

M. Oertel, H. T. Eich

Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

Strahlentherapeutische Behandlung von Leukämien

Leukämien werden als systemische Erkrankungen primär chemotherapeutisch behandelt. Trotzdem ist die Radiotherapie aufgrund der Strahlensensibilität der Leukämiezellen eine sinnvolle Ergänzung im Behandlungsrepertoire. Die Ganzkörperbestrahlung ist fester Bestandteil verschiedener Therapieprotokolle vor allogener Stammzelltransplantation (SCT) und bereits seit Jahrzehnten etabliert. Technische Neuerungen ermöglichen neben der herkömmlichen Großfeldbestrahlung mittlerweile gezieltere Strategien mit Limitation der Bestrahlung auf das Knochenmark und/oder lymphatische Organe.

Rationale der Ganzkörperbestrahlung

Der Einsatz der Radiotherapie (RT) bei Leukämien lässt sich biologisch mit der hohen Strahlensensitivität der lymphoiden Stamm- und Progenitorzellen begründen: So beträgt die Strah-

lendosis, bei der 63 % der Zellen abstarben, im Mausmodell lediglich zwischen 0,7 und 2,4 Gray (Gy) [12]. Außerdem weisen myeloische Stammzellen radiobiologisch keine relevante Reparaturkapazität auf, sodass ihr Überleben exponentiell mit der eingesetzten Strahlendosis schon bei geringen Dosen absinkt; dieser Effekt persistiert auch bei Aufteilung der Strahlendosis auf subletale Einzeldosen (Fraktionierung) [25].

Bereits in den 1950er- und 1960er-Jahren wurde im Tierexperiment gezeigt, dass eine Regeneration des Knochenmarks nach radiogener Schädigung durch Transplantation allogenen Knochenmarks (von „Stammzellen“) möglich ist [22].

» Die Wirkung der TBI erfolgt unabhängig von Perfusion und Pharmakokinetik

Entsprechend finden strahlentherapeutische Behandlungen auch in der klinischen Routine Anwendung. Am häufigsten wird hierbei die Ganzkörperbestrahlung („total body irradiation“, TBI) als wichtige Konditionierungsmodalität vor autologer oder allogener Stammzelltransplantation (SCT) eingesetzt [20, 22, 28]. Bei dieser Großfeldtechnik stellt, namensgebend, der gesamte Körper (und damit auch das komplette lymphatische System und Knochenmark) das Zielgebiet dar. Die Wirkung der TBI erfolgt unabhängig von Perfusion und Pharmakokinetik, sodass auch Organe adressiert werden, die von einer

Dieser Beitrag erschien zuerst in *Der Onkologe* 2022 · 28:511–518.
<https://doi.org/10.1007/s00761-022-01163-2>.

best practice onkologie 2022 · 17 (10): 478–484
<https://doi.org/10.1007/s11654-022-00431-2>

Online publiziert: 14. September 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

Zusammenfassung · Abstract

M. Oertel · H. T. Eich

Strahlentherapeutische Behandlung von Leukämien

Zusammenfassung

Hintergrund. Lymphoide Zellen weisen eine hohe Strahlensensitivität auf, sodass die Strahlentherapie eine sinnvolle Ergänzung der Systemtherapie bei Leukämien darstellt. Vor allem als konditionierende Behandlung vor allogener Stammzelltransplantation ist die Radiotherapie in Form einer Ganzkörperbestrahlung etabliert.

Ziel der Arbeit. Die vorliegende Arbeit ermöglicht einen Überblick über Durchführung und Nebenwirkungen der strahlentherapeutischen Behandlung bei Leukämien. Hierbei werden insbesondere die (Langzeit-)Nebenwirkungen nach Ganzkörperbestrahlung dargestellt.

Material und Methoden. Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche über die Datenbank PubMed zur Radiotherapie von Leukämien und zu Ganzkörperbestrahlungen mit Fokus auf Nebenwirkungen sowie technische und konzeptionelle Neuerungen.

Ergebnisse. Die Ganzkörperbestrahlung ist eine effektive Therapie zur Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation und weist ein diverses, aber beherrschbares, Toxizitätsspektrum mit endokrinen,

kardiopulmonalen, okulären, nephrologischen und neurologischen Langzeitnebenwirkungen sowie Sekundärneoplasien auf. Zusätzlich kann eine Radiotherapie in Niedrigdosis effektiv zur Behandlung myeloider Sarkome (Chlorome) angewendet werden.

Schlussfolgerung. Die Vielfalt der Nebenwirkungen nach Ganzkörperbestrahlung erfordert eine interdisziplinäre und langfristige Nachsorgebetreuung durch internistische Onkolog*innen/Transplantationsmediziner*innen und Radioonkolog*innen. Technische Entwicklungen der Strahlentherapie können in Zukunft eine selektive Adressierung des Knochenmarks sowie der lymphatischen Organe realisieren. Aktuell sind diese noch nicht in der klinischen Routine etabliert und werden im Rahmen klinischer Studien evaluiert.

