

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde
- Pädiatrische Hämatologie / Onkologie -
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

Sekundäre akute myeloische Leukämien und myelodysplastische Syndrome nach Krebserkrankungen in der Kindheit

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Wolfgang D. Schwager

aus Burgsteinfurt

2003

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. U. Creutzig

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. H. Serve

Tag der mündlichen Prüfung: 25.09.2003

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde
- Pädiatrische Hämatologie / Onkologie -
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. U. Creutzig
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. H. Serve

ZUSAMMENFASSUNG

Sekundäre akute myeloische Leukämien und myelodysplastische Syndrome nach Krebserkrankungen in der Kindheit

Wolfgang D. Schwager

Eine gefürchtete Spätfolge der Behandlung von Krebserkrankungen sind Zweitmalignome, die häufig als akute myeloische Leukämie (AML) auftreten. In der vorliegenden Arbeit wurden anhand von 62 Patienten der AML-BFM-Studien sekundäre AML und myelodysplastische Syndrome (s-AML/s-MDS) bei Kindern und Jugendlichen untersucht. Neben den diagnostischen Merkmalen und Verlaufsdaten der sekundären Erkrankung wurden insbesondere die Therapiemaßnahmen des Primärmalignoms erhoben. Die primäre Behandlung erfolgte überwiegend nach Protokollen der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Häufigste primäre Erkrankung waren akute lymphoblastische Leukämien und Knochentumore. Bei der Hälfte der Patienten trat die s-AML innerhalb von drei Jahren Jahren auf. Mit Hilfe der Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters errechnete sich ein Risiko innerhalb von 10 Jahren nach primärer Diagnose eine s-AML zu entwickeln von unter 0,4%. Die Gruppe der s-AML stellt sich als sehr heterogen dar und lässt weitere auslösende Faktoren vermuten. Alle sieben Patienten mit 11q23-Aberrationen erhielten Etoposid und gehörten dem FAB-Typ M4/M5 an. Eine Deletion am Chromosom 5 oder 7 zeigten zehn Patienten, davon fünf mit Diagnose eines s-MDS. Weitere Zusammenhänge ließen sich nicht darstellen, da die multimodale Therapie bei allen Patienten Alkylanzien, bei 31 Patienten Epipodophyllotoxine und bei 41 Patienten eine zusätzliche Radiotherapie enthielt. Die Prognose der s-AML ist ungünstig, in den ersten vier Tagen verstarben bereits sieben Patienten. Eine Remission wurde bei 40% der Patienten erreicht, das 5-Jahres-Überleben betrug $0,11 \pm 0,05$. Sechs der sieben Überlebenden erhielten eine Stammzelltransplantation, insgesamt sind 14 Patienten transplantiert worden. In der Nachsorge einer Krebserkrankung sind besonders Zweitmalignome zu beachten. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um durch neue Kenntnisse in der Leukämogenese sekundäre Leukämien verhindern und gezielter behandeln zu können.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen	7
Übersicht über die im Text genannten Chemotherapeutika.....	9
1. Einleitung.....	11
2. Hintergrund.....	13
2.1 Die akuten myeloischen Leukämien	13
2.1.1 Epidemiologie und Klinik der Leukämien im Kindesalter	13
2.1.2 Ätiologie der akuten Leukämien.....	14
2.1.3 Klassifikation der akuten myeloischen Leukämien.....	15
2.1.4 Myelodysplastische Syndrome	17
2.1.5 Zytogenetische Befunde	18
2.1.6 Therapie der akuten myeloischen Leukämien.....	20
2.1.7 Remissionskriterien und Prognose	23
2.2 Zweitmalignome	25
2.2.1 Inzidenz von Zweitmalignomen in der Kindheit.....	25
2.2.2 Familiäre Krebserkrankungen.....	26
2.2.3 Akute myeloische Leukämien als Zweitmalignom	27
2.3 Therapie-induzierte akute myeloische Leukämien.....	28
2.3.1 AML nach der Therapie mit alkylierenden Substanzen.....	29
2.3.2 AML nach der Therapie mit Topoisomerase-II-Inhibitoren	30
2.3.3 Weitere Substanzen und Radiotherapie	32
2.3.4 Therapie und Verlauf der sekundären AML und MDS	34
3. Fragestellung.....	37
4. Material und Methode.....	38
4.1 Patienten.....	38
4.2 Primäres Malignom.....	39
4.2.1 Diagnose und Therapieprotokoll.....	39
4.2.2 Erfassung der Chemotherapeutika und Radiotherapie.....	40
4.3 Sekundäre AML und MDS	41
4.3.1 Labor- und Knochenmarkuntersuchungen.....	42
4.3.2 Therapie und Response.....	43

4.3.3 Verlaufsbeobachtung.....	44
4.4 Risiko und kumulative Inzidenz	44
4.5 Statistik.....	45
5. Ergebnisse.....	46
5.1 Patienten.....	46
5.1.1 Alter bei Diagnose und Zeitintervalle	46
5.1.2 Verteilung der primären Diagnosen	49
5.2 Therapie des primären Malignoms.....	51
5.2.1 Operation und Radiotherapie	51
5.2.2 Chemotherapie.....	52
5.2.3 Rezidiv und Rezidivtherapie.....	56
5.3 Risiko des Auftretens eines Zweitmalignoms	56
5.4 Sekundäre AML und MDS	58
5.4.1 Verteilung der FAB-Typen.....	59
5.4.2 Zytogenetische Befunde	60
5.4.3 Korrelation der klinischen Merkmale.....	62
5.5 Therapie und Verlauf.....	64
5.5.1 Chemotherapie.....	65
5.5.2 Stammzelltransplantation	66
5.5.3 Überleben	68
6. Diskussion.....	69
6.1 Erfassung der Patienten	69
6.2 Primäre Malignome und Risiko des Auftretens einer sekundären AML.....	70
6.2.1 Verteilung der primären Diagnosen	71
6.2.2 Leukämie nach Leukämie.....	72
6.2.3 Sarkome.....	74
6.3 Klinische Charakteristika der sekundären AML.....	75
6.3.1 Zeitintervall bis zum Auftreten der sekundären AML.....	75
6.3.2 FAB-Typen der sekundären AML und MDS.....	76
6.3.3 Zytogenetische Befunde	77
6.4 Mögliche ätiologische Faktoren der sekundären AML.....	79
6.4.1 Topoisomerase-II-Inhibitoren und Alkylanzien.....	79
6.4.2 Weitere Zytostatika	81
6.4.3 Andere mögliche Faktoren	82

6.5 Therapie und Prognose der sekundären AML und MDS	83
6.5.1 Chemotherapie.....	84
6.5.2 Stammzelltransplantation	85
6.6 Ausblick.....	86
7. Zusammenfassung	87
8. Literaturverzeichnis	89
9. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	104
10. Lebenslauf.....	106
11. Danksagung.....	107
Anhang	108

Lediglich zur Vereinfachung und zur Wahrung des Textflusses sind die maskulinen Formen bevorzugt worden, ebenso wie die Bezeichnung Kinder verkürzend auch die jugendlichen Patienten und Patientinnen einschließt.

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ADE	Induktionstherapie mit Cytarabin (Ara-C), Daunorubicin und Etoposid
AIE	Induktionstherapie mit Cytarabin, Idarubicin und Etoposid
ALL	akute lymphoblastische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster Arbeitsgruppe
BT	Knochtumor (bone tumor)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
c-ALL	common-ALL
CD	Oberflächenantigen (cluster of differentiation)
CML	chronische myeloische Leukämie
CMML	chronische myelomonozytäre Leukämie
CR	komplette Remission (complete remission)
del	Deletion
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ED	Frühtodesfälle (early death)
EFS	ereignisfreies Überleben (event-free survival)
FAB	französisch-amerikanisch-britische Arbeitsgruppe
FAB M0-M7	morphologischer Typ der AML nach FAB-Kriterien
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gy	Gray
HAM	Intensivierung mit HD-Ara-C und Mitoxantron
HAV	Intensivierung mit HD-Ara-C und Etoposid (VP-16)
HB	Hepatoblastom
HD	Morbus Hodgkin (Hodgkin's disease)
HD-Ara-C	hochdosiertes Cytarabin
HIT	Hirntumor (ZNS-Tumor)
INN	Internationaler Freiname (international non-proprietary name)
inv	Inversion
ISCN	Internationales System der zytogenetischen Nomenklatur

J.	Jahre
Kap.	Kapitel
KOF	Körperoberfläche
KZT	Keimzelltumor
M4Eo	Myelomonoblastenleukämie mit atypischen Eosinophilen
MDS	myelodysplastisches Syndrom
M. Hodgkin	Morbus Hodgkin
MIC	morphologisch, immunologisch und zytogenetische Klassifikation
MPO	Myeloperoxidase
NB	Neuroblastom
NCI	National Cancer Institute der USA
neg.	negativ
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NR	Nichtansprechen auf die Chemotherapie (Nonresponder)
Pat.	Patienten
pos.	positiv
PR	partielle Remission
RAEB	Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten
RAEB-t	RAEB in Transformation
RMS	Rhabdomyosarkom
s.	siehe
S.	Seite
s-AML	sekundäre AML
SE	Standardabweichung
SIR	relatives Risiko (standardised incidence ratio)
s-MDS	sekundäres MDS
SMN	Zweitmalignom (sekundäre maligne Neoplasie)
SZT	Stammzelltransplantation
t	Translokation
Tab.	Tabelle
t-AML	therapie-induzierte (therapy-related) AML
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WTS	Weichteilsarkom
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

Übersicht über die im Text genannten Chemotherapeutika

<i>Freiname (INN)</i>	<i>Handelsname (Beispiel)</i>	<i>Abkürzung</i>	<i>Gruppe (Wirkmechanismus)</i>
Asparaginase	Crasnitin	L-Asp	Enzym
Bleomycin		Bleo	Antibiotika
Busulfan	Myleran	BU	Alkylanzien
Cisplatin	Platinex	DDP	Platinderivate
Cyclophosphamid	Endoxan	CP	Alkylanzien
Cytarabin	Alexan	Ara-C	Antimetabolite
Dacarbazin	Detimedac	DTIC	nicht bekannt
Dactinomycin	Lyovac- Cosmegen	Act-D	Antibiotika
Daunorubicin	Daunoblastin	DNR	Anthrazykline
Doxorubicin (Adriamycin)	Adriblastin	ADR	Anthrazykline (Antibiotika)
Etoposid	Vepesid	VP-16	Epipodophyllotoxine
Idarubicin	Zavedos		Anthrazykline
Ifosfamid	Holoxan	Ifo	Alkylanzien
Lomustin	Cecenu	CCNU	Alkylanzien
Mechlorethamin			Alkylanzien
Melphalan	Alkeran	L-PAM	Alkylanzien
Mercaptopurin	Puri-Nethol	MP	Antimetabolite
Methotrexat		MTX	Antimetabolite
Mitoxantron	Novantron	MITOX	Anthracenidon
Procarbazin	Natulan	PCB	Nicht bekannt
Teniposid	VM 26-Bristol	VM-26	Epipodophyllotoxine
Tioguanin		TG	Antimetabolite
Vinblastin	Velbe	VLB	Vinca-Alkaloide
Vincristin	(Oncovin)	VCR	Vinca-Alkaloide

» Sie erinnert uns daran, dass die Welt ein Ganzes ist, in dem man nicht eine *res cogitans* von einer *res extensa* scharf trennen kann. Jedes Experiment ist ein materieller Akt, der zugleich ein Wahrnehmungsakt ist. So erinnert uns die Quantentheorie, um noch einmal *Bohr* zu zitieren, an die alte Weisheit: „that when searching for harmony in life one must never forget that in the drama of existence we are ourselves both and spectators“ « *C.F. von Weizsäcker (156)*

In Erinnerung an die
an einem sekundären Malignom erkrankten und verstorbenen
Kinder und Jugendlichen dieser Untersuchung

Meiner Familie, besonders meinem Vater
Prof. Dr. rer. nat. E. A. Schwager,
der an einem Karzinom verstorben ist,

meiner Schwester *Gisela*,
die von einem Tumor geheilt wurde,

und meinen Kindern *Linus* und *Simeon* gewidmet

1. EINLEITUNG

Sekundäre Leukämien als Zweitmalignome nach der Therapie von Krebserkrankungen in der Kindheit

Seit der Entwicklung und klinischen Überprüfung polychemotherapeutischer Therapieprotokolle konnten die Heilungsraten vieler Krebserkrankungen erheblich gesteigert werden. In der pädiatrischen Onkologie ist es durch die intensive Therapie und wirkungsvolle Supportivmaßnahmen zu beachtlichen Erfolgen gekommen. So liegen z.B. bei der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter, die vor 1960 in der Regel tödlich verlief, heutzutage die 5-Jahres-Überlebensraten über 70% (**118,139**), bei manchen Malignomen wie Morbus Hodgkin oder Retinoblastom über 90% (**134,65**).

In den Siebziger Jahren erschienen erste Berichte von Leukämien und myelodysplastischen Syndromen, die nach der Therapie des Morbus Hodgkin auftraten (**17,154**). In der Folge wurden weitere Formen von sekundären malignen Neoplasien nach der Therapie von Krebserkrankungen beschrieben, wobei sich die akute myeloische Leukämie (AML) neben Hirntumoren und Knochentumoren als ein charakteristisches Zweitmalignom zeigte (**50,52,95,107**). Die Untersuchungen richteten sich dabei vorrangig auf die in der Therapie der ersten Erkrankung verwendeten Zytostatika, die naturgemäß stark zytotoxisch wirken.

In zahlreichen Studien wurde der Zusammenhang der Therapie mit Alkylanzien und dem Auftreten von Sekundärleukämien nachgewiesen, was auch zu der Prägung des Begriffes "therapie-induzierte" Leukämie führte (**80,96,153**). Eine weitere Medikamentengruppe, für die 1987 erstmals ein leukämogener Effekt beschrieben wurde, stellen die Topoisomerase-II-Inhibitoren dar (**122**). Auch dieser Zusammenhang konnte in den folgenden Studien bestätigt werden (**117,161,165**). Dass ionisierende Strahlen Leukämien induzieren können, ist lange bekannt (**60,98**). Es liegen jedoch unterschiedliche Aussagen vor, inwieweit eine Radiotherapie alleine oder in Verbindung mit einer Chemotherapie für die aufgetretenen Leukämien verantwortlich gemacht werden kann (**53,112,133**).

Die Erforschung sekundärer Leukämien und der dabei beobachteten charakteristischen zytogenetischen Veränderungen hat gerade im Bereich der Molekulargenetik zu weiteren Erkenntnissen der Malignomentstehung geführt.

Von Vorteil ist dabei, die Exposition gegenüber einem vermuteten Karzinogen genau erfassen zu können (79). Doch immer häufiger lässt sich auch der Einfluss genetischer Faktoren bei der Entstehung zweiter Krebserkrankung nachweisen (54,74).

