

Spätfolgen der Strahlentherapie

Symptome, Supportivmassnahmen, Vermeidungsstrategien

Eine grosse Community von Krebsüberlebenden ist eine der grössten Errungenschaften der Krebsforschung. Immer mehr Langzeitüberlebende erleben allerdings auch die Spätfolgen der Strahlentherapie. Jedes Organ hat seine eigene spezifische Antwort auf ionisierende Strahlen. Dieser Artikel beschäftigt sich mit den Symptomen und ihrer Dokumentation, mit Supportivmassnahmen und Vermeidungsstrategien.

CHRISTOPH OEHLER

SZO 2014; 4: 10–16.



Christoph Oehler

Durch die kontinuierliche Verbesserung der kurativen Therapiestrategien steigt die Anzahl an Krebsüberlebenden. Die Erhaltung der Lebensqualität durch Verminderung und Identifizierung der Spätfolgen sowie durch Supportivmassnahmen ist neben der Tumorkontrolle in den Fokus der Strahlentherapie gerückt. Das ist speziell bei der Strahlentherapie im Kindesalter und bei der stereotaktisch-ablativen Radiotherapie (SART) wichtig. Moderne Bestrahlungstechniken wie die intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT), die volumetrisch-modulierte Arc Therapy (VMAT) und die Protonentherapie ermöglichen die gezielte Bestrahlung der Tumoregion bei gleichzeitiger Schonung des Normalgewebes. Strahlenspätfolgen werden selten dokumentiert. Ein geeignetes Dokumentationssystem mit Gradierung ist deshalb bedeutend. Das CTCAEv4.03-System (= Common Toxicity Criteria Adverse Events) hat sich in der Onkologie etabliert. Zudem wurde mit den Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) ein wichtiges Dokument für die «Dosis-Volumen-Constraints» publiziert.

Grundlagen der Strahlenspätfolgen

Die klinischen und histologischen Spätfolgen entwickeln sich nach Monaten oder Jahren, sind irreversibel und können selbstlimitierend oder progredient,

graduell oder plötzlich auftreten. Spätfolgen umfassen Fibrosierung, Gefässschäden, Nekrose und Atrophie. Ein Teil der Gewebsantwort ist bedingt durch Zytokinfreisetzung (z.B. TGF- β , TNF- α), gefolgt von einer zellulären Antwort und Infiltration (1). Vasoaktive Zytokine und Gefässschäden führen zu einer «Fibrin-Leakage» ins Gewebe. Endotheliale Zellkolonien, Leukozytenadhäsionen und Thromben können zu Hypoxie und zum Tod von Parenchymzellen sowie zu Atrophie führen.

Verschiedene Faktoren bestimmen die Wahrscheinlichkeit, den Schweregrad und die Art der Strahlenspätfolgen. Patientenabhängige Faktoren sind genetische Prädisposition, Alter, vaskuläre Komorbiditäten, Operationen oder Chemotherapeutika. Strahlenabhängige Faktoren sind Gesamtdosis, Fraktionierung und Einzeldosis. Die dreidimensionale Dosisverteilung im Gewebe (V 20 Gy = Volumen mit 20 Gy, D 50% = Dosis in 50% des Organs) erlaubt quantitative Rückschlüsse auf das Nebenwirkungsrisiko. Der Begriff TD5/5 (Toleranzdosis) bezeichnet diejenige Strahlendosis, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% innerhalb von 5 Jahren eine klinisch relevante Strahlenfolge hervorruft.

Management von Fibrose und Nekrose

Strahlenbedingte Fibrose und Radionekrose sind irreversible Spätfolgen (2). Die wichtigste Strategie neben der Einhaltung der Dosis-Volumen-Constraints ist das Unterlassen von aggravierenden Faktoren (z.B. Infekt, Trauma). Mögliche Prophylaxen der Fibrose sind die Gabe von:

- ▲ NSAR mit Steroiden oder Interferon- γ ,
- ▲ vaskuläre Therapien mit Pentoxifyllin oder hyperbarem Sauerstoff
- ▲ Antioxidanzien wie Superoxiddismutase, Tocopherol (Vitamin E)
- ▲ eine Kombination von Pentoxifyllin und Vitamin E (2).

ABSTRACT

Radiation late effects

A growing community of cancer survivors is an achievement of cancer research. More patients are likely to experience radiation late effects which are irreversible and reduce quality of life as well as overall survival. Identification and reporting of late effects using CTCAEv4.03 criteria by the clinician is important for initiating medical interventions and for enhancing knowledge about organ tolerances and avoidance strategies in times of modern targeted and high-dose radiotherapy.

Keywords: Radiation late effects, CTCAEv4.03, QUANTEC, fibrosis, ischemic atrophy, necrosis.

