamtkohorte (vgl. Kapitel 5.2.1), die eine weitergehende Erhebung und Auswertung von Therapiedaten und Patientenakten notwendig macht und die im Rahmen dieser Arbeit erfolgte Simulation von standardisierten Bestrahlungsszenarien begründet.

Für 60% der Patienten mit Folgeneoplasien der Schilddrüse liegen orientierende Therapiedaten vor. Alle Patienten mit Folgeneoplasie der Schilddrüse (n=35) haben im Rahmen der Behandlung ihrer Hodgkin-Lymphom-Erkrankung sowohl eine Chemo- als auch eine Strahlentherapie erhalten. Die dokumentierte Intention-to-Treat-Bestrahlungsdosis lag für Patienten mit Folgeneoplasie der Schilddrüse bei 27,00 Gy (min-max: 19,80-56,00 Gy; Median: 28,00 Gy), in der Kontrollgruppe bei 27,57 Gy (min-max: 19,8-56 Gy; Median: 28,00 Gy). Da diese Daten jedoch, wie bereits für die Gesamtkohorte diskutiert, nicht die tatsächlich stattgefundenen Therapie widerspiegeln, nicht für jeden Patienten vorhanden sind und keine Abschätzung der Risikoorgandosis der Schilddrüse zulassen, erfolgte im Rahmen dieser Arbeit die Simulation verschiedener Bestrahlungsszenarien zur Abschätzung der Risikoorgandosen. Die Ergebnisse werden in Kapitel 5.4 diskutiert. Grundsätzlich ist bereits bei niedrigen Schilddrüsendosen ein signifikant erhöhtes Risiko für Schilddrüsenmalignome zu erwarten (O'Brien et al., 2010; Veiga et al., 2016). Im Rahmen dieser Arbeit konnte jedoch aus bereits genannten Gründen keine Dosis-Wirkungs-Beziehung ermittelt werden.

Am häufigsten wurden Patienten dieser Subkohorte, für welche Therapiedaten vorliegen, analog zur Gesamtkohorte, im Rahmen der TOS HD-90 therapiert, weshalb im Rahmen dieser Arbeit die Simulation gemäß den Vorgaben der TOS HD-90 stattfand.

### *5.2.2.8 Todesfälle nach Folgeneoplasie der Schilddrüse*

Von 5 Todesfällen, die in der Fall-Kontroll-Subkohorte für Folgeneoplasien der Schilddrüse in den Jahren 2000-2013 erfasst wurden, sind 4 bei Folgeneoplasie-Fällen aufgetreten. Die Todesursache wurde nicht erfasst. Folglich sind 4 von 35 Patienten mit Schilddrüsen-Folgeneoplasie verstorben, was einem Anteil von 11,43% entspricht. Die 4 Todesfälle unter Patienten mit Folgeneoplasie der Schilddrüse ereigneten sich im Durchschnitt 22,96 Jahre (min-max: 6,48-31,42 Jahre; Median: 26,97 Jahre) nach Diagnose der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom und 10 Jahre nach Diagnose der Folgeneoplasie der Schilddrüse. Das in dieser Kohorte beobachtete absolute 10-Jahres-Überleben nach Diagnose der Folgeneoplasie der Schilddrüse lag bei 94,29%, was den in der Literatur berichteten Werten nahekommt: Im Allgemeinen liegt das relative 5- und 10-Jahres-Überleben nach Schilddrüsenkarzinom in Deutschland bei 95% und 94% für Frauen und bei 91% und 88% für Männer (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2021). Dass das Überleben in der hier beobachteten Kohorte noch etwas besser ist als nach Schilddrüsenkrebs im Allgemeinen, ist mitunter durch das insgesamt junge Durchschnittsalter und die Diagnose in tendenziell früheren Tumorstadien durch regelmäßige Screening-Untersuchungen erklärbar.

### *5.2.3 Subkohorte für Folgeneoplasien der Haut*

#### *5.2.3.1 Häufigkeit und Geschlechtsverteilung*

Auch die beobachtete Häufung von Folgeneoplasien der Haut ist eine in der Literatur vielfach vorbeschriebene Spätfolge von Strahlenexposition im Allgemeinen und therapeutischer Strahlenexposition nach Hodgkin-Lymphom im Speziellen. So wurde beispielsweise in der niederländischen Kohortenstudie von Daniëls et al. aus dem Jahr 2013 ein deutlich erhöhtes Risiko von Haut-Neoplasien nach Hodgkin-Lymphom-Therapie mit einem SIR von 5,2 beschrieben.

In der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Kohorte stellten Folgeneoplasien der Haut mit 22,05% (n=28) die zweithäufigsten Folgeneoplasien dar. Etwas häufiger waren sie bei weiblichen Betroffenen (n=16; 57,14%) als bei männlichen Betroffenen (n=12; 42,86%) zu beobachten. Zwar gilt grundsätzlich bei den in dieser Kohorte überwiegenden Basalzellkarzinomen männliches Geschlecht als einer der Hauptrisikofaktoren (Seidl-Philipp, Frischhut, Höllweger, Schmuth, & Nguyen, 2021), bei Basalzellkarzinomen die nach therapeutischer Strahlenexposition bzw. als Folgeneoplasie auftreten, scheint es jedoch bezüglich einiger epidemiologischer Aspekte, wie etwa der Geschlechtsverteilung und des typischen Erkrankungsalters, zu Abweichungen von der Epidemiologie aller Basalzellkarzinome im Allgemeinen zu kommen, wie im Folgenden näher beschrieben wird.

### *5.2.3.2 Alter bei Erstneoplasie*

Das Durchschnittsalter bei Erstneoplasie unter Patienten, welche im Verlauf eine Folgeneoplasie der Haut entwickelt haben, lag bei 12,67 Jahren (min-max: 7,58-14,92 Jahre; Median: 13,29 Jahre). Damit liegt es etwa ein Jahr über dem Durchschnittsalter der Gesamtkohorte, jedoch innerhalb der in der Gesamtkohorte und im Allgemeinen am stärksten vertretenen Altersgruppe der 10- bis 14-Jährigen (Imbach et al., 2014). Für nichtmelanozytären Hautkrebs ist ein jüngeres Alter, sowohl bei atombombenassoziierter (Sugiyama et al., 2014), als auch bei therapeutischer Strahlenexposition (Daniëls et al., 2013; Friedman et al., 2010; Karagas et al., 1996), ein bekannter Risikofaktor. Friedmann et al. merken in ihrer Arbeit von 2010 jedoch außerdem an, dass bei zum Zeitpunkt der Therapie älteren Kindern zu berücksichtigen bleibt, dass sie altersbedingt bereits zusätzlich eine höhere kumulative umweltbedingte UV-Strahlenexposition erfahren haben, welche das Malignomrisiko zusätzlich zur therapeutischen Strahlenexposition beeinflussen kann (Friedman et al., 2010).

### *5.2.3.3 Lokalisation und Histologie der Erstneoplasie*

Auch in der Haut-FN-Subkohorte ist die Tumorlokalisation der Erstneoplasie für einen Großteil der Fälle nur unzureichend detailliert beschrieben, um aussagekräftig zu sein. Unter den Patienten, für die die ICDO-3-Codierung eine nähere Eingrenzung zulässt, war die Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der Erstneoplasie analog zu der der Gesamtkohorte und den in der Literatur beschriebenen häufigsten Lokalisationen (vgl. Kapitel 5.2.1): Am häufigsten waren Hodgkin-Lymphome im Kopf-Hals-Bereich vertreten, gefolgt von mediastinalem bzw. intrathorakalem Befall, intraabdominalem Befall und dem Befall mehrerer Teilbereiche. Im Unterschied zur Gesamtkohorte jedoch wurde unter Patienten mit Haut-Folgeneoplasien kein Lymphknotenbefall der Achsel- oder Inguinalregion beobachtet.

Der histologische Subtyp der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom konnte für 70,83% der Patienten mit Folgeneoplasie der Haut näher bestimmt werden. Die Häufigkeitsverteilung histologischer Subtypen entspricht ebenfalls der in der Gesamtkohorte beobachteten und weitestgehend der in der Literatur beschriebenen (vgl. Kapitel 5.2.1).

### *5.2.3.4 Alter bei Folgeneoplasie der Haut und Latenz zwischen Erst- und Folgeneoplasie*

Die hier beobachteten 28 Fälle von Folgeneoplasien der Haut traten in einem durchschnittlichen Alter von 33,23 Jahren (min-max: 20,92-40,75 Jahre; Median: 33,71 Jahre), nach einer durchschnittlichen Latenz von 20,5 Jahren (min-max: 7,67-32,75 Jahre; Median: 22,17 Jahre) nach Erstneoplasie auf. Vergleicht man die epidemiologischen Eigenschaften von Basalzellkarzinomen im Allgemeinen mit den Eigenschaften von Basalzellkarzinomen als

Folgeneoplasien nach therapeutischer Strahlenexposition, fällt Folgendes auf: In der Gesamtbevölkerung ist das Auftreten von Basalzellkarzinomen in einer so jungen Altersgruppe, wie der hier untersuchten Kohorte, äußerst ungewöhnlich. Für gewöhnlich handelt es sich beim Basalzellkarzinom um eine Erkrankung des höheren Alters, das durchschnittliche Erkrankungsalter in Deutschland lag 2014 etwa bei 72 Jahren (Seidl-Philipp et al., 2021). Als Folgeneoplasie nach Strahlenexposition ist das vermehrte Auftreten jedoch auch in jüngerem Alter üblich. Das Erstauftreten einer Folgeneoplasie der Haut nach mindestens 7,67 Jahren und die hier beobachtete mittlere Latenzperiode von etwa 20 Jahren sind kongruent zu den in der Literatur berichteten Latenzen für solide Folgeneoplasien (Green et al., 2000).

### *5.2.3.5 Lokalisation und Histologie der Folgeneoplasie der Haut*

Am häufigsten waren die Folgeneoplasien der Haut an der Haut des Körperstammes (n=14; 50%) und im Kopf-Hals-Bereich (n=4; 14,29%) lokalisiert, außerdem in 2 Fällen an der Haut der oberen Extremität oder der Schulter. Histologisch handelte es sich im Großteil der Fälle um Basalzellkarzinome (n=25; 89,29%), nur in 2 Fällen um Maligne Melanome. Diese Beobachtungen werden durch die Literatur gestützt: Grundsätzlich gilt für Basalzellkarzinome, dass Prädilektionsstellen besonders UV-exponierte Areale sind, insbesondere der Kopf-Hals-Bereich, gefolgt vom Körperstamm und den Extremitäten (Seidl-Philipp et al., 2021). Die gehäufte Lokalisation der Folgeneoplasien an der Haut des Körperstammes und im Kopf-Hals-Bereich lässt sich außerdem in Zusammenhang mit der ebenso beobachteten häufigsten Lokalisation der Erstneoplasie in diesen Körperregionen bringen, wenn auch nicht für jeden Patienten die Lokalisation der Erstneoplasie bekannt ist. Auch Daniëls et al. beschrieben 2013 in einer niederländischen Kohorte von Hodgkin-Lymphom-Patienten, dass die Mehrheit der Haut-Folgeneoplasien (57%) innerhalb der vorherigen Bestrahlungsfelder aufgetreten ist und die meisten davon Basalzellkarzinome waren (Daniëls et al., 2013). Ebenso wurde durch die US-amerikanische Skin Cancer Prevention Study Group eine Assoziation von therapeutischer Strahlenexposition mit Basalzellkarzinomen, nicht jedoch mit Plattenepithelkarzinomen der Haut, beobachtet (Karagas et al., 1996). Bereits im Rahmen der Life Span Study an Überlebenden der Atombombenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki wurde schon bei einer Hautdosis von 1 Gy ein durch die Strahlenexposition signifikant erhöhtes Risiko für Basalzellkarzinome beobachtet, jedoch keine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung für Maligne Melanome oder Plattenepithelkarzinome der Haut (Sugiyama et al., 2014). Folglich sind die hier gemachten Beobachtungen im Einklang mit denen anderer internationaler Studien zu Folgeneoplasien der Haut nach Strahlenexposition.

Neben UV-Strahlung, fortgeschrittenem Alter und männlichem Geschlecht als Hauptrisikofaktoren, gelten unter anderem auch syndromale Erkrankungen als Risikofaktor, etwa das autosomal-dominant vererbte Basalzellkarzinomsyndrom (Seidl-Philipp et al., 2021). Zwar ist für das Basalzellkarzinomsyndrom eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit (Seidl-Philipp et al., 2021) und eine Vergesellschaftung mit dem vermehrtem Auftreten von Malignomen, wie multiplen Basalzellkarzinomen bereits in jungem Lebensalter und Medulloblastomen im Kindesalter beschrieben (Fujii & Miyashita, 2014). Eine Assoziation zwischen Basalzellkarzinomsyndrom und Hodgkin-Lymphom ist jedoch nicht bekannt und auch in der hier untersuchten Kohorte nicht zu beobachten: Bei keinem der hier untersuchten Patienten war ein Basalzellkarzinomsyndrom bekannt, wobei Daten bezüglich syndromaler Erkrankungen in dieser Kohorte, wie bereits erwähnt, nur für wenige Patienten erhoben wurden (vgl. Kapitel 5.2.1).

Im Allgemeinen fällt bei Betrachtung verschiedener internationaler Studien bezüglich Folgeneoplasien nach Hodgkin-Lymphom-Erkrankung auf, dass in vielen dieser Studien, wie bereits durch Green et al. im Jahr 2000 beschrieben, nichtmelanozytäre Folgeneoplasien der Haut von der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurden. Auch die GPOH-Gruppe um Schellong und Dörffel hat Basalzellkarzinome bei Betrachtung der Folgeneoplasien nicht weiter berücksichtigt (Dörffel et al., 2015). Laut RKI ist dies international üblich, da nichtmelanozytärer Hautkrebs trotz seiner Häufigkeit nur in sehr geringem Maße zur Krebssterblichkeit beiträgt (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2021). In einigen Studien jedoch, so auch in der hier vorliegenden, wurde beschlossen, auch die nichtmelanozytären Folgeneoplasien der Haut zu berücksichtigen, da die Meinung vertreten wird, dass insbesondere bei pädiatrischen Hodgkin-Lymphom-Patienten, die für gewöhnlich viele Jahrzehnte nach Ersterkrankung überleben, nicht nur die Krebssterblichkeit, sondern bereits die Einschränkung der Lebensqualität durch das Auftreten einer Folgeneoplasie berücksichtigt werden sollte. Grundsätzlich gilt es die Tatsache, dass nichtmelanozytärer Hautkrebs in einigen Studien berücksichtigt wird und in anderen wiederum nicht, jedoch stets bei der Bewertung der berichteten Folgeneoplasie-Fälle zu berücksichtigen (Green et al., 2000).

### *5.2.3.6 Therapie der Erstneoplasie*

Bezüglich der Therapiedaten ergeben sich im Vergleich zur Gesamtkohorte keine Auffälligkeiten. Es gelten die gleichen, bereits diskutierten, Einschränkungen der Aussagekraft der vorliegenden Therapiedaten (vgl. Kapitel 5.2.1), die eine weitergehende Erhebung und Auswertung von Therapiedaten und Patientenakten notwendig machen und die im Rahmen dieser Arbeit erfolgte Simulation von standardisierten Bestrahlungsszenarien begründen.

Analog zur Gesamtkohorte liegen auch für einen Großteil der Patienten mit Folgeerkrankungen der Haut (85,71%) Therapiedaten vor, jedoch nicht für jeden Patienten die Lokalisation der Erstneoplasie und keine individuell dokumentierten Bestrahlungsdosen, Bestrahlungsfelder oder Abweichungen von den Vorgaben der TOS-Studien. Alle Patienten in der Haut-FN-Subkohorte haben Chemotherapie erhalten, meist in 5-fach-Kombination. Außerdem haben nahezu alle Patienten (96,43%), für die Therapiedaten vorliegen, Strahlentherapie erhalten. Nur bei einem Patienten mit Folgeerkrankung der Haut wurde gemäß der Zuordnung zur TOS HD-95 bei Remission nach Chemotherapie auf eine Bestrahlung verzichtet (Dörffel et al., 2013). Die dokumentierte Bestrahlungsdosis lag für Patienten mit Folgeerkrankung der Haut bei 26,31 Gy (min-max: 19,8-36,00 Gy; Median: 28,00 Gy). Bezüglich dieser Dosiswerte gelten die gleichen Einschränkungen der Aussagekraft wie bereits erläutert.

Von den Patienten mit Haut-Folgeerkrankung, für die Therapiedaten vorliegen, wurden die meisten im Rahmen der TOS HD-95 behandelt. Da die Vorgaben bezüglich Bestrahlungstechnik und Feldgrenzen im Rahmen der TOS HD-95 weitestgehend denen der TOS HD-90 entsprechen, sind die Ergebnisse der Simulation gemäß HD-90-Vorgaben weitestgehend auch auf die Patienten übertragbar, welche im Rahmen der TOS HD-95 bestrahlt wurden.

### *5.2.3.7 Todesfälle nach Folgeerkrankung der Haut*

Während des Beobachtungszeitraums wurde kein einziger Todesfall unter Patienten mit Folgeerkrankung der Haut beobachtet. Folglich lag das Überleben bei 100%. Diese Beobachtung entspricht in Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei den Haut-Folgeerkrankungen in den meisten Fällen um Basalzellkarzinome gehandelt hat, und die Sterblichkeit bei Basalzellkarzinomen ohnehin sehr gering ist, den Erwartungen: Das relative 5-Jahres-Überleben nach Basalzellkarzinomen im Allgemeinen lag 2018 in Deutschland gar bei 103% für Frauen und Männer gleichermaßen (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2021).

## 5.2.4 Subkohorte für Folgeerkrankungen der Brust

### *5.2.4.1 Häufigkeit und Geschlechtsverteilung*

Folgeerkrankungen der Brust waren die dritthäufigsten Folgeerkrankungen der Gesamtkohorte (n=26; 20,47%), jedoch die häufigsten unter weiblichen Betroffenen (n=26; 37,14%). Eine derartige Häufung von Folgeerkrankungen der Brust ist, wie bereits in der Diskussion der Gesamtkohorte erwähnt, vielfach in der Literatur beschrieben und nach Hodgkin-Lymphom-Erkrankung und -Therapie im Kindesalter zu erwarten (Green et al., 2000; Schellong et al., 2014a; Wolden et al., 1998). Schellong et al. etwa berichten eine kumulative

Brustkrebsinzidenz nach 30 Jahren von 16% (Schellong et al., 2014a). Wie Schellong et al. in ihrer Arbeit von 2014 außerdem beschreiben, ist die kumulative Inzidenz von Brustkrebs nach pädiatrischer Hodgkin-Lymphom-Therapie vergleichbar mit der von Brustkrebs aufgrund von BRCA-Mutationen, weshalb in Zusammenarbeit der pädiatrischen Hodgkin-Lymphom-Register und des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs strukturierte Früherkennungsprogramme etabliert wurden, die den Früherkennungsmaßnahmen für Mutationsträgerinnen in den Genen BRCA1 und BRCA2 entsprechen (Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie, 2022; Schellong et al., 2014b).