Die Therapie der sekundären Leukämien gestaltet sich schwierig und die Prognose ist in der Regel ungünstig. Nur ein geringer Teil der Patienten erreicht mit Therapiemaßnahmen, wie sie bei primären Leukämien eingesetzt werden, eine anhaltende Remission (69,78,120,132). Für bestimmte Patientengruppen besteht mit der Stammzelltransplantation eine kurative Therapieoption (81,88).

Für die vorliegende Arbeit wurden aus den AML-Studien der Berlin-Frankfurt-Münster Arbeitsgruppe die Patienten erfasst, in deren Vorgeschichte eine maligne Erkrankung diagnostiziert wurde. Anhand der Daten von 62 identifizierten Kindern und Jugendlichen wird der Verlauf von sekundären Leukämien beschrieben. Schwerpunkte liegen dabei in der Erhebung der Therapie der primären Malignome, der Abschätzung des Erkrankungsrisikos und der Auswertung der klinischen Befunde und Therapiemaßnahmen der sekundären Erkrankung. Die Ergebnisse werden mit bisher publizierten Studien diskutiert, um Hinweise zur Modifikation zukünftiger Therapiestudien primärer Malignome, Empfehlungen für die Behandlung sekundärer Leukämien und weitere Fragestellungen für die Untersuchung sekundärer Neoplasien zu formulieren.

2. HINTERGRUND

2.1 Die akuten myeloischen Leukämien

Bevor auf die Besonderheiten der sekundären Leukämien eingegangen wird (Kap. 2.3), soll zunächst ein Überblick über die sich spontan, d.h. ohne erkennbare Ursache und ohne eine bekannte Prädisposition, entwickelnden Leukämien gegeben werden. Zur Unterscheidung von den sekundären Formen werden sie auch als "primäre" oder "de-novo"-Leukämien bezeichnet.

2.1.1 Epidemiologie und Klinik der Leukämien im Kindesalter

Als Leukämie werden die malignen Erkrankungen des blutbildenden Gewebes bezeichnet, bei denen es zur autonomen Vermehrung bestimmter leukozytärer Zellen kommt. Die klonale Erkrankung geht von den hämatopoetischen Stammzellen aus, wobei die maligne Transformation auf verschiedenen Differenzierungsstufen auftreten kann. Je nachdem, um welche Vorläuferzellen es sich handelt, wird zwischen den lymphoblastischen und myeloischen (nicht-lymphoblastischen) Leukämien unterschieden.

Die Leukämien stellen mit einem Anteil von 34,7% die häufigste Krebserkrankung bei Kindern, wobei die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) gegenüber der myeloischen Form im Verhältnis von ca. 5,5 zu 1 überwiegt. Die Inzidenz der akuten myeloischen Leukämie beträgt für die Bundesrepublik Deutschland 0,7 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner unter 15 Jahre (65). Bezogen auf das Lebensalter zeigt sich für die AML ein Häufigkeitsgipfel in den ersten beiden Lebensjahren und ein Anstieg der Inzidenz ab dem 13. Lebensjahr, bei der ALL hingegen die stärkste Häufung zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr. Die chronischen Leukämien stellen bei Kindern nur 0,6% aller Krebserkrankungen dar (65), wobei die chronisch myeloische Leukämie (CML) vom adulten Typ gegenüber der seltenen juvenilen Form vorherrscht. Die chronisch myelomonozytäre Leukämie (CMML) wird zu den myelodysplastischen Syndromen (s. Kap. 2.1.4) gezählt (43,110).

Die klinische Symptomatik ist bestimmt von der übermäßigen Proliferation einer bestimmten Leukozytenart. Es kommt zur Akkumulation von unreifen Zellen im Knochenmark, die ins Blut ausgeschwemmt werden oder bestimmte Organe

infiltrieren können. Bei der AML sind dies bei einem Drittel der Kinder Leber, Milz oder Lymphknoten. Das Zentralnervensystem (ZNS) ist bei ca. 10% initial befallen und gelegentlich kommen Hautinfiltrationen vor (127). Durch Störungen der normalen Blutbildung treten als erste Symptome oftmals Anämie, Fieber und Infektanfälligkeit oder Blutungszeichen auf. Meist sind bei Diagnose die Leukozytenzahlen im peripheren Blut erhöht, doch auch oligoblastische Verläufe kommen vor, so dass für die Diagnose die Knochenmarkpunktion entscheidend ist. Insbesondere bei den myeloischen Leukämien sind Hyperleukozytosen (Leukozyten im peripheren Blutbild >100.000/µl) gefürchtet, die zu schwer beherrschbaren Komplikationen durch Leukostase und Blutungen führen können (22).

2.1.2 Ätiologie der akuten Leukämien

Das heterogene Bild der Leukämien und ihrer Subtypen macht diverse Entstehungsmechanismen wahrscheinlich. Für den größten Teil der akuten Leukämien sind die Ursachen noch nicht geklärt.

Bei Patienten mit angeborenen strukturellen Chromosomenanomalien, z.B. Morbus Down, Bloom-Syndrom oder Fanconi-Anämie, treten im Krankheitsverlauf gehäuft Leukämien auf (29,127). Auf eine genetische Disposition weisen die hohen Konkordanzraten monozygoter Zwillinge, die im Säuglingsalter an Leukämien erkranken, hin (46). Die familiär gehäuften Krebserkrankungen (s. Kap. 2.2.2) des Li-Fraumeni-Syndroms gehen mit Leukämien einher (86). Desweiteren gelten angeborene Immundefekte und Defekte der DNA-Reparaturmechanismen (z.B. bei der Ataxia teleangiectatica) als Ursache lymphoproliferativer Erkrankungen (71,140).

Im Tierversuch lässt sich die Virusgenese der Leukämie zeigen. Beim Menschen gibt es Hinweise für das Mitwirken des HTLV-1 Virus in Japan und der Karibik bei einer T-Zell-ALL. Doch auch bei der common-ALL des Kindesalters wird die Entstehung der Leukämie als seltene, abnormale Immunantwort auf gewöhnliche Infektionen anhand des geographischen Verteilungsmusters und des Erkrankungsalters in epidemiologischen Studien von Greaves und Mitarbeitern diskutiert (47,131).

Physikalische und chemische Einwirkungen auf das Knochenmark können Leukämien auslösen. Dies gilt sicher für ionisierende Strahlen (47,98). Für

Chemikalien und andere exogene Noxen ist der Nachweis, z.B. bei beruflich exponierten Personen, schwierig. Eindeutige Befunde liegen für Benzene und bestimmte Pestizide (**11,84,131**) vor. Hierzu sind auch die nach einer zytostatischen Behandlung auftretenden Leukämien zu zählen (s. Kap. 2.3). Eine medikamentöse Immunsuppression z.B. nach Organtransplantationen kann ebenfalls für die Entstehung von Leukämien verantwortlich gemacht werden (**140,148**).

Allerdings scheinen für die meisten Leukämiefälle präexistierende Keimbahnmutationen oder erworbene somatische Mutationen verantwortlich zu sein. Über den Zeitpunkt des Auftretens der Mutationen gibt es verschiedene Beobachtungen. Zwillingsuntersuchungen legen eine erste fetale Mutation als Initiation und ein zweites postnatales Ereignis („second hit“) nahe (**163**). Zugrunde liegt die von Knudson formulierte Hypothese, dass zur Karzinogenese mindestens zwei mutagene Ereignisse erforderlich sind („two-step“-Modell) (**46,72**).

2.1.3 Klassifikation der akuten myeloischen Leukämien

Die lichtmikroskopische Untersuchung von Knochenmark- und Blutaussstrichen ermöglicht eine Beurteilung der Ausreifung der leukämischen Blasten. Die Einteilung der AML-Formen basiert auf dem morphologischen Erscheinungsbild der nach Pappenheim gefärbten Präparate.

Die FAB-Klassifikation

International wurde die von der „Französisch-Amerikanisch-Britischen“-Arbeitsgruppe (FAB) erarbeitete Unterteilung übernommen. Anhand der Blastenmorphologie werden acht Subtypen unterschieden (**7,9**). M1 bis M5 stellen die verschiedenen Differenzierungsstufen von Myelozyten bis Monoblasten dar, als M0 wird die minimal differenzierte AML abgegrenzt (**10**). M6 und M7 bezeichnen die akute Erythroleukämie bzw. megakaryozytäre Leukämie (s. Tab. 2.1).

Gestützt wird diese Unterteilung durch die zytochemische Untersuchung der Präparate. Verwendung finden die Myeloperoxidase (MPO) und die Esterase zur Differenzierung der monozytären Leukämien. Als pathognomonisches morphologisches Merkmal myeloischer Blasten gelten typisch konfigurierte

Granula, die Auerstäbchen, in den Leukämiezellen. Der mikroskopische Nachweis von Auerstäbchen geht auch im Kindesalter mit einer besseren Prognose des Erkrankungsverlaufs einher (**126**).

<i>FAB</i>	<i>Morphologie</i>	<i>Zytogenetik</i>	<i>Besonderheiten</i>
FAB M0	Minimal differenzierte Myelozyten	nicht spezifisch	Zytochemie/MPO negativ, immunologische Marker pos.
FAB M1	Unreife Myelozyten	nicht spez.	MPO positiv
FAB M2	Myelozyten in Ausreifung	t(8;21)	Gute Prognose bei Translokation
FAB M3	Promyelozyten	t(15;17)	Therapie mit all-trans-Retinsäure
FAB M4	Myelomonocyten	inv(16)	M4Eo mit atypischen Eosinophilen, Esterase pos.
FAB M5	Monoblasten	t(9;11)	Infant leukemia, Esterase positiv
FAB M6	Erythroblasten	nicht spez.	PAS positiv
FAB M7	Megakaryoblasten	nicht spezifisch	Zytochemie neg., CD41 pos., häufig bei M. Down

Tab 2.1: FAB-Klassifikation der AML und zugehörige Befunde

(FAB=französisch-amerikanisch-britisch, inv=Inversion, MPO=Myeloperoxidase, neg.=negativ, PAS=Periodsäure-Schiff-Reaktion, pos.=positiv, spez.=spezifisch, t=Translokation)

Immunologie

Die immunologische Untersuchung der Leukämiezellen erfolgt mit Hilfe monoklonaler Antikörper. Nach einer internationalen Nomenklatur werden die untersuchten Antigene als cluster of differentiation (CD) bezeichnet. Die genaue Funktion der meisten Oberflächenantigene ist bisher noch ungeklärt (**90**). Sie sind jedoch insbesondere für die Unterscheidung zwischen lymphatischer und myeloischer Leukämie hilfreich. So ist bei 98% der AML-Patienten im Kindesalter mindestens einer der drei myeloischen Marker CD13, CD33 oder CDw65 positiv (**27**).

Für die Diagnose der FAB-Typen M0 und M7 ist der Nachweis entsprechender immunologischer Befunde essentiell (37). Die Bestätigung weiterer morphologischer Typen der FAB-Klassifikation durch einzelne Marker konnte bisher nicht mit ausreichender Sensitivität erfolgen. Bei etwa 20% der AML-Blasten sind auch lymphatische Oberflächenmarker im Sinne einer Koexpression nachweisbar. Selten sind dagegen biphenotypische Leukämien, bei denen ein lymphatischer und ein myeloischer Klon nebeneinander vorliegen (5,87,118).

MIC-Klassifikation

Zusätzlich zur morphologischen und immunologischen Charakterisierung finden sich charakteristische Befunde in der zytogenetischen Untersuchung der leukämischen Blasten. Dies hat zur Entwicklung der MIC-Klassifikation (morphologisch, immunologisch und zytogenetisch) geführt (142), da für einzelne FAB-Typen wiederkehrende chromosomale Veränderung beschrieben worden sind.

Fast alle Patienten des Subtyps M3 zeigen die Translokation t(15;17), gleiches gilt für die Inversion inv(16) und FAB M4 mit atypischen eosinophilen Granulozyten (M4Eo) (5,97). Die Translokation t(8;21) ist charakteristisch für FAB M2, zeigt sich jedoch nur bei einem Drittel der Patienten (99). Diese drei Aberrationen sind von klinischer Bedeutung, da sie mit einer besseren Prognose einhergehen (19,49,94). Eine weitere Kombination stellt die Translokation t(9;11) und der Typ M5a mit unreifen Monoblasten dar. Sie tritt bevorzugt bei Säuglingen unter einem Jahr (Infant leukemia) auf (77).

2.1.4 Myelodysplastische Syndrome

Die myelodysplastischen Syndrome (MDS) stellen eine den akuten myeloischen Leukämien ähnliche klonale Erkrankung dar. Ein Teil der Patienten entwickelt im Verlauf der Krankheit eine AML, daher wurde früher auch die Bezeichnung "Präleukämie" verwendet. In der Pädiatrie sind MDS selten, sie stellen weniger als zwei Prozent der akuten Leukämien im Kindesalter dar (23). Kennzeichnend ist eine ineffektive Hämatopoese, die zur peripheren Zytopenie führt. Der Knochenmarksbefund zeigt die Dysplasie von zwei oder drei Zellreihen und morphologische Zellatypien.

Nach der bisher verwendeten FAB-Unterteilung der MDS in insgesamt fünf Typen (8) zeigt die Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten (RAEB) einen Blastenanteil von fünf bis 20% und die RAEB in Transformation (RAEB-t) zwischen 20% und 30% Blasten oder Auerstäbchen. Die CMML wird durch die Monozytenzahl im peripheren Blut bestimmt (43,110). Da es bei einer hohen Blastenzahl fast immer zur Progression zur AML kommt (23), wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Klassifikation vorgeschlagen, die das MDS von der AML durch einen Blastenanteil unter 20% im Knochenmark abgrenzt. Der Typ RAEB-t entfällt und der Typ RAEB wird in RAEB I und II unter- bzw. oberhalb 10% Knochenmarkblasten unterteilt (12,104).

Für die MDS charakteristische Befunde bei der zytogenetischen Untersuchung stellen die Monosomie 7 (-7) und der Verlust des langen Arms des Chromosoms 5 (5q-) dar (164). Der Zeitpunkt des Therapiebeginns hängt vom Krankheitsverlauf ab. Ob insbesondere Kinder von einer früh begonnenen und intensiven Chemotherapie profitieren, ist umstritten. Es wird empfohlen nach Möglichkeit eine Stammzelltransplantation durchzuführen. Insgesamt ist die Prognose schlecht (31,43).

2.1.5 Zytogenetische Befunde

Neben den zytogenetischen Veränderungen, die eng an FAB-Subtypen gebunden sind, finden sich weitere wiederkehrende Befunde. Eine Aberration im Karyotyp wird bei bis zu 80% der Kinder mit de-novo-AML gefunden (5,94), häufig als komplexer Karyotyp mit drei oder mehr Aberrationen. Eine zytogenetische Veränderung gilt als nicht zufällig, wenn sie in mehr als fünf Fällen von mindestens zwei verschiedenen Laboratorien beschrieben wurde (97). Für die Darstellung der Befunde wurde eine internationale Nomenklatur (ISCN) vereinbart (59). Bei Aberrationen kann zwischen einer strukturellen Veränderung, bestehend aus einer Translokation oder der Deletion von Chromosomenteilen, und einer numerischen Aberration kompletter Chromosome unterschieden werden.