Schlüsselwörter

Stammzelltransplantation · Ganzkörperbestrahlung · Chlorome · Myeloide Sarkome · Langzeitnebenwirkungen

Radiotherapy for the treatment of leukemia

Abstract

Background. Lymphoma cells are highly radiosensitive and consequently, radiation therapy is a rational addition to systemic therapy in the treatment of leukemia. Especially as a conditioning regimen before allogeneic stem cell transplantation, radiation therapy, in the form of total body irradiation, is an established concept.

Objectives. The present work provides an overview on the execution and side effects of radiation treatment in leukemia. Especially (long-term) side effects after total body irradiation are presented.

Materials and methods. A selective search in the database PubMed on radiation treatment of leukemia and on total body irradiation has been carried out, focusing on toxicities as well as technical and conceptual innovations.

Results. Total body irradiation is a successful conditioning therapy before allogeneic stem cell transplantation and is accompanied by

a diverse, but manageable, toxicity spectrum with endocrinological, cardiopulmonary, ophthalmological, nephrological and neurological long-term side effects as well as secondary neoplasia. In addition, low-dose radiotherapy may be utilized to treat myeloid sarcoma (chloroma).

Conclusions. The variety of side effects after total body irradiation requires an interdisciplinary and long-term aftercare provided by radiation oncologists and medical oncologists/the transplantation team. Technical evolutions may result in a more selective targeting of the bone marrow and lymphatic organs. At the moment, these techniques are not established in clinical routine but are being evaluated in clinical trials.

Keywords

Stem cell transplantation · Total body irradiation · Chloroma · Myeloid sarcoma · Long-term adverse effects

Chemotherapie nicht erreicht werden (z. B. Hirn, Hoden). Zudem besteht die Möglichkeit, chemotherapierefraktäre maligne Zellen durch eine zusätzliche Strahlenbehandlung abzutöten.

Dies führte zu klinischer Implementierung kombinierter Konditionierungsregime aus Strahlen- und Chemotherapie. Eine frühe Studie aus den 1970er-Jahren evaluierte den Wert einer vorgeschalteten Chemotherapie, meist Cyclophosphamid, vor einmaliger 10-Gy-TBI als Kobaltbestrahlung in der Behandlung akuter Leukämiepatient*innen [23]. Hierbei wurde für einige Patient*innen ein Langzeitüberleben erzielt, bei jedoch insgesamt hoher Mortalität (>80%) im Kollektiv und unklarem Vorteil durch die zusätzliche Chemotherapie [23]. Sowohl Strahlen-, System- als auch Supportivtherapie wurden seitdem kontinuierlich weiterentwickelt.

Erst kürzlich wurde für pädiatrische Patient*innen mit akuter lymphatischer Leukämie die Überlegenheit quoad vitam einer Kombination aus 12-Gy-TBI und Etoposid gegenüber einer reinen Chemotherapie-Konditionierung gezeigt [21]. Hingegen wurde in einem retrospektiven Vergleich der European Socie-

ty for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) ein Vorteil einer TBI-Konditionierung (8 Gy/Fludarabin vs. Busulfan/Fludarabin) im Hinblick auf leukämiefreies Überleben und Gesamtüberleben nur bei Patient*innen mit akuter myeloischer Leukämie (AML) unter 50 Jahren nachgewiesen [11].

Die Behandlung mittels TBI verfolgt 2 grundsätzliche Ziele: Zum einen sollen die malignen Zellen eliminiert werden, zum anderen soll ein immunsuppressiver Effekt erzielt werden, um eine Abstoßung des allogenen Donormarks zu verhindern [20, 28]. Bezüglich der Intensität wird zwischen den beschriebenen myeloablativen (MA) und Non-MA-Regimen unterschieden, die bei älteren, komorbiden oder stark vorbehandelten Patient*innen Anwendung finden [2, 28]. MA-Therapien erzielen eine anhaltende irreversible Zytopenie, die eine Stammzellinfusion bei ansonsten infauster Prognose zwingend erfordert, und gehen mit höherer therapiessoziiertem Toxizität und Mortalität einher [2]. Dagegen wirken Non-MA-Konzepte immunmodulatorisch und verursachen nur eine geringe Zytopenie, die keine SCT erfordert [2]. Konditionierungsregime reduzierter Inten-