Die 26 Folgeneoplasien der Brust traten allesamt bei weiblichen Betroffenen auf. Grundsätzlich treten Mamma-Karzinome nur selten bei Männern auf, lediglich etwa 1% der Neuerkrankungen in Deutschland entfällt auf Männer (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2021), weshalb es plausibel ist, dass in dieser Kohorte keine Folgeneoplasie der Brust bei männlichen Betroffenen zu beobachten war. Trotz des niedrigen absoluten Risikos für Männer an Brustkrebs zu erkranken, ist das relative Risiko an einer strahlenassoziierten Brust-Folgeneoplasie zu erkranken auch für Männer signifikant erhöht, wie eine Studie an Überlebenden der japanischen Atombomben-Überlebenden gezeigt hat (Little & McElvenny, 2017). Auf die Ergebnisse dieser Studie wird in Kapitel 5.3 näher eingegangen.

### *5.2.4.2 Alter bei Erstneoplasie*

Patientinnen, die im Verlauf eine Folgeneoplasie der Brust entwickelt haben, waren bei Diagnose der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom durchschnittlich 12,88 Jahre alt (min-max: 9,17-14,83 Jahre; Median: 13,25 Jahre) und lagen damit 1,12 Jahre über dem Durchschnittsalter der Gesamtkohorte (min-max: 2;6-14;11 Jahre; Median: 12,75 Jahre). Auf den Einfluss des Alters bei Erstneoplasie bzw. bei Bestrahlung auf das Risiko des Auftretens einer Brust-Folgeneoplasie wird in Kapitel 5.5.2 näher eingegangen.

### *5.2.4.3 Lokalisation und Histologie der Erstneoplasie*

Wie auch in der Gesamtkohorte und den anderen Subkohorten ist für einen Großteil der Patientinnen mit Folgeneoplasie der Brust (n=20; 76,92%) die Lokalisation der Erstneoplasie nur sehr ungenau beschrieben. Unter den Patientinnen, für die jedoch basierend auf den dokumentierten ICDO-3-Topografie-Codes eine genauere Lokalisation möglich war, fällt eine Besonderheit auf, die die Brust-FN-Subkohorte von der Gesamtkohorte und den anderen Subkohorten unterscheidet: Anders als allgemein für Hodgkin-Lymphome beschrieben und anders als in der Gesamtkohorte und den anderen Subkohorten beobachtet, war die häufigste Lokalisation der Erstneoplasie in dieser Untergruppe nicht der Kopf-Hals-Bereich (n=1),

sondern die mediastinalen und thorakalen Lymphknoten (n=5; 83,33%). Diese Beobachtung ist vereinbar mit der in der Literatur beschriebenen Beobachtung, dass Folgeneoplasien der Brust meist im Rahmen einer supradiaphragmalen Bestrahlung innerhalb des Bestrahlungsfeldes auftreten (Schellong et al., 2014a). Passend dazu war in dieser Untergruppe bei keiner Patientin intraabdomineller Befall oder Befall der Lymphknotenstationen der oberen und unteren Extremität zu beobachten.

Die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen histologischen Subtypen unter Patientinnen mit Folgeneoplasie der Brust (n=16 Nodulär-sklerosierender Typ, n=5 gemischtzellige Form, n=4 lymphozytenreiche Form) entspricht weitestgehend der der Gesamtkohorte, und der in der Literatur beschriebenen üblichen Häufigkeitsverteilung (vgl. Kapitel 5.2.1) (Imbach et al., 2014).

#### *5.2.4.4 Alter bei Folgeneoplasie der Brust und Latenz zwischen Erst- und Folgeneoplasie*

Die Folgeneoplasien der Brust traten nach einer durchschnittlichen Latenzzeit von 21,7 Jahren (min-max: 14,25-32,08 Jahre; Median: 21,67 Jahre) in einem mittleren Alter von 34,63 Jahren (min-max: 24,0-45,75 Jahre; Median: 35,1 Jahre) auf. Diese Latenzzeit ist kongruent zu den in der Literatur berichteten Latenzen für solide Folgeneoplasien (Green et al., 2000; Wolden et al., 1998) bzw. Folgeneoplasien der Brust nach Hodgkin-Lymphom im Speziellen (Veit-Rubin et al., 2012): Bei 37 Patientinnen etwa, die im Rahmen des GPOH HD-Spätfolgen-Projektes untersucht wurden, lag die mediane Latenz bei 22,0 Jahren (min-max: 14,3-32,1 Jahre) und das mediane Alter bei 36,9 Jahren (Dörffel et al., 2015).

Grundsätzlich treten Mamma-Karzinome meist im höheren Lebensalter auf, so lag das mediane Erkrankungsalter in Deutschland 2018 bei 64 Jahren (Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg), 2021). Im Vergleich zu sonstigen, primären Mamma-Karzinomen, ist jedoch für Folgeneoplasien der Brust nach Hodgkin-Lymphom, ähnlich wie bei BRCA-Mutationsträgerinnen, einerseits ein Auftreten in jüngerem Alter, andererseits ein grundsätzlich im Vergleich zur Gesamtbevölkerung erhöhtes Risiko beschrieben (Moskowitz et al., 2014; Sadler & Goldfarb, 2015; Veit-Rubin et al., 2012), passend zu den Beobachtungen in dieser Subkohorte. Dies begründet, warum Frauen nach Hodgkin-Lymphom-Erkrankung, analog zu BRCA-Mutationsträgerinnen engmaschigeren Nachsorgeuntersuchungen unterzogen werden (Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie, 2022).

#### *5.2.4.5 Lokalisation und Histologie der Folgeneoplasie der Brust*

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Daten ließen nur in 2 von 26 Fällen eine Lokalisation der Folgeneoplasie der Brust zu, darunter ein Mal im oberen inneren Quadranten

und ein Mal im unteren äußeren Quadranten. In 2 weiteren Fällen waren mehrere Teilbereiche überlappend betroffen, in den übrigen 22 Fällen konnte keine genauere Aussage bezüglich der Lokalisation getroffen werden, weshalb auch diese Variable nur bedingt aussagekräftig ist. In der Literatur ist jedoch beschrieben, dass Neoplasien der Brust grundsätzlich am häufigsten im oberen äußeren Quadranten lokalisiert sind, und dass Folgeneoplasien nach Hodgkin-Lymphom-Erkrankungen gar noch häufiger in den äußeren Quadranten lokalisiert sind, als primäre Mamma-Karzinome – Letzteres unter anderem durch die Anordnung der Strahlenfelder bei Therapie der Ersterkrankung (Mantelfeld, Axilla) (Veit-Rubin et al., 2012).

Ähnlich ungenau sind die vorliegenden Daten bezüglich der histologischen Einteilung der Brust-Folgeneoplasien, die für 18 der 26 Fälle (69,23%) lediglich als „Karzinom o.n.A.“ beschrieben ist, für 6 weitere Fälle als invasiv duktales Karzinom, in einem Fall als medulläres Karzinom und einem Falls als invasiv duktales und lobuläres Karzinom. In Anbetracht der Literatur wäre ein, im Vergleich zu primären Brust-Neoplasien, häufigeres Auftreten von rezeptornegativen und lobulären Karzinomen zu erwarten (Sadler & Goldfarb, 2015). Dass diese Beobachtungen bezüglich Lokalisation und Histologie der Brust-Folgeneoplasien, basierend auf den hier ausgewerteten Daten nicht gemacht werden konnten, ist in erster Linie auf die Unvollständigkeit und Ungenauigkeit der Daten zurückzuführen.

### *5.2.4.6 Therapie der Erstneoplasie*

Orientierende Therapiedaten liegen, mit den gleichen Einschränkungen der Aussagekraft, insbesondere der Strahlentherapiedaten, wie auch in der Gesamtkohorte und den anderen Subkohorten, für einen Großteil der Patientinnen mit Folgeneoplasie der Brust vor (n=19; 73,08%). Alle Patientinnen mit Folgeneoplasie der Brust haben sowohl Chemotherapie, meist in 5-fach-Kombination (n=11; 57,89%), als auch Strahlentherapie erhalten.

Für Folgeneoplasien der Brust ist in der Literatur die Besonderheit beschrieben, dass eine Kombination der Strahlentherapie mit einer Chemotherapie, welche alkylierende Agenzien erhält, ebenso wie eine Mitbestrahlung der Ovarien, einen protektiven Effekt hat, insbesondere zu erklären durch vermehrte prämatüre Menopausen und resultierende kürzere Sexualhormonexposition (Hodgson et al., 2017; Inskip et al., 2009; Travis et al., 2003). In Anbetracht der trotzdem zu beobachtenden Häufung von Folgeneoplasien der Brust ist jedoch davon auszugehen, dass die risikosteigernde Wirkung durch die therapiebedingte Strahlenexposition diesen protektiven Effekt insgesamt überwiegt.

Wie bereits für die anderen Subkohorten beschrieben, war auch für die Patientinnen der Brust-FN-Kohorte, die am häufigsten im Rahmen der pädiatrischen TOS HD-87 therapiert wurden, eine Intention-to-Treat-Bestrahlungsdosis dokumentiert, die jedoch nicht die tatsächliche

Therapie widerspiegelt und deshalb in ihrer Aussagekraft eingeschränkt ist. Für Patientinnen mit Brust-Folgeneoplasie lag sie bei 28,65 Gy (min-max: 19,80-56,00 Gy; Median: 28,00 Gy) und somit etwas höher als in den Subkohorten mit höherem HD-90-Anteil, wie bei höherem HD-87-Anteil aufgrund der teils noch üblichen IF-Dosis von 30 Gy zu erwarten ist.

### *5.2.4.7 Todesfälle nach Folgeneoplasie der Brust*

Unter den 26 Patientinnen mit Folgeneoplasie der Brust wurden im Beobachtungszeitraum 3 Todesfälle verzeichnet, was einem Anteil von 11,54% entspricht. Somit sind relativ gesehen deutlich mehr Patienten mit einer Folgeneoplasie der Brust verstorben als Patienten der Gesamtkohorte (5,44%) oder Patienten mit einer Folgeneoplasie der Haut (0%), jedoch vergleichbar viele wie Patienten mit Folgeneoplasie der Schilddrüse (11,43%). Auffällig dabei war, dass sich die Todesfälle im Durchschnitt 24,49 Jahre (min-max: 21,07-28,01 Jahre; Median: 24,38 Jahre) nach Diagnose der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom, jedoch bereits im Durchschnitt 2,22 Jahre (min-max: 0,96-3,9 Jahre; Median: 1,8 Jahre) nach Diagnose der Folgeneoplasie der Brust ereigneten. Folglich starben 11,54% der Patientinnen mit Folgeneoplasie der Brust bereits in den ersten Jahren nach Diagnose.

Diese Beobachtung wird durch bedeutende internationale Studien unterstützt, die eine erhebliche Mortalität von Brustkrebs nach Krebs im Kindesalter beschreiben (Moskowitz et al., 2014; Sadler & Goldfarb, 2015). Moskowitz et al. beispielsweise beschreiben im Rahmen der US-amerikanisch-kanadischen Childhood Cancer Survivor Study eine brustkrebs-spezifische Mortalität von 12% nach 5 Jahren (95% CI, 8-18) bzw. 19% nach 10 Jahren (95% CI, 13-25) (Moskowitz et al., 2014). Auch Sadler und Goldfarb beschreiben anhand einer großen US-amerikanischen Kohorte junger Brustkrebspatientinnen eine höhere Mortalität bei Folgeneoplasien der Brust, als bei primären Neoplasien der Brust (3-Jahres-Überleben 79% vs. 88.5%,  $p < ,001$ ) und beschreiben den Status der Neoplasie als Folgeneoplasie als unabhängigen Risikofaktor für Tod (HR, 1,58; 95% CI, 1,41-1,77), obwohl Folgeneoplasien meist in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden (Sadler & Goldfarb, 2015). Ob die hohe Mortalität von Folgeneoplasien der Brust durch die vorausgehende Krebstherapie der Erstneoplasie und möglicherweise eingeschränkte Therapiemöglichkeiten der Folgeneoplasie, durch unterschiedliche biologische Charakteristika oder andere Faktoren zu begründen ist, ist noch immer nicht abschließend geklärt und bedarf weiterer Forschung (Moskowitz et al., 2014; Sadler & Goldfarb, 2015). Außerdem ist in Anbetracht bisheriger Forschungsergebnisse und der großen Latenz zwischen Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms und Tod nach Folgeneoplasie der Brust davon auszugehen, dass bei längerer Nachbeobachtungszeit ein weiterer Anstieg der Todesfälle zu verzeichnen wäre (Bhatia et al., 2003; Moskowitz et al., 2014).

### 5.2.4.8 Charakteristika von Folgeoplasien der Brust nach Strahlenexposition

Einige in der Literatur beschriebene Charakteristika von Mamma-Karzinomen, die als Folgeoplasie auftreten, im Vergleich zu solchen die als Erstneoplasie auftreten, wie etwa häufiger zu beobachtender negativer Hormonrezeptorstatus (OR, 1,24; 95% CI, 1,15-1,34), häufiger zu beobachtende Tumorgröße < 1 cm bei Diagnose (OR, 1,86; 95% CI, 1,73-1,99), allgemein niedrigere T- und N-Klassifizierung (OR, 1,43; 95% CI, 1,34-1,52), häufigeres Auftreten von Fernmetastasen (OR, 1,42; 95% CI, 1,21-1,67) sowie häufigerer Einsatz von totaler und radikaler Mastektomie bei seltenerem Einsatz von Chemotherapeutika und Strahlentherapie (Sadler & Goldfarb, 2015) können für die hier untersuchte Kohorte aufgrund diesbezüglich fehlender Daten nicht untersucht werden. An dieser Stelle wäre unter anderem eine weitergehende Vernetzung zwischen den Daten des Kinderkrebsregisters bezüglich Erstneoplasie und den Daten der klinischen und epidemiologischen Krebsregister bezüglich Folgeoplasie zielführend, die im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich war.

## 5.3 Diskussion der Methoden der retrospektiven Dosimetrie

### 5.3.1 Rahmenbedingungen

Basis der retrospektiven Dosimetrie zur Erhebung von Risikoorgandosen war die Simulation von je 17 verschiedenen häufigen Bestrahlungsszenarien, zusammengesetzt aus 7 verschiedenen Standardfeldern nach Vorgaben der pädiatrischen Hodgkin-Lymphom-Therapieoptimierungsstudie DAL-HD-90 an vier verschiedenen pädiatrischen Phantomen, stellvertretend für je 10- und 15-jährige Mädchen und Jungen (f10, m10, f15, m15) (Choonik Lee et al., 2015; Choonsik Lee et al., 2010).

Aufgrund der dünnen Studienlage zu konkreten retrospektiv ermittelten Risikoorgandosen für pädiatrische Hodgkin-Lymphom-Patienten, werden die Methodik und Ergebnisse dieser Arbeit im Folgenden in erster Linie mit einer 2015 publizierten Arbeit von Maraldo et al. (Universität von Kopenhagen, Dänemark) zur Organdosisabschätzung von 29 Risikoorganen nach Extended- und Involved-Field-Bestrahlung bei erwachsenen Hodgkin-Lymphom-Patienten verglichen (Maraldo, Lundemann, Vogelius, & Specht, 2015). An dieser Stelle sei betont, dass mir bei Vorbereitung und Planung der Therapiesimulation die Arbeit von Maraldo et al. zunächst nicht bekannt war. Die Tatsache, dass sich das methodische und technische Vorgehen in beiden Arbeiten derart ähnelt, kann in gewissem Sinne als Bestätigung des Vorgehens betrachtet werden. Tabelle 31 zeigt eine Gegenüberstellung der Übereinstimmungen und Unterschiede in der Methodik der hier vorliegenden Arbeit im Vergleich zur Arbeit von Maraldo et al. Andere Studien, die in diesem Kapitel Erwähnung finden, haben in der Vergangenheit ebenfalls retrospektiv Risikoorgandosen nach Hodgkin-

Lymphom-Bestrahlung ermittelt, jedoch meist mit Fokus auf ein bestimmtes Bestrahlungsszenario oder Risikoorgan, etwa die Brust (Russell et al., 2017).

Aufgrund der Tatsache, dass die vorliegenden Therapiedaten der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Kohorte unzureichend sind, um verlässliche Aussagen über mögliche Dosis-Wirkungs-Beziehungen zu machen, wird an dieser Stelle darauf verzichtet, die Ergebnisse der retrospektiven Dosimetrie mit den Beobachtungen innerhalb der Kohorte, insbesondere bezüglich des Folgeneoplasierisikos, zu verknüpfen.

### 5.3.2 Geplante und simulierte Bestrahlungsszenarien, abgedeckte Befallsmuster

Dass im Rahmen dieser Arbeit wie auch durch Maraldo et al. 17 verschiedene Bestrahlungsszenarien simuliert wurden, die sich zum größten Teil decken, ist der Tatsache geschuldet, dass auch Maraldo et al. sich an den häufigsten Lokalisationen von Hodgkin-Lymphomen orientiert haben. Jedoch unterscheiden sich die simulierten Szenarien in Teilen auch: Im Rahmen dieser Arbeit wurden beispielsweise bei Halsbestrahlung je zwei Szenarien simuliert – je ein Szenario mit HWS-Schonung und ein Szenario, bei dem die HWS in das Bestrahlungsfeld eingeschlossen wurde. Außerdem wurden hier lediglich supradiaphragmale Bestrahlungsszenarien simuliert, da supradiaphragmaler Befall, sowohl in unserer Kohorte als auch im Allgemeinen, deutlich häufiger zu beobachten ist als infradiaphragmaler Befall (Niemeyer & Eggert, 2018). Auf die Simulation von Bestrahlungsszenarien, die die Milz beinhalten, wurde hier aus diesem Grund verzichtet. Durch die hier simulierten Szenarien wurden die laut DAL-HD-90-Studie häufigsten Befallsmuster durch eine Hodgkin-Lymphom-Erkrankung adäquat abgedeckt.

In erster Linie hebt sich diese Arbeit dadurch deutlich von der Arbeit von Maraldo et al. ab, dass die Therapierekonstruktion, -simulation und Organdosisabschätzung hier speziell für pädiatrische Hodgkin-Lymphom-Patienten erfolgt ist. Die 46 Modellpatienten, die von Maraldo et al. herangezogen wurden, hatten ein medianes Alter von 34 Jahren (min-max: 15-76 Jahre) (Maraldo et al., 2015).

### 5.3.3 Feldgrenzen und simulierte Bestrahlungstechnik

Im Gegensatz zu der in dieser Arbeit angewandten Herangehensweise der Simulation an anthropomorphen pädiatrischen Hybrid-Voxel-Phantomen, welche 2010 von Lee et al. vorgestellt wurden und auf durchschnittlichen metrischen Daten von Kindern der jeweiligen Altersgruppe basieren, erfolgte die Therapierekonstruktion durch Maraldo et al. direkt an CT-Schnitten der 46 Modellpatienten (Choonsik Lee et al., 2010; Maraldo et al., 2015). Bei der simulierten Bestrahlungstechnik handelte es sich, sowohl in dieser als auch in der dänischen

Arbeit, um eine 6MV-Photonenbestrahlung opponierender a.p./p.a. Stehfelder mittels Linearbeschleuniger, mit einem FHA von 100 cm.