Die Trisomie 8 stellt mit bis zu 15% der bei AML auftretenden Aberrationen den häufigsten zytogenetischen Befund dar. Oft wird sie als sekundäre Veränderung, die bei Rezidiven oder kombiniert mit anderen Aberrationen auftritt, gefunden. Ob sie ein Faktor für eine schlechtere Prognose ist, wird unterschiedlich bewertet (55,99). Deletionen am Chromosom 5 oder 7 kommen

als Monosomie vor, aber auch nur Teile des langen Armes können betroffen sein. Sie treten neben den de-novo-AML (**94**) auch typischerweise auch bei den MDS (**164**) und den durch Alkylanzien ausgelösten sekundären AML (s. Kap. 2.3.1) auf. Als weitere numerische Aberrationen sind Trisomien fast aller Chromosome beschrieben. Häufiger finden sich die Trisomie 11, 21 oder 22 sowie der Verlust eines Geschlechtschromosoms (-X/-Y) (**55,97**).

<i>Aberration</i>	<i>ISCN</i>	<i>Häufigkeit</i>
Monosomie 7	-7	15%
Trisomie 8	+8	15%
Trisomie 21	+21	5%
Monosomie Y	-Y	8%
Deletion(5q)	5q-	6%
Region 11q23	t(6;11), t(9;11), t(11,19)	7%
Translokation(15;17)	t(15;17)(q22;q12)	12%
Inversion(16)	inv(16)(p13q22)	9%
Region 21q22	t(8;21), t(16;21)	13%

Tab. 2.2: Zytogenetische Befunde bei de-novo AML

(nach Mitelman und Heim (**97**), Mehrfachnennungen durch komplexe Karyotypen, ISCN=internationales System der zytogenetischen Nomenklatur, t=Translokation)

In Tabelle 2.2 sind alle Aberrationen aufgeführt, die nach den Übersichtsarbeiten von Mitelman und Mitarbeitern (**97**) bei mindestens fünf Prozent der Patienten, die bei Erstdiagnose einer de-novo-AML Veränderungen des Karyotyps aufweisen, zu finden sind. Als für die AML typische strukturelle Aberrationen sind die Inversion inv(16) und die Translokationen t(15;17) ebenso wie die Translokation t(8;21) bereits erwähnt. Die Bruchpunkte am Chromosom 21 und 8 führen zur Rekombination des als AML1-ETO bezeichneten Gens, das einen Transkriptionsfaktor darstellt (**46**). Die bei der CML als Philadelphia-Chromosom oder BCR-ABL-Rekombination bezeichnete t(9;22) macht bei der AML lediglich 2% aus und tritt bevorzugt bei den FAB-Typen M1 und M2 auf (**2,97**).

Aberrationen der Region 11q23 werden bei bis zu 10% der Patienten mit akuten Leukämien beobachtet (**55,99**). Es finden sich Translokationen mit diversen Fusionspartnern, am häufigsten t(6;11), t(9;11) und t(11;19) bei der AML und t(4;11) bei der ALL. An diesem Locus wurde das MLL-Gen identifiziert (**44**), von anderen Forschergruppen auch als ALL-1 oder HRX benannt, das ein vermutlich ebenfalls für die Transkription erforderliches Protein codiert. Die 11q23-Aberrationen sind für bestimmte AML-Formen typisch, neben einer Häufung in jungem Alter sind sie mit der therapie-induzierten AML nach Epipodophyllotoxinen assoziiert (s. Kap. 2.3.2).

Die chromosomalen Veränderungen mit Verlust von genetischem Material wie den partiellen oder kompletten Deletionen werden auch als unbalancierte Aberrationen bezeichnet. Sie gelten als prognostisch schlechter Faktor, z.B. wird bei Patienten mit Deletionen am Chromosom 5 oder 7 ein signifikant kürzeres rezidivfreies Überleben gefunden (**19,49**). In den Arbeiten von Pedersen-Bjergaard und Mitarbeitern wird ein unterschiedlicher Mechanismus der Leukämogenese bei AML mit Nachweis von Deletionen im Vergleich zu AML mit balancierten Translokationen aufgezeigt (**2,114**).

2.1.6 Therapie der akuten myeloischen Leukämien

Ziel der Therapie ist zunächst eine hämatologische Remission mit Reduktion der Blastenzahl unter die Nachweisbarkeitsgrenze. Nachdem Versuche mit einzelnen Substanzen nur mäßige Erfolge zeigten, stellte sich die Kombination von Cytarabin (Ara-C) und Anthrazyklinen als wirkungsvolle AML-Therapie heraus. Wegweisend war das 7+3 Protokoll der Cancer and Leukemia Group B (**121**) mit Ara-C und Daunorubicin (DNR), das von der Childrens Cancer Group auch bei Kindern erfolgreich übernommen wurde (**159**). Eine anhaltende Remission wird heutzutage bei ca. 80% der Patienten durch die Chemotherapie erreicht. Zusätzlich wird in der Induktionstherapie meist Thioguanin oder Etoposid (VP-16) verwendet (**34,87,118**).

Im Anschluss an die Remissionsinduktion sind mehrere Therapieblöcke zur Erhaltung des Therapieerfolges erforderlich, andernfalls kommt es innerhalb weniger Monate zum Rezidiv (**157**). Noch im Körper vorhandene, aber nicht mehr nachweisbare Leukämiezellen, die minimale Resterkrankung (minimal residual disease), werden als Rezidivursache angesehen. Die Polychemotherapie dient der Vermeidung einer Resistenzentwicklung durch

wechselnde Kombinationen der Zytostatika (30). Größte Komplikationen sind Blutgerinnungsstörungen und opportunistische Infektionen in Phasen der therapiebedingten Knochenmarksaplasie. Die Therapie der AML stellt hohe Anforderungen und sollte spezialisierten Zentren vorbehalten sein (127).

AML-BFM-Studien

Als erstes AML-spezifisches Protokoll wurde in Westdeutschland von der Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Arbeitsgruppe die AML-BFM-78 Studie begonnen. Die folgende Studie AML-BFM-83 mit Einführung der einwöchigen intensiven Induktion stellt in wenig veränderter Form die Grundlage der nachfolgenden Therapieprotokolle dar (24).

<i>Bezeichnung</i>	<i>Ziel</i>	<i>Therapie</i>
Vorphase	Zytoreduktion	Ara-C, TG
Induktion	Erreichen einer Remission	<u>ADE</u> : Ara-C, DNR, VP-16 <u>AIE</u> : Ara-C, Idarubicin, VP-16
Konsolidierung	Remissionserhaltung	<u>Phase I</u> : Prednison, TG, VCR, ADR, Ara-C <u>Phase II</u> : TG, Ara-C, CP
Intensivierung	Verhinderung einer Resistenzentwicklung	<u>HAV</u> : HD-Ara-C, VP-16 <u>HAM</u> : HD-Ara-C, Mitoxantron
ZNS-Therapie	Vermeidung eines (ZNS-)Rezidivs	Ara-C intrathekal, Schädelbestrahlung
Dauertherapie		Ara-C subcutan, TG oral

Tab. 2.3: Übersicht über die Therapieelemente der AML-BFM-Studien (ADR=Doxorubicin, Ara-C=Cytarabin, CP=Cyclophosphamid, DNR=Daunorubicin, HD-Ara-C=hochdosiertes Cytarabin, TG=Thioguanin, VCR=Vincristin, VP-16=Etoposid, ZNS=Zentralnervensystem)

Die Therapieelemente der AML-BFM-Studien und die darin eingesetzten Chemotherapeutika sind in Tabelle 2.3 aufgeführt. Zunächst wird bei großer Leukämiezellmasse oder erheblicher Organvergrößerung eine fakultative zytoreduktive Vorphase durchgeführt. Die initiale Induktion erfolgt mit Ara-C, Daunorubicin und Etoposid (ADE-Induktion). In der Studie AML-BFM-93 wurde Daunorubicin mit Idarubicin in der Induktion verglichen (33,34). Nach Abschluß

der Induktionstherapie wird mit einer erneuten Knochenmarkpunktion (Tag 15) das Therapieansprechen kontrolliert **(32)**.

Es folgt die Postremissionstherapie mit den Therapieblöcken der Konsolidierung. In der AML-BFM-87 Studie wurde die zweite Phase der Konsolidierung verkürzt und um zwei als HAV-Intensivierung bezeichnete Blöcke mit hochdosiertem Cytarabin (HD-Ara-C) und VP-16 ergänzt **(27)**. Die Studie AML-BFM-93 ersetzt VP-16 durch Mitoxantron (HAM-Intensivierung). Es folgt eine Dauertherapie mit oralen und subcutanen Medikamentengaben bis zu einer Gesamttherapiedauer von 24 Monaten, bzw. 18 Monaten seit 1987. Die Toxizität der Therapiemaßnahmen wird anhand des Ausmaßes der Granulozytopenie und Thrombozytopenie bewertet.

Bei der ZNS-gerichteten Therapie ist zwischen therapeutischer und prophylaktischer ZNS-Behandlung zu unterscheiden. Da ein Teil der Rezidive durch Blastenpersistenz im ZNS erklärt wird, erfolgen im Rahmen der Konsolidierung intrathekale Gaben von Ara-C und eine nach Alter dosierte Schädelbestrahlung. Der Versuch, in einem Therapiezeitpunkt auf die prophylaktische Bestrahlung zu verzichten, hat in der AML-BFM-87 Studie in dieser Patientengruppe zu einer Verkürzung des rezidivfreien Intervalls geführt **(26)**. Bei Nachweis von Blasten im Liquor wird eine intensivere Therapie mit zusätzlichen Medikamentengaben und einer Bestrahlung des Schädels und des Spinalkanals durchgeführt.

Stammzelltransplantation

Die Stammzelltransplantation (SZT) kann als eine Sonderform der Intensivierung angesehen werden. Bei Vorhandensein eines allogenen verwandten Spenders wird sie häufig empfohlen **(30)**. Einschränkungen liegen, neben der Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders, in der therapiebedingten Toxizität, da die Mortalität durch die SZT bis zu 30% bei einer Fremdspende beträgt. In der Pädiatrie sind auch die Spätfolgen eines verminderten Größenwachstums, Dysfunktion der Gonaden oder der Schilddrüse und die Kardiotoxizität zu beachten **(157)**. Nach einer Transplantation ist ebenfalls das Risiko erhöht, eine zweite Krebserkrankung zu entwickeln **(162)**. Ein kurativer Effekt der SZT in der Leukämiebehandlung ist in der Wirkung der transplantierten Abwehrzellen gegen die verbliebenen Blasten zu sehen (graft-versus-leukemia Effekt).

Aufgrund der Komplikationen der Behandlung unterscheiden sich trotz einer niedrigeren Rezidivrate bei Kindern mit AML die Überlebensraten nach Transplantation nicht signifikant von den Chemotherapie-Protokollen (25,145). In den AML-BFM-Studien wird in erster Remission eine SZT nur bei Hochrisikopatienten angestrebt (28). Vor der Transplantation erfolgt eine Konditionierung mit Cyclophosphamid oder Busulfan sowie gegebenenfalls eine Ganzkörperbestrahlung. Dies dient sowohl der Verhinderung einer Abstoßungsreaktion als auch der Vernichtung der Leukämiezellen. Gewünschter Zeitraum der SZT ist vier bis sechs Wochen nach Ende der Konsolidierung. Bevorzugt wird eine allogenen verwandte Spende. Eine autologe SZT birgt die Gefahr der Reinfusion leukämischer Blasten (118), zur Verhinderung finden sich derzeit verschiedene Verfahren der Behandlung des Transplantats (Purging) in der Erprobung.

2.1.7 Remissionskriterien und Prognose

Vorrangiges Therapieziel ist das Erreichen einer kompletten Remission (CR). Sie ist definiert als Nachweis von weniger als 5% Blasten im Knochenmark. Als zusätzliche Kriterien gelten nach dem Workshop des National Cancer Institute (NCI) der USA im Jahr 1990 Befunde im peripheren Blutbild als Zeichen der Regeneration der normalen Blutbildung (20).

<i>Definition</i>	
Komplette Remission (CR)	Knochenmark mit < 5% Blasten, peripheres Blutbild mit > 1.500/µl Neutrophilen und > 100.000/µl Thrombozyten
Partielle Remission (PR)	Deutlicher Rückgang der Blasten (aber > 5%) oder CR kürzer als 4 Wochen
Nonresponse (NR)	Nichterreichen der CR-Kriterien nach der Induktions- und Postremissionstherapie
Early death (ED)	Tod innerhalb von 6 Wochen (Frühtodesfälle)
Rezidiv	Erneutes Auftreten von > 5% Blasten nach erreichter CR von mindestens 4 Wochen Dauer

Tab. 2.4: Verlaufs- und Responsekriterien der Leukämiebehandlung (erarbeitet vom Workshop des National Cancer Institute (20) 1990)

Als partielle Remission (PR) gilt ein deutlicher Rückgang des Blastenanteils ohne die Kriterien einer CR zu erfüllen oder eine Remission, die weniger als vier Wochen anhält. Sind über die gesamte Therapiedauer Blasten nachzuweisen handelt es sich um Nonresponder (NR). Ein Rezidiv stellt die Rückkehr von leukämischen Zellen dar, nachdem eine anhaltende CR erreicht wurde. Weitere Ereignisse in der Verlaufsbeobachtung sind Todesfälle oder das Ausscheiden aus der Nachbeobachtung (Lost to follow-up). Tritt der Tod innerhalb von 42 Tagen nach Diagnose auf, wird als Remissionsstatus in der Regel early death (ED) angegeben, da das Therapieansprechen (Response) noch nicht ausreichend beurteilt werden kann.

Die 5-Jahres-Überlebensraten der AML liegen im internationalen Vergleich bei 50 bis 60% (**118,127**). In der AML-BFM-93 Studie betrug das Gesamtüberleben 59% nach fünf Jahren (**33**). In Tabelle 2.5 sind die Remissionsraten und das ereignisfreie Überleben (EFS), definiert als Überleben vom Diagnosedatum bis zum Eintreten des Ereignisses Rezidiv oder Tod, angegeben.

<i>Studie</i>	<i>Zeitraum</i>	<i>Patienten</i>	<i>CR-Rate</i>	<i>EFS (5 Jahre)</i>
AML-BFM-78	Dez. 1978 – Sept. 1982	151	79%	0,37 (SE 0,04)
AML-BFM-83	Dez. 1982 – Sept. 1986	182	76%	0,47 (SE 0,04)
AML-BFM-87	Dez. 1986 – Okt. 1992	307	75%	0,41 (SE 0,03)
AML-BFM-93	Jan. 1993 – Dez. 1997	435	82%	0,51 (SE 0,03)

Tab. 2.5: Outcome der AML-BFM-Studien (**24,32,34**)

(CR-Rate=Remissionsrate, EFS=ereignisfreies Überleben, SE=Standardabweichung)

In den AML-BFM-Studien wurden nach Ermittlung von Risikofaktoren zwei Gruppen definiert (**24**). Nach morphologischen Kriterien gelten als niedriges Risiko FAB M1/M2 mit Auerstäbchen, FAB M3 und FAB M4 mit Eosinophilen (M4Eo). Alle anderen Patienten gehören der Hochrisikogruppe an. Diese Aufteilung bestätigte sich in den Studien AML-BFM-83 und -87. In einer gemeinsamen Auswertung betrug das ereignisfreie Überleben für Patienten mit Standardrisiko 0,61 (SE 0,04) im Vergleich zu 0,33 (SE 0,03) für Hochrisiko-Patienten (**32**).