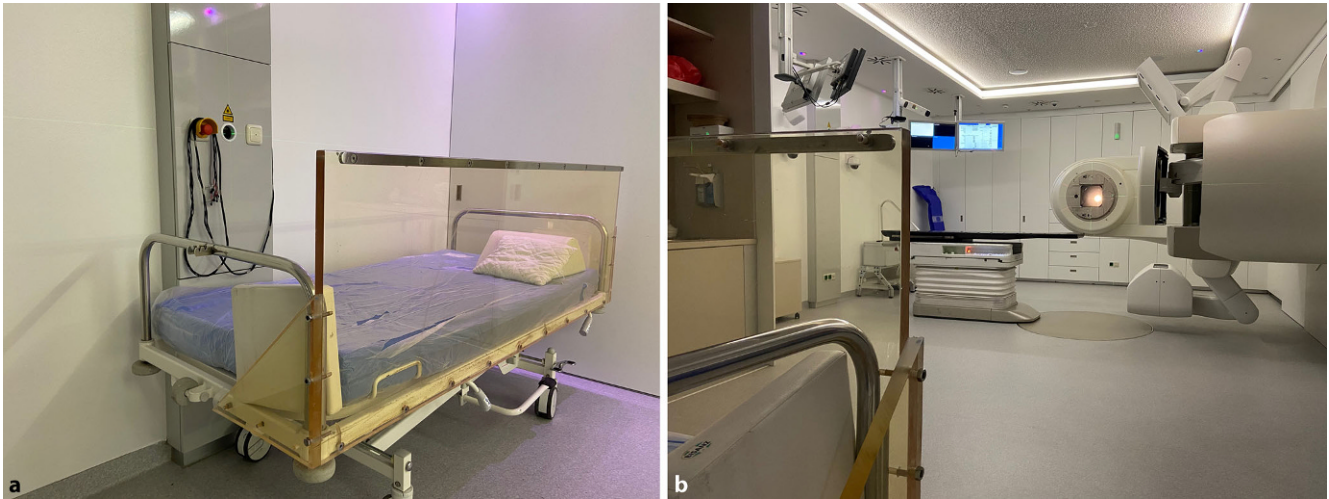


Abb. 1 Bestrahlungsanordnung für eine Ganzkörperbestrahlung („total body irradiation“, TBI) in Liegendposition. **a** Patient*innenliege mit davor montierter Plexiglassplatte. **b** Blick vom Fußende der Liege in Richtung Bestrahlungsgerät

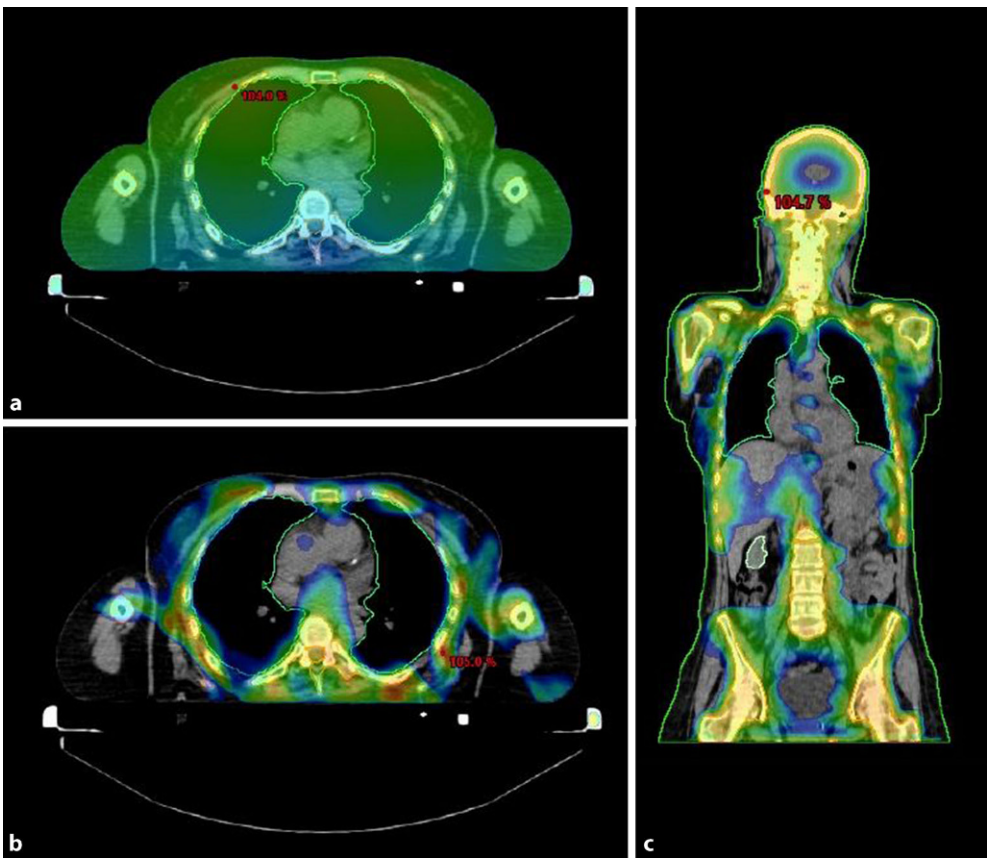


Abb. 2 Bestrahlungsplanung. **a** Exemplarische Dosisverteilung einer Ganzkörperbestrahlung („total body irradiation“, TBI) in Liegendposition in axialer Schicht auf Höhe der Brustwirbelsäule (Minimum: 80 % Strahlendosis); **b** analoge Dosisverteilung einer „total marrow TBI“ in IMRT-Technik (intensitätsmodulierte Bestrahlung) bei der gleichen Patientin; **c** Darstellung der Dosisverteilung der „total marrow TBI“ in koronarer Schichtführung