Eine Schwierigkeit der retrospektiven Therapiesimulation von vor mehreren Jahrzehnten stattgefundenen Bestrahlungen besteht grundsätzlich in der Diskrepanz zwischen der damals üblichen 2-D-Technik und der zur adäquaten Rekonstruktion der Risikoorgandosis notwendigen aktuellen 3-D-Technik (Maraldo et al., 2015). Um diese Diskrepanz zu überbrücken und die 2-D-Planung – wie sie auch zu Zeiten der DAL-HD-90-Studie üblich war – nachzuempfinden, erfolgte das Einzeichnen der Feldgrenzen der simulierten Bestrahlungsfelder an 2-D-Projektionen der 3-D-Datensätze der verwendeten Hybrid-Voxel-Phantome. Das Einzeichnen der Feldgrenzen erfolgte hier strikt nach Vorgaben der DAL-HD-90-Studie. Auch Maraldo et al. hatten sich dieses Vorgehen zunutze gemacht und sich beim Einzeichnen der Feldgrenzen an aus den 3-D-CT-Datensätzen digital rekonstruierten 2-D-Röntgenbildern strikt an Vorgaben der EORTC-H9-Studie der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) gehalten (Maraldo et al., 2015; Noordijk et al., 2005). Ebenso hatten auch Russel et al. die Feldgrenzen an aus CT-Datensätzen digital rekonstruierten Röntgenbildern eingezeichnet (Russell et al., 2017). Die Dosisrekonstruktion wiederum ist im Anschluss dreidimensional erfolgt, was insbesondere zur Risikoermittlung von Patienten hilfreich sein kann, für die keinerlei Schnittbildgebung vorliegt.

Zur Validierung der eingezeichneten Feldgrenzen wurden in dieser Arbeit Original-Simulationsfilme der Universitätsmedizin Mainz und die Expertise eines erfahrenen Radioonkologen herangezogen, anhand derer die Realitätstreue der Bestrahlungsplanung bestätigt werden konnte. Die Feldgrenzen der Standardfeld-Kombinationen sowie der Varianten der supradiaphragmalen Mantelfeldvarianten ergaben sich aus der Kombination der Feldgrenzen der Standardfelder. Die seitengetrenten Standardfelder wurden zunächst auf einer Seite geplant, dann für die andere Seite dupliziert und gespiegelt und nur im Detail angepasst. Grundsätzlich wurden die Feldgrenzen zunächst jeweils für das weibliche Phantom eingezeichnet und dann für das männliche Phantom dupliziert und ebenfalls nur im Detail bei geschlechtsspezifischen Differenzen angepasst. Daraus ergibt sich, dass sich die Feldgrenzen für die verschiedenen Phantome und Standardfeld-Kombinationen sehr kongruent darstellen und wenig Spielraum für Unsicherheiten aufgrund inkongruenter Planung lassen. Auch durch Maraldo et al. wurden nicht 17 individuelle Pläne je Modell-Patient erstellt, sondern die möglichen Feldkombinationen durch Überlagerung 7 verschiedener Pläne erreicht (Maraldo et al., 2015).

### 5.3.4 Verschriebene Dosis

Anders als durch Maraldo et al. wurden im Rahmen dieser Studie nicht sämtliche Szenarien mit einer verschriebenen Dosis von 30 à 2 Gy simuliert, sondern lediglich jeweils die beiden Mantelfeldvarianten, wie sie im Sinne der Extended-Field-Bestrahlung noch vor Etablierung der Involved-Field-Bestrahlung pädiatrischer Hodgkin-Lymphome üblich war. Zur Validierung dieses Vorgehens wurden ebenfalls Mainzer Patientenakten aus den 1980er Jahren herangezogen. Die übrigen Szenarien jedoch wurden in dieser Arbeit in Anlehnung an die Vorgaben der DAL-HD-90-Studie als Involved-Field-Bestrahlung mit einer verschriebenen Dosis von 25,2 à 1,8 Gy simuliert.

Wie bereits durch Maraldo et al. beschrieben, wurden durch andere Studien bereits vergangene Extended-Field-Bestrahlungen mit heutigen Bestrahlungen verglichen (Maraldo et al., 2015). Die Arbeit von Maraldo et al. hatte sich von den vorherigen Studien dadurch hervorgehoben, dass auch vergangene Involved-Field-Bestrahlungen mit 30 Gy simuliert wurden. Die hier durchgeführte Differenzierung jedoch erlaubt bei zukünftigen Risikokalkulationen neben einer Aussage über eine mögliche Risikoreduktion in Folge reduzierter Feldgröße (Extended-Field vs. Involved-Field), außerdem eine Aussage über eine mögliche Risikoreduktion in Folge reduzierter Bestrahlungsdosis. Durch Letzteres hebt sich diese Arbeit wiederum von der Arbeit von Maraldo et al. ab.

### 5.3.5 Risikoorgane

In dieser Arbeit wurden als Risikoorgane die in den ausgewählten Hybrid-Voxel-Phantomen bereits im DICOM-Format hinterlegten Organkonturen weitestgehend übernommen (Choonik Lee et al., 2015; Choonsik Lee et al., 2010). Zusätzlich zu den durch Lee et al. vorgegebenen Strukturen wurden folgende Strukturen ergänzt: Um bessere Aussagen bezüglich der Brustdosis machen zu können, wurden zusätzlich die Brüste seitengesondert und jeweils als gesamtes Organ betrachtet und nicht nur nach Fett- und Drüsengewebe gesondert. Außerdem erfolgte eine Überarbeitung der hinterlegten Organkonturen der linken Lunge und des Rückenmarks, um jeweils das gesamte Organ adäquat einzuschließen.

Im Anschluss wurden bei der Therapiesimulation je Szenario und Phantom die Organdosen für sämtliche in den Phantomen hinterlegten und neu erstellten Organstrukturen (N=49) erhoben. Weiter ausgewertet wurden im Rahmen dieser Arbeit jedoch lediglich die Organdosen der hier relevanten Risikoorgane Haut, Schilddrüse und Brust seitengesondert rechts und links, da eine Auswertung der Organdosen sämtlicher Risikoorgane den Rahmen dieser Arbeit bei weitem überstiegen hätte. Die Daten wurden jedoch erhoben und können im weiteren Verlauf als Grundlage weiterer Arbeiten dienen.

Durch Maraldo et al. wurden Organdosen für 29 verschiedene Risikoorgane im Kopf-Hals-Bereich, Thorax und Abdomen ermittelt, darunter auch für die Schilddrüse und die weibliche Brust seitengetreunt rechts und links. Bezogen auf die betrachteten Risikoorgane hebt sich diese Arbeit von der dänischen Arbeit unter anderem dadurch ab, dass auch für die Haut und für die männliche Brust Risikoorgandosen ermittelt und ausgewertet wurden. Die Strahlensensibilität der Haut, das gehäufte Auftreten von Haut-Folgeneoplasien nach Hodgkin-Lymphomen und die Beobachtung, dass die Mehrheit der Haut-Folgeneoplasien innerhalb vorheriger Bestrahlungsfelder auftritt, bestätigen, dass es von Relevanz ist, auch die Haut als Risikoorgan zu berücksichtigen (Daniëls et al., 2013; Sugiyama et al., 2014). Ebenso ist es sinnvoll, auch die männliche Brust als Risikoorgan zu betrachten. Im Vergleich zu strahlenassoziiertem Brustkrebs bei Frauen, gibt es bis dato relativ wenige Studien zu strahlenassoziiertem Brustkrebs bei Männern (Little & McElvenny, 2017). Eine Studie zur Brustkrebsinzidenz und -mortalität unter männlichen Überlebenden der Atombombenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki aus dem Jahr 2017 konnte jedoch ein signifikant erhöhtes strahlenassoziiertes relatives Risiko für Brustkrebs nachweisen: Im Vergleich zu weiblichen Überlebenden war das relative Risiko für Brustkrebsinzidenz bei Männern 15-fach höher, wenn auch das absolute Risiko bei Frauen 20-fach höher war (Little & McElvenny, 2017). Demnach stützt die Studienlage die Ansicht, dass die männliche Brust als strahlensensibles Risikoorgan in Zukunft ebenso wie die weibliche Brust berücksichtigt und näher untersucht werden sollte. Die Ergebnisse der retrospektiven Dosimetrie im Rahmen dieser Arbeit können als Grundlage zukünftiger Untersuchungen dienen und dazu beitragen, auch für männliche pädiatrische Hodgkin-Lymphom-Patienten Aussagen zur Organdosis der Brust treffen zu können.

### 5.3.6 Limitation durch Variabilität der Patienten und der Therapie

Ein bei der Risikobewertung relevanter Faktor, welcher allerdings aus der standardisierten Simulation an Phantomen nicht direkt hervorgeht, jedoch durch Maraldo et al. hervorgehoben wird, ist die ausgeprägte Variabilität zwischen den Patienten (englisch: inter-patient variability) bezüglich der Risikoorgandosis, die sich insbesondere bei kleineren Bestrahlungsfeldern bemerkbar macht, in denen die Risikoorgane nicht vollständig eingeschlossen sind, sondern bei denen sie an der Feldgrenze liegen (Maraldo et al., 2015).

Neben der anzunehmenden ausgeprägten Variabilität zwischen den Patienten, bedingt durch die Lagebeziehung von Risikoorganen und Feldgrenzen, sind die folgenden Faktoren durch die Simulation ebenfalls nicht berücksichtigt: möglicherweise individuell angefertigte Blöcke, Keile oder ein Abweichen von der simulierten 6MV-Linearbeschleunigerbestrahlung, beispielsweise im Sinne einer Cobalt-60-Bestrahlung. Letztere hat, wie aus der Sichtung Mainzer Patientenakten hervorgegangen ist, teilweise auch bei Patienten Anwendung

gefunden, die laut Registerdaten im Rahmen der DAL-HD-90-TOS therapiert wurden. Laut Vorgaben der TOS sollte darüber hinaus bei Annahme des Referenzpunktes im Zentralstrahl in Körpermitte das Ziel einer Dosisabweichung von maximal  $\pm 10\%$  im Zielvolumen erreicht werden, was jedoch nicht immer möglich war, wenn gewährleistet sein sollte, dass das Zielvolumen annähernd vollständig mit der verschriebenen Dosis bestrahlt wird. Teilweise waren dabei Dosismaxima von  $> 120\%$  im Zielvolumen unumgänglich. Es war im Rahmen dieser Arbeit anhand der vorliegenden Daten und Patientenakten nicht rekonstruierbar, wie in der Vergangenheit, bevor die Möglichkeit digitaler 3-D-Dosisrekonstruktionen bestanden hat, mit diesen Abweichungen umgegangen wurde.

### 5.3.7 Alternative Methode der retrospektiven Dosimetrie

Neben der hier zum Einsatz gekommenen phantombasierten retrospektiven Dosimetrie gibt es weitere Möglichkeiten, um rückblickend abzuschätzen, wieviel Dosis bestimmte Risikoorgane im Rahmen der Strahlentherapie exponiert waren. Es ist davon auszugehen, dass in Zukunft der Biodosimetrie als alternativen Herangehensweise der retrospektiven Risikoorgandosisermittlung eine immer größere Bedeutung zukommen wird (Simon, Bouville, & Kleinerman, 2010). Zu Biodosimetrie-Methoden zählen beispielsweise die Untersuchung von Lymphozyten auf Chromosomenaberrationen mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung oder die Untersuchung der Elektronenspinresonanz von Zahnschmelz (Simon et al., 2010). Im Gegensatz zur phantombasierten retrospektiven Dosimetrie ist die Biodosimetrie jedoch deutlich invasiver, kostenintensiver und in der Praxis, unter anderem bedingt durch die notwendige Probengewinnung und -untersuchung, schwieriger umzusetzen.

### 5.3.8 Statistische Analyse – Reduktion von Confounding und Bias mittels DAG

In Vorbereitung auf die ursprünglich geplante statistische Auswertung der Dosimetrie- und Kohortendaten mit Risikomodell erfolgte die Erstellung eines DAG, zur Veranschaulichung der Einflussfaktoren auf die Exposition (therapeutische Strahlenexposition der Risikoorgane) und das Outcome (Folgeneoplasien der Schilddrüse, Haut und Brust) (vgl. Kapitel 4.3). Ziel war es, Kovariablen zu identifizieren, welche im Risikomodell berücksichtigt werden sollten. Eine mögliche Vorgehensweise zur weiteren Eingrenzung der konfundierenden Faktoren ist der in Kapitel 3.6.1 angeführte, aus sechs aufeinanderfolgenden Schritten bestehende, Prozess nach Shrier und Platt (Shrier & Platt, 2008). Im Rahmen dieser Arbeit wurde jedoch auf eine weitere Ausführung dieser Schritte verzichtet, da eine statistische Risikoauswertung für die Patienten der Kohorte grundsätzlich nicht möglich war und auch einige der im DAG aufgenommenen individuellen Risikofaktoren für die Patienten der Kohorte nicht erhoben wurden.

	<b>diese Arbeit</b>	<b>Maraldo et al., 2015</b>
<b>Altersgruppe</b>	pädiatrische Patienten, 10- , 15-Jahre-Phantome	Adoleszente, Erwachsene med. Alter 34 Jahre (min-max: 15-76 Jahre)
<b>Planung</b>	2-D an 3-D CT-Datensätzen von 4 pädiatrischen Hybrid- Voxel-Phantomen	2-D an 3-D CT-Datensätzen von 46 Modell-Patienten
<b>Feldgrenzen</b>	nach DAL-HD-90-Protokoll	nach EORTC H9-Protokoll
<b>Standardfelder</b>	7 Standardfelder: Hals rechts ± HWS Hals links ± HWS Axilla rechts Axilla links Mediastinum	5 Standardfelder: Hals rechts Hals links Axilla rechts Axilla links Mediastinum
<b>Bestrahlungsszenarien</b>	17 Szenarien: Standardfelder und deren Kombinationen  Halsbestrahlungen je mit und ohne HWS-Schonung  Kombination m. Axilla nur bei Mantelfeld	17 Szenarien: Standardfelder und deren Kombinationen  Halsbestrahlungen stets mit HWS-Schonung  auch Hals + Axilla
<b>Bestrahlungstechnik</b>	nur supradiaphragmale Szenarien Linearbeschleuniger, 6 MV a.p./p.a. Felder FHA 100 cm	ein Szenario mit Milzbestrahlung Linearbeschleuniger, 6 MV a.p./p.a. Felder FHA 100 cm
<b>Dosis und Fraktionierung</b>	Mantelfeld: 30 à 2 Gy Involved Field: 25,2 à 1,8 Gy	alle Szenarien: 30 à 2 Gy
<b>Risikoorgane, für die mittlere Organdosis ermittelt wurde</b>	ermittelt: 49 ausgewertet: 4 (Schilddrüse, Haut, Brust re./li.)	ermittelt: 29 ausgewertet: 29 (exkl. Haut, männl. Brust)
<b>Einheit Organdosis</b>	Gray [Gy], absolute Dosis	Prozent [%], relative Dosis, Anteil an verschriebener Dosis

Tabelle 31: Gegenüberstellung der Methoden der retrospektiven Dosimetrie im Vergleich mit Maraldo et al., 2015

## 5.4 Diskussion der Ergebnisse der retrospektiven Dosimetrie

Im Folgenden werden einige Auffälligkeiten der Ergebnisse der retrospektiven Dosimetrie, getrennt nach den jeweiligen Risikoorganen, diskutiert. Grundsätzlich fällt bei Betrachtung der im Rahmen der Simulation ermittelten mittleren Organdosen von Schilddrüse, Haut und Brust auf, dass sie umso höher waren, je häufiger die Folgeneoplasien des jeweiligen Organs in der Kohorte zu beobachten waren. Eine Ermittlung der Dosis-Wirkungs-Beziehung war im Rahmen dieser Arbeit jedoch aus bereits genannten Gründen nicht möglich. Eine Gegenüberstellung der ermittelten absoluten und relativen Risikoorgandosen im Vergleich mit der Literatur (Maraldo et al., 2015) ist Tabelle 32 zu entnehmen: Abgebildet sind die mittleren Organdosen aller Phantome bzw. Modellpatienten als absolute Dosis in Gray und als relative Dosis in Prozent als Anteil an der verschriebenen Dosis, jeweils für die Szenarien mit der höchsten und niedrigsten mittleren Organdosis für die Risikoorgane Schilddrüse, Haut, rechte Brust und linke Brust.

### 5.4.1 Risikoorgan Schilddrüse

Das Szenario mit der niedrigsten mittleren Schilddrüsendosis war bei sämtlichen Phantomen mit Abstand die reine einseitige Axillabestrahlung rechts, das Szenario mit der höchsten Schilddrüsendosis mit Abstand die Mantelfeldbestrahlung ohne Schonung der HWS. Diese Beobachtung ist plausibel zu erklären: Je weiter im bzw. je näher am Bestrahlungsfeld das Risikoorgan liegt, desto höher ist die zu erwartende Organdosis. Bei zunehmender Größe des Bestrahlungsfeldes ist es umso wahrscheinlicher, dass das Risikoorgan stärker strahlenexponiert ist. Darüber hinaus wurden im Rahmen dieser Arbeit die Mantelfeldvarianten im Gegensatz zu den anderen Szenarien mit 30 Gy statt mit 25,2 Gy verschriebener Dosis simuliert, weshalb die absoluten Dosiswerte bei Mantelfeldbestrahlung erwartungsgemäß höher sind. Ebenso bestätigt sich die hier gemachte Beobachtung im Vergleich mit der Literatur: Auch bei Maraldo et al. war das Szenario mit der niedrigsten mittleren Schilddrüsendosis eine einseitige Axillabestrahlung, während die höchste mittlere Schilddrüsendosis u.a. ebenfalls bei den Mantelfeldvarianten zu beobachten war (Maraldo et al., 2015). Die konkreten Dosiswerte die im Rahmen dieser Arbeit und durch Maraldo et al. ermittelt wurden, sind in Tabelle 32 gegenübergestellt.

Für die Tatsache, dass die durch Maraldo et al. ermittelte mittlere Schilddrüsendosis bei Mantelfeldbestrahlung deutlich niedriger war als in dieser Arbeit ist eine mögliche Erklärung – wie Maraldo et al. selbst in ihrer Arbeit beschreiben – dass ihre ermittelten Organdosen der Risikoorgane im Halsbereich bei Mantelfeldsimulation tendenziell unterschätzt waren, da das Mantelfeld aus 5 Standardfeldern zusammengesetzt wurde, welche das zervikale Rückenmark und damit den mittleren Halsbereich grundsätzlich nicht eingeschlossen hatten. Der Arbeit von

Maraldo et al. ist außerdem ein Scatterplot zu entnehmen, welcher zeigt, dass bei regulärer individueller Planung eines Mantelfeldes ohne HWS-Schonung die mittlere Schilddrüsendosis in den meisten Fällen ebenfalls zwischen 100 und 120% der verschriebenen Dosis liegt und damit unsere Beobachtungen stützt (Maraldo et al., 2015).

Beim Vergleich der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten beiden Altersgruppen lassen sich folgende Beobachtungen machen: Bei den meisten Bestrahlungsszenarien lag die mittlere Schilddrüsendosis sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Phantomen bei Simulation am 15-Jahre-Phantom höher als bei Simulation am 10-Jahre-Phantom. Diese Beobachtung kann zu der Annahme führen, dass die Schilddrüse bei zum Zeitpunkt der Bestrahlung älteren Kindern tendenziell höherer Dosis ausgesetzt ist als bei jüngeren Kindern. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist die deutliche Steigerung der jährlichen Volumenzunahme der Schilddrüse mit Beginn der Pubertät im Alter zwischen 10 und 15 Jahren: Während das mittlere Schilddrüsenvolumen im Alter zwischen 9-10 Jahren noch bei 2,8 ml liegt, beträgt es im Alter von 14-15 Jahren bereits bei 4,6 ml (Liesenkötter, Kiebler, Stach, Willgerodt, & Grüters, 1997).