2.2 Zweitmalignome

Zunehmend treten die Spätfolgen der intensiven Therapiemaßnahmen maligner Erkrankungen ins Blickfeld. Von besonderer Bedeutung ist hierbei das Auftreten einer neuen Krebserkrankung. Ein Zweitmalignom, auch sekundäre maligne Neoplasie (SMN) genannt, ist nach Gutjahr (50) definiert als eine in zeitlicher Folge auftretende zweite bösartige Erkrankung, die sich histologisch eindeutig von der ersten Neoplasie unterscheidet. Abzugrenzen ist die SMN gegenüber Rezidiven der Ersterkrankung. Schwierigkeiten kann dies bei Lokalisation beider Neoplasien an gleicher Stelle und vor allem bei systemischen Malignomen bereiten.

Auch nach der Therapie gutartiger Erkrankungen können Malignome auftreten, z.B. nach umfangreichen Bestrahlungen (98,131) oder langanhaltender immunsuppressiver Behandlung bei Autoimmunkrankheiten oder Transplantationen (140,148). Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich jedoch ausschließlich mit sekundären Neoplasien nach *malignen* Ersterkrankungen.

2.2.1 Inzidenz von Zweitmalignomen in der Kindheit

Eine größer werdende Zahl von Patienten überlebt einen Zeitraum, der die Beobachtung zweiter Krebserkrankungen ermöglicht. Ein Vergleich der zahlreichen Untersuchungen ist aufgrund der verschiedenen Fragestellungen, Populationen und Studiendesigns nur bedingt möglich. Umfassende Ergebnisse wurden von der Late Effects Study Group, einem internationalen Zusammenschluss mehrerer Zentren für pädiatrische Onkologie in Nordamerika und Westeuropa, die ab 1972 in ihren Institutionen das Auftreten von Zweitmalignomen erfasst haben, präsentiert. Nach einer Auswertung von 292 Fällen stellten Knochentumore nach Radiotherapie die größte Gruppe der SMN dar, gefolgt von Leukämien, deren Auftreten nicht mit vorangegangener Bestrahlung in Zusammenhang gebracht werden konnte (95).

Die Bestimmung der Inzidenzraten zweiter maligner Erkrankungen ist durch den Vergleich mit den Angaben aus nationalen Krebsregistern zur Erkrankungsrate in der Bevölkerung möglich. Aus einer Kohorte von 10.106 britischen Kindern im Alter unter 15 Jahren, die ihre erste Krebserkrankung drei Jahre überlebt haben, wurde für alle Zweitmalignome eine kumulative Inzidenz von 3,7% in 25 Jahren ermittelt (52). Für den Staat New York liegt eine

Berechnung für 1.406 Krebspatienten unter 20 Jahren aus den Jahren 1960 bis 1989 vor, die das Risiko einer SMN von 5,6% in 25 Jahren ergab (**48**). Die Auswertung der dänischen Registerdaten von 1943 bis 1980 durch Olsen zeigte ein Risiko von 1,7% innerhalb von 15 Jahren an einem Zweitmalignom zu erkranken. Das relative Risiko war initial 10-fach erhöht und innerhalb von 10 Jahren kontinuierlich auf den Faktor 2,5 abfallend (**107**). Hierbei sind die niedrigeren Überlebensraten vor 1980 zu beachten, neuere Angaben aus Italien errechneten ein Risiko von 3,6 % in 20 Jahren (**91**).

Am Deutschen Kinderkrebsregister in Mainz werden seit 1980 die Krebserkrankungen bei Kindern bis zum 15. Lebensjahr zentral erfasst und ausgewertet, seit 1992 unter besonderer Berücksichtigung multipler Malignome. Die häufigsten dort gemeldeten SMN waren ZNS-Tumore, AML, Osteosarkome und Schilddrüsenkarzinome (**63**). Eine erste Auswertung von 127 Zweitmalignomen ergab ein kumulatives Risiko innerhalb von 10 Jahren eine sekundäre Neoplasie zu entwickeln von 1,9% (**160**). Es lagen Daten von insgesamt 430 gemeldeten Patienten mit mehr als einem Malignom vor. Eine Analyse der Risikofaktoren zeigte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Cyclophosphamid, Cisplatin, Methotrexat und Dacarbacin und eine geringe Wirkung bei Vincristin und Dexamethason für das Auftreten von Zweitmalignomen. Eine Strahlentherapie war mit zunehmender Strahlendosis mit der Entstehung von Zweittumoren im Strahlenfeld assoziiert (**162**).

2.2.2 Familiäre Krebserkrankungen

Bei der Pathogenese bestimmter Krebserkrankungen wurden wiederholt genetische Einflüsse (vgl. Kap. 2.1.2) und familiäre Häufungen (**106,131**) festgestellt. Aus schwedischen Registerdaten zeigt sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Malignomen im Kindesalter, wenn ein oder beide Elternteile an Krebs erkrankt waren (**56**). Eine bekannte autosomal-dominant vererbte Veranlagung für Karzinome stellt die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) des Dickdarmes dar, die obligat in ein Kolonkarzinom übergeht.

Von Li und Fraumeni wurden 1969 erstmals regelrechte „Krebsfamilien“ mit einer starken familiären Häufung verschiedener Krebserkrankungen beschrieben. Sie beobachteten ein autosomal dominantes Vererbungsmuster von Weichteilsarkomen, Mammakarzinomen und anderen Neoplasien in jungem Alter (**85**). Nachdem weitere Familien identifiziert wurden, zeigten sich

als ebenfalls assoziierte Malignome Hirntumore, akute Leukämien und Nebennieren-Karzinome vor dem 45. Lebensjahr. Zusätzlich traten in diesen Familien radiotherapie-induzierte Zweitmalignome auf (86). Auf dem kurzen Arm des Chromosoms 17 findet sich das als p53 bezeichnete Tumor-Suppressor-Gen, das in die Regulation der Zellproliferation und DNA-Reparaturmechanismen eingebunden ist (40). Beim Li-Fraumeni-Syndrom liegen häufig Keimbahnmutationen des p53-Gens vor (92), doch auch bei vielen primären Malignomen lassen sich Spontanmutationen dieses Gens nachweisen. Inwieweit p53-Mutationen zur Entstehung von multiplen Neoplasien führen wird unterschiedlich bewertet (21,41,93,108).

Bei der Erhebung von Krebserkrankungen in der Verwandtschaft von Kindern mit soliden Tumoren durch Kony et al. (74) oder mit Weichteilsarkomen durch Strong et al. (147) zeigt sich neben einer hohen Anzahl von SMN bei den Patienten auch eine erhöhte Erkrankungsrate an Malignomen bei Verwandten ersten Grades insbesondere in jungem Alter. Dies verstärkt die Vermutung einer familiären Disposition für maligne Erkrankungen, die auch das Auftreten multipler Neoplasien begünstigt.

2.2.3 Akute myeloische Leukämien als Zweitmalignom

An den blutbildenden Zellen des Knochenmarks, die einer raschen Proliferation unterliegen, werden bevorzugt die kanzerogenen Effekte der Zytostatika und Strahlentherapie wirksam. Die überwiegende Zahl der Sekundärleukämien stellen die AML dar, doch auch ALL treten als Zweitmalignom auf (79). In einer Kohortenstudie der Late Effects Study Group wurde für das Auftreten einer Leukämie unter 2-Jahres-Überlebenden einer Krebserkrankung in der Kindheit ein 14-fach erhöhtes Risiko errechnet (153). Für Großbritannien wird von Hawkins et al. das Erkrankungsrisiko einer Zweitleukämie mit 22-fach (nur AML 17-fach) gegenüber den erwarteten Inzidenzen erhöht angegeben, entsprechend einer kumulativen Inzidenz von 0,2% in fünf Jahren (53).

Sekundäre Leukämien wurden zunächst nach M. Hodgkin beobachtet (66,154) mit Inzidenzraten zwischen 0,3% und 10% in 10 Jahren je nach verwendetem Therapieschema (82,149). Mit Einführung der Etoposidhaltigen in die Therapie trat die ALL als primäre Erkrankung in den Vordergrund (s. Kap. 2.3.2). In zwei größeren Studien wurde ein Erkrankungsrisiko für eine AML nach ALL-Therapie mit Etoposid-haltigen Protokollen von 5,9% in vier Jahren

und 3,8% in sechs Jahren ermittelt (**117,165**). Für das ALL-BFM-Protokoll zeigte sich eine Inzidenz von nur 0,4% in 10 Jahren eine s-AML zu entwickeln (**89**). Inzwischen liegen Berichte zum Auftreten von AML nach allen pädiatrischen Malignomen wie Non-Hodgkin-Lymphomen (**53,58,120**), Neuroblastom (**116,158**), Wilms-Tumor (**18,52**), Knochentumoren (**36,83,108,151**), Weichteilsarkomen (**57,147**) oder Keimzelltumoren (**102,138**) vor. In der Sekundärmalignom-Studie des Kinderkrebsregisters weicht die Verteilung der primären Diagnosen jedoch deutlich von der Verteilung in der Bevölkerung ab (**162**).

Sekundäre und therapie-induzierte AML

Der Begriff "sekundäre" Leukämie hat mehrfache Bedeutung (**11**). Oft sind die MDS eingeschlossen (s. Kap. 2.1.4), die in die Phase des Blastenschubes getreten sind. Unberücksichtigt bleibt dabei, ob bereits eine Chemotherapie stattfand. Zusätzlich wird dieser Begriff als „sekundär zu einer Exposition leukämogener Faktoren“ oder „zu einer ersten Erkrankung“ verstanden, wobei dies sowohl gut- als auch bösartige Krankheiten sein können. Diese Ungenauigkeiten haben dazu geführt, den Begriff "therapie-induzierte“ AML (im Englischen "therapy-related" AML) zu verwenden. Diese Bezeichnung ist ebenfalls unabhängig von der Malignität der Ersterkrankung. Zusätzlich wird eine direkte Kausalität formuliert, obwohl auch andere Faktoren neben der durchgeführten Behandlung zur Leukämieentstehung führen können. So gleichen die nach beruflicher Exposition an Chemikalien auftretenden Leukämien den therapie-induzierten AML (**79,84**).

Wenn im folgenden sekundäre AML und MDS (s-AML/s-MDS) verwendet wird, ist dies im Sinne von Zweitmalignom, also in zeitlicher Folge zweite Krebserkrankung gemeint. Sekundärleukämie und Zweitleukämie wird synonym gebraucht. Um zu verdeutlichen, dass die untersuchten Kinder bei ihrer ersten Erkrankung chemotherapeutisch behandelt wurden, wird teilweise auch der Begriff therapie-induzierte AML (t-AML) gebraucht.

2.3 Therapie-induzierte akute myeloische Leukämien

Anhand der klinischen Merkmale und der verabreichten Zytostatika lassen sich zwei Hauptformen sekundärer Leukämien voneinander abgrenzen, für die der Zusammenhang zur primären Chemotherapie gesichert ist.

2.3.1 AML nach der Therapie mit alkylierenden Substanzen

Die "klassische" Form der t-AML mit ihren charakteristischen Merkmalen wurde bereits in den Siebziger Jahren als Komplikation der Therapie des M. Hodgkin beschrieben (17,66). Als auslösender Faktor konnten inzwischen auch bei anderen Primärerkrankungen die Zytostatikagruppe der Alkylanzien nachgewiesen werden (113,130,153).

Das Zeitintervall (sogenannte Latenzzeit) zwischen primärem Malignom und sekundärer Myelodysplasie beträgt im Median zwischen vier und sechs Jahren (68,84,96,149) mit einem Maximum in einzelnen Studien von mehr als 20 Jahren. Das Risiko einer Sekundärleukämie nach der Therapie mit Alkylanzien ist in den ersten acht bis zehn Jahren stark erhöht und im weiteren Verlauf wieder abnehmend (15,16,113). Meist besteht zunächst eine Vorphase aus dysplastischen Veränderungen in Form einer anhaltenden Panzytopenie, in 50 bis 75% der Fälle wird die Erkrankung in dieser Phase als MDS diagnostiziert. In der Regel erfolgt nach durchschnittlich sechs Monaten der Übergang in eine AML (69,80). Die Klassifikation der sekundären MDS und AML nach FAB-Kriterien ist oft schwierig oder nicht möglich (11,96).

Als zugehöriger zytogenetischer Befund sind Aberrationen der Chromosomen 5 und 7 typisch. Hierbei handelt es sich entweder um Deletionen des langen Armes bzw. nur von Teilen dieses Armes oder um komplette Monosomien dieser Chromosome. In früheren Studien zeigten mehr als die Hälfte der Patienten mit sekundärer AML oder MDS, bei denen erfolgreich der Karyotyp bestimmt wurde, diese Aberrationen (62,68,80,113).

Die alkylierenden Substanzen wirken durch die Vernetzung zweier Basen und der hierdurch blockierten DNA-Synthese (140). Klassische Substanz ist das Stickstoff-Lost (Mechlorethamin). Es ist wichtiger Bestandteil des MOPP-Regimes bestehend aus Mechlorethamin, Oncovin (Vincristin), Procarbazin und Prednison in der Therapie des M. Hodgkin, nach dem gehäuft sekundäre AML beobachtet wurden (154). Das Verlassen des MOPP-Schemas zugunsten von Protokollen ohne Mechlorethamin hat in der Studie von Schellong et al. zu einer signifikant niedrigeren Zahl von s-AML bei Kindern mit M. Hodgkin geführt (136). Ebenfalls in die Gruppe der Alkylanzien gehören Melphalan, dessen leukämogenes Potential stärker ausgeprägt ist, die Nitrosurea-Verbindungen Carmustin und Lomustin (CCNU) und weitere Substanzen wie Chlorambucil

oder Busulfan (**112,137**). Der leukämogene Effekt ist für Cyclophosphamid deutlich schwächer, für Ifosfamid ist er bisher noch nicht durch Studien gesichert, wird aber aufgrund der chemischen Verwandtschaft angenommen (**16,84**).

2.3.2 AML nach der Therapie mit Topoisomerase-II-Inhibitoren

Es folgten erste Beschreibungen von sekundären AML, die sich durch eine kürzere Latenzzeit, das Überwiegen von Monoblastenleukämien, abweichende zytogenetische Befunde und ein besseres Ansprechen auf eine AML-Chemotherapie auszeichneten (**58,158**). Von Ratain et al. wurde 1987 Etoposid als auslösende Substanz anhand von vier Patienten mit s-AML in einer Kohorte von 119 Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom benannt (**122**).