CTCAEv4.03	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ZNS-Nekrose	Asymptomatisch; beobachten; keine Intervention	Milde Symptome; Steroide indiziert	Schwere Symptome; medizinische Intervention indiziert	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention
Kognitive Störung	Mild; interferiert nicht mit Arbeit/Schule/Performance; keine spezialisierte Edukationshilfen indiziert	Moderat; interferiert mit Arbeit/Schule/Performance; kann unabhängig leben; Edukationshilfen teilweise indiziert	Schwerwiegend; signifikante Einschränkung von Arbeit/Schule/Lebensperformance	-
Endokrine Störung	Symptomatisch; beobachten; keine Intervention	Mild; minimale, lokale oder nicht invasive Intervention; limitierte ADL	Schwer, nicht lebensbedrohlich; Hospitalisation; limitierte ADL bei der Selbstversorgung	Lebensbedrohlich; dringende Intervention notwendig
Sehnervschädigung	Asymptomatisch; beobachten	Eingeschränkter Visus (besser als 20/40)	Eingeschränkter Visus (< 20/40; > 20/200)	Blindheit (schlechter als 20/200)
Trockenes Auge	Asymptomatisch; beobachten; milde Symptome, Besserung mit Lubrikans	Symptomatisch; mehrere Agenzien; limitierte ADL	Visusverminderung (< 20/40); limitierte ADL bei der Selbstversorgung	-
Katarakt	Asymptomatisch; beobachten; keine Intervention	Symptomatisch; milde Visuseinschränkung (> 20/40)	Symptomatisch; deutliche Visuseinschränkung (< 20/40; > 20/200); operative Intervention notwendig	Blindheit (< 20/200)
Hörverminderung (ohne Monitoring)	Subjektive Veränderung ohne Dokumentation	Hörverminderung, Hörgerät nicht indiziert; limitierte ADL	Hörverlust; Hörgerät oder Intervention; limitierte ADL bei der Selbstversorgung	Hörverminderung bis schwerer beidseitiger Hörverlust (> 80 dB bei 2 kHz); nicht korrigierbar
Hypothyreose	Asymptomatisch; beobachten; keine Intervention indiziert	Symptomatisch; limitierte ADL	Schwere Symptome; limitierte ADL bei der Selbstversorgung; Hospitalisation	Lebensbedrohlich; dringende Intervention notwendig
Mundtrockenheit	Symptomatisch; ohne signifikante Essänderung; unstimulierter Speichelfluss > 0,2 ml/min	Milde Symptome; Essänderungen; unstimulierter Speichelfluss 0,1-0,2 ml/min	Unfähigkeit zur genügenden Nahrungsaufnahme; gastrale Sonde indiziert; unstimulierter Speichelfluss < 0,1 ml/min	-
Osteoradionekrose (Kiefer)	Asymptomatisch; beobachten; keine Intervention indiziert	Symptomatisch; medizinische Intervention indiziert; limitierte ADL	Schwere Symptome; limitierte ADL bei der Selbstversorgung; elektive operative Intervention notwendig	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert
Trismus	Herabgesetzte ROM ohne vermindertes Essen	Herabgesetzte ROM; kleinstückige oder weiche/pürierte Nahrung	Herabgesetzte ROM mit Unfähigkeit zur genügenden Ernährung oder Hydratation peroral	-
Dysphagie	Symptomatisch; regelmäßige Nahrungsaufnahme	Symptomatisch und veränderte Ess-/Schluckgewohnheiten	Schwer veränderte Ess-/Schluckgewohnheiten; gastrale Sonde oder Hospitalisation indiziert	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention notwendig
Aspiration	Asymptomatisch; beobachten; keine Intervention	Veränderte Essgewohnheiten; Hustenepisodes nach Mahlzeiten oder Schlucken; medizinische Interventionen (Absaugen, O ₂)	Dyspnoe der Pneumoniesymptome; Hospitalisation indiziert; perorale Ernährung unmöglich	Lebensbedrohliche respiratorische oder hämodynamische Einschränkung; Intubation oder dringende Intervention
Gewichtsverlust	5 bis < 10% vom Basisgewicht; keine Intervention	10 bis < 20% vom Basisgewicht; Ernährungsunterstützung	≥ 20% vom Basisgewicht; gastrale Sonde oder TPN indiziert	-
Ödem (Gesicht, Hals)	Lokalisiertes Gesichtsoedem	Mildes lokalisiertes Gesichtsoedem; diskretes Verwischen der anatomischen Landmarks; limitierte ADL	Schwere Gesichtsschwellung; generalisiert; limitierte ADL bei der Selbstversorgung	-
Periphere motorische Neuropathie	Asymptomatisch; beobachten; keine Intervention	Milde Symptome; limitierte ADL	Schwere Symptome; limitierte ADL bei der Selbstversorgung; Hilfsmittel indiziert	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention notwendig

Tabelle 1: CTCAEv4.03-Kriterien des Kopf-Hals-Bereichs (adaptiert)
ADL = activities of daily life, ROM = range of motion; Grad 5 = Tod

Bei der Behandlung der Fibronekrose kommt Clodronat, kombiniert mit Pentoxifyllin-Tocopherol, hinzu. Amifostin kann die Spättoxizität (Fibrose, Xerostomie, Geschmacksverlust) reduzieren.

Spätfolgen

Kopf-Hals-Bereich

Vergleiche hierzu die Übersicht in *Tabelle 1*.