### 5.4.2 Risikoorgan Haut

Da die Haut in der Arbeit von Maraldo et al. nicht als Risikoorgan untersucht wurde, erfolgt im Folgenden kein Vergleich mit konkreten Dosiswerten aus der Literatur. Warum es jedoch durchaus sinnvoll ist, auch die Haut als Risikoorgan bei Hodgkin-Lymphom-Bestrahlung zu berücksichtigen, wurde bereits an anderer Stelle diskutiert (vgl. Kapitel 5.3). Um die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Hautdosis und Haut-Folgeneoplasierisiko zu ermitteln, kann es sinnvoller sein, nicht die mittlere Dosis der gesamten Hautoberfläche zu betrachten, sondern lediglich der Region, in der die Haut-Folgeneoplasie aufgetreten ist. Da aus den hier vorliegenden Daten jedoch keine verlässliche Eingrenzung der Lokalisation weder der Hodgkin-Lymphom-Bestrahlung noch der Haut-Folgeneoplasien möglich war, wurde im Rahmen dieser Arbeit jeweils die mittlere Dosis der gesamten Hautoberfläche herangezogen.

Die niedrigste mittlere Hautdosis war bei sämtlichen Phantomen bei einseitiger reiner Halsbestrahlung ohne HWS zu beobachten (Durchschnitt aller Phantome 0,79 Gy, bzw. 3,13% der verschriebenen Dosis von 25,2 Gy), die höchste hingegen, aufgrund der ausgedehnten Feldgröße und der höheren Bestrahlungsdosis, erwartungsgemäß bei Mantelfeldbestrahlung (Durchschnitt aller Phantome 6,29 Gy, bzw. 20,97% der verschriebenen Dosis von 30 Gy).

Die größte Auffälligkeit in den Ergebnissen der Dosimetrie bezüglich des Risikoorgans Haut liegt darin, dass die mittlere Hautdosis bei fast allen Bestrahlungsszenarien je am jüngeren Phantom höher lag als am älteren Phantom (bei 100% der Szenarien an weiblichen

Phantomen  $D_{\text{MEAN}_f10} > D_{\text{MEAN}_f15}$ ; bei 82,36% der Bestrahlungsszenarien an männlichen Phantomen  $D_{\text{MEAN}_m10} > D_{\text{MEAN}_m15}$ ). Besonders große Dosisunterschiede zwischen den Altersgruppen zeigten sich bei sämtlichen Phantomen bei Simulation der beiden Mantelfeld-Varianten. Auch für diese Beobachtung gibt es eine plausible Erklärung: Im Vergleich zu Erwachsenen und größeren Kindern haben kleinere Kinder grundsätzlich relativ zum Körpergewicht eine größere Körperoberfläche (Pschyrembel Redaktion, 2016), folglich wird bei kleineren Kindern, bzw. in diesem Fall Phantomen, anteilmäßig mehr Körperoberfläche und folglich mehr Haut strahlenexponiert. Je größer das Bestrahlungsfeld ist, desto stärker zeigt sich diese Differenz.

### 5.4.3 Risikoorgan Brust

Sowohl in dieser Arbeit als auch in der Arbeit von Maraldo et al. war das Bestrahlungsszenario mit der niedrigsten Risikoorganosis der Brust die Bestrahlung der jeweils kontralateralen Halsseite mit Schonung der HWS, während in beiden Arbeiten die höchste mittlere Brustdosis erwartungsgemäß bei Simulation der Mantelfeldvarianten zu beobachten war (Maraldo et al., 2015). Die genauen relativen und absoluten Dosiswerte der beiden Arbeiten sind in Tabelle 32 gegenübergestellt. Im Gegensatz zu dieser Arbeit wurde durch Maraldo et al. die männliche Brust nicht als Risikoorgan untersucht. Warum es jedoch sinnvoll ist, auch die männliche Brust als Risikoorgan zu betrachten, wurde bereits an anderer Stelle diskutiert (vgl. Kapitel 5.3).

Auffallend bei Betrachtung der mittleren Brustdosis bei Simulation an den männlichen Phantomen war, dass bei sämtlichen simulierten Bestrahlungsszenarien je für die rechte und die linke Brust die Dosis beim m10-Phantom höher war als beim m15-Phantom. In erster Linie ist dies dadurch plausibel zu erklären, dass beim kleineren Phantom durch die geringere Größe grundsätzlich eine engere Lagebeziehung zwischen Brust und Bestrahlungsfeld besteht. Bei Simulation an den weiblichen Phantomen zeigte sich diese Tendenz auch, jedoch weniger stark ausgeprägt: Insbesondere bei den beiden Mantelfeldvarianten und den Szenarien Axilla rechts und Axilla links zeigte sich eine höhere mittlere Organosis der jeweiligen Brust bei Simulation am 15-Jahre-Phantom ( $D_{\text{MEAN}_f15} > D_{\text{MEAN}_f10}$ ). Dadurch zeigten sich besonders bei Simulation der Mantelfeldvarianten am 15-Jahre-Phantom große Dosisunterschiede zwischen der männlichen und der weiblichen Brust. Erklärbar ist dies durch die Tatsache, dass beim f15-Phantom das Risikoorgan Brust, im Vergleich zum m15-Phantom, ein größeres Volumen umfasst und weiter lateral lokalisiert ist und damit in engerer Lagebeziehung zu den Axilla- und Mantelfeldern steht. Dieser Unterschied in Volumen und Lage ist bei den 10-Jahre-Phantomen noch nicht ausgeprägt, da die weibliche Thelarche um das Alter von 10 Jahren gerade erst beginnt (Herman-Giddens et al., 1997). Bei sämtlichen simulierten Szenarien ohne Axilla-Bestrahlung, beispielsweise reiner Mediastinalbestrahlung

oder einer Kombination von Hals- und Mediastinalbestrahlung, galt deshalb  $D_{\text{MEAN}_f10} > D_{\text{MEAN}_f15}$ , unter anderem durch die engere Lagebeziehung zwischen Mediastinum und der Brust am f10-Phantom und die Lateralisation der Brust am f15-Phantom.

Welche Vorgehensweise zur retrospektiven individuellen Brustdosisermittlung möglich gewesen wäre, wenn ausführlichere Patientendaten zugänglich gewesen wären, zeigt exemplarisch eine Studie an 174 Patientinnen aus den Niederlanden und 170 Patientinnen aus Großbritannien von Russel et al. aus dem Jahr 2017. Alle eingeschlossenen Patientinnen hatten eine Folgeneoplasie der Brust nach Hodgkin-Lymphom-Bestrahlung entwickelt (Russell et al., 2017). Ähnlich wie im Rahmen dieser Arbeit, wurde die Hodgkin-Lymphom-Bestrahlung an einem CT-basierten anthropomorphen Phantom simuliert, jedoch für erwachsene und nicht pädiatrische Patientinnen. Anders als im Rahmen dieser Arbeit, konnte jedoch durch Russel et al. für jede Patientin individuell die Dosis am genauen Ort der Brust-Folgeneoplasie ermittelt werden, da sowohl genaue Daten zur Lokalisation und Therapie der Erstneoplasie bekannt waren als auch die genaue Lokalisation der Brust-Folgeneoplasie. Die mediane Dosis im Zentrum der Brust-Folgeneoplasie lag dabei bei 29,75 Gy bzw. 75% der verschriebenen Dosis (Russell et al., 2017). Da es sich dabei jedoch nicht um die mittlere Dosis im gesamten Risikoorgan Brust handelt, macht es an dieser Stelle wenig Sinn, diese mit den im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Dosiswerten zu vergleichen. Was Russel et al. in ihrer Arbeit eindrücklich zeigen, ist die Verlässlichkeit und Validität der phantom-basierten Methode im Vergleich zu anderen etablierteren Methoden (Russell et al., 2017).

	<b>diese Arbeit</b>	<b>Maraldo et al., 2015</b>
<b>Schilddrüse</b>		
<b>niedrigste mittlere Dosis:</b>	1,68 Gy	2,19 Gy
<b>Axilla einseitig</b>	6,65%	7,3%
<b>höchste mittlere Dosis:</b>	35,05 Gy	12,63 Gy
<b>Mantelfeldvariante</b>	116,82%	42,1%
<b>Haut</b>		
<b>niedrigste mittlere Dosis:</b>	0,79 Gy	nicht erhoben
<b>Hals einseitig</b>	3,13%	
<b>höchste mittlere Dosis:</b>	6,29 Gy	nicht erhoben
<b>Mantelfeldvariante</b>	20,97%	
<b>rechte Brust</b>		
<b>niedrigste mittlere Dosis:</b>	0,04 Gy	1,35 Gy
<b>Hals links</b>	0,14%	4,5%
<b>höchste mittlere Dosis:</b>	5,31 Gy	13,17 Gy
<b>Mantelfeldvariante</b>	17,7%	43,9%
<b>linke Brust</b>		
<b>niedrigste mittlere Dosis:</b>	0,04 Gy	1,35 Gy
<b>Hals rechts</b>	0,15%	4,5%
<b>höchste mittlere Dosis:</b>	5,2 Gy	16,95 Gy
<b>Mantelfeldvariante</b>	17,3%	56,5%

*Tabelle 32: Gegenüberstellung der Ergebnisse der retrospektiven Dosimetrie im Vergleich mit Maraldo et al., 2015 (Mittlere Organdosen aller Phantome bzw. Modellpatienten absolut in Gray und relativ als Anteil an verschriebener Dosis in Prozent für die Szenarien mit der je höchsten und niedrigsten mittleren Organdosis für die Risikoorgane Schilddrüse, Haut, rechte Brust und linke Brust.)*

## 5.5 Fazit in Bezug auf die ursprüngliche Fragestellung

### 5.5.1 Einfluss der Strahlentherapie auf das Folgeneoplasierisiko und Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Risikoorgandosis und Folgeneoplasierisiko

Im Folgenden werden die ursprünglichen Fragestellungen noch einmal aufgegriffen und es wird darauf eingegangen, inwiefern das ursprüngliche Ziel dieser Arbeit erreicht wurde.

Mit Hilfe der hier durchgeführten Untersuchung sollte in erster Linie die Frage beantwortet werden, welchen Einfluss die Strahlentherapie pädiatrischer Hodgkin-Lymphom-Patienten, welche im Alter von unter 15 Jahren in Deutschland zwischen 1980 und 2014 erkrankt waren, auf das Auftreten von Folgeneoplasien der Schilddrüse, der Haut und der weiblichen Brust hatte. In einem weiteren Schritt sollte die Frage beantwortet werden, inwiefern eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der phantombasiert geschätzten Risikoorgandosis der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust und dem Risiko für das Auftreten einer Folgeneoplasie des jeweiligen Organs zu beobachten war. Weder die erste noch die zweite Fragestellung konnte im Rahmen dieser Arbeit adäquat beantwortet werden, jedoch wurde die Grundlage geschaffen, dies in zukünftigen Untersuchungen durchzuführen.

Die ausführliche deskriptive Auswertung der Kohorte konnte die in der Literatur vorbeschriebenen Charakteristika von Hodgkin-Lymphom-Erkrankungen im Kindesalter und den anschließenden Folgeneoplasien bestätigen, beispielsweise in Hinblick auf typische Lokalisation und Histologie der Erstneoplasie, Alter bei Erstneoplasie, Latenz zwischen Erst- und Folgeneoplasie, typische Entitäten von Folgeneoplasien und Alter bei Folgeneoplasie. Außerdem konnten Lücken in der Dokumentation bzw. Aufbereitung der registerbasierten Therapiedaten aufgedeckt werden.

Die anschließende phantombasierte retrospektive Dosimetrie ergab Risikoorgandosen für die Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust, bei 17 verschiedenen Bestrahlungsszenarien, je simuliert an einem weiblichen und männlichen 10- und 15-Jahre-Phantom. Grundsätzlich waren tendenziell umso höhere Risikoorgandosen zu beobachten, je enger die Lagebeziehung zwischen Risikoorgan und Bestrahlungsfeld, je größer das Bestrahlungsfeld und je höher die verschriebene Dosis war. Die risikoorgan- und bestrahlungsszenario-spezifischen Auffälligkeiten wurden in Kapitel 5.4 ausführlich diskutiert. Eine Verknüpfung der Dosimetriedaten mit der hier untersuchten Kohorte war jedoch aufgrund bereits mehrfach erläuteter Umstände nicht möglich, weshalb es letztlich nicht möglich war, die für die Beantwortung der ursprünglichen Fragestellungen notwendigen Risiko- und Dosis-Wirkungs-Kalkulationen durchzuführen. Für die zufriedenstellende Beantwortung der Fragestellungen

bedarf es folglich weiterer Untersuchungen, die im Ausblick nähergehend beschrieben sind (vgl. Kapitel 5.7).

### 5.5.2 Einfluss von Alter bei Erstneoplasie und Thelarche auf das Brustkrebsrisiko

Der Einfluss des Alters bei Bestrahlung auf das Risiko einer Brust-Folgeneoplasie nach Hodgkin-Lymphom im Kindesalter ist ein in der Literatur vielfach diskutierter Faktor. Wenn auch grundsätzlich tendenziell gilt, dass die Strahlensensibilität des Gewebes umso höher ist, je jünger der Patient ist (Bhatia et al., 2003; Hodgson et al., 2017), wurde in vergangenen Studien häufig berichtet, dass bei Mädchen, die erst nach Einsetzen der Thelarche bestrahlt werden, das Brustkrebsrisiko in der Folge deutlich höher ist als bei Mädchen, die zum Bestrahlungszeitpunkt jünger sind (Barcellos-Hoff, 2013; Blettner & Scholz-Kreisel, 2018; Dörffel et al., 2010; Metayer et al., 2000; Schellong et al., 2014a). Andere Untersuchungen hingegen, etwa im Rahmen der Late Effects Study Group, fanden keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Alter bei Therapie und Brust-Folgeneoplasierisiko (Bhatia et al., 2003; Constine et al., 2008). Eine Fragestellung dieser Arbeit war deshalb: Welchen Einfluss hat das Alter bei Bestrahlung in der hier untersuchten Kohorte auf das Risiko für eine Mamma-Folgeneoplasie, insbesondere in Bezug auf das Einsetzen der Thelarche?

Im Rahmen dieser Arbeit war es jedoch aus zwei Gründen nicht möglich, diese Frage zu beantworten:

Zum einen war die jüngste Patientin der Brust-Fall-Kontroll-Kohorte bei Bestrahlung bereits 9,17 Jahre alt. Da für die Patientinnen der Kohorte der individuelle Zeitpunkt des Einsetzens der Thelarche nicht dokumentiert ist, war geplant, das in der Literatur berichtete übliche Alter von 9 Jahren als Cutoff-Wert heranzuziehen (Herman-Giddens et al., 1997). Folglich war es jedoch grundsätzlich anhand der hier untersuchten Kohorte gar nicht möglich, Mädchen mit Bestrahlung vor Einsetzen der Thelarche (Alter < 9 Jahre) mit Mädchen mit Bestrahlung nach Einsetzen der Thelarche (Alter > 9 Jahre) zu vergleichen. Umgekehrt kann jedoch auch argumentiert werden, dass dies für ein vermehrtes Brustkrebsrisiko bei Bestrahlung nach Eintritt der Thelarche spricht, da sämtliche Brust-Folgeneoplasien bei Patientinnen aufgetreten sind, die in einem Alter  $\geq 9,17$  Jahren bestrahlt wurden. In dieser Weise hatten bereits Schellong et al. und Metayer et al. argumentiert, in deren Kohorten ebenfalls keine der beobachteten Brust-Folgeneoplasien nach Therapie vor dem 9. bzw. 10. Geburtstag aufgetreten waren (Metayer et al., 2000; Schellong et al., 2014b).

Zum anderen musste im Verlauf auf die statistische Ermittlung des individuellen strahlenassoziierten Brustkrebsrisikos für die Patientinnen der Kohorte letztlich verzichtet werden, da aufgrund der unzureichenden Informationen bezüglich Therapie und Lokalisation

der Erstneoplasie keine Verknüpfung der Dosimetrieergebnisse mit den Patientinnen der Kohorte möglich war.

Dennoch haben die dosimetrischen Untersuchungen interessante Ergebnisse in Bezug auf die oben gestellte Fragestellung geliefert: Passend zu dem in der Literatur berichteten bei Bestrahlung im Laufe der Pubertät zunehmenden Risiko, zeigte sich insbesondere bei den Szenarien, die eine Axillabestrahlung beinhalteten (Axilla rechts/links, Mantelfeld) eine deutlich höhere Brustdosis am f15-Phantom als am f10-Phantom. Neben der oftmals als ursächlich beschriebenen erhöhten Strahlensensibilität aufgrund gesteigerter Proliferation und der Volumenzunahme des Risikoorgans Brust (Bhatia et al., 2003; Schellong et al., 2014b), war in der hier durchgeführten Simulation ein weiterer Faktor auffällig, der in den bereits aufgeführten Studien keine explizite Erwähnung gefunden hat: Dabei handelt es sich um die veränderte anatomische Lage der pubertären Brust im Vergleich zur kindlichen Brust. Nicht nur durch die reine Volumenzunahme ist eine vermehrte Strahlenexposition des Risikoorgans Brust erklärbar, sondern auch durch die zunehmende Lateralisation des Organs. Insbesondere bei der, bei Hodgkin-Lymphom-Bestrahlung üblichen, Lagerung in Rückenlage liegt das Risikoorgan Brust nach Einsetzen der Thelarche, wie sich bei Simulation am f15-Phantom im Vergleich zur Simulation am f10-Phantom zeigte, auch gravitationsbedingt deutlich nach lateral verlagert. Diese Beobachtung erklärt die, insbesondere bei Axilla- und Mantelfeld-Bestrahlung beobachteten, großen Organdosisdifferenzen zwischen dem f10- und f15-Phantom. Passend dazu beschrieben Moskowitz et al. ein doppelt so hohes Brustkrebsrisiko für pädiatrische Hodgkin-Lymphom-Patientinnen, die eine Mantelfeldbestrahlung inklusive Axillae erhalten hatten, als für Patientinnen, die lediglich eine Mediastinalbestrahlung vergleichbarer Dosis erhalten hatten (Hodgson et al., 2017; Moskowitz et al., 2014).

## 5.6 Stärken und Schwächen der Arbeit

### 5.6.1 Stärken

Eine Stärke der Arbeit liegt in der ausführlichen deskriptiven Auswertung der vorhandenen Daten der Kohorte. Es konnte im Vergleich mit der internationalen Literatur gezeigt werden, dass die Patienten der Kohorte als repräsentative Gruppe für pädiatrische Hodgkin-Lymphom-Patienten herangezogen werden können. Durch die ausführliche Auswertung der vorhandenen Daten konnten darüber hinaus einige Schwächen und Ungenauigkeiten in der Dokumentation der Therapiedaten aufgedeckt werden, was der weiteren Aufarbeitung der Daten und einer ausführlicheren Dokumentation in der Zukunft dienen kann.