Dieser Zusammenhang wurde von Pui und Mitarbeitern gesichert (**117**). Unter 734 Kindern, die aufgrund einer ALL chemotherapeutisch behandelt wurden, traten innerhalb von sechs Jahren 21 AML auf. Das Risiko war bei Patienten, die Etoposid nach einem Schema mit ein- oder zweimal wöchentlichen Gaben über einen längeren Zeitraum erhielten, deutlich erhöht. Hierunter zeigten 14 Patienten den FAB-Typ M4 oder M5 und 16 Patienten eine zytogenetische Aberration der Region 11q23. Eine Etoposid-Grenzdosis für das Auftreten therapie-induzierter Leukämien wurde von Pedersen-Bjergaard et al. in einer Kohorte von 212 Patienten mit Keimzelltumoren, in der fünf sekundäre myeloische Dysplasien beobachtet wurden, vermutet (**111**).

Die gefundenen Charakteristika wurden in den nachfolgenden Studien bestätigt (**113,116,165**). Im Gegensatz zu den AML nach der Therapie mit Alkylanzien ist das Zeitintervall bis zum Auftreten der sekundären Neoplasie mit einem Median von zwei bis drei Jahren deutlich kürzer. Teilweise treten sie bereits weniger als ein Jahr nach Beginn der primären Therapie auf und nach mehr als fünf Jahren nur noch vereinzelt. Eine myelodysplastische Vorphase fehlt in der Regel, nach morphologischem Kriterien überwiegen Myelomonozyten- und Monoblasten-Leukämien (**130,161**).

Ein deutliches Merkmal stellen die zytogenetischen Veränderungen dar. Die Region 11q23 ist als Bruchpunkt in verschiedene Translokationen involviert, die bei ca. 70% der Patienten zu finden sind (**39,120**). Häufig treten die

Translokationen t(4;11), t(9;11) und t(11;19) auf, aber auch Fusionen mit anderen Chromosomen sowie Inversionen und Deletionen dieser Region können vorliegen (141). Mit molekulargenetischen Techniken konnten bei den Rearrangements Veränderungen des MLL-Genes nachgewiesen werden, wie sie von den ALL und de-novo AML bekannt sind (44). Als weitere zytogenetische Befunde, die eine Assoziation zur Primärtherapie mit Etoposid aufweisen, gelten Translokationen der Region 21q22 und nach neueren Untersuchungen auch das Philadelphia-Chromosom t(9;22), die Inversion inv(16) und die Translokation t(15;17). Bei allen gefundenen Aberrationen handelt es sich um balancierte Veränderungen durch Rearrangements im Gegensatz zu den Deletionen mit Verlust von genetischem Material nach der Therapie mit Alkylanzien (2,114).

	<i>t-AML nach Alkylanzien</i>	<i>t-AML nach Topoisomerase-II-Inhibitoren</i>
Chemotherapeutika (Beispiel)	Mechlorethamin, Cyclophosphamid, Melphalan	Etoposid, Teniposid, Anthrazykline
Zeitintervall	5 - 7 Jahre	½ - 5 Jahre
Präleukämie	MDS	nein
FAB	nicht klassifizierbar	M4/M5
Zytopenetik	-5/5q- oder -7/7q-	11q23 oder 21q22
Ansprechen auf Chemotherapie	schlecht	gut
Prognose	schlecht	schlecht

Tab. 2.6: Die zwei Hauptformen der therapie-induzierten AML (t-AML) (nach Thirman und Larson (149))

Den auslösenden Chemotherapeutika ist gemeinsam, dass sie das in die Replikation eingebundene Enzym Topoisomerase-II hemmen. Die Epipodophyllotoxine Etoposid und Teniposid sind direkte Inhibitoren, andere Substanzen hemmen die Topoisomerase durch Interkalation der DNA (123). Zur genaueren Erfassung des Risikos sekundärer AML sind von Smith et al. im Rahmen einer multizentrischen NCI-Studie als hohe Etoposid-Dosis mehr als 3g/m² Körperoberfläche (KOF) genannt worden (144). Zu den interkalierenden

Topoisomeraseinhibitoren gehören die zytostatisch wirksamen Antibiotika, insbesondere die Anthrazykline Daunorubicin und Doxorubicin, und Zytostatika wie Dactinomycin und Mitoxantron (133).

2.3.3 Weitere Substanzen und Radiotherapie

Für weitere Substanzen ist der Zusammenhang zur Entstehung von Sekundärmalignomen nicht eindeutig gesichert. Generell müssen alle Zytostatika als Medikamente, die in die Zellteilung eingreifen, auch als potentiell kanzerogen gelten. Unterteilt nach Wirkmechanismus oder chemischer Herkunft sind folgende Substanzgruppen zu erwähnen:

Platinverbindungen

Die Platinderivate Cisplatin und Carboplatin wirken ähnlich den Alkylanzien durch Einlagerung in den DNA-Doppelstrang. Daher werden sie als möglicher Auslöser von Sekundärleukämien angesehen. In einer großen Kohortenstudie von Pedersen-Bjergaard et al. zum Auftreten von s-AML ließ sich bei Patienten mit Keimzelltumoren ein dosisabhängiger Effekt für Cisplatin feststellen (113). Eine multizentrische Studie, die 28.971 Frauen mit Ovarialkarzinomen umfasste, zeigte ebenfalls für die Platinderivate eine Dosis-Wirkungs-Beziehung (152).

Vinca-Alkaloide

Obwohl in vielen Therapieprotokollen enthalten, insbesondere bei ALL, M. Hodgkin und Weichteilsarkomen, ist eine leukämogene Wirkung der Vinca-Alkaloide bisher nicht bekannt. Zu dieser Gruppe zählen Vincristin (=Oncovin), Vinblastin und Vindesin. Die Studie des Kinderkrebsregisters zeigte Vincristin in ihrer Faktorenanalyse lediglich als inkonstanten Faktor in der Entstehung sekundärer Malignome (162).

L-Asparaginase

Das Enzym L-Asparaginase wird zur Therapie der ALL und Non-Hodgkin-Lymphome eingesetzt, da es den Lymphozyten die essentielle Aminosäure Asparagin durch Spaltung entzieht. Nach neueren Studien von Pui und Mitarbeitern kann die Verwendung von Asparaginase vermutlich den leukämogenen Effekt des Etoposids verstärken (119).

Antimetabolite

Mercaptopurin und Thioguanin werden als falsche Bausteine in die DNA eingebaut, eine kanzerogene Wirkung ist nur vereinzelt beschrieben (**84,150**). Methotrexat (MTX) hemmt den Stoffwechsel der Folsäure und damit die für die Purinsynthese notwendigen Stoffwechselschritte. Methotrexat und Cytarabin kommen auch in Hochdosis-Elementen zur Anwendung, beide Antimetabolite werden bisher nicht eindeutig mit den t-AML in Verbindung gebracht. Nach den Auswertungen des Kinderkrebsregisters stellt Methotrexat einen deutlichen Faktor bei der Entwicklung sekundärer Neoplasien dar (**162**).

Einfluss der Radiotherapie

Als sehr energiereiche Strahlung können ionisierende Strahlen durch ihre Einwirkung auf den Zellkern über eine DNA-Schädigung kanzerogen und mutagen wirken. Diese Beobachtungen sind lange bekannt, nicht zuletzt durch die Atombombenabwürfe über Hiroshima und Nagasaki, nach denen neben Schilddrüsenkarzinomen auch Leukämien übermäßig häufig auftraten (**16,60**). Zu unterscheiden ist die Art der Bestrahlung und der zeitliche Ablauf der Exposition. Im Gegensatz zum radioaktiven Fall-out, gekennzeichnet durch Radionuklide mit sehr langer Halbwertszeit, bestehen in der Nuklearmedizin nur vergleichsweise kurze Einwirkungen von Beta- und Gammastrahlen. In der diagnostischen Radiologie werden in der Regel noch geringere Strahlendosen erreicht. Zur Entstehung von Leukämien ist die knochenmarkswirksame Strahlendosis entscheidend, so dass bei den medizinischen Anwendungen die Lokalisation des bestrahlten Areals einen maßgeblichen Einfluss hat (**74,98**).

Aus der Anwendung von Röntgenstrahlen ist bekannt, dass eine Strahlenexposition in utero mit kindlichen Leukämien einhergeht (**46,54**). Nach der Behandlung gutartiger Erkrankungen durch Strahlentherapien wie z.B. der ankylosierenden Spondylitis, wurden ebenfalls Leukämien beobachtet (**98,131**). Die Ergebnisse über den Einfluss der Radiotherapie maligner Erkrankungen, insbesondere kombiniert mit einer zytostatischen Behandlung, sind dagegen widersprüchlich (**84,112**). Studien zum M. Hodgkin zeigten in den Therapiezeigen mit isolierter Radiotherapie allenfalls einen schwachen Effekt des Auftretens von Leukämien (**66,154**). Bei der Kombinationstherapie scheint oftmals eine geringe Verstärkung der Wirkung der Epipodophyllotoxine oder Alkylanzien vorzuliegen (**15,53,133**)

In der pädiatrischen Krebstherapie wird in der Regel eine Polychemotherapie durchgeführt, bei soliden Tumoren erfolgt wenn möglich die Resektion. Die zytostatische Behandlung wird je nach Art, Stadium und Lokalisation der Neoplasie gegebenenfalls um eine Bestrahlung ergänzt, so dass in den meisten Fällen mehrere potentiell leukämogene Faktoren gleichzeitig einwirken. Andere mögliche Faktoren wie die supportive Therapie, genetische Einflüsse (s. Kap. 2.2.3) und Noxen aus der Umwelt wie Tabakrauch oder die Hintergrundstrahlung sind ebenfalls noch nicht berücksichtigt.

2.3.4 Therapie und Verlauf der sekundären AML und MDS

Grundsätzlich kann die Therapie der sekundären Leukämien nach den allgemein üblichen Protokollen erfolgen (4,129). Bei hämatologischen Neoplasien ist wichtig, dass die Fehldiagnose eines Rezidives der Ersterkrankung vermieden wird (16).

Chemotherapie

Bei den sekundären AML hat sich ebenfalls Cytarabin als wirksames Medikament in der Induktionstherapie herausgestellt (84,115). Mit Standard-Protokollen wird eine Remission jedoch bei nur durchschnittlich 30% der Patienten erreicht und ist von wenigen Monaten Dauer (69,78). Die Etoposid-induzierten AML zeigen mit Remissionsraten von 80% bis 90% ein deutlich besseres Ansprechen auf die Chemotherapie (120,132).

Die bereits erfolgte primäre Therapie zieht Einschränkungen in der zweiten Behandlung nach sich. Für bestimmte Substanzen werden im Therapieverlauf die Grenzen der Toxizität erreicht. Die eingeschränkte Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks kann zu einer verlängerten Myelosuppression führen (4). Bei den Anthrazyklinen ist die Kardiotoxizität dosisabhängig (105). Diese Faktoren können bereits in der Induktionstherapie eine Dosisreduktion oder den völligen Verzicht erforderlich machen.

Stammzelltransplantation

Wie bei den primären MDS stellt die Stammzelltransplantation eine kurative Therapieoption dar (69). Unklar ist bei den sekundären AML und MDS der empfehlenswerte Zeitpunkt einer Transplantation. Die Beurteilung ist erschwert durch den hohen Anteil an Patienten, die durch die Chemotherapie keine

anhaltende Remission erreichen oder deren Erkrankung fulminant verläuft. Angestrebt wird in der Regel eine allogene Spende, wenn möglich von Familienangehörigen. Im Vergleich zu Patienten mit primären MDS ist das Überleben nach SZT bei therapie-induzierten MDS und AML signifikant niedriger und die Rezidivrate höher (**3,88**). Ballen und Antin (**4**) empfehlen bei Vorhandensein eines kompatiblen Spenders die rasche Transplantation unabhängig davon, ob eine Induktionstherapie durchgeführt wird.

Eine französische Studie an 70 erwachsenen Patienten mit therapie-induzierten AML und MDS zeigte ein Gesamtüberleben von 30% nach zwei Jahren, deutlicher Risikofaktor für ein schlechteres Outcome war das Nichterreichen einer kompletten Remission zum Transplantationszeitpunkt (**167**). Die bisherigen Verlaufsdaten für Kinder und Jugendliche mit sekundären AML und MDS sind ebenso wie nach alleiniger Chemotherapie enttäuschend. Zwei Studien mit 11 bzw. 21 Patienten zeigten ein Überleben von 24% zwei Jahre und 19% drei Jahre nach SZT (**51,81**). Aufgrund der bisher geringen Fallzahlen sind jedoch weitere Studien erforderlich.

Prognose

Schwierigkeiten in der Behandlung bereitet der teils rasch progrediente Verlauf und das schlechte Ansprechen auf die Chemotherapie. Insgesamt ist die Prognose der sekundären Myelodysplasien ungünstig. Nur für einzelne Patienten wird ein Überleben von mehr als drei Jahren berichtet (**38,130**), in der Regel erfolgte bei den Überlebenden eine SZT nach Erreichen einer Remission (**117,133,141**).

Zusätzlich zu einem hohen Anteil an Frühodesfällen und einer geringen Remissionsrate der initialen Therapiemaßnahmen versterben viele Patienten an den Komplikationen der Leukämieerkrankung bzw. der Therapie oder erleiden ein rasches Rezidiv (**78,165**). Das mediane Überleben liegt für nicht transplantierte Patienten unter einem Jahr (**42,69,130**). Die für de-novo-AML gefundenen zytogenetischen Befunde mit prognostischer Relevanz scheinen auch für die sekundären Leukämien zu gelten. Die prognostisch positiven Parameter wie die Translokation t(8;21) bestätigten sich bei den s-AML (**49**). Deletionen am Chromosom 5 oder 7 sind hingegen mit einem schlechten Therapieansprechen verbunden (**68,112,116**).

Dies unterstreicht nochmals die Bedeutung der Erforschung therapie-induzierter AML und anderer sekundärer Neoplasien. Aufgrund der derzeit schlechten Prognose und einer SZT als einzige kurative Therapiemaßnahme ist vorrangiges Ziel, die Entstehung sekundärer Leukämien zu verhindern (149). Möglicherweise lassen sich aus diesen Untersuchungen durch weitere Erkenntnisse in der Kanzerogenese auch neue Therapieansätze in der Leukämiebehandlung entwickeln, die weniger myeloablativ wirken (71,129). Supportive Therapieveruche mit Hormonen, Wachstumsfaktoren, Cytokinen oder Interferonen sind in der Behandlung sekundärer AML bisher wenig erfolgreich (4,69).

3. FRAGESTELLUNG

In der vorliegende Arbeit wird anhand der Patienten, die in den AML-BFM-Studien erfasst wurden und in der Vorgeschichte eine erste Krebserkrankung hatten, der Verlauf von sekundären AML und MDS in der Kindheit von primärer Diagnose bis zum Follow-up nach Therapie der sekundären Neoplasie beschrieben. Die Auswertung erfolgte unter folgenden Schwerpunkten:

1. Erhebung der Therapiemaßnahmen der primären Malignome;
2. Erfassung der Merkmale der sekundären AML und MDS anhand der klinischen Befunde bei Diagnose und der morphologischen und zytogenetischen Untersuchung des Knochenmark;
3. Suche nach möglichen Zusammenhängen zwischen primärer und sekundärer Erkrankung und Abschätzung des Erkrankungsrisikos;
4. Beschreibung der Therapiemöglichkeiten und Beobachtung des Verlaufes der sekundären AML und MDS.