▲ **ZNS:** Die Partialbestrahlung mit > 50 Gy/2 Gy kann zu einer fokalen vaskulären, glialen und neuronalen Schädigung mit unterschiedlich ausgeprägten neuropsychologischen und neurologischen Defiziten führen. Mit 72 Gy/2 Gy resultiert bei 5% der Betroffenen eine ZNS-Nekrose (3). Fokale Nekrosen manifestieren sich wie jede andere Raumforderung, können aber in eine progrediente aktive Nekrose (Pseudoprogression) münden, die von einem Tumorrezidiv unterschieden werden muss. Eine prophylaktische Ganzhirnbestrahlung mit 25 Gy/2,5 Gy oder 30 Gy/3 Gy haben bei 15% eine Verschlechterung der Kommunikation, der intellektuellen Fähigkeit und des Gedächtnisses zur Folge (4). Wichtig ist daher die kognitive Basiserfassung. Neuere Studien untersuchen das «Hippocampus-Sparing» als Strategie zur Toxizitätsverringering (SAKK 15/12). Bei Kindern, speziell < 3 Jahren, führen > 18 Gy/2 Gy zu einer Verzögerung der Geistesentwicklung mit Verschlechterung des IQ. Der Hirnstamm muss zur Vermeidung lebensbedrohlicher Komplikationen mit

Dosen < 54 Gy/2 Gy oder < 59 Gy auf 1–10 ml behandelt werden (5).

- ▲ **Sinnesorgane:** Strahlendosen über 50 bis 60 Gy/2 Gy können zu einer Schädigung des Sehnervs, des Chiasmas oder der Retina und zur Erblindung führen (6). Ein möglicher Funktionsverlust der Tränendrüsen bei Dosen > 40 Gy/2 Gy resultiert in einem «Sicca-Syndrom» mit konsekutivem Augenverlust. Eine Bestrahlung der Cochlea mit > 50 Gy/2 Gy bewirkt einen 15-dB-Abfall, mit > 60 Gy/2 Gy einen möglichen Hörverlust (7).
- ▲ **Hypophyse/Hypothalamus:** Eine Hypophysenbestrahlung (25 Gy/2 Gy) kann nach frühestens 6 bis 24 Monaten zu einer Störung der Hormonachse (GH, TSH, ACTH) mit konsekutiver Verlangsamung, Antriebslosigkeit, Fettsucht und verminderter Belastbarkeit führen. Das Risiko für eine Hypothyreose steigt mit Dosen > 42 Gy/2 Gy. Bei Kindern sind neuroendokrine Komplikationen schwerwiegender. Häufig kommt es zu Wachstums- oder Fertilitätsstörungen (> 30 Gy/2 Gy) (8).
- ▲ **Myelon:** Die irreversible Spätfolge am Rückenmark ist die inkomplette (Brown-Séquart-, Spinalis-anterior-, Wallenberg-Syndrom) oder die komplette (Querschnittsyndrom) Myelopathie. Das Risiko liegt nach 54 Gy/2 Gy unter 1% (9). Die schubweise Verschlechterung beginnt mit Dys- und Parästhesien, Störungen der Sensorik und der Pyramidenbahn und geht in eine spastische, später schlaffe Parese über. Häufig sterben die Patienten an lähmungsbedingten Komplikationen (Pneumonie, Thromboembolie).

CTCAEv4.03	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Lungenfibrose	Milde Hypoxämie; radiologische Lungenfibrose < 25% des Lungenvolumens	Moderate Hypoxämie; Evidenz von pulmonaler Hypertonie; radiologische Lungenfibrose 25-50%	Schwere Hypoxämie; Evidenz von Rechtsherzinsuffizienz; radiologische Lungenfibrose 50-75%	Lebensbedrohliche Folgen; Intubation mit Ventilationsupport notwendig; radiologische Lungenfibrose > 75% mit schwerem Honeycombing
Akutes Koronarsyndrom	-	Symptomatisch; progressive Angina, keine Enzymerhöhung, hämodynamisch stabil	Symptomatisch; instabile Angina, Enzymerhöhung, hämodynamisch stabil	Symptomatisch; instabile Angina +/- Myokardinfarkt, Enzymerhöhung, hämodynamisch instabil
Herzkrankheit (anderes)	Asymptomatisch oder mild; symptomatisch; beobachten; keine Intervention notwendig	Mild; minimale, lokale oder nicht invasive Intervention angezeigt; limitierte ADL	Schwerwiegend; nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisation; limitierte ADL bei der Selbstversorgung	Lebensbedrohlich; dringende Intervention notwendig
Brustatrophie	Minimale Asymmetrie; minimale Atrophie	Moderate Asymmetrie; moderate Atrophie	Asymmetrie > 1/3 des Brustvolumens; schwere Atrophie	-

Tabelle 2: CTCAEv4.03-Kriterien des Thoraxbereichs (adaptiert)
ADL = activities of daily life; Grad 5 = Tod