Eine weitere Stärke der Arbeit liegt im Umfang der Ergebnisse der retrospektiven Dosimetrie für pädiatrische Hodgkin-Lymphom-Patienten. Diese können als Grundlage für weitere

strahlenepidemiologische Studien und individuelle Risikoschätzungen dienen. In vorherig publizierten Studien wurden zwar bereits ähnliche Versuche durchgeführt, jedoch entweder in ähnlich großem Umfang hinsichtlich Anzahl der Bestrahlungsszenarien und Risikoorgane für erwachsene statt für pädiatrische Hodgkin-Lymphom-Patienten (Maraldo et al., 2015), oder in geringerem Umfang, mit Fokus auf wenigen Bestrahlungsszenarien und Risikoorganen für pädiatrische oder erwachsene Hodgkin-Lymphom-Patienten (z.B. ausschließlich Rekonstruktion der Brustdosis bei Brust-Folgeneoplasie) (Russell et al., 2017). Eine Stärke dieser Arbeit liegt folglich im großen Umfang der betrachteten Bestrahlungsszenarien (N=17) und Risikoorgane (N=49) für je zwei verschiedene Altersgruppen und Geschlechter, wodurch die Ergebnisse auf eine Vielzahl von Patienten anwendbar sind: Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit, die in Zukunft wie eine Art Katalog zur Abschätzung von Risikoorgandosen bei den häufigsten Bestrahlungsszenarien im Rahmen der pädiatrischen Hodgkin-Lymphom-Therapie vergangener Jahrzehnte dienen können, ist es möglich, annäherungsweise individuelle Risikoorgandosen abzuschätzen und in der Folge Risikoschätzungen durchzuführen, sofern Informationen bezüglich der Hodgkin-Lymphom-Lokalisation bekannt sind. Dies bietet die Möglichkeit, auch innerhalb großer epidemiologischer Kohorten Risikogruppen zu identifizieren, um diese Patienten und deren behandelnde Ärzte zu sensibilisieren, damit Folgeneoplasien im Rahmen umfassenderer Screening-Untersuchungen frühzeitig diagnostiziert und folglich frühzeitig therapiert werden können.

Neben den in dieser Arbeit ausführlich ausgewerteten Organdosen der Risikoorgane Schilddrüse, Haut und Brust wurden außerdem die Organdosen aller anderen in den Phantomen hinterlegten Organe erhoben. Die weitere Auswertung dieser Daten hätte den Rahmen dieser Arbeit überstiegen, jedoch liegen die Daten vor und können in Zukunft als Basis weiterer Untersuchungen dienen.

### 5.6.2 Schwächen

#### 5.6.2.1 *Unzugängliche Patientenakten und unzureichend differenzierte Daten*

Die Tatsache, dass dieser Arbeit lediglich die über das DKKR zur Verfügung gestellten Registerdaten zugrunde liegen, nicht aber die eigentlichen vollständigen Patientenakten zugänglich waren, stellt die größte Limitation dieser Arbeit dar. Die Daten bezüglich der tatsächlich stattgefundenen Therapie der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom lagen nur in unzureichendem Maße vor, die Informationen bezüglich der Therapie bei Rezidiv, Metastasierung und Auftreten einer Folgeneoplasie fehlten in diesem Datensatz gänzlich und konnten nicht realitätsgetreu rekonstruiert werden. Durch Letzteres war es grundsätzlich nicht möglich, eine potenzielle zusätzliche Strahlenbelastung durch Zweittherapie zu

berücksichtigen. Insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass eine Metastasierung oder ein Rezidiv der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom deutlich häufiger bei Patienten mit Folge-neoplasie im Verlauf zu beobachten war, als in der Gesamtkohorte (23,62% vs. 11,46%), ist die Kenntnis der Zweittherapiedaten, insbesondere der zusätzlichen Strahlenexposition der Risikoorgane, von großer Relevanz, um zuverlässig eine Aussage über eine mögliche Dosis-Wirkungs-Beziehung bezüglich des Folge-neoplasierisikos treffen zu können.

Darüber hinaus sind einige der im vorliegenden Datensatz erhobenen Variablen nur unzureichend differenziert, um valide Aussagen zuzulassen. Insbesondere wurde für die Kohorte lediglich erhoben, ob es ein zweites Ereignis der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom gegeben hat, jedoch wurde dabei nicht differenziert, ob es sich dabei um eine Metastasierung oder ein Rezidiv, oder gar beides, gehandelt hat. Auch sind die Angaben zur Lokalisation der Erstneoplasie und Folge-neoplasie unzureichend detailliert erhoben, Angaben zur Lokalisation der Metastasierung oder Rezidive fehlen gänzlich.

Die Unvollständigkeit bzw. Unzugänglichkeit der Daten bezüglich Therapie und Lokalisation sowohl der Erstneoplasie als auch von Metastasierung und Rezidiven, hat zur Folge, dass im Rahmen dieser Arbeit keine individuelle Therapierekonstruktion stattfinden konnte. Bezüglich der retrospektiven Dosimetrie ergibt sich daraus die Limitation, dass keine individuellen Dosisabschätzungen für die Patienten der Kohorte möglich waren, und dementsprechend auch keine individuellen Risikoberechnungen in Bezug auf den Zusammenhang zwischen Strahlenexposition und Folge-neoplasierisiko. Deshalb war es nicht möglich, die ursprüngliche Fragestellung, welchen Einfluss die Strahlentherapie der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom auf das Folge-neoplasierisiko in dieser Kohorte hatte, zufriedenstellend zu beantworten.

Auch konnten für die Patienten der Kohorte nicht im Individualfall Confounder identifiziert werden, da die dazu notwendigen sozioökonomischen und Lifestyle-Informationen – etwa bezüglich des Wohnortes oder Raucherstatus – oder Informationen bezüglich familiärer Prädisposition – etwa bezüglich BRCA-Mutation oder anderer Tumorsyndrome, etc. – für die Patienten der Kohorte ebenfalls nicht im vorliegenden Datensatz enthalten waren.

### *5.6.2.2 Nachbeobachtungszeit*

Eine weitere Limitation liegt in der begrenzten Nachbeobachtungszeit der 1030 Patienten der Folge-neoplasie-Fall-Kontroll-Kohorte. Da es sich um eine noch junge Kohorte handelt (geboren in den Jahren 1966-2002, Alter bei Ende Einschluss zum 31.12.2014: 12-48 Jahre), und ein Großteil der Patienten überlebt, ist zu erwarten, dass bei längerer Nachbeobachtungszeit die Inzidenz von Folge-neoplasien, insbesondere von soliden Tumoren, in der Gesamtkohorte weiter ansteigt (Bhatia et al., 2003), ebenso die Todesfälle (Moskowitz

et al., 2014). Damit einhergehend ist davon auszugehen, dass auch Parameter wie das mittlere Erkrankungsalter bei Folgeneoplasie und die mittlere Latenz auf lange Sicht unterschätzt sind. Deshalb ist eine weitere Nachbeobachtung der übergeordneten Hodgkin-Lymphom-Gesamtkohorte unabdinglich, um eine adäquate Aussage bezüglich des Folgeneoplasierisikos in einem Alter über 48 Jahre hinaus, sowie über das Lebenszeitrisko treffen zu können.

### 5.6.2.3 *Unsicherheiten bei der retrospektiven Dosimetrie*

Neben der Tatsache, dass für die Patienten der Kohorte aufgrund unzureichender Therapiedaten keine Zuordnung zu einem der Bestrahlungsszenarien möglich war, lagen ebenso keine metrischen Daten wie etwa die tatsächliche Größe und das Gewicht der Kinder bei Therapie vor, außerdem auch keine radiologische (Schnitt-)Bildgebung, weshalb auf die Simulation an anthropomorphen Hybridphantomen ausgewichen wurde.

Folglich liegt eine weitere Limitation der Arbeit in der theoretischen Natur der retrospektiven Dosimetrie: Die Übertragbarkeit der Dosimetrieergebnisse auf reale Patienten ist dadurch limitiert, dass die Simulation der 17 verschiedenen Standardbestrahlungsszenarien lediglich an je vier Standardphantomen (f10, m10, f15, m15) stattgefunden hat, welche zwar auf Durchschnittswerten für je 10- und 15-jährige Mädchen und Jungen basieren, jedoch nicht jeden Patienten der Kohorte individuell abbilden können.

Grundsätzlich besteht bei der retrospektiven Dosimetrie strikt nach Vorgaben der Therapieoptimierungsstudien eine gewisse Unsicherheit, inwiefern die Therapie damals tatsächlich protokollgetreu stattgefunden hat, wenn keine oder wie hier nur wenige Patientenakten zur Validierung vorliegen. So zeigten sich etwa bei Simulation mancher Bestrahlungsszenarien hohe Dosismaxima im Zielvolumen, wobei nicht zu rekonstruieren war, inwiefern diese simulierte Dosisverteilung der tatsächlichen Dosisverteilung entspricht, und ob die beobachteten Dosisspitzen damals nicht erkannt wurden, hingenommen wurden, oder ob in solchen Fällen von den Vorgaben der TOS-Protokolle abgewichen wurde, um eine homogenere Dosisverteilung zu ermöglichen. An dieser Stelle sind weitere Validierungsschritte und weitere Abgleichungen mit Patientenakten notwendig.

## 5.7 *Ausblick*

Die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Risikoorganodosismerte können in Zukunft, sowohl für Individualfälle als auch – wie es ursprünglich in dieser Arbeit geplant war – für große epidemiologische Kohorten, zur Risikoabschätzung und zur Ermittlung der Dosis-Wirkungs-Beziehung herangezogen werden. Neben den hier im Vordergrund stehenden Risikoorganen Schilddrüse, Haut, Brust rechts und Brust links, stehen auch Dosiswerte für die 45 anderen in den Phantomern hinterlegten Organe zur Verfügung, die in einem nächsten Schritt näher

betrachtet werden können. Voraussetzung dafür ist jedoch, dass zumindest die Bestrahlungslokalisation der zu untersuchenden Patienten entweder anamnestisch bekannt ist oder in Form der Therapiedokumentation vorliegt. Außerdem ist es denkbar, die im Rahmen dieser Arbeit erprobten Methoden anzuwenden, um die Simulation auf weitere Bestrahlungsszenarien und Altersgruppen auszudehnen.

Um die Dosimetrieergebnisse auf die hier untersuchte Kohorte anzuwenden, wird eine weitere Aufarbeitung und ausführlichere Dokumentation der Therapiedaten notwendig sein. Dies kann auch der weiteren Validierung der hier ermittelten Werte dienen. Darüber hinaus bedarf es einer zentralen Erhebung von weiteren patientenbezogenen Variablen, die für die Ermittlung des Folgeonkologierisikos ebenfalls eine Rolle spielen können, wie etwa Patientengröße und -gewicht bei Therapie, sozioökonomische und Lifestylefaktoren (z.B. Raucherstatus), sowie familiäre Disposition. Eine derartige erneute Aktenauswertung hätte den Rahmen dieser Arbeit bei weitem überstiegen und war zudem aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht möglich, da die Original-Patientenakten anderer Kliniken nicht zugänglich waren.

Hierzu ist ein Zusammenarbeiten auf nationaler oder internationaler Ebene vonnöten. Zwar wurden bereits das Internationale Referenzzentrum für Hodgkin-Lymphome am Universitätsklinikum Gießen, sowie Kooperationen verschiedener Einrichtungen (Register, Kliniken) etabliert, wie etwa hier im Rahmen der STATT-SCAR-Studie zwischen der Universitätsmedizin Mainz, dem DKKR und dem Krebsregister Rheinland-Pfalz. Jedoch könnte ein weiterer Ausbau der Kooperationen, ein noch engeres Zusammenarbeiten und eine verbesserte Zugänglichkeit anonymisierter Patientendaten in großem Maße dazu beitragen, noch mehr retrospektive epidemiologische Studien zu ermöglichen, die Ergebnisse von höchster klinischer Relevanz liefern können. Insbesondere eine weitere Verknüpfung der Daten von klinischen und epidemiologischen Registern, sowie vom Kinderkrebsregister und dem allgemeinen Krebsregister erscheint sinnvoll, um etwa eine bessere Verknüpfung von Erst- und Zweitneoplasiedaten zu gewährleisten.

Ein Ziel der Arbeit war es unter anderem, weitere besonders gefährdete Risikogruppen für die verschiedenen Folgeonkologien zu identifizieren, um diesen eine bestmögliche Langzeitnachsorge gewährleisten zu können. Wenn basierend auf retrospektiven Dosimetriedaten eine individuelle Risikokalkulation erfolgt, kann es möglich sein, die bisher etablierten Früherkennungsuntersuchungen, wie etwa das seit 2012 in Deutschland übliche multimodale intensiviertere Brustkrebsfrüherkennungsprogramm (Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie, 2022; Schellong et al., 2014b), für weitere Risikogruppen zugänglich zu machen oder um weitere Programme zu ergänzen.

In Anbetracht des auch mehrere Jahrzehnte nach Therapie noch erhöhten Folgeonkologierisikos nach Hodgkin-Lymphom-Therapie im Kindesalter, erscheint es außerdem lohnenswert, die Gesamtkohorte pädiatrischer Hodgkin-Lymphom-Patienten weiter nachzuverfolgen. Unter anderem kann dies sinnvoll sein, um hier tendenziell unterschätzte Parameter, wie etwa die Folgeonkologie-Häufigkeit, das Alter bei Folgeonkologie und die mögliche Latenz zwischen Erst- und Folgeonkologie, über einen längeren Zeitraum zu beobachten.

## 6 Zusammenfassung

Mit den Fortschritten der Therapie pädiatrischer Hodgkin-Lymphom-Erkrankungen und dem damit einhergehenden deutlich gesteigerten Langzeitüberleben hat in den vergangenen Jahrzehnten die Erfassung und Erforschung der dadurch vermehrt zu beobachtenden Spätfolgen zunehmend an Bedeutung gewonnen. Insbesondere das gehäufte Auftreten von Folgeerkrankungen hat einen großen Einfluss auf die Lebensqualität von Langzeitüberlebenden und stellt die Haupttodesursache dar. Ziel dieser Arbeit war es, durch Rekonstruktion und Simulation verschiedener – in der Vergangenheit üblicher – Bestrahlungsszenarien für pädiatrische Hodgkin-Lymphom-Patienten, anhand retrospektiv phantombasiert ermittelter Risikoorgan Dosen, Aussagen über den Einfluss der Strahlentherapie auf das Folgeerkrankungsrisiko und die Dosis-Wirkungs-Beziehung treffen zu können.

Es erfolgte zunächst die deskriptive Auswertung einer, der STATT-SCAR-Studie entstammenden, Fall-Kontroll-Kohorte von 1030 pädiatrischen Hodgkin-Lymphom-Patienten, erkrankt in Deutschland zwischen 1980 und 2014, bestehend aus 127 Folgeerkrankungs-Fällen sowie nach Alter bei Erstkrankung, Geschlecht und folgeneoplasie-freier Überlebenszeit passenden Kontrollen. Die Ergebnisse der deskriptiven Auswertung waren in Einklang mit den in der Literatur berichteten Charakteristika von Hodgkin-Lymphomen im Kindesalter und anschließenden Folgeerkrankungen: Besonders häufig erfolgte die Erstdiagnose des Hodgkin-Lymphoms in der Altersgruppe der 10- bis 15-Jährigen, in einem mittleren Alter von 11,76 Jahren. Im jüngeren Alter waren Jungen häufiger betroffen, während der Adoleszenz war die Geschlechtsverteilung ausgeglichen. Am häufigsten waren Hodgkin-Lymphome vom nodulär-sklerosierenden Typ (n=444) und ein Befall der zervikalen Lymphknoten (n=112) zu beobachten. Die Metastasierungs- bzw. Rezidiv-Rate lag unter den Patienten, die im späteren Verlauf eine Folgeerkrankung entwickelt haben, mit 23,62% mehr als doppelt so hoch (Faktor 2,42), wie unter den Patienten ohne Folgeerkrankung (9,75%). Bei den 127 Folgeerkrankungen handelte es sich am häufigsten um Folgeerkrankungen der Schilddrüse, der Haut und der weiblichen Brust. Aufgetreten sind sie nach einer durchschnittlichen Latenz von 16,27 Jahren zur Erstneoplasie, wobei systemische Folgeerkrankungen gehäuft in den ersten 10 Jahren nach Erstneoplasie, solide Folgeerkrankungen hingegen gehäuft später zu beobachten waren. Das 15-Jahres-Überleben lag bei 98,74%, wobei im gesamten Beobachtungszeitraum 5,44% der Gesamtkohorte und 21,26% der Folgeerkrankungs-Fälle verstorben sind.

Da der größte Anteil der Patienten mit Folgeerkrankung-Fall der Therapieoptimierungsstudie DAL-HD-90 zuzuordnen war, erfolgte die anschließende Simulation von 17 verschiedenen typischen Bestrahlungsszenarien an je vier verschiedenen UF-Hybridphantomen (f10, m10,

f15, m15) nach Vorgaben dieser Studie. Ergebnis der retrospektiven Dosimetrie sind Organdosisschätzungen für 49 verschiedene Risikoorgane, von denen in dieser Arbeit die der Schilddrüse, der Haut und der Brust weiter ausgewertet wurden. Bezüglich der Dosimetrieergebnisse zeigten sich die folgenden Auffälligkeiten: Grundsätzlich war die ermittelte Risikoorgandosis umso höher, je näher am bzw. je weiter im Bestrahlungsfeld das Risikoorgan lag, je höher die verschriebene Dosis war und je größer das Bestrahlungsfeld war. Folglich war das Bestrahlungsszenario mit den höchsten Risikoorgandosen für Schilddrüse, Haut und Brust bei Simulation an sämtlichen Phantomen je eine Mantelfeld-Variante und das Szenario mit den niedrigsten Risikoorgandosen je die einseitige Bestrahlung von Hals oder Axilla (einzige Ausnahme: höchste Dosis der rechten Brust am f10-Phantom bei Szenario Hals links + Mediastinum). Im Durchschnitt aller Bestrahlungsszenarien war die Schilddrüse das Organ mit der höchsten mittleren Dosis (19,04 Gy), gefolgt von der Haut mit 2,66 Gy, und der rechten bzw. linken Brust mit 1,97 Gy bzw. 1,76 Gy, analog zur Reihenfolge der Häufigkeit der Folgeerkrankungen. Die Schilddrüsendosis lag bei Simulation der Mantelfeld-Varianten und bds. Halsbestrahlung gar über 100% der verschriebenen Dosis. Tendenziell war die Schilddrüse am 15-Jahre-Phantom mehr Dosis ausgesetzt als am 10-Jahre-Phantom, passend zu der Volumenzunahme des Organs während der Pubertät. Im Gegensatz dazu war die Hautdosis tendenziell bei Simulation am 10-Jahre-Phantom höher als am 15-Jahre-Phantom, erklärbar durch die relativ zum Körpergewicht gesehen größere Körperoberfläche und die damit anteilmäßig vermehrt strahlenexponierte Haut. Ähnlich dazu war auch die Brustdosis tendenziell am 10-Jahre-Phantom höher als am 15-Jahre-Phantom, erklärbar durch die nähere Lagebeziehung zu Hals und Mediastinum, jedoch war eine entscheidende Ausnahme zu beobachten: Bei allen Szenarien, die eine Axilla-Bestrahlung beinhalteten, war die Organdosis der weiblichen Brust am 15-Jahre-Phantom höher als am 10-Jahre-Phantom, erklärbar durch die Volumenzunahme und Lateralisation des Organs während der Pubertät.