Diese Beobachtungen werden mit bisher publizierten Studien verglichen. Hieraus sollen sich Anhaltspunkte zu den folgenden Fragen ergeben:

- Welche primären Malignome und eingesetzten Chemotherapeutika sind zu beachten? Lassen sich Empfehlungen für weitere Planungen der Therapieprotokolle der primären Erkrankungen ableiten?
- Welche charakteristischen Merkmale der sekundären AML und MDS lassen sich bestätigen? Zeigen sich weitere Gesichtspunkte?
- Welche Therapiemöglichkeiten der sekundären Erkrankung kommen in Frage? Lassen sich Empfehlungen für das Vorgehen bei Diagnose einer sekundären AML oder MDS ableiten?

Die AML-BFM-Studien sind multizentrische kooperative Studien zu Fragen der Therapiedurchführung, ebenso wie die Studien zu den primären Malignomen. Aufgrund der retrospektiven Fragestellung anhand bereits abgeschlossener Studien lassen sich nur deskriptive Ergebnisse gewinnen. Diese können Hinweise auf mögliche Zusammenhänge geben und Hilfestellung bzw. gezielte Fragen für die Planung zukünftiger Untersuchungen bieten.

4. MATERIAL UND METHODE

4.1 Patienten

Die vorliegende Untersuchung wurde in der Studienzentrale der AML-BFM-Studien an der Kinderklinik des Universitätsklinikum Münster durchgeführt. Dort werden alle Neuerkrankungen einer AML bei Kindern zentral erfasst. Seit 1980 sind in die AML-BFM-Studien 1.188 Patienten (bis Ende 1999) aufgenommen worden. Patienten, die die Einschlusskriterien der Therapiestudie nicht erfüllen, werden als Beobachtungspatienten analog zu den Studienpatienten geführt. Anhand der bei der Erstdokumentation durch die Studienzentrale erhobenen anamnestischen Angaben zu Vorerkrankungen wurden alle Patienten ermittelt, bei denen eine maligne Vorerkrankung bestand.

Die Kinderklinik Jena, die die Studienteilnehmer der neuen Bundesländer evaluiert, hat die Angaben zu den dort gemeldeten Zweitmalignompatienten weitergeleitet. Das Protokoll AML-II-87 der ehemaligen DDR war an die AML-BFM-Protokolle angelehnt, das Protokoll AML-BFM-93 wurde bereits bundesweit einheitlich angewendet. Patienten mit MDS waren bereits in den AML-BFM-Studien erfasst, falls nach Übergang des MDS in eine AML nach dem AML-BFM-Protokoll behandelt wurde. Die Angaben zu zwei MDS-Patienten wurden freundlicherweise von der Studienzentrale in Freiburg, Leitung Frau Prof. Niemeyer, zur Verfügung gestellt.

Untersuchungszeitraum

Untersucht wurden Patienten mit einem Diagnosedatum der sekundären AML ab Januar 1980. Seit 1980 besteht das Deutsche Kinderkrebsregister, so dass Vergleichsdaten für diesen Zeitraum zur Verfügung stehen (**64,160**). Zusätzlich ist die Möglichkeit einer retrospektiven Erfassung der zurückliegenden Fälle gewährleistet, da die s-AML vor 1980 nicht ausreichend dokumentiert worden sind. Für die Verlaufsbeobachtung sind Patienten mit Diagnose der s-AML bis Dezember 1997 berücksichtigt worden, dies entspricht etwa dem Ende der Studie AML-BFM-93 (Juni 1998) (**33,34**) und der Fall-Kontroll-Studie zu Zweitmalignomen des Kinderkrebsregisters (Februar 1998) (**162**). Hierdurch ist eine ausreichende Nachbeobachtungszeit und weitgehende Vergleichbarkeit gewährleistet. Stichtag der Verlaufsanalysen ist der 31.09.2000.

Einschlusskriterien

Aufgenommen wurden nur Patienten aus dem Gebiet der Bundesrepublik Deutschland einschließlich der neuen Bundesländer. Die Daten der ehemaligen DDR liegen in der Universitätskinderklinik Jena vor. Viele Therapieprotokolle, auch die AML-BFM-Studien, werden gemeinsam mit Kliniken in Österreich durchgeführt und ausgewertet, diese Patienten wurden ausgeschlossen. Bei allen Patienten war sowohl im Rahmen der Ersterkrankung als auch der AML das Einverständnis der Eltern zur Aufnahme in die Studie, Behandlung nach dem Protokoll und Auswertung der erhobenen Daten eingeholt worden.

<i>Sekundäre AML und MDS</i>
Beobachtungspatienten der MDS- oder AML-BFM-Studien (bzw. AML-II-87 für Patienten der neuen Bundesländer)
Maligne Erkrankung in der Vorgeschichte
Patienten aus dem Gebiet der Bundesrepublik Deutschland (einschließlich der neuen Bundesländer)
Diagnose s-AML/s-MDS ab Januar 1980

Tab. 4.1: Einschlusskriterien der Untersuchung

4.2 Primäres Malignom

Die Angaben zur primären Erkrankung wurden aus den an die AML-BFM-Studienzentrale weitergegebenen Angaben, in der Regel Melde- und Dokumentationsbögen der AML- und MDS-Studien und Epikrisen der behandelnden Kliniken, übernommen. Unvollständige oder differierende Angaben konnten durch direkte Anfragen an die behandelnden Kliniken oder an die Studienzentralen für das jeweilige Malignom geklärt werden.

4.2.1 Diagnose und Therapieprotokoll

Als Basisdaten zum Primärmalignom wurde die gesicherte Diagnose mit Lokalisation der Neoplasie, das Diagnosedatum und das Therapieprotokoll,

nach dem die Therapie erfolgte, erhoben. Als Diagnosedatum gilt bei soliden Tumoren das Datum der Gewinnung einer histologischen Probe im Rahmen einer Tumoroperation oder einer Probeexzision. Bei hämatologischen Neoplasien ist dies entsprechend die Knochenmarkpunktion oder Lymphknotenbiopsie. Es wurde die histologisch gesicherte Diagnose übernommen. In einigen Fällen wurden die Präparate mehrfach begutachtet, gegebenenfalls wurde die Diagnose, die von der jeweiligen Studienleitung bei Aufnahme in die Studie festgelegt wurde, diesem Datum zugeordnet.

Da Kinderkrebspatienten in der Bundesrepublik Deutschland nur in spezialisierten Zentren und einheitlich nach den Protokollen der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) behandelt werden, kann als umfassende Angabe zur Therapie das Therapieprotokoll dienen. Die Protokolle sind mit einer Jahreszahl versehen, die auf die jeweilige Fassung hinweist. Als weitere Angabe sind das Krankheitsstadium oder die Risikogruppe nötig, falls das Protokoll sich in entsprechende Therapiearme aufteilt. Im Protokoll festgelegt ist die Kombination und der Ablauf der Zytostatikagaben in den Therapiezyklen. Abweichungen vom Protokoll wurden nach Möglichkeit miterfasst, z.B. der Ausfall von Therapieelementen oder einzelner Zytostatika. Der Verlauf der Ersterkrankung wurde hinsichtlich des Erreichens einer Remission und des möglichen Auftretens von Rezidiven erhoben. Bei Patienten, die ein Rezidiv der ersten Erkrankung erlitten, wurde die Diagnose und folgende Therapie in gleicher Weise erfasst, wobei die Rezidivtherapie in der Regel nach gesonderten Protokollen (second-line Therapie) erfolgt.

4.2.2 Erfassung der Chemotherapeutika und Radiotherapie

Anhand der veröffentlichten Therapieprotokolle der jeweiligen Studien wurde für die in Tabelle 4.2 angegebenen Substanzen die kumulative Gesamtdosis errechnet. Dies bezeichnet die Summe der über die vollständige Therapiedauer insgesamt verabreichten Zytostatikamengen. Die Dosis wird, wie in der Onkologie üblich, in Gramm pro Quadratmeter Körperoberfläche ($\text{g}/\text{m}^2\text{KOF}$) angegeben und ist somit zwischen einzelnen Personen direkt vergleichbar. Für jeden Patienten wurden dabei die Therapiemodifikationen berücksichtigt und die Gesamtdosis individuell errechnet. Weitere Therapiemaßnahmen, insbesondere bei Rezidiven, wurden in gleicher Weise berechnet und addiert.

Unberücksichtigt blieb der Zeitraum, über den die jeweiligen Medikamente gegeben wurden. Die weiteren in der Therapie enthaltenen Substanzen wurden ohne Angabe der Dosis erhoben.

<i>Substanzgruppe</i>	<i>Chemotherapeutika</i>
Alkylierende Substanzen	Alle Substanzen (Melphalan, CP, Ifo, Lomustin...)
Topoisomerase-II-Inhibitoren	Etoposid/Teniposid, Anthrazykline, zusätzlich Dactinomycin
Andere Substanzen	Cisplatin und andere Platinderivate

Tab. 4.2: Zytostatika, deren kumulative Gesamtdosis berechnet wurde

Es wurde erfasst, ob zusätzlich zur Chemotherapie eine Radiotherapie erfolgte. Bei der ALL ist in Abhängigkeit der Risikogruppen eine Bestrahlung des ZNS vorgesehen, bei Lymphomen größerer Ausdehnung und bestimmten soliden Tumoren eine lokoregionale Bestrahlung. Modalitäten, wie der zeitliche Ablauf und die Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes, sind im jeweiligen Therapieprotokoll festgelegt. Zur Vereinfachung wurde jeweils nur die insgesamt verabreichte Strahlendosis in Gray (Gy) unter Angabe der bestrahlten Körperregion erhoben. Eine weitere Unterteilung nach Art der Strahlung oder eine Berechnung der auf das Knochenmark einwirkenden Dosis wurde nicht vorgenommen.

4.3 Sekundäre AML und MDS

Wichtigste Angaben zur sekundären AML und MDS sind das Diagnosedatum, der FAB-Typ, der zytogenetische sowie weitere klinische Befunde und die Verlaufsangaben zur Therapie. Als Diagnosedatum gilt wie bereits beschrieben das Datum der histologischen Sicherung durch die Knochenmarkpunktion. Bei den Fällen eines s-MDS ist dies das Datum der ersten Punktion und der Bezeichnung als eine maligne Erkrankung. Falls die Erkrankung in eine AML überging, wurde zusätzlich der Zeitpunkt erhoben, an dem die FAB-Kriterien einer AML (Blasten im Knochenmark > 30%) vorlagen, und die Dauer der myelodysplastischen Vorphase berechnet.

4.3.1 Labor- und Knochenmarkuntersuchungen

Das initial gewonnene Knochenmark wurde als Ausstrich der Studienzentrale Münster zugesandt. Die nach Pappenheim gefärbten Präparate wurden nach der Morphologie der Blasten anhand der FAB-Kriterien der AML und MDS (7,8,9,10) klassifiziert. Der FAB-Typ wurde von einer unabhängigen Expertenkommission überprüft. Berücksichtigt wurden dabei die zytochemischen Reaktionen der Myeloperoxidase, Alpha-Naphthylacetat-Esterase, sauren Phosphatase und PAS-Färbung (Perjodsäure-Schiff-Reaktion). Zusätzlich wurde angegeben, ob mikroskopisch Auerstäbchen nachweisbar sind.

Eine immunologische Untersuchung der Blasten erfolgte bei 41 Patienten, in der Regel am Universitätsklinikum Steglitz Berlin, Labor Prof. Ludwig. Die Immunophänotypisierung erfolgte mit einem Panel von 15 monoklonalen Antikörpern durch indirekte Immunfluoreszenz, zusätzlich wurde die terminale Desoxynukleotidyl-Transferase (TdT) bestimmt. Ein Marker gilt als positiv, wenn er in mehr als 20% der Zellen nachweisbar ist. Weitere Details zur Methode finden sich in (27).

Referenzlabor für die zytogenetischen Analysen ist das onkogenetische Labor von Prof. Lampert und PD Dr. Harbott, Universitätsklinikum Gießen. Von sieben Patienten wurde der Befund aus dem Institut der behandelnden Klinik übernommen. Zur Typisierung mussten mindestens fünf Metaphasen in der Kultur vorhanden sein. Die zytogenetische Untersuchung war bei 31 Patienten erfolgreich. Die Karyotypisierung erfolgte nach dem Internationalen Standard für die zytogenetische Nomenklatur (ISCN) (59). Bei einigen weiteren Patienten wurden lediglich bestimmte Aberrationen (z.B. AML1/ETO- und MLL/AF4-Rearrangement) mit Hilfe der Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH-Analyse) untersucht.

Im Rahmen der Ersterhebung der AML-BFM-Studien werden als zusätzliche Laborparameter das rote und weiße Blutbild, einschließlich des Anteils an Blasten erfasst. Das Ausmaß des Organbefalls wird durch Milz-, Leber- und Lymphknotenvergrößerung oder den Befall anderer Organe beurteilt, eine Lumbalpunktion zur Ermittlung der Liquorzellzahl ist bei Therapiebeginn obligat.

4.3.2 Therapie und Response

Da das Ansprechen auf die initiale Therapie als deutlicher prognostischer Faktor gilt, wurden als wesentliche Verlaufsmerkmale die Art der Induktionstherapie und der Remissionsstatus in der nachfolgenden Knochenmarkpunktion gewertet. Wenn nach den AML-BFM-Protokollen verfahren wurde (s. Kap. 2.1.6), wurde erhoben, ob die Induktion nach dem ADE- bzw. AIE-Schema Modifikationen aufgrund der zytostatischen Vorbehandlung der Patienten erfahren hat. Bei anderen Therapien wurde das Protokoll (z.B. Rezidivprotokolle) und die verwendeten Substanzen erfasst. Falls vor Beginn der Induktion eine zytoreduktive Therapie vorgenommen wurde, sind Medikamente und Dauer der Vorphase angegeben. Der Therapiebeginn wurde dokumentiert, um bei den Patienten mit MDS festzustellen, ob der Beginn erst nach dem Übergang in eine AML war.

Der Remissionsstatus wurde nach NCI-Kriterien bewertet (**20**). Eine komplette Remission (CR) ist definiert als Rückgang der Blasten im Knochenmark unter 5% und den entsprechenden Befunden des peripheren Differentialblutbildes (s. Kap. 2.1.7). Wenn die Induktionstherapie entsprechend dem BFM-Studienprotokoll durchgeführt wurde, fand die erste Knochenmarkpunktion nach zwei Wochen statt. Weitere Punktions je nach Krankheitsverlauf, z.B. wie im Protokoll vorgesehen zu Beginn der Konsolidierung, waren für die Bestimmung des Remissionsstatus ebenfalls zu berücksichtigen. Als Nonresponse (NR) galt das Nichterreichen der CR bis zum Ende der Konsolidierungstherapie. Als Früh Tod (early death = ED) ist ein Versterben innerhalb der ersten 42 Tage definiert. So bezeichnet wurden in dieser Arbeit nur Patienten, bei denen eine Therapie begonnen wurde. Falls keine Therapie durchgeführt wurde, wurde dies anstelle des Remissionsstatus angegeben und der Grund dokumentiert.