CTCAEv4.03	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Dünndarmperforation	-	Symptomatisch; medizinische Intervention indiziert	Schwere Symptome; elektive operative Intervention indiziert	Lebensbedrohliche Folgen; dringende operative Intervention indiziert
Ileus	-	Symptomatisch; veränderte GI-Funktion; Darm-Rest indiziert	Schwer veränderte GI-Funktion; TPN indiziert	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention notwendig
Leberversagen	-	-	Flattertremor; milde Enzephalopathie; limitierte ADL bei der Selbstversorgung	Moderate bis schwere Enzephalopathie; Koma; lebensbedrohliche Folgen
Chronische Nierenerkrankung	eGFR oder CrCl > 60 ml/min/1,73 m ² oder Proteinurie 2+; Protein/Kreatinin im Urin > 0,5	eGFR oder CrCl 30-59 ml/min/1,73 m ²	eGFR oder CrCl 15-29 ml/min/1,73 m ²	eGFR oder CrCl < 15 ml/min/1,73 m ² ; Dialysepflicht oder Nierentransplantation indiziert
Rektale Blutung	Mild; keine Intervention notwendig	Moderat; medizinische Intervention oder Kauterisierung	Transfusion, elektive operative Intervention notwendig	Lebensbedrohlich; dringende Intervention notwendig
Proktitis	Rektales Missempfinden; keine Intervention	Symptome (z.B. rektales Missempfinden, Blutabgang, Mukusabgang); medizinische Intervention; limitierte ADL	Schwere Symptome; Drang- oder Stuhlinkontinenz; limitierte ADL bei der Selbstversorgung	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention notwendig
Anale/rektale Stenose	Asymptomatisch; beobachten; keine Intervention notwendig	Symptomatisch; veränderte GI-Funktion	Symptomatisch; schwer veränderte GI-Funktion; keine Notfallmässige operative Intervention; Hospitalisation notwendig	Lebensbedrohliche Folgen; dringende operative Intervention notwendig
Blasenperforation	-	Extraperitoneale Perforation; Indwelling-Katheter indiziert	Intraperitoneale Perforation; elektive radiologische, endoskopische oder operative Intervention indiziert	Lebensbedrohliche Folgen; Organversagen; dringende Intervention indiziert
Urintraktobstruktion (Striktur)	Asymptomatisch; beobachten; keine Intervention	Symptomatisch; keine Hydronephrose, Sepsis oder Niereninsuffizienz; Ureterdilatation; Blasenkatheeter	Symptomatisch; verminderte Nierenfunktion (Hydronephrose, Niereninsuffizienz); elektive endoskopische/operative Intervention	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert
Urinfrequenz (Balkenblase)	Vorhanden	Limitierte ADL; medizinische Intervention indiziert	-	-
Dyspareunie	Mildes Unbehagen/Schmerz bei Kohabitation; erleichtert mit vaginaler Lubrifikation/Östrogenen	Moderates Unbehagen/Schmerz bei Kohabitation; teilweise erleichtert mit Lubrifikation/Östrogenen	Schweres Unbehagen/Schmerz bei Kohabitation; Unbehagen nicht erleichtert mit vaginaler Lubrifikation/Östrogenen	-
Vaginaltrockenheit	Milde vaginale Trockenheit; kein Interferieren mit der Sexualfunktion	Moderate vaginale Trockenheit; Interferieren mit der Sexualfunktion; häufiges Missbehagen	Schwere vaginale Trockenheit; Dyspareunie oder schweres Missbehagen	-
Erektile Dysfunktion (erektile Häufigkeit, Rigidität)	Verminderte erektile Funktion; keine Intervention indiziert (Medikation oder mechanische Hilfen)	Verminderte erektile Funktion; Intervention indiziert (Medikation oder mechanische Hilfen)	Verminderte erektile Funktion; Intervention nicht hilfreich; permanente penile Prosthese indiziert	-
Vaginalfistel	Asymptomatisch; beobachten; keine Intervention	Symptomatisch; Intervention nicht indiziert	Schwere Symptome; elektive operative Intervention indiziert	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert
Vaginalstriktur	Asymptomatisch; milde vaginale Verkürzung oder Verengung	Vaginale Verkürzung oder Verengung interferiert nicht mit der physikalischen Untersuchung	Vaginale Verkürzung oder Verengung interferiert mit der Untersuchung, Sexualfunktion oder Tamponapplikation	-
Pelvine Muskelschwäche	Asymptomatisch; beobachten; keine Intervention	Symptomatisch; interferiert nicht mit der Blasen-, Darm- oder Vaginalfunktion; limitierte ADL	Schwere Symptome; limitierte ADL bei der Selbstversorgung	Lebensbedrohlich; dringende Intervention indiziert
Hüftfraktur	-	Haarlinienfraktur; milde Schmerzen; limitierte ADL; nicht chirurgische Intervention	Schwere Schmerzen; Hospitalisation oder Intervention indiziert zur Schmerzkontrolle; operative Intervention	Lebensbedrohliche Folgen; Symptome assoziiert mit neurovaskulären Einschränkungen

Tabelle 3: CTCAEv4.03-Kriterien des Abdomen- und Beckenbereichs (adaptiert)
ADL = activities of daily life; GI = gastrointestinal; eGFR = erwartete glomeruläre Filtrationsrate; CrCl = Kreatininclearance; Grad 5 = Tod