Auf die statistische Auswertung mittels Risikomodell musste letztlich verzichtet werden, da eine Verknüpfung der Dosimetrieergebnisse mit den Patienten der Kohorte, aufgrund unzureichender Informationen bezüglich Therapie und Lokalisation der Erstneoplasie, nicht möglich war. Um die Ergebnisse auf die hier untersuchte Kohorte anzuwenden, ist eine weitere Aufarbeitung der Patientendaten notwendig. Die im Rahmen dieser Arbeit, erstmalig in so großem Umfang für pädiatrische Hodgkin-Lymphom-Patienten, ermittelten Risikoorgandosiswerte können jedoch in Zukunft, sowohl für Individualfälle als auch für größere epidemiologische Kohorten, zur Risikoabschätzung und Ermittlung der Dosis-Wirkungs-Beziehung herangezogen werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- Acharya, S., Sarafoglou, K., LaQuaglia, M., Lindsley, S., Gerald, W., Wollner, N., ... Sklar, C. (2003). Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer*, *97*(10), 2397–2403. <https://doi.org/10.1002/cncr.11362>
- Baker, K. S., DeFor, T. E., Burns, L. J., Ramsay, N. K. C., Neglia, J. P., & Robison, L. L. (2003). New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: Incidence and risk factors. *Journal of Clinical Oncology*, *21*(7), 1352–1358. <https://doi.org/10.1200/jco.2003.05.108>
- Balagamwala, E. H., Stockham, A., Macklis, R., & Singh, A. D. (2013). Introduction to radiotherapy and standard teletherapy techniques. *Ophthalmic Radiation Therapy: Techniques and Applications*, *52*, 1–14. <https://doi.org/10.1159/000351045>
- Barcellos-Hoff, M. H. (2013). New biological insights on the link between radiation exposure and breast cancer risk. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, *18*(1), 3–13. <https://doi.org/10.1007/s10911-013-9272-x>
- Baskar, R., Dai, J., Wenlong, N., Yeo, R., & Yeoh, K.-W. (2014). Biological response of cancer cells to radiation treatment. *Frontiers in Molecular Biosciences*, *1*(November), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2014.00024>
- Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R., & Yeoh, K. W. (2012). Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions. *International Journal of Medical Sciences*, *9*(3), 193–199. <https://doi.org/10.7150/ijms.3635>
- Becher, H., Lorenz, E., Royston, P., & Sauerbrei, W. (2012). Analysing covariates with spike at zero: a modified FP procedure and conceptual issues. *Biometrical Journal. Biometrische Zeitschrift*, *54*(5), 686–700. <https://doi.org/10.1002/bimj.201100263>
- Berrington De Gonzalez, A., Journy, N., Lee, C., Morton, L. M., Harbron, R. W., Stewart, D. R., ... Pearce, M. S. (2017). No association between radiation dose from pediatric CT scans and risk of subsequent Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, *26*(5), 804–806. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-1011>
- Best, T., Li, D., Skol, A. D., Kirchhoff, T., Jackson, S. A., Yasui, Y., ... Onel, K. (2011). Variants at 6q21 implicate PRDM1 in the etiology of therapy-induced second malignancies after Hodgkin's lymphoma. *Nature Medicine*, *17*(8), 941–943. <https://doi.org/10.1038/nm.2407>
- Bhatia, S., Robison, L. L., Oberlin, O., Greenberg, M., Bunin, G., Fossati-Bellani, F., &

- Meadows, A. T. (1996). Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *The New England Journal of Medicine*, 334(12), 745–751. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603213341201>
- Bhatia, S., Yasui, Y., Robison, L. L., Birch, J. M., Bogue, M. K., Diller, L., ... Meadows, A. T. (2003). High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: Report from the Late Effects Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 21(23), 4386–4394. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.11.059>
- Blettner, M., & Scholz-Kreisel, P. (2018). Sekundär malignome nach Strahlen- und Chemotherapie. *Der Onkologe*, 24(10), 772–779. <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0430-z>
- Bonifazi, M., Bravi, F., Gasparini, S., La Vecchia, C., Gabrielli, A., Wells, A. U., & Renzoni, E. A. (2015). Sarcoidosis and cancer risk. *Chest*, 147(3), 778–791. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1475>
- Bowers, D. C., McNeil, D. E., Liu, Y., Yasui, Y., Stovall, M., Gurney, J. G., ... Oeffinger, K. C. (2005). Stroke as a late treatment effect of Hodgkin's disease: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, 23(27), 6508–6515. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.15.107>
- Breslow, N. E., & Day, N. E. (1980). *Statistical methods in cancer research Volume 1 - The analysis of case control studies*. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Calaminus, G., Dörffel, W., Baust, K., Teske, C., Riepenhausen, M., Brämwig, J., ... Schellong, G. (2014). Quality of life in long-term survivors following treatment for Hodgkin's disease during childhood and adolescence in the German multicentre studies between 1978 and 2002. *Supportive Care in Cancer*, 22(6), 1519–1529. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-2114-y>
- Canellos, G. P., Rosenberg, S. A., Friedberg, J. W., Lister, T. A., & DeVita, V. T. (2014). Treatment of Hodgkin lymphoma: A 50-year perspective. *Journal of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.1194>
- Cartwright, R. A., & Watkins, G. (2004). Epidemiology of Hodgkin's disease: A review. *Hematological Oncology*, 22(1), 11–26. <https://doi.org/10.1002/hon.723>
- Choi, D. K., Helenowski, I., & Hijiya, N. (2014). Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: Perspectives and review of the literature. *International Journal of Cancer*, 135(8), 1764–1773. <https://doi.org/10.1002/ijc.28991>

- Colin, C., de Vathaire, F., Noël, A., Charlot, M., Devic, C., Foray, N., & Valette, P.-J. (2012). Updated relevance of mammographic screening modalities in women previously treated with chest irradiation for Hodgkin disease. *Radiology*, *265*(3), 669–676. <https://doi.org/10.1148/radiol.12120794>
- Constine, L. S., Tarbell, N., Hudson, M. M., Schwartz, C., Fisher, S. G., Muhs, A. G., ... Mendenhall, N. (2008). Subsequent malignancies in children treated for Hodgkin's disease: Associations with gender and radiation dose. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, *72*(1), 24–33. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.04.067>
- Daniëls, L. A., Krol, A. D. G., Schaapveld, M., Putter, H., Jansen, P. M., Marijt, E. W. A., ... Creutzberg, C. L. (2013). Long-term risk of secondary skin cancers after radiation therapy for Hodgkin's lymphoma. *Radiotherapy and Oncology*, *109*(1), 140–145. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.06.041>
- Demirkaya, M., Sevinir, B., Sağlam, H., Özkan, L., & Akaci, O. (2011). Thyroid functions in long-term survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and radiotherapy. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, *3*(2), 89–94. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v3i2.18>
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und -behandlung im Kindesalter. (1990). *Therapiestudie M. Hodgkin DAL-HD-90 – Studienprotokoll*.
- Dörffel, W., Riepenhausen, M., Lüders, H., Brämshwig, J., & Schellong, G. (2015). Secondary malignancies following treatment for Hodgkin's lymphoma in childhood and adolescence — a cohort study with more than 30 years' follow-up. *Deutsches Arzteblatt International*, *112*(18), 320–328. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0320>
- Dörffel, W., Riepenhausen, M., Ludwig, W.-D., & Schellong, G. (2010). Langzeitfolgen nach Therapie eines Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen. *Journal Onkologie*, 449–456.
- Dörffel, W., Rühl, U., Lüders, H., Claviez, A., Albrecht, M., Bökkerink, J., ... Schellong, G. (2013). Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: Final results of the multinational trial GPOH-HD95. *Journal of Clinical Oncology*, *31*(12), 1562–1568. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.45.3266>
- Double, E. B., Mabuchi, K., Cullings, H. M., Preston, D. L., Kodama, K., Shimizu, Y., ... Shore, R. E. (2014). Long-term radiation-related health effects in a unique human population:

- Lessons learned from the atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 5(0 1), 122–133. <https://doi.org/10.1001/dmp.2011.21>. Long-term
- Dutzmann, C. M., Spix, C., Popp, I., Kaiser, M., Erdmann, F., Erlacher, M., ... Kratz, C. P. (2022). Cancer in children with Fanconi anemia and ataxia-telangiectasia — A nationwide register-based cohort study in Germany. *Journal of Clinical Oncology*, 40(1), 32–39. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01495>
- Felix, C. A. (2001). Leukemias related to treatment with DNA topoisomerase II inhibitors. *Medical and Pediatric Oncology*, 36(5), 525–535. <https://doi.org/10.1002/mpo.1125>
- Friedman, D. L., Whitton, J., Leisenring, W., Mertens, A. C., Hammond, S., Stovall, M., ... Neglia, J. P. (2010). Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: The childhood cancer survivor study. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(14), 1083–1095. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq238>
- Fujii, K., & Miyashita, T. (2014). Gorlin syndrome (nevoid basal cell carcinoma syndrome): Update and literature review. *Pediatrics International*, 56(5), 667–674. <https://doi.org/10.1111/ped.12461>
- Furukawa, K., Preston, D., Funamoto, S., Yonehara, S., Ito, M., Tokuoka, S., ... Mabuchi, K. (2013). Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *International Journal of Cancer*, 132(5), 1222–1226. <https://doi.org/10.1002/ijc.27749>
- Grant, E. J., Brenner, A., Sugiyama, H., Sakata, R., Sadakane, A., Utada, M., ... Ozasa, K. (2017). Solid cancer incidence among the Life Span Study of atomic bomb survivors: 1958–2009. *Radiation Research*, 187(5), 513–537. <https://doi.org/10.1667/rr14492.1>
- Green, D. M., Hyland, A., Barcos, M. P., Reynolds, J. A., Lee, R. J., Hall, B. C., & Zevon, M. A. (2000). Second malignant neoplasms after treatment for Hodgkin's disease in childhood or adolescence. *Journal of Clinical Oncology*, 18(7), 1492–1499.
- Grüneberg, I., Tallen, G., & Creutzig, U. (2013). Projekt VIVE - Erfassung und Auswertung von Spätfolgen. Retrieved 1 May 2022, from [https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/fachinformationen/nachsorge/spaetfolgen/projekt\\_vive/index\\_ger.html](https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/fachinformationen/nachsorge/spaetfolgen/projekt_vive/index_ger.html)
- Herman-Giddens, M. E., Slora, E. J., Wasserman, R. C., Bourdony, C. J., Bhapkar, M. V, Koch, G. G., & Hasemeier, C. M. (1997). Secondary sexual characteristics and menses in young

- girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*, 99(4), 505–512. <https://doi.org/10.1542/peds.99.4.505>
- Hermann, S., & Kraywinkel, K. (2018). Faktenblatt: Epidemiologie der Hodgkin-Lymphome in Deutschland. *Der Onkologe*, 24(4), 280–285. <https://doi.org/10.1007/s00761-018-0362-7>
- Hijiya, N., Ness, K. K., Ribeiro, R. C., & Hudson, M. M. (2009). Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: Current findings and issues. *Cancer*, 115(1), 23–35. <https://doi.org/10.1002/cncr.23988>
- Hodgson, D., van Leeuwen, F., Ng, A., Morton, L., & Henderson, T. O. (2017). Breast cancer after childhood, adolescent, and young adult cancer: It's not just about chest radiation. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 37, 736–745. [https://doi.org/10.14694/EDBK\\_175668](https://doi.org/10.14694/EDBK_175668)
- Ibrahim, E. M., Kazkaz, G. a, Abouelkhair, K. M., Al-Mansour, M. M., Al-Fayea, T. M., Al-Foheidi, M., ... Elmasri, O. A. (2013). Increased risk of second lung cancer in Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. *Lung*, 191(1), 117–134. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23053567>
- Imbach, P., Kühne, T., & Arceci, R. J. (2014). *Kompendium Kinderonkologie. Kompendium Kinderonkologie* (3. Auflage). Berlin Heidelberg: Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-43485-7>
- Inskip, P. D., Robison, L. L., Stovall, M., Smith, S. A., Hammond, S., Mertens, A. C., ... Neglia, J. P. (2009). Radiation dose and breast cancer risk in the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(24), 3901–3907. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.20.7738>
- International Agency for Research on Cancer. (2017). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* (4th ed.). S.H. Swerdlow.
- Jacobs, C. D. (2010). *Henry Kaplan and the story of Hodgkin's disease*. Stanford, California: Stanford University Press.
- Kaatsch, P., Reinisch, I., Spix, C., Berthold, F., Janka-Schaub, G., Mergenthaler, A., ... Blettner, M. (2009). Case-control study on the therapy of childhood cancer and the occurrence of second malignant neoplasms in Germany. *Cancer Causes & Control: CCC*, 20(6), 965–980. <https://doi.org/10.1007/s10552-009-9315-1>
- Kaatsch, P., Spix, C., Grabow, D., & Becker, C. (2017). *German Childhood Cancer Registry –*

*Annual report 2016 (1980-2015).*

Kaatsch, P., Spix, C., Grabow, D., & Becker, C. (2018). *Deutsches Kinderkrebsregister – Jahresbericht 2017 (1980-2016).*

Kamran, S. C., Berrington De Gonzalez, A., Ng, A., Haas-Kogan, D., & Viswanathan, A. N. (2016). Therapeutic radiation and the potential risk of second malignancies. *Cancer*, 122(12), 1809–1821. <https://doi.org/10.1002/cncr.29841>

Karagas, M. R., McDonald, J. A., Greenberg, E. R., Stukel, T. A., Weiss, J. E., Baron, J. A., & Stevens, M. M. (1996). Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 88(24), 1849–1853.

Kodama, K., Ozasa, K., Katayama, H., Shore, R. E., & Okubo, T. (2012). Radiation effects on cancer risks in the Life Span Study cohort. *Radiation Protection Dosimetry*, 151(4), 674–676. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncs180>

Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie. (2022). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Retrieved 30 April 2022, from [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2022/Einzeldateien/AGO\\_2022D\\_02\\_Brustkrebsrisiko\\_Genetik\\_und\\_Praevention.pdf#page=1&zoom=110,-158,412](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_02_Brustkrebsrisiko_Genetik_und_Praevention.pdf#page=1&zoom=110,-158,412)

Krebsregister Rheinland-Pfalz. (2022). Publikationen und Studien: Second Tumour After Tumour Therapy (STATT) & Second Cancer After Radiotherapy (SCAR). Retrieved 29 April 2022, from <https://www.krebsregister-rlp.de/datenauswertung/publikationen-und-studien#collapse-2729>

Kremer, L. C. M., Mulder, R. L., Oeffinger, K. C., Bhatia, S., Landier, W., Levitt, G., ... Hudson, M. M. (2013). A worldwide collaboration to harmonize guidelines for the long-term follow-up of childhood and young adult cancer survivors: A report from the international late effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Pediatric Blood & Cancer*, 60(4), 543–549. <https://doi.org/10.1002/pbc.24445>

Kuhlen, M., Hönscheid, A., Schemme, J., Merz, H., Mauz-Körholz, C., Borkhardt, A., & Troeger, A. (2016). Hodgkin lymphoma as a novel presentation of familial DICER1 syndrome. *European Journal of Pediatrics*, 175(4), 593–597. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2660-z>

Lautenschlaeger, S., Iancu, G., Flatten, V., Baumann, K., Thiemer, M., Dumke, C., ... Eberle, F. (2019). Advantage of proton-radiotherapy for pediatric patients and adolescents with

- Hodgkin's disease. *Radiation Oncology*, 14(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1360-7>
- Lee, Choonik, Jung, J. W., Pelletier, C., Pyakuryal, A., Lamart, S., Kim, J., & Lee, C. (2015). Reconstruction of organ dose for external radiotherapy patients in retrospective epidemiologic studies. *Physics in Medicine and Biology*, 60(6), 2309–2324. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/6/2309>.
- Lee, Choonsik, Lodwick, D., Hurtado, J., Pafundi, D., Williams, J. L., & Bolch, W. E. (2010). The UF family of reference hybrid phantoms for computational radiation dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 55(2), 339–363. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/2/002>
- Leitlinienprogramm Onkologie. (2018a). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Langversion 2.0, AWMF Registernummer: 018/029 OL, 1–189. Retrieved from [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/018-029OLI\\_S3\\_Hodgkin-Lymphom\\_Erwachsene\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2018-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-029OLI_S3_Hodgkin-Lymphom_Erwachsene_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2018-07.pdf)
- Leitlinienprogramm Onkologie. (2018b). Leitlinie Hodgkin-Lymphom, AWMF-Registernummer: 025/012.
- Leitlinienprogramm Onkologie. (2021). S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, Version 2.1 – September 2021, AWMF-Registernummer: 032/052OL. Retrieved 22 May 2022, from [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-052OLI\\_S3\\_Praevention-Hautkrebs\\_2021-09.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-052OLI_S3_Praevention-Hautkrebs_2021-09.pdf)
- Leuraud, K., Richardson, D. B., Cardis, E., Daniels, R. D., Gillies, M., O'Hagan, J. A., ... Kesminiene, A. (2015). Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): An international cohort study. *The Lancet Haematology*, 2(7), e276–e281. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00094-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00094-0)
- Liesenkötter, K. P., Kiebler, A., Stach, B., Willgerodt, H., & Grüters, A. (1997). Small thyroid volumes and normal iodine excretion in Berlin schoolchildren indicate full normalization of iodine supply. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 105 Suppl(S 04), 46–50. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1211932>
- Little, M. P., & McElvenny, D. M. (2017). Male breast cancer incidence and mortality risk in the Japanese atomic bomb survivors – Differences in excess relative and absolute risk from female breast cancer. *Environmental Health Perspectives*, 125(2), 223–229.