Falls eine Stammzelltransplantation durchgeführt wurde, sind Datum, Art und Spender angegeben. Es wurden aus dem peripheren Blut separierte Stammzellen, teils aus autologer Spende, oder Knochenmark transfundiert. Bei allogener Transplantation war zwischen einer Fremdspende und Spenden von Geschwistern zu unterscheiden. Für die nicht transplantierten Patienten wurde erhoben, ob sie eine Postremissionstherapie erhielten und aus welchen Therapieelementen sie sich zusammensetzt.

4.3.3 Verlaufsbeobachtung

Die Nachbeobachtung der Patienten geschieht durch regelmäßige Meldungen an die Studie von Seiten der behandelnden Kliniken. In regelmäßigen Abständen erfolgen Nachfragen von der Studienzentrale zu Patienten mit länger zurückliegenden Meldungen.

Das ereignisfreie Überleben (event free survival = EFS) ist die Zeit von Diagnose bis zum Eintreten des Ereignisses Rezidiv oder Tod oder bis zur Zensur. Das Gesamtüberleben wurde als Überlebensrate nach 5 Jahren unabhängig vom Remissionsstatus berechnet, daher liegt diese Angabe höher als das EFS. Als Rezidiv ist das erneute Auftreten von mehr als 5% Blasten im Knochenmark nach eingetretener CR definiert, dokumentiert wurde das Diagnosedatum. Bei Versterben der Patienten sind Datum und Todesursache erfasst. Bei lebenden Patienten erfolgt die Zensur zum Datum der letzten verfügbaren Meldung an die Studie.

Das jeweilige Alter wurde für alle Ereignisse, wie z.B. Diagnose der Erst- und Zweiterkrankung, errechnet. Die Berechnung aller Zeitangaben erfolgte in Jahren mit der Nachkommastelle im Dezimalsystem. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in ganzen Jahren und in der Regel ohne Angabe der Nachkommastelle. Aus den Diagnosedaten des primären und sekundären Malignoms wurde das dazwischenliegende Zeitintervall errechnet, das von einigen Autoren auch als Latenzzeit bezeichnet wird. Teilweise wird in Studien dieses Intervall ab Ende der Chemotherapie der Ersterkrankung angegeben. Dies erwies sich als nicht sinnvoll, da die Patienten mit Leukämien und Lymphomen eine bis zu 2,5 Jahre lange Erhaltungstherapie mit niedrig dosierten oralen Medikamenten erhalten, nach Diagnose eines soliden Tumors die Therapiedauer jedoch teilweise nur wenige Monate beträgt.

4.4 Risiko und kumulative Inzidenz

Die erhobenen Daten wurden mit den Angaben an das Deutsche Kinderkrebsregister Mainz, das neben den Krebserkrankungen seit 1992 auch gesondert alle Zweitmalignome im Kindes- und Jugendalter registriert, abgeglichen. Aus dem Kinderkrebsregister waren genaue Angaben der Inzidenz nach Altersstandardisierung für die Primärerkrankungen und de-novo-AML im Untersuchungszeitraum verfügbar. Zu beachten ist, dass alle Angaben

des Kinderkrebsregisters jeweils nur für Kinder bis zum vollendeten 14. Lebensjahr gelten.

Aus den Inzidenzen errechnet sich das relative Risiko eine s-AML oder ein s-MDS zu entwickeln. Das Risiko wird als Standardised incidence ratio (SIR) angegeben, dem Quotienten aus beobachteten Fällen (Observed cases) und der erwarteten Erkrankungsrate (Expected cases). Aufgrund der Altersbegrenzung der Registerpopulation erfolgte diese Analyse nur für eine Gesamtgruppe von 41 Patienten. Eine gesonderte Berechnung war nur für die ausreichend großen Diagnosegruppen ALL, Morbus Hodgkin, Neuroblastom, Ewing-Sarkom und Rhabdomyosarkom möglich.

Die Wahrscheinlichkeit nach Erstdiagnose einer Krebserkrankung eine sekundäre Neoplasie zu entwickeln wurde als kumulative Inzidenz innerhalb von fünf und zehn Jahren ermittelt. Wegen der niedrigen Fallzahlen der einzelnen Primärdiagnosen ist die Berechnung nur für eine Gesamtgruppe von 52 Kindern und für ALL als Einzeldiagnose erfolgt. Die Abschätzung des kumulativen Risikos erfolgte neben der Methode nach Kaplan-Meier (70) auch nach Aalen-Johansen (1), die das zum Auftreten des Zweitmalignoms konkurrierende Risiko Tod berücksichtigt und daher einen niedrigeren Wert ergibt.

4.5 Statistik

Die Eingabe der Daten erfolgte in eine Excel-Tabelle (Microsoft Office, Windows 2000) und in das Statistikprogramm SPSS für Windows. Es erfolgte die Berechnung der Verlaufsdaten und der Verteilungen der Merkmale sowie die Ermittlung möglicher Korrelationen. Die Signifikanz der Korrelationen wurde mit dem Fisher's Exact Test, Mann-Whitney-Wilcoxon Test oder Chi-Quadrat-Test überprüft.

Die Berechnung des ereignisfreien Überlebens (EFS) erfolgte wie in den AML-BFM-Studien üblich im Programm Statistical Analysis System (SAS Version 6.12) mit der Life-Table Methode nach Kaplan und Meier (70).

5. ERGEBNISSE

Ohne Berücksichtigung der Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen fanden sich zwischen 1980 und 1999 unter den 1.188 an die AML-BFM-Studienzentrale gemeldeten Neuerkrankungen einer AML insgesamt 64 Patienten mit einer sekundären AML. Dies entspricht einem Anteil von 5% verglichen mit den Patienten mit de-novo AML dieses Zeitraums.

5.1 Patienten

Alle weiteren Angaben gelten für die Patienten aus dem gewählten Untersuchungszeitraum 1980 bis 1997. Es lagen Meldungen von 49 Patienten mit einer sekundären AML und 13 Patienten mit einem sekundären MDS nach einer ersten Krebserkrankung vor. Das Geschlechterverhältnis der insgesamt 62 Patienten war ausgewogen bei 30 zu 32 (männlich zu weiblich).

<i>Patienten</i>	
Diagnosedatum s-AML/s-MDS	Januar 1980 bis Dezember 1997
Geschlecht	30 männlich / 32 weiblich
Alter bei Primärmalignom	0,6 bis 19,4 Jahre (Median 8,2 Jahre)
Alter bei s-AML/s-MDS	3,5 bis 26,3 Jahre (Median 11,7 Jahre)
Zeitintervall	1,1 bis 10,7 Jahre (Median 3,0 Jahre)

Tab. 5.1: Patientencharakteristik (n=62)

5.1.1 Alter bei Diagnose und Zeitintervalle

Das Erkrankungsalter lag bei der primären Neoplasie zwischen einem halben Jahr und 19 Jahren, bei Diagnose der sekundären myeloischen Dysplasie waren die Patienten mit drei Jahren bis zu 26 Jahren entsprechend älter (Tab. 5.1). Die graphische Darstellung zeigt den zunehmenden Altersunterschied aufgrund der verschiedenen langen Zeitintervalle zwischen primärer und sekundärer Neoplasie (Abb. 5.1).

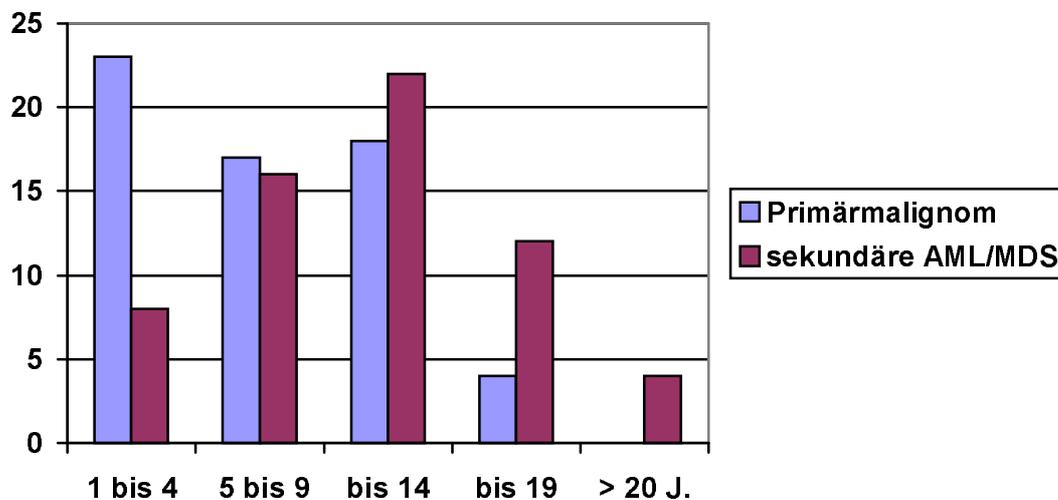


Abb. 5.1: Alter (Jahre) bei primärer und sekundärer Diagnose (n=62)

Nur vier Kinder waren bei der Ersterkrankung älter als 14 Jahre, zwei Patienten mit Diagnose eines Osteosarkoms und je ein Patient mit Non-Hodgkin-Lymphom und Keimzelltumor. Bei Betrachtung des Alters nach Diagnosegruppen entspricht dies den bekannten Verteilungen. Bei Patienten mit ALL und Neuroblastom zeigte sich eine Häufung in den ersten fünf Lebensjahren, bei Knochentumoren ein höherer Anteil an Jugendlichen.

<i>Primärmalignom (Anzahl der Patienten)</i>	<i>bis 4 Jahre</i>	<i>5 bis 9 Jahre</i>	<i>10 bis 14 Jahre</i>	<i>15 bis 19 Jahre</i>
ALL (21)	11	4	6	-
Lymphom (10)	1	4	4	1
Neuroblastom (7)	6	1	-	-
Knochentumor (11)	1	2	6	2
Weichteilsarkom (5)	2	1	2	-
Keimzelltumor (4)	1	2	-	1
Andere (4)	1	3	-	-

Tab. 5.2: Altersverteilung nach Diagnosegruppen des Primärmalignoms

Eine Patientin hatte die zeitgleiche Diagnose eines Wilms-Tumors und einer AML und wurde daher in der Auswertung nicht berücksichtigt. Für die 62 ausgewerteten Patienten betrug das Zeitintervall zwischen den jeweiligen Diagnosedaten der primären Krebserkrankung und der sekundären AML oder MDS mehr als ein Jahr. Für die Mehrzahl der Fälle zeigte sich eine relativ kurze Zeitspanne, das mediane Zeitintervall war 3,0 Jahre. Innerhalb von zwei Jahren nach primärer Diagnose trat bei einem Viertel und innerhalb von fünf Jahren bereits bei mehr als 80% die s-AML auf (Tab. 5.3). Nur bei den verbleibenden 18% der Patienten fand sich eine Latenzzeit von mehr als fünf Jahren mit einem Maximum von 10,7 Jahren.

<i>Zeitintervall</i>	<i>Patienten</i>	<i>Prozent</i>
< 2 Jahre	17	27,4%
< 3 Jahre	30	48,4%
< 4 Jahre	41	66,2%
< 5 Jahre	51	82,3%
< 6 Jahre	55	88,8%
< 7 Jahre	57	92,0%
< 8 Jahre	57	92,0%
< 9 Jahre	60	96,8%
≥ 9 Jahre	62	100,0%

Tab. 5.3: Zeitintervall zwischen primärem und sekundärem Malignom
(Angaben als kumulative Häufigkeit)

Das Zeitintervall betrug nach hämatologischen Neoplasien zwischen 1,3 Jahren und 10,7 Jahren (Median 3,4 Jahre) und nach soliden Tumoren 1,2 Jahre bis 6,7 Jahre (Median 2,9 Jahre). Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Unterschiede zwischen den Zeitintervallen nach einzelnen Primär Diagnosen zeichneten sich ebenfalls nicht deutlich ab. Nach Keimzelltumoren und Neuroblastomen schienen die s-AML tendenziell früher aufzutreten, auch diese Beobachtung lässt sich mit den für Einzeldiagnosen niedrigen Patientenzahlen statistisch nicht absichern.

5.1.2 Verteilung der primären Diagnosen

Die häufigsten primären Diagnosen waren ALL bei 21 Kindern, gefolgt von Knochentumoren, Lymphomen und Neuroblastomen. Hämatologische Neoplasien und solide Tumore fanden sich mit je 31 Patienten gleich oft. Unter den hämatologischen Neoplasien überwogen die ALL deutlich gegenüber drei Patienten mit M. Hodgkin und sieben Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Unter den soliden Tumoren dominierten neben den Neuroblastomen (7 Patienten) die Sarkome der Weichteile und des Knochens (16 Patienten).

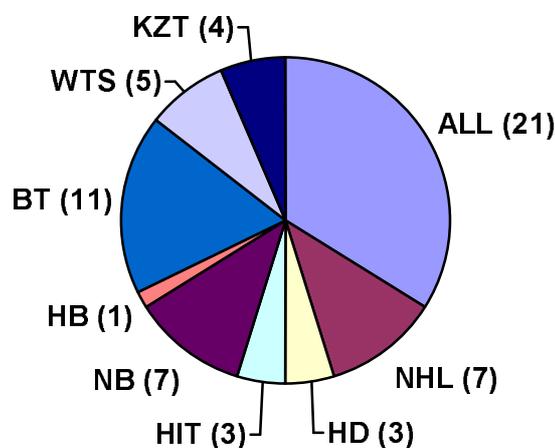


Abb. 5.2: Verteilung der primären Diagnosen (n=62)

(ALL=akute lymphoblastische Leukämie, BT=Knochentumor, HB=Hepatoblastom, HD=Morbus Hodgkin, HIT=ZNS-Tumor, KZT=Keimzelltumor, NB=Neuroblastom, NHL=Non-Hodgkin-Lymphom, WTS=Weichteilsarkom)

Genauer differenziert fanden sich unter den Knochentumoren sechs Ewing-Sarkome, vier Osteosarkome und ein Chondrosarkom und unter den Weichteilsarkomen vier Rhabdomyosarkome (RMS) und ein Synovialsarkom. Die weiteren Diagnosen eines soliden Tumors waren Keimzelltumor, ZNS-Tumor und Hepatoblastom. Keimzelltumore wurden nur bei weiblichen Patienten gefunden, in je einem Fall mit intracerebraler Lokalisation und als Steißbeinteratom. Bei den ZNS-Tumoren handelt es sich um je ein Medulloblastom, Meningeom und primitiven neuroektodermalen Tumor (PNET).