sität (RIC) nehmen eine intermediäre Position zwischen MA- und Non-MA-Therapiekonzepten ein. In einer Phase-III-Studie wurden Patient*innen mit einer AML zwischen einer 8-Gy-TBI mit 120 mg/m² Körperoberfläche Fludarabin (RIC) sowie einer 12-Gy-TBI mit 120 mg/kg Cyclophosphamid (MA) randomisiert [10]. Hierbei ergab sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9,9 Jahren in beiden Gruppen eine identische Rezidivrate von 30 % ohne signifikante Unterschiede im krankheitsfreien und Gesamtüberleben. Die therapieassoziierte

Mortalität war insgesamt nicht signifikant verschieden, bei jedoch signifikantem Unterschied in der Gruppe der 41- bis 60-jährigen Patient*innen zugunsten der weniger intensiven Konditionierung: 13 % (RIC) vs. 32 % (MA); $p = 0,034$ [10].

Insgesamt wird der Behandlung mit TBI auch im Kontext der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemie („severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2“) eine hohe Bedeutung zugemessen: In einem Empfehlungspapier der strahlentherapeutischen Expertenpanel der German Lymphoma Alliance und

Tab. 1 Übersicht über mit „total body irradiation“ (TBI) behandelte Kollektive mit Langzeit-Follow-up. (Mod. nach [19])

Studie	n	Alter (Jahre)	Follow-up (Monate)	TBI-Dosis	Pulmonal	Kardial	Renal	Okulär	Neurologisch	Zweitumoren
Belkacémi, 1998 [4]	326 (118 alloSCT)	3-63 (Median 30)	68	10 Gy/1fx 12 Gy/6 fx	19% ^a	n.a.	n.a.	Katarakt: 8% ^a	n.a.	n.a.
Bölling, 2011 [5]	120	18-70 (Mittelwert 46,1)	23	4-12 Gy/2-6 fx	20,4% (8,6%) ^b	n.a.	12,8%	Katarakt: 8,6%	n.a.	5,8%
De Felice, 2016 [7]	211 (48 Erw.)	3-53 (Median 14)	40	12 Gy/6 fx	9% (Erw.: 8,3%)	n.a.	n.a.	Katarakt: 12,8% (Erw.: 10,4%)	n.a.	0%
Marnitz, 2014 [15]	110 (62 alloSCT)	17-54 (Mittelwert 34)	68	n.a.	15,5% ^a	n.a.	n.a.	28% ^a	n.a.	0%
Oertel, 2021 [19]	322	18-74 (Median 47)	68	8-12 Gy/4-6 fx	23,9%	14,0%	20,2%	23,6% (6,2% Katarakt)	23,9%	5,3%
Thomas, 2001 [24]	186 (42% alloSCT)	15-60 (Median 36,5)	55	10 Gy/1fx 12-13,5 Gy/6 fx	19% ^a	n.a.	n.a.	28% ^a (15% Katarakt)	n.a.	n.a.

Es wurden nur Analysen mit mindestens 2 berichteten Organtoxizitäten eingeschlossen, keine „total marrow/total lymphoid“-Bestrahlung
alloSCT allogene Stammzelltransplantation, Erw. Erwachsene, fx Fraktion, Gy Gray, n.a. nicht angegeben, TBI „total body irradiation“/Ganzkörperbestrahlung

^a Prozentangaben für die Gesamtkohorte unter Einschluss autologer SCT

^b 8,6% bezeichnet pulmonale Ereignisse ohne rekurrende Infektionen

der Deutschen Hodgkin Studiengruppe stimmten nur 20% der Befragten dafür, TBI-Behandlungen (selbst bei kritischer Ressourcenverknappung) zu reduzieren [16].

Durchführung

Die RT kann entweder als Einzeitbestrahlung oder (häufiger) fraktioniert, d.h. auf einzelne Sitzungen aufgeteilt, erfolgen. Letztere zielt auf eine bessere Verträglichkeit und Toxizitätsreduktion bei gleichbleibender Effektivität ab [22]. Nach einer Latenz von etwa 6 h bietet sich für gesundes Gewebe die Möglichkeit zur kurzfristigen Regeneration, sodass dieses Zeitintervall zwischen den Radiotherapiesitzungen angestrebt wird.