- ▲ **Mundhöhle:** Xerostomie ist eine wichtige Strahlenspätfolge ab 40 Gy/2 Gy. Wenn mit IMRT/VMAT eine Parotis mit einer mittleren Dosis < 20 Gy oder beide Parotiden < 25 Gy belastet werden, kann eine schwerwiegende Xerostomie (< 25% Funktion) vermieden werden (10). Speichersatzmittel oder Speicheldrüsenstimulanzien können Linderung verschaffen. Die Xerostomie verstärkt die Entwicklung von Ulzerationen und Strahlenkaries. Eine Vermeidung aggravierender Noxen (Nikotin, Alkohol) ist wichtig. Eine Geschmackssinnverminderung kann bereits ab 20 Gy/2 Gy auftreten.
- ▲ **Mandibula:** Strahlendosen > 60 Gy/2 Gy, begleitet von Karies, können zur Osteoradionekrose

- führen. Eine prophylaktische Zahnsanierung vor einer Bestrahlung ist wichtig. Mit IMRT kann die Mandibula geschont und das Risiko für eine Osteoradionekrose auf 1% gesenkt werden.
- ▲ **Pharynx/Larynx:** Eine Spätfolge im Hypopharynxbereich ist die Dysphagie infolge Muskelfibrosierung und Nevenschädigung. Das Aspirationsrisiko steigt bei Larynxdosen D 50% > 65 Gy (11). Eine Verschlechterung der Sprachakustik erfolgt nach > 50 Gy/2 Gy an den Stimmbändern (12). Eine frühe Evaluation der Sprach- und Schluckfunktion ist zur Früherkennung des Risikos für eine signifikante Aspiration und Malnutrition wichtig. Der Larynx sollte möglichst geschont werden (40-45 Gy/2 Gy, Maximaldosis

< 63–66 Gy/2 Gy). Nach Strahlendosen > 56 Gy/2 Gy werden auch radiogene Chondronekrosen beschrieben.

- ▲ **Thyreoida:** Eine Hypothyreose ist eine häufige Spätfolge der Halsbestrahlung mit einer Inzidenz von 67% nach 8 Jahren (12). Die Schilddrüsenfunktion sollte deshalb nach Radiotherapie monitorisiert werden.
- ▲ **Karotiden:** Nach hohen Strahlendosen > 73 Gy wird ein Blow-out-Syndrom beschrieben, nach tieferen Dosen (40 Gy/2 Gy) eine akzelerierte Atherosklerose mit einem 2,6-fachen Risiko für eine signifikante Karotisstenose (13). Eine prätherapeutische Stenoseevaluation, eine Aspirin-Prophylaxe und eine Karotisschonung bei T1–2-Glottis-Karzinomen können hilfreich sein.
- ▲ **Periphere Nerven:** Die Inzidenz einer Plexopathie nach Halsbestrahlung mit Dosen > 60 Gy/2 Gy ist unterrapporiert (5%). Eine Plexusschonung ist ohne erhöhtes Rezidivrisiko möglich (14).

Thoraxbereich

Vergleiche hierzu die Übersicht in *Tabelle 2*.

- ▲ **Lunge:** Spätfolge der Lungenbestrahlung ist eine Fibrose mit Funktionsverlust. Die Lungenfibrose ist asymptomatisch, solange die verbleibende Lungenfunktion kompensatorisch ausreicht. Klinisch manifestiert sich die Lungenfibrose mit Lungenfunktionsänderung, Dyspnoe und verminderter Lebensqualität. Selten kommt es zum Rechtsherzversagen. Radiotherapeutisch werden ein V 20 Gy < 30–35% und eine mittlere Lungendosis von < 20–23 Gy empfohlen (15). Weitere Spätfolgen sind Pleuraverdickung, Bronchiektasien und bronchiale Stenosen.
- ▲ **Ösophagus:** Ulzerationen und Fistelungen sowie Strikturen und Stenosen sind Strahlenspätfolgen. Die tödliche Dosis (TD) 5/5 für eine Strikturen ist 60 Gy (1/3 Ösophagus); 74 Gy/2 Gy auf kleine Ösophagusabschnitte gelten als sicher (16). Eine Stenose geht mit einer Dysphagie einher. Bei Aspirationen muss an eine ösophagobronchiale Fistelung gedacht und diese ausgeschlossen werden. Ulzerationen im gastroösophagealen Übergang können retrosternales Brennen verursachen. Differenzialdiagnostisch müssen kardiale Ereignisse ausgeschlossen werden. Eine Perforation der Speiseröhre führt zur Mediastinitis, diese ist jedoch meist tumorbedingt.
- ▲ **Herz:** Spätfolgen betreffen die Koronargefäße, das Perikard, die Herzklappen und den Herzmuskel. Die Herzbelastung während einer Brustbestrahlung erhöht das Risiko für eine koronare Herzkrankheit mit einem zur mittleren Herzdosis proportionalen Risikoanstieg (7,4%/1 Gy) (17). Für eine partielle Herzbestrahlung wird bei einem

V 25 Gy < 10% eine kardiale Mortalität von < 1% angegeben (18). Nach Mediastinalbestrahlungen im Kindesalter ist das kardiale Mortalitätsrisiko 12,5-fach (5–15 Gy) bis 25-fach (> 15 Gy) erhöht.