<https://doi.org/10.1289/EHP151>

- Ma, Y. P., van Leeuwen, F. E., Cooke, R., Broeks, A., Enciso-Mora, V., Olver, B., ... Swerdlow, A. J. (2011). FGFR2 genotype and risk of radiation-associated breast cancer in Hodgkin lymphoma. *Blood*, *119*(4), 1029–1031. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-383380>
- Maraldo, M. V., Lundemann, M., Vogelius, I. R., & Specht, L. (2015). A new method to estimate doses to the normal tissues after past extended and involved field radiotherapy for Hodgkin lymphoma. *Radiotherapy and Oncology*, *114*(2), 206–211. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.01.008>
- Mauz-Körholz, C., Hasenclever, D., Dörffel, W., Ruschke, K., Pelz, T., Voigt, A., ... Körholz, D. (2010). Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: The GPOH-HD-2002 study. *Journal of Clinical Oncology*, *28*(23), 3680–3686. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.9381>
- McCunney, R. J. (1999). Hodgkin's disease, work, and the environment. A review. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *41*(1), 36–46. <https://doi.org/10.1097/00043764-199901000-00007>
- Meadows, A. T., Baum, E., Fossati-Bellani, F., Green, D., Jenkin, R. D. T., Marsden, B., ... Voute, P. A. (1985). Second malignant neoplasms in children: an update from the Late Effects Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, *3*(4), 532–538. <https://doi.org/10.1200/JCO.1985.3.4.532>
- Metayer, C., Lynch, C. F., Clarke, E. A., Glimelius, B., Storm, H., Pukkala, E., ... Travis, L. B. (2000). Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *Journal of Clinical Oncology*, *18*(12), 2435–2443. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.12.2435>
- Morrell, D., Cromartie, E., & Swift, M. (1986). Mortality and cancer incidence in 263 patients with ataxia-telangiectasia. *Journal of the National Cancer Institute*, *77*(1), 89–92.
- Moskowitz, C. S., Chou, J. F., Wolden, S. L., Bernstein, J. L., Malhotra, J., Friedman, D. N., ... Oeffinger, K. C. (2014). Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *32*(21), 2217–2223. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.4601>
- Mulder, R. L., Hudson, M. M., Bhatia, S., Landier, W., Levitt, G., Constine, L. S., ... Oeffinger, K. C. (2020). Updated breast cancer surveillance recommendations for female survivors

- of childhood, adolescent, and young adult cancer from the international guideline harmonization group. *Journal of Clinical Oncology*, 38(35), 4194–4207. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00562>
- Mulder, R. L., Kremer, L. C. M., Hudson, M. M., Bhatia, S., Landier, W., Levitt, G., ... Oeffinger, K. C. (2013). Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *The Lancet Oncology*, 14(13), e621–e629. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70303-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70303-6)
- Ng, A. K. (2014). Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: Focus on late effects. *Hematology*. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.488>
- Niemeyer, C., & Eggert, A. (2018). *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. (C. Niemeyer & A. Eggert, Eds.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-43686-8>
- Noda, A. (2018). Radiation-induced unreparable DSBs: Their role in the late effects of radiation and possible applications to biodosimetry. *Journal of Radiation Research*, 59(December 2017), ii114–ii120. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrx074>
- Nogová, L., Reineke, T., Brillant, C., Sieniawski, M., Rüdiger, T., Josting, A., ... Engert, A. (2008). Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: A comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 26(3), 434–439. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.8869>
- Noordijk, E. M., Thomas, J., Fermé, C., van 't Veer, M. B., Brice, P., Diviné, M., ... Henry-Amar, M. (2005). First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). *Journal of Clinical Oncology*, 23(16\_suppl), 6505–6505. [https://doi.org/10.1200/jco.2005.23.16\\_suppl.6505](https://doi.org/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.6505)
- O'Brien, M. M., Donaldson, S. S., Balise, R. R., Whittemore, A. S., & Link, M. P. (2010). Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 28(7), 1232–1239. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.8062>
- Pedersen-Bjergaard, J., & Philip, P. (1991). Balanced translocations involving chromosome bands 11q23 and 21q22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukemia

- following therapy with cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase II. *Blood*, 78(4), 1147–1148.
- Preston, D. L., Ron, E., Tokuoka, S., Funamoto, S., Nishi, N., Soda, M., ... Kodama, K. (2007). Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958–1998. *Radiation Research*, 168(1), 1–64. <https://doi.org/10.1667/RR0763.1>
- Pschyrembel Redaktion. (2016). Körperoberfläche (KOF). Retrieved 29 April 2022, from <https://www.pschyrembel.de/Körperoberfläche/K0BUK>
- Rahbari, R., Zhang, L., & Kebebew, E. (2010). Thyroid cancer gender disparity. *Future Oncology*, 6(11), 1771–1779. <https://doi.org/10.2217/fon.10.127>
- Rathore, N., Eissa, H. M., Margolin, J. F., Liu, H., Wu, M. F., Horton, T., ... Bollard, C. M. (2012). Pediatric Hodgkin lymphoma: Are we over-scanning our patients? *Pediatric Hematology and Oncology*, 29(5), 415–423. <https://doi.org/10.3109/08880018.2012.684198>
- Reedijk, A. M. J., Zijtregtop, E. A. M., Coebergh, J. W. W., Meyer-Wentrup, F. A. G., Hebeda, K. M., Zwaan, C. M., ... Karim-Kos, H. E. (2020). Improved survival for adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma and continued high survival for children in the Netherlands: a population-based study during 1990–2015. *British Journal of Haematology*, 189(6), 1093–1106. <https://doi.org/10.1111/bjh.16491>
- Richardson, D. B., Sugiyama, H., Wing, S., Sakata, R., Grant, E., Shimizu, Y., ... Kodama, K. (2009). Positive associations between ionizing radiation and lymphoma mortality among men. *American Journal of Epidemiology*, 169(8), 969–976. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp018>
- Rizzo, J. D., Curtis, R. E., Socie, G., Sobocinski, K. A., Gilbert, E., Landgren, O., ... Deeg, H. J. (2008). Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 113(5), 1175–1183. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-158782>
- Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). (2017). *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. <https://doi.org/10.17886/rkipubl-2017-007>
- Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). (2021). *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. <https://doi.org/10.25646/8353>

- Ron, E. (1998). Ionizing radiation and cancer risk: evidence from epidemiology. *Radiation Research*, 150(5 Suppl), S30-41. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9806607>
- Ron, E., Preston, D. L., Kishikawa, M., Kobuke, T., Iseki, M., Tokuoka, S., ... Mabuchi, K. (1998). Skin tumor risk among atomic-bomb survivors in Japan. *Cancer Causes & Control: CCC*, 9(4), 393–401. <https://doi.org/10.1023/a:1008867617415>
- Rowlings, P. A., Curtis, R. E., Passweg, J. R., Deeg, H. J., Socié, G., Travis, L. B., ... Horowitz, M. M. (1999). Increased incidence of Hodgkin's disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 17(10), 3122–3127. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.10.3122>
- Russell, N. S., Krul, I. M., van Eggermond, A. M., Aleman, B. M. P., Cooke, R., Kuiper, S., ... Van Leeuwen, F. E. (2017). Retrospective methods to estimate radiation dose at the site of breast cancer development after Hodgkin lymphoma radiotherapy. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, 7, 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2017.09.004>
- Saad, A. G., Kumar, S., Ron, E., Lubin, J. H., Stanek, J., Bove, K. E., & Nikiforov, Y. E. (2006). Proliferative activity of human thyroid cells in various age groups and its correlation with the risk of thyroid cancer after radiation exposure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(7), 2672–2677. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0417>
- Sadler, C., & Goldfarb, M. (2015). Comparison of primary and secondary breast cancers in adolescents and young adults. *Cancer*, 121(8), 1295–1302. <https://doi.org/10.1002/cncr.29200>
- Samet, J. M., Berrington de González, A., Dauer, L. T., Hatch, M., Kostis, O., Mettler, F. A., & Satyamitra, M. M. (2018). Gilbert W. Beebe Symposium on 30 years after the Chernobyl accident: Current and future studies on radiation health effects. *Radiation Research*, 189(1), 5–18. <https://doi.org/10.1667/RR14791.1>
- Schellong, G., Pötter, R., Brämshwig, J., Wagner, W., Prott, F.-J., Dörffel, W., ... Schwarze, E.-W. (1999). High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 17(12), 3736–3744. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.12.3736>
- Schellong, G., Riepenhausen, M., Creutzig, U., Ritter, J., Harbott, J., Mann, G., & Gadner, H.

- (1997). Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 15(6), 2247–2253. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2247>
- Schellong, G., Riepenhausen, M., Ehlert, K., Brämshwig, J., Dörffel, W., Schmutzler, R. K., ... Bick, U. (2014a). Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin's disease during childhood or adolescence. *Deutsches Aerzteblatt International*, 111(1–2), 3–9. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0003>
- Schellong, G., Riepenhausen, M., Ehlert, K., Brämshwig, J., Dörffel, W., Schmutzler, R. K., ... Bick, U. (2014b). Brustkrebs bei jungen Frauen nach Therapie eines Hodgkin-Lymphoms im Kindes- und Jugendalter. *Deutsches Aerzteblatt*, 111(1–2), 3–9. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0003>
- Scholz-Kreisel, P. (2018). *Folgeneoplasien nach Krebs im Kindesalter in Deutschland und der Einfluss der Strahlentherapie [Dissertation]*. Johannes Gutenberg-Universität Mainz.
- Scholz-Kreisel, P., Becker, C., Kaiser, M., Mahmoudpour, H. S., Voigt, M., Blettner, M., ... Spix, C. (2022). Subsequent primary neoplasms after childhood cancer therapy – design and description of the German nested case-control study STATT-SCAR. *Under Revision*.
- Scholz-Kreisel, P., Kaatsch, P., Spix, C., Schmidberger, H., Marron, M., Grabow, D., ... Blettner, M. (2018). Folgeneoplasien nach Krebs im Kindesalter in Deutschland zwischen 1980 und 2014. *Deutsches Aerzteblatt*, 115(23), 385–392. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0385>
- Seidl-Philipp, M., Frischhut, N., Höllweger, N., Schmuth, M., & Nguyen, V. A. (2021). Known and new facts on basal cell carcinoma. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, 19(7), 1021–1041. <https://doi.org/10.1111/ddg.14580>
- Shemetun, O., & Pilinska, M. (2019). Radiation-induced bystander effect – Modeling, manifestation, mechanisms, persistence, cancer risks (literature review). *Problems of Radiation Medicine and Radiobiology*, 24, 65–92. <https://doi.org/10.33145/2304-8336-2019-24-65-92>
- Shrier, I., & Platt, R. W. (2008). Reducing bias through directed acyclic graphs. *BMC Medical Research Methodology*, 8(1), 70. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-8-70>
- Sigurdson, A. J., Ronckers, C. M., Mertens, A. C., Stovall, M., Smith, S. A., Liu, Y., ... Inskip, P. D. (2005). Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood

- Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *The Lancet*, 365(9476), 2014–2023. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66695-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66695-0)
- Simon, S. L., Bouville, A., & Kleinerman, R. (2010). Current use and future needs of biodosimetry in studies of long-term health risk following radiation exposure. *Health Physics*, 98(2), 109–117. <https://doi.org/10.1097/HP.0b013e3181a86628.CURRENT>
- Sipos, J. A., & Mazzaferri, E. L. (2010). Thyroid cancer epidemiology and prognostic variables. *Clinical Oncology*, 22(6), 395–404. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.05.004>
- Sud, A., Thomsen, H., Sundquist, K., Houlston, R. S., & Hemminki, K. (2017). Risk of second cancer in Hodgkin lymphoma survivors and influence of family history. *Journal of Clinical Oncology*, 35(14), 1584–1590. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.9709>
- Sugiyama, H., Misumi, M., Kishikawa, M., Iseki, M., Yonehara, S., Hayashi, T., ... Ozasa, K. (2014). Skin cancer incidence among atomic bomb survivors from 1958 to 1996. *Radiation Research*, 181(5), 531–539. <https://doi.org/10.1667/RR13494.1>
- Swerdlow, A. J. (2003). Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 30(S1), S3–S12. <https://doi.org/10.1007/s00259-003-1154-9>
- Swerdlow, A. J., Cooke, R., Bates, A., Cunningham, D., Falk, S. J., Gilson, D., ... Williams, M. V. (2014). Risk of premature menopause after treatment for Hodgkin's lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 106(9). <https://doi.org/10.1093/jnci/dju207>
- Tallen, G., & Yiallourous, M. (2010). Langzeitnachsorge bei ehemaligen Patienten mit Hodgkin-Lymphom. Retrieved 14 May 2022, from [https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/erkrankungen/lymphome/pohpatinfomh120060715/nachsorge/langzeitnachsorge/index\\_ger.html](https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/erkrankungen/lymphome/pohpatinfomh120060715/nachsorge/langzeitnachsorge/index_ger.html)
- Taylor, A. M., Metcalfe, J. A., Thick, J., & Mak, Y. F. (1996). Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood*, 87(2), 423–438. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8555463>
- Textor, J., van der Zander, B., Gilthorpe, M. S., Liskiewicz, M., & Ellison, G. T. H. (2016). Robust causal inference using directed acyclic graphs: the R package 'dagitty'. *International Journal of Epidemiology*, 45(6), 1887–1894. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw341>
- Thariat, J., Hannoun-Levi, J. M., Sun Myint, A., Vuong, T., & Gérard, J. P. (2013). Past,

- present, and future of radiotherapy for the benefit of patients. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10(1), 52–60. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.203>
- Toltz, A., Shin, N., Mitrou, E., Laude, C., Freeman, C. R., Seuntjens, J., ... Roberge, D. (2015). Late radiation toxicity in Hodgkin lymphoma patients: Proton therapy's potential. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 16(5), 167–178. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v16i5.5386>
- Trafford, A. M., Parisi, R., Kontopantelis, E., Griffiths, C. E. M., & Ashcroft, D. M. (2019). Association of psoriasis with the risk of developing or dying of cancer. *JAMA Dermatology*, 155(12), 1390. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3056>
- Travis, L. B., Hill, D. A., Dores, G. M., Gospodarowicz, M., van Leeuwen, F. E., Holowaty, E., ... Gilbert, E. (2003). Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *Journal of the American Medical Association*, 290(4), 465–476. <https://doi.org/10.1001/jama.290.4.465>
- Tseng, Y. D., Cutter, D. J., Plastaras, J. P., Parikh, R. R., Cahlon, O., Chuong, M. D., ... Hoppe, B. S. (2017). Evidence-based review on the use of proton therapy in Lymphoma from the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) Lymphoma Subcommittee. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 99(4), 825–842. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.05.004>
- Turcotte, L. M., Neglia, J. P., Reulen, R. C., Ronckers, C. M., van Leeuwen, F. E., Morton, L. M., ... Henderson, T. O. (2018). Risk, risk factors, and surveillance of subsequent malignant neoplasms in survivors of childhood cancer: A review. *Journal of Clinical Oncology*, 36(21), 2145–2152. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.7764>
- UNSCEAR. (2006). *Effects of ionizing radiation. UNSCEAR Report 2006 (Vol. I)*. New York. Retrieved from [http://www.unscear.org/docs/publications/2006/UNSCEAR\\_2006\\_Annex-A-CORR.pdf](http://www.unscear.org/docs/publications/2006/UNSCEAR_2006_Annex-A-CORR.pdf)
- UNSCEAR. (2014). *Sources, effects and risks of ionizing radiation – 2013 report to the General Assembly*. New York.
- UNSCEAR. (2018). *Sources, effects and risks of ionizing radiation, Annex B, epidemiological studies of cancer risk due to low-dose-rate radiation from environmental sources*. New York: United Nations. Retrieved from [http://www.unscear.org/docs/publications/2017/UNSCEAR\\_2017\\_Annex-B.pdf](http://www.unscear.org/docs/publications/2017/UNSCEAR_2017_Annex-B.pdf)
- Veiga, L. H. S., Holmberg, E., Anderson, H., Pottern, L., Sadetzki, S., Adams, M. J., ... Lubin,

- J. H. (2016). Thyroid cancer after childhood exposure to external radiation: An updated pooled analysis of 12 studies. *Radiation Research*, 185(5), 473–484. <https://doi.org/10.1667/rr14213.1>
- Veit-Rubin, N., Rapiti, E., Usel, M., Benhamou, S., Vinh-Hung, V., Vlastos, G., & Bouchardy, C. (2012). Risk, characteristics, and prognosis of breast cancer after Hodgkin's lymphoma. *The Oncologist*, (17), 391–398. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0240>
- Voss, S. D., Chen, L., Constine, L. S., Chauvenet, A., Fitzgerald, T. J., Kaste, S. C., ... Schwartz, C. L. (2012). Surveillance computed tomography imaging and detection of relapse in intermediate- and advanced-stage pediatric Hodgkin's lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 30(21), 2635–2640. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.7841>
- Wannenmacher, M., Wenz, F., & Debus, J. (2013). *Strahlentherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-88305-0>
- WHO. (2013). *Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie – Dritte Ausgabe, Erste Revision (ICDO-3)*. Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI).
- Witkowska, M., Majchrzak, A., & Smolewski, P. (2015). The role of radiotherapy in Hodgkin's lymphoma: What has been achieved during the last 50 years? *BioMed Research International*, 2015, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2015/485071>
- Wolden, S. L., Lamborn, K. R., Cleary, S. F., Tate, D. J., & Donaldson, S. S. (1998). Second cancers following pediatric Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*, 16(2), 536–544. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.2.536>
- Zablotska, L. B., Nadyrov, E. A., Rozhko, A. V., Gong, Z., Polyanskaya, O. N., McConnell, R. J., ... Hatch, M. (2015). Analysis of thyroid malignant pathologic findings identified during 3 rounds of screening (1997-2008) of a cohort of children and adolescents from Belarus exposed to radioiodines after the Chernobyl accident. *Cancer*, 121(3), 457–466. <https://doi.org/10.1002/cncr.29073>
- Zakrzewicz, A. (2020). Monozyten-Makrophagen-System. Retrieved 30 April 2022, from <https://www.pschyrembel.de/Monozyten-Makrophagen-System/K0EFM>

## 8 Anhang

### 8.1 Zusätzliche Tabellen und Abbildungen der Methoden

Variable	abhängig von
Diagnose-Variable <b>k_iccc3</b>	Codierung <b>k_icdo3</b> (fk_lokal2)
Art der Folgeneoplasie <b>k_zweit_systemisch</b> (0 = solide; 1 = systemisch)	Gruppierung <b>k_zweit_icccgroup</b>
Alter bei Ersterkrankung <b>k_altj</b>	Geburtsdatum, Erstdiagnosedatum <b>k_gebdat, k_dgdat</b>
Alter bei Zweiterkrankung <b>k_zweit_altj</b>	Geburtsdatum, Zweitdiagnosedatum <b>k_gebdat, k_zweit_dgdat</b>
Latenz <b>k_latenz</b>	Erst-, Zweitdiagnosedatum <b>ap_dgdat, ap_zweit_dgdat</b> (ap_zweit_dgdat - ap_dgdat ≥ 6 Mo.)
Strahlentherapie erhalten <b>viv_Strahlen = 1</b>	Dosis > 0 <b>viv_kum_strahlen &gt; 0</b>
keine Strahlentherapie erhalten <b>viv_Strahlen = 0</b>	Dosis = 0 <b>viv_kum_strahlen = 0</b>
<b>out_Ovaries, out_Ovary_L, out_Ovary_R,</b> <b>out_Uterus</b>	Geschlecht <b>k_sex</b> (2 = weiblich)
<b>out_Penis, out_Prostate, out_Scrotum,</b> <b>out_Testes</b>	Geschlecht <b>k_sex</b> (1 = männlich)
Dosis <b>viv_kum_strahlen/tum</b>	TOS, Studienarm <b>viv_group</b>

Tabelle 33: Variablen mit gegenseitiger Abhängigkeit

Variable	Dummy
<b>k_gebdat</b>	anonym (neu): 15MMYYYY, nur Jahr bekannt: 0101YYYY, anonym (alt): 11111911 usw.
<b>k_dgdat</b>	09091909 unbekannt, 08081908 Datum nicht bestimmbar, 31.12.xxxx unbekannt aber nicht im Meldejahr, 01.07.xxxx im Jahr xxxx falls vor 31.12.xxxx verstorben
<b>k_totdat</b>	09091909
<b>k_zweit_diagj</b>	1909
<b>k_zweit_dgdat</b>	09091909 unbekannt, 08081908 Datum nicht bestimmbar, 31.12.xxxx unbekannt aber nicht im Meldejahr, 01.07.xxxx im Jahr xxxx falls vor 31.12.xxxx verstorben
<b>k_lebtdat</b>	09091909

*Tabelle 34: Mögliche Dummyeinträge für verschiedene Variablen*

	<b>Name der Struktur in TPS</b>	<b>Organ</b>
1.	Bladder	Harnblase
2.	Bowel_Small	Dünndarm
3.	Brain	Gehirn
4.	Breast_Adipose	Brust Fettgewebe bds.
5.	Breasts	Brust Fettgewebe + Drüsengewebe bds.
6.	Bronchus	Bronchus
7.	Colon_Ascending	Colon ascendens
8.	Colon_Decending	Colon descendens
9.	Colon_Sigmoid	Colon sigmoideum
10.	Ear_Externals	Außenohr
11.	Esophagus	Ösophagus
12.	Eyes	Augen
13.	Gallbladder	Gallenblase
14.	GlnD_Adrenal_L	Nebenniere li.
15.	GlnD_Adrenal_R	Nebenniere re.
16.	GlnD_Sublngs	Glandula sublingualis
17.	GlnD_Submands	Glandula submandibularis
18.	GlnD_Thymus	Thymus
19.	GlnD_Thyroid	Schilddrüse
20.	Heart	Herz
21.	Kidney_L	Niere li.
22.	Kidney_R	Niere re.
23.	Larynx	Larynx
24.	Lens	Linse (Auge) bds.
25.	Liver	Leber
26.	Lung_L	Lungenflügel li.