In der praktischen Durchführung befindet sich der/die Patient*in in einer liegenden oder sitzenden Position in großer Entfernung (2–6 m) vom Bestrahlungsgerät und wird in einem einzigen Feld mit 6–15 MV Photonen behandelt, das den gesamten Körper umschließt ([18, 20, 27]; **Abb. 1a,b**; **Abb. 2a**). Kritische Organe wie die Lungen können über Bleiblocke in ihrer Dosis begrenzt werden, sodass ein Anstieg der Toxizitätsrate vermieden wird [18–20, 27]. Die Dosis einer MA-TBI beträgt bei fraktionierter Durchführung zwischen 8 und 16 Gy in Einzeldosen von 1,2–2 Gy und mindestens 5 Gy bei unfraktionierter Applikation [2, 22, 27]. Beispiele für Non-MA-TBI sind ≤ 2 Gy in Kombination mit einem Purinanalogen oder eine „total lymphoid irradiation“ mit Antithymozytenglobulin. Die tatsächlich in der Patientin/im Patienten deponierte Strahlendosis wird zudem durch die Physik, Dichteunterschiede im Körper, die Lagerungsreproduktion bei der Bestrahlung sowie technische Faktoren beeinflusst [22]. An dem hämatologischen Zentrum der Autoren haben sich Behandlungen mit 8 bzw. 12 Gy etabliert, die an 2–3 aufeinanderfolgenden Tagen in Einzeldosen von 2 Gy 2-mal täglich appliziert werden.

Mit technischen und konzeptionellen Innovationen in der Strahlentherapie wird eine weitere Reduktion von (Langzeit-)Nebenwirkungen angestrebt [13]: Die Einführung moderner intensitätsmodulierter Bestrahlungstechniken (IMRT) ermöglicht

eine gezielte Behandlung des malignen Gewebes (Knochenmark bzw. lymphatische Organe) und damit eine Weiterentwicklung der klassischen Großfeldbestrahlung zu selektiveren Ansätzen („total marrow irradiation/total lymphoid irradiation“) ([20, 28]; **Abb. 2b,c**). Hierdurch ist nicht nur eine bessere Schonung der gesunden Nachbarorgane, sondern auch eine Dosisescalation möglich [20, 22, 28]. Allerdings müssen diese Vorteile gegenüber einer komplexeren Bestrahlungsplanung und -durchführung abgewogen werden, die sich fehleranfälliger zeigt [20, 28]. In einer multizentrischen Analyse zur Patientenpositionierung bei einer „total marrow irradiation“ ergaben sich zwischen der Planungs-Computertomographie (CT) und der Kontrollbildgebung unmittelbar vor RT (in diesem Fall: „megavoltage CT“) relevante Dosisunterschiede im Niedrigdosisbereich der Lungen von z. T. über 10% [29].

Toxizität

Als Großfeldtechnik umfasst das mögliche Nebenwirkungsspektrum nach TBI verschiedene akute und chronische Nebenwirkungen [20, 22, 27, 28]. Zu den (sub)akuten Nebenwirkungen zählen Fatigue, Appetitverlust, Nausea/Emesis, Hauterythem, Alopezie, Mukositis, Dysphagie, Parotitis, Ösophagitis, Diarrhöen, Xerostomie und Pneumonitis. Dagegen gehören Schädigungen des muskuloskeletalen, endokrinen, renalen, kardiopulmonalen und okulären Systems, Zweitumoren sowie die hepatische Venenverschlusskrankung zu den Langzeitnebenwirkungen [20, 22, 27, 28].

» Pulmonale Nebenwirkungen nach Stammzelltransplantation beeinflussen Morbidität und Mortalität

Die **Tab. 1** gibt einen Überblick über die Häufigkeit verschiedener Organtoxizitäten in Kollektiven mit Langzeitnachbeobachtung. Hierbei zeigt sich ein konsistentes Auftreten pulmonaler Toxizitäten, deren Häufigkeit (oftmals nur als Pneumonitis an-