- ▲ **Brust:** Heutzutage selten führt die Bestrahlung dosisabhängig zu Fibrosierungen mit möglichen kosmetischen Verziehungen. Nach Brustaufbau kann es bei 10 bis 20% zu einer Verkapselung der Prothese kommen. Bei Mädchen kann eine Bestrahlung bereits mit 10 Gy/2 Gy bei 5% zur Brustentwicklungsstörung führen.

Abdominalbereich

Vergleiche hierzu die Übersicht in *Tabelle 3*.

- ▲ **Magen:** Spätschäden manifestieren sich als atrophische Gastritis oder Ulzerationen bis zur Perforation. Das Ulzerationsrisiko liegt nach 45 Gy/2 Gy (Ganzmagen) bei 5 bis 7% und nach 50 Gy/2 Gy (Teilmagen) bei 4% (19). Symptome chronischer Ulzerationen sind Dyspepsie und abdominale Schmerzen. Narbengewebschmumpfungen können im Pylorus zur Stenose und im Corpus zum «Sanduhrmagen» führen.
- ▲ **Dünndarm:** Chronische Strahlenfolgen innerhalb von zwei Jahren nach Strahlentherapie sind Stuhlunregelmäßigkeiten und Koliken infolge einer persistierenden Malabsorption oder hochgradiger Strikturen. Rezidivierende Subileuszustände, Übelkeit und Erbrechen oder Dranggefühl können die Folge sein. Empfohlen wird eine Strahlenbelastung V 45 Gy von < 195 cm³, wenn der ganze Peritonealraum konturiert wird (19).
- ▲ **Leber:** Nach > 25 Gy/2 Gy kann es zu einer interstitiellen Fibrosierung, welche an eine feinknotige Leberzirrhose erinnert, sowie zu Sklerose und Einengung der Gefäßlumina kommen (20). Die Folgen sind ein Funktionsverlust und eine lokale, portale Hypertension. Die Klinik umfasst Schmerzen im rechten Oberbauch, Hepatomegalie und Aszites, Beinödeme, Gewichtszunahme, Blutungen sowie Verwirrheitszustände bis zum Leberkoma.
- ▲ **Pankreas:** Eine aktuelle Studie zeigte ein 2,3-fach erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus nach > 36 Gy/2 Gy wegen M. Hodgkin (21). Ein Diabetescreening wird empfohlen.
- ▲ **Nieren/Ureteren:** Ab 6 Monate nach Nierenbestrahlung (> 18–23 Gy/2 Gy) kommt es bei 5% zu einer Nephritis mit verminderter Kreatininclearance, gefolgt von einer arteriellen Hypertonie, einer Anämie und einer Proteinurie sowie einer Azotämie (22). Bei Kindern unter 5 Jahren kommt es auch zu Knochenabnormalitäten. Eine Spätfolge nach > 45–50 Gy/2 Gy an den Ureteren ist die Stenose als Folge einer retroperitonealen Fibrosierung.

CTCAEv4.03	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Lymphödem	Trace-Verdickung oder diskrete Farbveränderung	Deutliche Farbveränderung; lederartige Haut; Papillenformation; limitierte ADL	Schwere Symptome; limitierte ADL bei der Selbstversorgung	-
Ödem (Extremität)	5-10% Seitenunterschied	> 10-30% Seitenunterschied; anatomische Strukturen verwischt; fehlende Hautfalten; limitierte ADL	> 30% Seitenunterschied; Abweichung der normalen anatomischen Strukturen, limitierte ADL bei der Selbstversorgung	-
Fraktur	Asymptomatisch; beobachten; keine Intervention	Symptomatisch, aber nicht disloziert; Immobilisierung	Schwere Symptome; Dislokation oder offene Wunde; Operation indiziert	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention indiziert
Gelenkeinschränkung	≤ 25% Verlust der ROM, herabgesetzte ROM schränkt Sport ein	> 25-50% Verlust der ROM; limitierte ADL	> 50% Verlust der ROM; limitierte ADL bei der Selbstversorgung	-
Alopezie	Haarverlust von < 50%; aus der Distanz nicht auffallend; keine Perücke oder Toupet notwendig	Haarverlust von ≥ 50%; aus der Distanz auffallend; keine Perücke oder Toupet notwendig; psychosozialer Impact	-	-
Hautatrophie	< 10%; Teleangiectasien oder Pigmentänderung	10-30%; Striae oder Anhangsstrukturverlust	> 30%; Ulzeration	-
Überpigmentierung	Hyperpigmentation < 10%; kein psychosozialer Impact	Hyperpigmentation > 10%; psychosozialer Impact	-	-
Teleangiectasien	Teleangiectasien < 10% Körperoberfläche	Teleangiectasien > 10% Körperoberfläche; psychosozialer Impact	-	-

Tabelle 4: CTCAEv4.03-Kriterien der Knochen und Weichteile (adaptiert)
ADL = activities of daily life; ROM = range of motion; Grad 5 = Tod

▲ **Milz:** Nach prophylaktischer Milzbestrahlung mit 36–45 Gy bei M. Hodgkin zeigte sich eine Hyposplenie (Atrophie) mit einem 33%igen Risiko für eine Pneumokokkensepsis. Eine Streptokokkenvakzinierung sollte deshalb in Betracht gezogen werden.