	<b>Name der Struktur in TPS</b>	<b>Organ</b>
27.	Lung_R	Lungenflügel re.
28.	Nose	Nase
29.	Ovaries	Ovarien
30.	Pancreas	Pankreas
31.	Parotids	Parotiden bds.
32.	Pituitary	Hypophyse
33.	Skin	Haut
34.	SpinalCord	Rückenmark
35.	Spleen	Milz
36.	Stomach	Magen
37.	Tongue	Zunge
38.	Tonsil	Tonsillen bds.
39.	Trachea	Trachea
40.	Ureters	Ureteren
41.	Uterus	Uterus
42.	n_BreastAdiL	neu: Brust Fettgewebe li.
43.	n_BreastAdiR	neu: Brust Fettgewebe re.
44.	n_Breasts_L	neu: Brust Fettgewebe + Drüsengewebe li.
45.	n_Breasts_R	neu: Brust Fettgewebe + Drüsengewebe re.
46.	n_Brust_L	neu: Brust Fettgewebe + Drüsengewebe + Unterhaut li.
47.	n_Brust_R	neu: Brust Fettgewebe + Drüsengewebe + Unterhaut re.
48.	n_Lung_L	neu: Lunge li.an Organgrenze angepasst
49.	n_Spin.kanal	neu: Rückenmark an Organgrenze angepasst

*Tabelle 35: Auflistung aller Risikoorganstrukturen, für die im Rahmen der retrospektiven Dosimetrie Organdosen erhoben wurden*

## 8.2 Zusätzliche Tabellen und Abbildungen der Ergebnisse der deskriptiven Auswertung

ICCC-Group	Folgeneoplasie	Häufigkeit	Prozent [%]
1	Lymphatische Leukämien	2	1,57
2	Myeloische Leukämien	7	5,51
3	Sonstige Leukämien	1	0,79
5	Non-Hodgkin-Lymphome	9	7,09
7	Maligne Hirntumore	1	0,79
8	Benigne Hirntumore	1	0,79
14	Weichteilsarkome	5	3,94
15	Keimzelltumore	1	0,79
16	Schilddrüsentumore	35	27,56
17	Hauttumore	28	22,05
18	Brusttumore	26	20,47
19	Sonstige Tumore	11	8,66
	<b>Summe</b>	127	100,00

Tabelle 36: Folgeneoplasien nach Hodgkin-Lymphom gesamt, sortiert nach ICCC-Group

ICCC-Group	Folgeneoplasie	Häufigkeit	Prozent [%]
1	Lymphatische Leukämien	2	3,51
2	Myeloische Leukämien	2	3,51
3	Sonstige Leukämien	1	1,75
5	Non-Hodgkin-Lymphome	7	12,28
7	Maligne Hirntumore	1	1,75
8	Benigne Hirntumore	1	1,75
14	Weichteilsarkome	3	5,26
15	Keimzelltumore	1	1,75
16	Schilddrüsentumore	21	36,84
17	Hauttumore	12	21,05
18	Brusttumore	-	0,00
19	Sonstige Tumore	6	10,53
	<b>Summe</b>	57	100,00

Tabelle 37: Folgeneoplasien männlicher Betroffener nach Hodgkin-Lymphom, sortiert nach ICCC-Group

ICCC-Group	Folgeneoplasie	Häufigkeit	Prozent [%]
1	Lymphatische Leukämien	-	0,00
2	Myeloische Leukämien	5	7,14
3	Sonstige Leukämien	-	0,00
5	Non-Hodgkin-Lymphome	2	2,86
7	Maligne Hirntumore	-	0,00
8	Benigne Hirntumore	-	0,00
14	Weichteilsarkome	2	2,86
15	Keimzelltumore	-	0,00
16	Schilddrüsentumore	14	20,00
17	Hauttumore	16	22,86
18	Brusttumore	26	37,14
19	Sonstige Tumore	5	7,14
	<b>Summe</b>	<b>70</b>	<b>100,00</b>

Tabelle 38: Folgeneoplasien weiblicher Betroffener nach Hodgkin-Lymphom, sortiert nach ICCC-Group

Alter bei EN [Jahre]	N ges.	% ges.	Jungen	Anteil an Jungen [%]	Mädchen	Anteil an Mädchen [%]
2	2	0,19	2	0,41	-	0
3	9	0,87	8	1,64	1	0,18
4	16	1,55	16	3,29	-	0
5	28	2,72	21	4,31	7	1,29
6	34	3,30	28	5,75	6	1,10
7	47	4,56	38	7,80	9	1,66
8	42	4,08	35	7,19	7	1,29
9	67	6,50	44	9,03	23	4,24
10	69	6,70	33	6,78	36	6,63
11	106	10,29	53	10,88	53	9,76
12	130	12,62	43	8,83	87	16,02
13	243	23,59	89	18,28	154	28,36
14	237	23,01	77	15,81	160	29,47
<b>Summe</b>	<b>1030</b>	<b>100,00</b>	<b>487</b>	<b>100,00</b>	<b>543</b>	<b>100,00</b>

Tabelle 39: Alter bei Diagnose der Erstneoplasie Hodgkin-Lymphom in der Gesamtkohorte, getrennt nach Geschlecht

Alter bei FN [Jahre]	Häufigkeit	Prozent [%]	n männlich	Anteil an männlich [%]	n weiblich	Anteil an weiblich [%]
5	1	0,79	1	1,75	-	0
11	3	2,36	2	3,51	1	1,43
12	2	1,57	2	3,51	-	0
13	4	3,15	2	3,51	2	2,86
14	6	4,72	3	5,26	3	4,29
15	2	1,57	-	0	2	2,86
16	3	2,36	1	1,75	2	2,86
17	4	3,15	4	7,02	-	0
18	4	3,15	3	5,26	1	1,43
19	5	3,94	4	7,02	1	1,43
20	2	1,57	1	1,75	1	1,43
22	1	0,79	-	0	1	1,43
23	2	1,57	1	1,75	1	1,43
24	4	3,15	3	5,26	1	1,43
25	5	3,94	2	3,51	3	4,29
26	6	4,72	3	5,26	3	4,29
27	5	3,94	1	1,75	4	5,71
28	2	1,57	1	1,75	1	1,43
29	4	3,15	2	3,51	2	2,86
30	7	5,51	1	1,75	6	8,57
31	6	4,72	3	5,26	3	4,29
32	4	3,15	1	1,75	3	4,29
33	5	3,94	1	1,75	4	5,71
34	4	3,15	2	3,51	2	2,86
35	3	2,36	1	1,75	2	2,86
36	5	3,94	-	0	5	7,14
37	7	5,51	4	7,02	3	4,29
38	5	3,94	1	1,75	4	5,71
39	8	6,30	3	5,26	5	7,14
40	2	1,57	2	3,51	-	0
41	2	1,57	-	0	2	2,86
43	2	1,57	1	1,75	1	1,43
45	1	0,79	-	0	1	1,43
46	1	0,79	1	1,75	-	0
<b>Summe</b>	<b>127</b>	<b>100,00</b>	<b>57</b>	<b>100,00</b>	<b>70</b>	<b>100,00</b>

Tabelle 40: Alter bei Diagnose der Folgeneoplasie nach Hodgkin-Lymphom in der Gesamtkohorte

Alter bei FN [Jahre]	Häufigkeit	Prozent [%]	n männlich	Anteil an männlich [%]	n weiblich	Anteil an weiblich [%]
0-4	-	0	-	0	-	0
5-9	1	0,79	1	1,75	-	0
10-14	15	11,81	9	15,79	6	8,57
15-19	18	14,17	12	21,05	6	8,57
20-24	9	7,09	5	8,77	4	5,71
25-29	22	17,32	9	15,79	13	18,57
30-34	26	20,47	8	14,04	18	25,71
35-39	28	22,05	9	15,79	19	27,14
40-44	6	4,72	3	5,26	3	4,29
45-49	2	1,57	1	1,75	1	1,43
<b>Summe</b>	127	100,00	57	100,00	70	100,00

Tabelle 41: Alter bei Diagnose der Folgeneoplasie nach Hodgkin-Lymphom in der Gesamtkohorte, 5-Jahres-Altersgruppen, getrennt nach Geschlecht

TOS	Häufigkeit	Prozent [%]	n Jungen (%)	Anteil an Jungen [%]	n Mädchen (%)	Anteil an Mädchen [%]
HD-78	77	7,48	36 (46,75%)	7,39	41 (53,25%)	7,55
HD-82	159	15,44	82 (51,57%)	16,84	77 (48,43%)	14,18
HD-85	83	8,06	27 (32,53%)	5,54	56 (67,47%)	10,31
HD-87	164	15,92	59 (35,98%)	12,11	105 (64,02%)	19,34
HD-90	145	14,08	65 (44,83%)	13,35	80 (55,17%)	14,73
HD-95	114	11,07	42 (36,84%)	8,62	72 (63,16%)	13,26
<b>Missing</b>	288	27,96	176 (61,11%)	36,14	112 (38,89%)	20,63
<b>Summe</b>	1030	100,00	487 (47,28%)	100,00	543 (52,72%)	100,00

Tabelle 42: TOS-Zuordnung Gesamtkohorte, getrennt nach Geschlecht

TOS	Häufigkeit	Prozent [%]	n Jungen (%)	Anteil an Jungen [%]	n Mädchen (%)	Anteil an Mädchen [%]
HD-78	8	6,3	3 (37,50%)	5,26	5 (62,50%)	7,14
HD-82	13	10,24	7 (53,85%)	12,28	6 (46,15%)	8,57
HD-85	11	8,66	5 (45,45%)	8,77	6 (54,55%)	8,57
HD-87	16	12,60	3 (18,75%)	5,26	13 (81,25%)	18,57
HD-90	18	14,17	9 (50,00%)	15,79	9 (50,00%)	12,86
HD-95	11	8,66	3 (27,27%)	5,26	8 (72,73%)	11,43
Missing	50	39,37	27 (54,00%)	47,37	23 (54,00%)	32,86
<b>Summe</b>	<b>127</b>	<b>100,00</b>	<b>57 (44,88%)</b>	<b>100,00</b>	<b>70 (55,12%)</b>	<b>100,00</b>

Tabelle 43: TOS-Zuordnung der Folgeneoplasie-Fälle, getrennt nach Geschlecht

TOS	Häufigkeit	Prozent [%]	n Fälle (%)	% der Fälle [%]	n Kontrollen (%)	% der Kontrollen [%]
HD-78	3	2,86	2 (66,67%)	5,71	1 (33,33%)	1,43
HD-82	13	12,38	3 (23,08%)	8,57	10 (76,92%)	14,29
HD-85	10	9,52	4 (40,00%)	11,43	6 (60,00%)	8,57
HD-87	15	14,29	3 (20,00%)	8,57	12 (80,00%)	17,14
HD-90	20	19,05	7 (35,00%)	20,00	13 (65,00%)	18,57
HD-95	5	4,76	2 (40,00%)	5,71	3 (60,00%)	4,29
Missing	39	37,14	14 (35,90%)	40,00	25 (64,10%)	35,71
<b>Summe</b>	<b>105</b>	<b>100,00</b>	<b>35 (33,33%)</b>	<b>100,00</b>	<b>70 (66,67%)</b>	<b>100,00</b>

Tabelle 44: TOS-Zuordnung der Fall-Kontroll-Kohorte für Schilddrüsen-Folgeneoplasien, getrennt nach Fällen und Kontrollen

TOS	Häufigkeit	Prozent [%]	n Fälle (%)	% der Fälle [%]	n Kontrollen (%)	% der Kontrollen [%]
HD-78	8	9,52	3 (37,50%)	10,71	5 (62,50%)	8,93
HD-82	18	21,43	5 (27,78%)	17,86	13 (72,22%)	23,21
HD-85	9	10,71	2 (22,22%)	7,14	7 (77,78%)	12,50
HD-87	14	16,67	5 (35,71%)	17,86	9 (64,29%)	16,07
HD-90	9	10,71	3 (33,33%)	10,71	6 (66,67%)	10,71
HD-95	19	22,62	6 (31,58%)	21,43	13 (68,42%)	23,21
Missing	7	8,34	4 (57,14%)	14,29	3 (42,86%)	5,36
<b>Summe</b>	<b>84</b>	<b>100,00</b>	<b>28</b>	<b>100,00</b>	<b>56</b>	<b>100,00</b>

Tabelle 45: TOS-Zuordnung der Fall-Kontroll-Kohorte für Haut-Folgeneoplasien, getrennt nach Fällen und Kontrollen

TOS	Häufigkeit	Prozent [%]	n Fälle (%)	% der Fälle [%]	n Kontrollen (%)	% der Kontrollen [%]
HD-78	10	12,82	2 (20,00%)	7,69	8 (80,00%)	15,38
HD-82	9	11,54	2 (22,22%)	7,69	7 (77,78%)	13,46
HD-85	13	16,67	4 (30,77%)	15,38	9 (69,23%)	17,31
HD-87	19	24,36	6 (31,58%)	23,08	13 (68,42%)	25,00
HD-90	11	14,10	4 (36,36%)	15,38	7 (63,64%)	13,46
HD-95	3	3,85	1 (33,33%)	3,85	2 (66,67%)	3,85
Missing	13	16,67	7 (53,85%)	26,92	6 (46,15%)	11,54
<b>Summe</b>	<b>78</b>	<b>100,00</b>	<b>26 (33,33%)</b>	<b>100,00</b>	<b>52 (66,67%)</b>	<b>100,00</b>

Tabelle 46: TOS-Zuordnung der Fall-Kontroll-Kohorte für Brust-Folgeneoplasien, getrennt nach Fällen und Kontrollen

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Umsetzung dieser Arbeit und für die vielen produktiven Gespräche und methodischen Ratschläge, sowie meinem Betreuer, der mir insbesondere in den ersten beiden Jahren der Promotion mit Rat und Tat zur Seite stand, aber auch danach stets ein offenes Ohr für mich hatte.

Außerdem danke ich den Mitarbeitenden der Klinik und Poliklinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Universitätsmedizin Mainz für den lehrreichen Austausch während meiner Strahlentherapie-Famulatur, für die Unterstützung bei strahlentherapeutischen Fragen und die Validierung der Therapiepläne sowie für die gute Zusammenarbeit bei der Therapierekonstruktion und -simulation, ohne die die retrospektive Dosimetrie nicht möglich gewesen wäre.

Meinen IMBEI-Kollegen gilt mein Dank für den regelmäßigen, motivierenden Austausch.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Dozentinnen und Dozenten der MTRA-Schule am Rheinischen Bildungszentrum für Berufe im Gesundheitswesen der Marienhaus GmbH in Neuwied, die mein Interesse an radiologischen und strahlentherapeutischen Themen geweckt haben.

Mein Verlobter und meine Familie waren mir während dieses Projekts ein großer Rückhalt. Ihnen gilt mein innigster Dank für ihre Geduld, die zahlreichen ermutigenden Gespräche und Entlastungen im Alltag, ebenso meinen Freundinnen, die mir stets verständnisvoll den Rücken freigehalten haben.

# Tabellarischer Lebenslauf

## Persönliche Daten

---

Name: Katrin Wendel  
Geburtsdatum: 3. Mai 1992  
Geburtsort: Kirchen (Sieg)  
Familienstand: ledig

## Ärztliche Tätigkeit

---

ab 07/2022 Ärztin in Weiterbildung, Innere Medizin, Herz-Jesu-Krankenhaus  
Dernbach  
seit 01/2022 Ärztin in Weiterbildung, Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Wendel Stein-  
Neukirch

## Studium

---

**10/2015 - 12/2021 Studium der Humanmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz**  
Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 09/2017 (Note: gut)  
Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 10/2020 (Note: gut)  
Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 11/2021 (Note: gut)  
Approbation als Ärztin: 12/2021

11/2020 - 10/2021 Praktisches Jahr  
Innere Medizin, Marienhaus Klinikum St. Elisabeth Neuwied  
Chirurgie, Marienhaus Klinikum St. Elisabeth Neuwied  
Allgemeinmedizin, Gemeinschaftspraxis Dr. med. Schuster/Hötzel  
Montabaur

02/2020 - 03/2020 Famulatur Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsmedizin  
Mainz

09/2019 - 10/2019 Famulatur Palliativmedizin, Universitätsmedizin Mainz

seit 01/2019 Doktorandin in der Abteilung für Strahlenepidemiologie am Institut für  
Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI),  
Universitätsmedizin Mainz

09/2018 Famulatur Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Wendel Stein-Neukirch

02/2018 - 03/2018 Famulatur Gynäkologie und Geburtshilfe, DRK Krankenhaus  
Hachenburg

## **Ausbildung und weitere Berufserfahrung**

---

- 10/2014 - 12/2021 Aushilfstätigkeit, Praxis Dr. Wendel Stein-Neukirch
- 11/2014 - 12/2015 Tätigkeit als MTRA, Nuklearmedizin (PET-CT), Bundeswehrzentral-  
krankenhaus Koblenz
- 10/2011 - 09/2014 Ausbildung zur Medizinisch-technischen Radiologieassistentin (MTRA),  
Rheinisches Bildungszentrum für Berufe im Gesundheitswesen der  
Marienhaus GmbH Neuwied (Note: sehr gut)
- Ausbildungsbegleitende Praxiseinsätze:  
St. Vincenz-Krankenhaus Limburg, Strahlentherapie  
Herz-Jesu-Krankenhaus Dernbach, Nuklearmedizin und Radiologie  
Bundeswehrzentralkrankenhaus Koblenz, Radiologie  
Marienhaus Klinikum St. Josef Bendorf, Pflegepraktikum  
Marienhaus Klinikum St. Elisabeth Neuwied, Radiologie
- 05/2011 - 10/2011 Aushilfstätigkeit, Praxis Dr. Wendel Stein-Neukirch

## **Schulbildung**

---

- 2002 - 2011 Konrad-Adenauer-Gymnasium Westerburg, Allgemeine Hochschulreife  
(Note: 1,8)
- 1998 - 2002 Grundschule Hoher Westerwald Nister-Möhrendorf