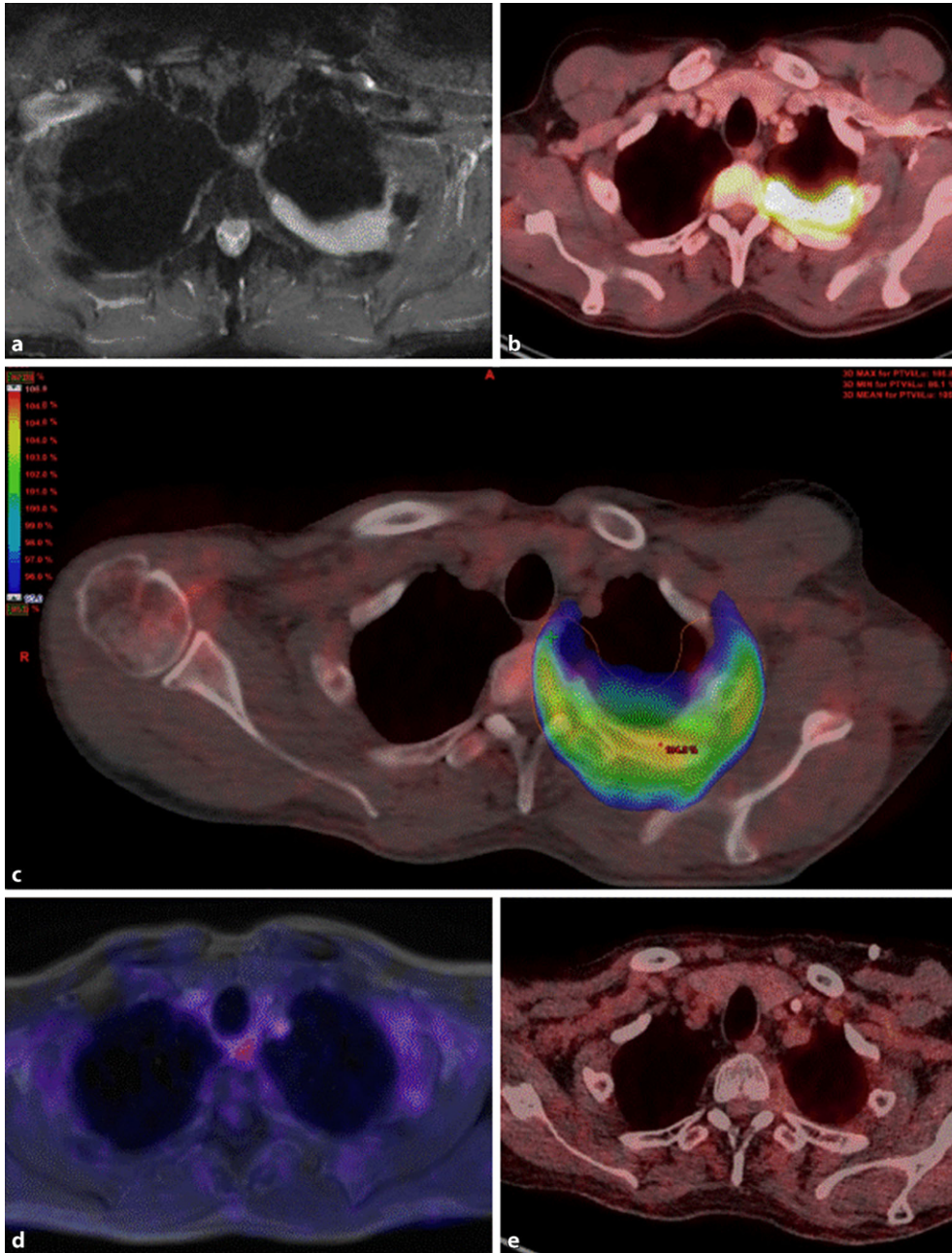


Abb. 3 Patient mit pleuraler Manifestation einer akuten myeloischen Leukämie (AML) in Form einer apikodorsalen Verdickung von bis zu 2 cm. **a,b** Aufnahmen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT) vor Therapie. **c** PET-CT-Bild mit eingeblendeter Bestrahlungsdosisverteilung (95 % Strahlendosis) als intensitätsmodulierte Bestrahlung. **d,e** PET-MRT- und PET-CT-Bilder 6 Monate nach Therapie mit Nachweis einer kompletten Remission der Manifestation. (Aus [17])

gegeben) zwischen 8 und 70,5% divergiert [1, 4, 5, 7, 8, 15, 18, 19, 24]. Sie haben relevante Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität nach SCT.

Strahlentherapeutische Einflussgrößen zur Auslösung einer Pneumonitis sind die eingesetzte Dosisrate, Fraktionierung und Gesamtstrahlendosis [14]. In der bereits zitierten Vergleichsstudie zwischen RIC- und MA-Konzepten bei AML-Patient*innen waren im Langzeitverlauf allerdings keine Unterschiede im Hinblick auf kardiale und pulmonale Nebenwirkungen festzustellen [10].

Eine biophysikalische Risikorechnung ermittelte bei Durchführung einer 8- oder 12-Gy-TBI (Letztere mit Lungenblockung) eine Gesamthäufigkeit für eine Pneumonitis von 20,3%, im Unterschied zu 0,6% für die symptomatische Pneumonitis

[18]. Letztlich ist von einer Untererfassung dieser Komplikation in der klinischen Routine auszugehen, bedingt durch die unspezifische Dyspnoesymptomatik mit zahlreichen möglichen Differenzialdiagnosen sowie fehlende radiologische Verlaufsbildgebungen [18].

Extramedulläre Leukämiemanifestationen – myeloide Sarkome

Die Diagnose „myeloides Sarkom“, vormalig granulozytisches Sarkom oder Chlorom, bezeichnet eine extramedulläre Blastenproliferation mindestens einer myeloiden Zelllinie unter Aufhebung der physiologischen Gewebestruktur [26]. Die extramedullären Befälle können im Kontext einer AML auftreten, dieser Diagnose aber auch vorausgehen [26]. Jede Körperper-

gion kann betroffen sein; häufig berichtet wird über Befälle an Haut, Rücken, Kopf-Hals-Region, Knochen, Weichgewebe/Extremitäten, Lymphknoten oder zentralem Nervensystem [3, 6, 9, 17, 26]. Eine RT kann sinnvoll bei Vorliegen einer isolierten, symptomatischen oder chemotherapierfraktären Manifestation eingesetzt werden [3]. Jedoch sollte die Therapieentscheidung aufgrund der komplexen Krankheitsverläufe der Patient*innen im Rahmen einer interdisziplinären hämatologischen Tumorkonferenz konsentiert werden.