Beckenbereich

Vergleiche hierzu die Übersicht in *Tabelle 3*.

- ▲ **Rektum/Anus:** Die Bestrahlung kann eine ischämiebedingte chronische Proktitis mit schleimigen, oft auch blutigen Durchfällen, Obstipationen, Koliken und Stuhldrang zur Folge haben. Therapeutisch können topische Steroide, Sulfasalazin, Mesalazin, Sucralfat oder Vitamin E versucht werden. Konservative Dosis-Constraints am Rektum sind für 3D-Radiotherapie V 50 Gy < 50% bis V 75 Gy < 15% (23). Eine IMRT oder die Verwendung eines Endorektalballons kann das Risiko für eine chronische Proktitis verringern. Persistierende Bleistiftstühle sind Zeichen einer Rektum-/Analstriktur. Differenzialdiagnostisch ist ein Tumorrezidiv abzugrenzen. Eine Stuhlinkontinenz kann Ausdruck einer Sphinkterschwäche sein. Eine Störung des anorektalen Reflexes kann zu unregelmässigen Stuhlentleerungen führen.
- ▲ **Blase:** Eine Radiochemotherapie mit 64 Gy/2 Gy kann zu einer Reduktion der Blasenkapazität von 75 ml mit Pollakisurie und Unterbauchsschmerzen führen. Dosis-Constraints (V 65 Gy < 50%) oder Heparininstillationen reduzieren die Fibrosierung (24). Nekrosen mit Perforation treten nach Dosen > 60 Gy/2 Gy auf. Eine Blasensphinkter-Beeinträchtigung kann zu Inkontinenz, eine Trigonumbelastung zur Urethra-Obstruktion führen. Die Strahlenreaktion der Gefässe führt zur Ausbildung typischer Teleangiectasien mit konsekutiver Mikro- oder Makrohämaturie.
- ▲ **Geschlechtsorgane:** Ovarien und Hoden sind die strahlenempfindlichsten Organe (8). Eine fraktionierte Dosis von 4–18 Gy führt zu Anovulation/Sterilität und zu Osteoporosesymptomen. An

Leydig-Zellen lösen Strahlendosen von 0,1 bis 6 Gy einen Anstieg des Gonadotropins im Urin und des LH/FSH im Serum aus, Dosen von 14 Gy/2 Gy vermindern die Testosteronproduktion. Bei Kindern kann sich ein Leydig-Zellschaden in Form einer verzögerten Pubertätsentwicklung ausdrücken. Auf Keimzellen bewirken 3–4 Gy eine 100%ige Azoospermie und ein vermindertes Hodenvolumen. Zur Dokumentation dienen Libidoverlust, Spermienzahl, Entwicklung der Scham-/Axillabehaarung oder Penisgrösse.

- ▲ **Vulva/Vagina:** Spätfolgen bestehen in Atrophie mit Ulzerationen/Nekrosen und Fibrosierung mit Verengung und Verkürzung der Vagina, gelegentlich Stenosierung durch Adhäsionen. Prophylaktisch können ein Vaginalgel und ein Dilatationszylinder verwendet werden. Klinisch stehen lokale Irritation, Verletzlichkeit mit Blutungen, Kohabitationsschmerzen und Superinfektion im Vordergrund. Rektovaginale Fistelbildungen gehen aus umschriebenen Nekrosen hervor.
- ▲ **Erektile Funktion:** Die Bestrahlung der Prostata resultiert bei 52% aller Patienten in einer erektilen Dysfunktion. Die Hälfte berichtete den Gebrauch eines PDE-5-Hemmers. Die Dosis am Bulbus Penis ist mit Impotenzrisiko assoziiert (25).

Knochen und Weichteile

Vergleiche hierzu die Übersicht in *Tabelle 4*.

- ▲ **Knochen/Gelenke:** Bei adultem Knochen kann es 2 bis 8 Jahre nach > 50–60 Gy zu schmerzhaften Osteoradionekrosen, pathologischen Frakturen, auch des Beckenknochens, zu Gelenksversteifung und Muskelschwäche kommen. Am wachsenden Knochen (TD5/5 8–10 Gy) kommt es zu Wachstumsstörung, Deformitäten sowie Exostosen.
- ▲ **Lymphabfluss:** Das Arm-/Bein-Lymphödem ist eine wichtige Spätfolge nach (postoperativer) axillärer oder pelviner Radiotherapie. In der MA20-Studie erhöhte die zusätzliche Lymphabflussbestrahlung nach axillärer Lymphadenektomie das Lymphödemrisiko von 3,7 auf 6,8% (Grad II).

Wichtig ist eine frühzeitige Lymphdrainage und die Anpassung von Kompressionsstrümpfen. Als Folge der Fibrosierung der Halsweichteile kann sich ein submentales Lymphödem ausbilden.

- ▲ **Haut/Haare:** Spätfolgen sind Atrophie, Pigmentstörungen, Teleangiektasien oder Epilation. 70 Gy/2 Gy auf 10 cm² haben bei 5% eine Hautnekrose innerhalb von 5 Jahren zur Folge. Eine messbare Haarverminderung tritt ab 14 bis 20 Gy/2 Gy, ein irreversibler Haarverlust ab 40 bis 50 Gy/2 Gy auf. Eine Verminderung der Talgdrüsen- und der Schweißdrüsenfunktion führt zu trockener, schuppender Haut mit Juckreiz. Hautspätfolgen können kosmetische Probleme bewirken.

Schlussfolgerung

Strahlenspätfolgen sind irreversibel und können sowohl die Lebensqualität (z.B. Dysphagie), Psyche als auch das Überleben (z.B. Myokardinfarkt, Diabetes mellitus) der Patienten beeinflussen. Die Identifikation und die Kommunikation von Spätfolgen mit CTCAEv4.0 durch den Kliniker ist wichtig für die Einleitung von Supportivmassnahmen.

Wesentlich ist ferner die Wissenserweiterung über die Organtoleranzen (z.B. Nebennieren) im Zeitalter der modernen gezielten und hoch dosierten Strahlentherapie. ▲

PD Dr. med. Christoph Oehler, MBA

Klinik für Radio-Onkologie

Kantonsspital Graubünden

7000 Chur

E-Mail: christoph.oehler@ksgr.ch

Merkpunkte

- ▲ **Strahlenspätfolgen sind irreversibel**, und der oberste Grundsatz ist deren Vermeidung durch Einhaltung von Dosis-Volumen-Constraints (QUANTEC).
- ▲ **Strahlenspätfolgen dürfen nie a priori als Ursache** eines Patientenproblems ohne Ausschluss der Differenzialdiagnosen angenommen werden.
- ▲ **Die Identifikation und die Gradierung von Strahlenspätfolgen** (CTCAEv4.03) durch den Kliniker sind wichtig für die Einleitung von geeigneten Supportivmassnahmen.
- ▲ **Die Publikation von Strahlenspätfolgen** ist notwendig für die Wissenserweiterung über die Organtoleranzen im Zeitalter der modernen Strahlentherapie.

Quellen:

1. Brush J, Lipnick SL, Phillips T, et al.: Molecular mechanisms of late normal tissue injury. *Semin Radiat Oncol.* 2007; 17(2): 121–30.
2. Delanian S, Lefaix JL: Current management for late normal tissue injury: radiation-induced fibrosis and necrosis. *Semin Radiat Oncol.* 2007; 17(2): 99–107.
3. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, et al.: Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl): S20–7. Review.

4. Le Pêcheux C, Laplanche A, Faivre-Finn C, et al.: Clinical neurological outcome and quality of life among patients with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). *Ann Oncol.* 2011; 22(5): 1154–63.
5. Mayo C, Yorke E, Merchant TE: Radiation associated brainstem injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl): S36–41. Review.
6. Mayo C, Martel MK, Marks LB, et al.: Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl): S28–35. Review.
7. Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A, Pan CC, et al.: Radiation therapy and hearing loss. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl): S50–7. Review.
8. Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al.: Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2009; 27(16): 2677–85.
9. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE: Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl): S42–9. Review.
10. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, et al.: Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl): S58–63. Review.
11. Rancati T, Schwarz M, Allen AM, Feng F, et al.: Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl): S64–9. Review.
12. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP et al.: Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer.* 2001; 92(11): 2892–97.
13. Luo CB, Teng MM, Chang FC, Chang CY, Guo WY: Radiation carotid blowout syndrome in nasopharyngeal carcinoma: angiographic features and endovascular management. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 138(1): 86–91.
14. Mutter RW, Lok BH, Dutta PR, et al.: Constraining the brachial plexus does not compromise regional control in oropharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol.* 2013; 8: 173.
15. Marks LB1, Bentzen SM, Deasy JO, et al.: Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl): S70–6. Review.
16. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB: Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl): S86–93. Review.
17. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, et al.: Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368(11): 987–98.
18. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al.: Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl): S77–85. Review.
19. Kavanagh BD1, Pan CC, Dawson LA, et al.: Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl): S101–7. Review.
20. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, et al.: Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl): S94–100. Review.
21. van Nimwegen FA, Schaapveld M1, et al.: Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32(29): 3257–63. doi: 10.1200/JCO.2013.54.4379. Epub 2014 Aug 25.
22. Dawson LA, Kavanagh BD, Paulino AC, et al.: Radiation-associated kidney injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl): S108–15. Review.
23. Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO: Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl): S123–9. Review.
24. Viswanathan AN, Yorke ED, et al.: Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl): S116–22. Review.
25. Roach M 3rd, Nam J, Gagliardi G, et al.: Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl): S130–4. Review.