» Mit geringen Strahlendosen von 20 bis <30 Gy können komplette Remissionsraten von 71–97 % erzielt werden

Myeloide Sarkome sind strahlensensibel, sodass bereits mit geringen Strahlendosen von 20 bis <30 Gy komplette Remissionsraten von 71–97 % erzielt werden können (Abb. 3; [3, 6, 9, 17]).

Hierbei treten allenfalls leichtgradige Toxizitäten wie ein radiogenes Erythem Grad 1/2, Fatigue oder Nausea/Emesis auf [3, 9, 17]. Es ist unklar, ob eine zusätzliche Dosisescalation mit Therapiedosen jenseits von 26 bzw. 30 Gy prognostische Vorteile birgt, jedoch kann diese je nach Befallsmuster oder Krankheitsituation sinnvoll sein [3, 6, 9, 17].

Ausblick

Der prinzipielle Wirksamkeitsnachweis der TBI im Kontext akuter Leukämien ist Ausgangspunkt für eine dezidierte Subgruppenanalyse. In der bereits zitierten Auswertung der EBMT wurde für AML-Patient*innen im Alter von 50 Jahren oder älter bei Durchführung einer TBI ein signifikanter Anstieg der therapieassoziierten Mortalität nach 2 Jahren festgestellt (11 vs. 26 %; $p=0,002$) [11]. Insofern ist eine individuelle Risikoanalyse der Vor- und Nachteile einer TBI-gestützten Konditionierung vor dem Hintergrund patienten- und erkrankungsspezifischer Faktoren unerlässlich. Zukünftige Studien werden hierzu weitere Daten liefern, auch im Hinblick auf Langzeitnebenwirkungen. Technisch erfolgt eine Weiterentwicklung der RT hin zu stärker individualisierten, sog. adaptiven, Bestrahlungsplänen, die der tagesaktuellen Patientenanatomie Rechnung tragen [13]. Hierbei soll der Bestrahlungsplan als „plan of the day“ unmittelbar am Linearbeschleuniger auf die per Bildgebung erfasste Situation angepasst werden und dadurch Lagerungsunsicherheiten ausgeglichen werden. Noch sind die entsprechenden Möglichkeiten aufgrund der notwendigen hohen Rechenleistung limitiert, doch es ist zu erwarten, dass auch TBI-Patient*innen im Rahmen intensitätsmodulierter „total marrow/total lymphoid“-Konzepte von dieser Innovation profitieren werden.

Fazit für die Praxis

- Die Ganzkörperbestrahlung (TBI) ist eine etablierte Konditionierungsmodalität vor Stammzelltransplantation.
- Es existieren unterschiedliche Konzepte im Hinblick auf Gesamtstrahlendosis und Fraktionierung, die in ihrer Intensität entweder eine Reduktion der malignen Zellen oder eine komplette Myeloablation des Knochenmarks erzielen sollen.

- Neue Methoden der TBI nutzen moderne Bestrahlungstechniken zur Aussparung von Risikoorganen wie der Lunge, sind jedoch aufwendiger und potenziell fehleranfälliger.
- Es können relevante (Langzeit-)Nebenwirkungen in verschiedenen Organsystemen auftreten, die eine strukturierte Nachsorge durch Radioonkolog*innen und Transplantationsmediziner*innen erfordern.
- Extramedulläre Manifestationen von Leukämien (myeloide Sarkome) sind strahlensensibel und können durch Niedrigdosiskonzepte (20–30 Gy) effektiv kontrolliert werden.

Literatur

1. Abugideiri M, Nanda RH, Butker C et al (2016) Factors influencing pulmonary toxicity in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the setting of total body irradiation-based Myeloablative conditioning. *Int J Radiat Oncol* 94:349–359. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.054>
2. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D et al (2009) Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:1628–1633. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.07.004>
3. Bakst R, Wolden S, Yahalom J (2012) Radiation therapy for chloroma (granulocytic sarcoma). *Int J Radiat Oncol* 82:1816–1822. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.02.057>
4. Belkacemi Y, Pène F, Touboul E et al (1998) Total-body irradiation before bone marrow transplantation for acute leukemia in first or second complete remission. Results and prognostic factors in 326 consecutive patients. *Strahlenther Onkol* 174:92–104. <https://doi.org/10.1007/BF03038482>
5. Bölling T, Kreuziger DC, Ernst I et al (2011) Retrospective, monocentric analysis of late effects after Total Body Irradiation (TBI) in adults. *Strahlenther Onkol* 187:311–315. <https://doi.org/10.1007/s00066-011-2190-1>
6. Chak LY, Sapozink MD, Cox RS (1983) Extramedullary lesions in non-lymphocytic leukemia: results of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol* 9:1173–1176. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(83\)90176-1](https://doi.org/10.1016/0360-3016(83)90176-1)
7. De Felice F, Grapulin L, Musio D et al (2016) Treatment complications and long-term outcomes of total body irradiation in patients with acute lymphoblastic leukemia: a single institute experience. *Anticancer Res* 36:4859–4864. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11049>
8. Durie E, Nicholson E, Anthias C et al (2021) Determining the incidence of interstitial pneumonitis and chronic kidney disease following full intensity haemopoietic stem cell transplant conditioned using a forward-planned intensity modulated total body irradiation technique. *Radiother Oncol* 158:97–103. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.020>
9. Elsayad K, Oertel M, Haverkamp U, Eich HT (2017) The effectiveness of radiotherapy for leukemia cutis. *J Cancer Res Clin Oncol* 143:851–859. <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2338-6>
10. Fasslrunner F, Schetelig J, Burchert A et al (2018) Long-term efficacy of reduced-intensity versus myeloablative conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: retrospective follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Haematol* 5:e161–e169. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30022-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30022-X)
11. Giebel S, Labopin M, Sobczyk-Kruszelnicka M et al (2021) Total body irradiation + fludarabine compared to busulfan + fludarabine as “reduced-toxicity conditioning” for patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation in first complete remission: a study by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 56:481–491. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-01050-7>
12. Hendry JH (1985) The cellular basis of long-term marrow injury after irradiation. *Radiother Oncol* 3:331–338. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(85\)80046-3](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(85)80046-3)
13. Hoeller U, Borgmann K, Oertel M et al (2021) Late sequelae of radiotherapy—the effect of technical and conceptual innovations in radiation oncology. *Dtsch Arztebl.* <https://doi.org/10.3238/arzteblm2021.0024>

14. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO et al (2010) Radiation dose—volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol* 76:S70–S76. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.091>
15. Marnitz S, Zich A, Martus P et al (2014) Long-term results of total body irradiation in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Strahlenther Onkol* 190:453–458. <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0607-3>
16. Oertel M, Elsayad K, Engenhart-Cabillic R et al (2020) Radiation treatment of hemato-oncological patients in times of the COVID-19 pandemic: Expert recommendations from the radiation oncology panels of the German Hodgkin Study Group and the German Lymphoma Alliance. *Strahlenther Onkol* 196:1096–1102. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01705-w>
17. Oertel M, Elsayad K, Haverkamp U et al (2018) Radiotherapy for extramedullary leukaemic manifestation (Chloroma). *Strahlenther Onkol* 194:164–173. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1236-4>
18. Oertel M, Kittel C, Martel J et al (2021) Pulmonary toxicity after total body irradiation—an underrated complication? Estimation of risk via normal tissue complication probability calculations and correlation with clinical data. *Cancers* 13:2946. <https://doi.org/10.3390/cancers13122946>
19. Oertel M, Martel J, Mikesch J-H et al (2021) The burden of survivorship on hematological patients—long-term analysis of toxicities after total body irradiation and allogeneic stem cell transplantation. *Cancers* 13:5640. <https://doi.org/10.3390/cancers13225640>
20. Paix A, Antoni D, Waissi W et al (2018) Total body irradiation in allogeneic bone marrow transplantation conditioning regimens: a review. *Crit Rev Oncol Hematol* 123:138–148. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.01.011>
21. Peters C, Dalle J-H, Locatelli F et al (2021) Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III study. *J Clin Oncol* 39:295–307. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02529>
22. Sabloff M, Tisseverasinghe S, Babadagli ME, Samant R (2021) Total body irradiation for hematopoietic stem cell transplantation: what can we agree on? *Curr Oncol* 28:903–917. <https://doi.org/10.3390/curroncol28010089>
23. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M et al (1977) One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 49:511–533
24. Thomas Q, Mahé M, Campion L et al (2001) Long-term complications of total body irradiation in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49:125–131. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)01373-0](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)01373-0)
25. Uckun FM, Song CW (1989) Radiobiological features of human pluripotent bone marrow progenitor cells (CFU-GEMM). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:1021–1025. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90150-8](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90150-8)
26. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al (2009) The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114:937–951. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-209262>
27. Wong JYC, Filippi AR, Dabaja BS et al (2018) Total body irradiation: guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 101:521–529. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.04.071>
28. Wong JYC, Filippi AR, Scorsetti M et al (2020) Total marrow and total lymphoid irradiation in bone marrow transplantation for acute leukaemia. *Lancet Oncol* 21:e477–e487. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30342-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30342-9)
29. Zuro D, Vagge S, Broggi S et al (2019) Multi-institutional evaluation of MVCT guided patient registration and dosimetric precision in total marrow irradiation: A global health initiative by the international consortium of total marrow irradiation. *Radiother Oncol* 141:275–282. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.07.010>

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Oertel und H.T. Eich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Michael Oertel
 Klinik für Strahlentherapie – Radioonkologie
 Universitätsklinikum Münster
 Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1,
 48149 Münster, Deutschland
 michael.oertel@ukmuenster.de