<i>Diagnose</i>	<i>Kinderkrebsregister 1980-1997</i>	<i>Primärmalignome Untersuchung 1980-1997</i>
Leukämien	35,4% (8.574)	33,9% (21)
Lymphome	12,6% (3.051)	16,1% (10)
ZNS-Tumor	18,3% (4.447)	4,8% (3)
Neuroblastom	8,2% (1.981)	11,3% (7)
Retinoblastom	2,4% (572)	-
Nierentumor	6,6% (1.593)	-
Lebertumor	1,0% (247)	1,6% (1)
Knochentumor	5,2% (1.250)	17,7% (11)
Weichteilsarkom	6,6% (1.609)	8,1% (5)
Keimzelltumor	2,9% (692)	6,5% (4)
Karzinom/ andere Diagnosen	1,0% (232)	-
Gesamt	100% (24.248)	100% (62)

Tab. 5.4: Häufigkeit der Diagnosen im Kinderkrebsregister im Vergleich zur Verteilung der primären Diagnosen in der vorliegenden Untersuchung (Angaben des Jahresberichts des Deutschen Kinderkrebsregisters 1997 (64), relative Häufigkeit, in Klammern die absolute Zahl der Patienten)

Das deutliche Überwiegen der ALL mit 34% aller primären Diagnosen spiegelt die Verteilung der Neoplasien im Kinderkrebsregister wieder, wo der Anteil der ALL 28,4% aller neuen Krebserkrankungen bei Kindern unter 15 Jahren ausmacht (64). Auch der prozentuale Anteil der Erkrankungen an Lymphomen (M. Hodgkin und NHL) ist ähnlich. Im weiteren Vergleich zwischen der Häufigkeit der Krebserkrankungen in der Bevölkerung nach Angaben des Jahresberichts des Kinderkrebsregisters für den gleichen Zeitraum und den in der vorliegenden Untersuchung gefundenen primären Diagnosen (Tab. 5.4) fällt auf, dass sich ZNS-Tumore weniger und Knochen- und Keimzelltumore häufiger als in der Bevölkerung finden. Gar nicht vertreten ist die primäre Diagnose eines Retinoblastoms oder Nierentumors. Die Patientin mit der

gleichzeitigen Diagnose eines Wilms-Tumors und einer AML wurde wie bereits erwähnt in den Analysen nicht berücksichtigt.

5.2 Therapie des primären Malignoms

Alle Kinder, von denen Angaben zur Therapie der Ersterkrankung vorlagen, erhielten eine Therapie nach einheitlichen Protokollen. Die Studien der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) oder deren Vorläuferprotokolle bzw. der Fachgesellschaft der ehemaligen DDR, die zum Einsatz kamen, sind unter Angabe der Bezeichnung der Studienprotokolle und zugehörigen Publikation in Tabelle 5.5 (S. 49) aufgeführt.

Für die ALL bestehen Studien zweier westdeutscher Arbeitsgruppen (ALL-BFM und COALL), die Grundzüge der Leukämiebehandlung sind jedoch einheitlich. Bei den NHL wird zwischen B-Zell- und Non-B-Lymphomen unterschieden, die Behandlung der T-Zell-Lymphome erfolgte in Anlehnung an ALL-Protokolle. Bei den Knochentumoren und Weichteilsarkomen sind im Rahmen der kooperativen GPOH-Studien eigenständige Protokolle für das Ewing-Sarkom (CESS/EICESS-Studien) und das Osteosarkom (COSS) vorhanden, die Patienten mit anderen Sarkomen wurden nach dem Protokoll für Weichteilsarkome (CWS) behandelt.

5.2.1 Operation und Radiotherapie

Eine Operation des primären Malignoms erfolgte bei 30 der 31 Patienten mit einem soliden Tumor. Zusätzlich fand bei zwei Patienten die Resektion von Lymphomen und bei einem Patienten mit M. Hodgkin eine Splenektomie statt.

Von 55 Patienten ließen sich detaillierte Angaben zu den Therapiemodalitäten erheben. Etwa drei Viertel (41 Patienten) erhielten zusätzlich zur Chemotherapie eine Bestrahlung. Bei 13 von 18 Patienten mit ALL als Primärmalignom wurde eine ZNS-Bestrahlung durchgeführt, die Dosis betrug hier je nach Alter und Therapieprotokoll zwischen 12Gy und 24Gy. Bei allen Patienten mit Lymphomen fand eine lokale Radiotherapie oder eine prophylaktische Bestrahlung des Schädels statt. Bei 19 Patienten mit soliden Tumoren wurde eine lokale Bestrahlung durchgeführt, hierbei wurden mit bis zu 96Gy teilweise erheblich höhere kumulative Dosen erreicht.

<i>Diagnose</i>	<i>Protokoll</i>	<i>Literatur</i>
ALL	ALL-BFM-79 und -83 ALL-BFM-86 und -90, COALL-80, -82, -85 und -92 ALL-VII-81 und -VIII-87	Riehm et al. (125) Schrappe et al. (139) Janka-Schaub et al. (61)
NHL	NHL-BFM-75, -81, -83, -86 und -90	Reiter et al. (124)
Morbus Hodgkin	HD-82, -85 und -87	Schellong et al. (134)
ZNS-Tumor	HIT-89 und -91	Kortmann et al. (75)
Neuroblastom	NB-90	Berthold et al. (13)
Hepatoblastom	HB-89	von Schweinitz et al. (155)
Sarkome	CESS-86 und -91 (ECESS) COSS-86 und -91 CWS-86 und -91 T-2, T-6 und T-9 ESK-74	Paulussen et al. (109) Winkler et al. (166) Koscielniak et al. (76) Rosen et al. (128)
Keimzelltumor	MAKEI-89	Göbel et al. (45)

Tab. 5.5: Therapieprotokolle der primären Malignome

(ALL=akute lymphoblastische Leukämie, BFM=Berlin-Frankfurt-Münster Arbeitsgruppe, CESS=Cooperative Ewing Sarkom Studie, COALL=Cooperative ALL Studie, COSS=Cooperative Osteosarkom Studie, CWS=Cooperative Weichteilsarkom Studie, ECESS=European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study, ESK=Ewing Sarkom, HB=Hepatoblastom, HD=Morbus Hodgkin, HIT=Hirntumor, MAKEI=Maligne Keimzelltumore, NB=Neuroblastom, NHL=Non-Hodgkin-Lymphom)

5.2.2 Chemotherapie

Bis auf wenige Ausnahmen wurden Polychemotherapien mit mehreren wechselnden oder sich wiederholenden Therapieelementen durchgeführt. Hierin waren bis zu neun verschiedenen Substanzen enthalten. Eine Übersicht über die in dieser Untersuchung häufiger gefundenen Therapieprotokolle gibt Tabelle 5.8 (S. 52). Die folgenden Angaben beziehen sich auf die 55 Patienten, zu denen die genauen Modalitäten der primären Chemotherapie erfasst sind.

Alkylierende Substanzen

Alle bis auf einen Patienten erhielten Cyclophosphamid (CP) oder Ifosfamid (Ifo). Die Dosierungen schwankten hierbei erheblich, im allgemeinen lag die kumulative Gesamtdosis bei der Therapie hämatologischer Erkrankungen mit 1,8 bis 4,0g CP/m²KOF bzw. bis 6,0g Ifo/m²KOF deutlich niedriger als bei den soliden Tumoren, die mit bis zu 24g CP/m²KOF und bis zu 84g Ifo/m²KOF behandelt wurden. Durch zusätzliche Gaben in den Rezidivtherapien wurden teilweise noch höhere Gesamtdosen erreicht.

Neun Kinder erhielten weitere Alkylanzien. Im Hochrisikozweig des Protokolls NB-90 wurden sechs Patienten mit Diagnose eines Neuroblastoms zusätzlich zu Cyclophosphamid und Ifosfamid mit Melphalan behandelt. Bei den ZNS-Tumoren kam neben Ifosfamid in zwei Fällen Lomustin zum Einsatz, ein Patient mit Ewing-Sarkom erhielt Cyclophosphamid und Carmustin.

Topoisomerase-II-Inhibitoren

Epipodophyllotoxine wurden nur etwa der Hälfte der Patienten (56%) verabreicht, Etoposid wurde 23 mal und Teniposid acht mal verwendet. Als weitere Topoisomeraseinhibitoren beinhaltete die Therapie Dactinomycin bei 13 Patienten (11%). Die Anthrazykline Daunorubicin oder Doxorubicin (Adriamycin) erhielten 48 Patienten (85%), darunter alle Patienten mit ALL und Lymphomen sowie Sarkomen und Neuroblastom.

<i>Primäre Chemotherapie enthält:</i>	<i>Patienten</i>	<i>Radiotherapie</i>
Cyclophosphamid / Ifosfamid	54	40
Weitere Alkylanzien	9	7
Cisplatin	18	11
Etoposid / Teniposid	31	26
Anthrazykline	48	36
Dactinomycin	13	11
Patienten insgesamt	55	41

Tab. 5.6: Primäre Chemotherapie und zusätzliche Radiotherapie (n=55)

Die kumulative Gesamtdosis der Anthrazykline lag aufgrund der bekannten Kardiotoxizität in der Regel unter 0,3g/m²KOF und nur bei 10 Kindern zwischen 0,3 und 0,6g/m²KOF. Tabelle 5.7 zeigt die Therapie mit Etoposid oder Teniposid in Abhängigkeit von primärer Diagnose und Rezidiv der Ersterkrankung. Eine hohe Etoposiddosis von mehr als 3g/m²KOF erhielten insgesamt nur acht Kinder, alle mit der Diagnose eines soliden Tumors.

<i>Etoposid/ Teniposid</i>	<i>Nicht gegeben</i>	<i><3g/m² KOF</i>	<i>>3g/m² KOF</i>	<i>Patienten insgesamt</i>
Hämatolog. Erkrankung	14	13	-	27
<i>davon Rezidivtherapie</i>	-	5	-	5
Solider Tumor	10	10	8	28
<i>davon Rezidivtherapie</i>	-	2	2	4
Patienten insgesamt	24	23	8	55

Tab. 5.7: Kumulative Gesamtdosis Etoposid/Teniposid in der primären Therapie und Rezidivtherapie (n=55)

Die Patienten mit hämatologischen Erkrankungen wurden mit einer niedrigeren Gesamtdosis und bei der Hälfte der Patienten ohne Etoposid behandelt. Von den 21 Patienten mit ALL erhielten nur sieben ein Etoposid und lediglich zwei davon in der first-line Therapie. Alle neun Kinder mit einem Rezidiv des Primärmalignoms (s. Kap. 5.2.3) erhielten in der Rezidivtherapie Etoposid. Jedoch nur bei zwei Patienten in einer kumulativen Gesamtdosis von über 3g Etoposid/m²KOF, in beiden Fällen lag das Rezidiv eines soliden Tumors vor.

Andere Chemotherapeutika

Platinderivate waren regelmäßig in den Protokollen zur Therapie von soliden Tumoren enthalten. Bei insgesamt 18 Patienten wurde Cisplatin eingesetzt, darunter bei allen Patienten mit Keimzelltumor, ZNS-Tumor, Neuroblastom und Hepatoblastom. Zwei Patienten erhielten in der Rezidivtherapie zusätzlich Carboplatin.

<i>Protokoll (Patienten)</i>	<i>Alkylanzien (g/m²KOF)</i>	<i>Etoposid (g/m²KOF)</i>	<i>Weitere Substanzen</i>	<i>Radio- therapie</i>
ALL-BFM-90 HR (2 Pat.)	6,0 Ifo	1,35	DNR, Asp, Ara-C, MTX, VCR, TG, MP	Alle
ALL-BFM-86/-90 SR/MR (7 Pat.)	3,0 CP	Nein	ADR, Asp, Ara-C, MTX, VCR, TG, MP	4 Pat.
COALL-82/-85 (4 Pat.)	1,8/3,6 CP	Teniposid	DNR, ADR, Asp, Ara-C, MTX, VCR	3 Pat.
HD-82/-85 (2 Pat.)	2,0/4,0 CP	Nein	ADR, VCR, Procarbazin	Alle
HIT-91 (2 Pat.)	18,0 Ifo, Lomustin	0,9	DDP, Ara-C, MTX	Alle
NB-90 (6 Pat.)	4,5 CP 30,0 Ifo, Melphalan	4,5-5,0	ADR, DDP, VCR, Dacarbazin	Alle
COSS-86/-91 (2 Pat.)	20,0-30,0 Ifo	Nein	ADR, DDP, MTX	Nein
CESS-86/-91 (3 Pat.)	75,0-84,0 Ifo	1,35-6,3	ADR, Act-D, VCR	Alle
CWS-86/-91 (3 Pat.)	18,0-54,0 Ifo 3,6 CP	Nein	ADR, Act-D, VCR	Nein
MAKEI-89 (3 Pat.)	7,5-22,5 Ifo	0,6-0,9	Bleomycin, DDP, Vinblastin	1 Pat.

Tab. 5.8: Ausgewählte Therapieprotokolle und verwendete Chemotherapeutika in der first-line Therapie des Primärmalignoms (Abkürzung der Protokolle s. Tab. 5.5, Act-D=Dactinomycin, ADR=Doxorubicin, Ara-C=Cytarabin, Asp=Asparaginase, CP=Cyclophosphamid, DDP=Cisplatin, DNR=Daunorubicin, HR=Hochrisikozweig, Ifo=Ifosfamid, KOF=Körperoberfläche, MP=Mercaptopurin, MTX=Methotrexat, Pat.=Patienten, SR/MR=Standardrisiko/mittleres Risiko, TG=Thioguanin, VCR=Vincristin)

Bei den lymphatischen Malignomen kam Asparaginase bei 22 Patienten und Cytarabin bei 24 Patienten zum Einsatz. Häufig wurde Vincristin (44 Patienten) oder Methotrexat (33 Patienten) verabreicht. Bleomycin erhielten nur sieben Patienten mit Sarkomen oder Keimzelltumoren. Die sonstigen verwendeten Chemotherapeutika waren weitere Antimetabolite (Thioguanin und Mercaptopurin) sowie Prednison und Dexamethason.

Gesondert zu erwähnen ist ein Patient mit Diagnose M. Hodgkin im Stadium I. Die stadiengerechte Therapie, die verabreicht wurde, sah neben der Radiotherapie lediglich 2 OPA-Zyklen mit Vincristin (Oncovin), Prednison und Doxorubicin (Adriamycin) vor, enthielt also weder Alkylanzien noch Epipodophyllotoxine.

5.2.3 Rezidiv und Rezidivtherapie

Ein Rezidiv der ersten Krebserkrankung erlitten 10 Kinder. Bei vier der 21 Kinder mit ALL und zwei der drei Kinder mit M. Hodgkin wurden die im Studienprotokoll vorgesehenen Rezidivtherapien durchgeführt. Ein Patient erhielt nach ALL-Rezidiv eine autologe Stammzelltransplantation, die Konditionierung erfolgte mit Cyclophosphamid und fraktionierter Ganzkörperbestrahlung.

Bei den vier Patienten mit Rezidiv eines soliden Tumors fand sich drei mal die Diagnose eines Sarkoms und einmal eines Keimzelltumors. Es handelt sich um zwei Patienten mit Ewing-Sarkom, bei einem dieser Patienten traten nach einem Lokalrezidiv Lungenmetastasen als zweite Rezidivkrankung auf, und um einen Patienten mit RMS der Orbita. Die Patientin mit Keimzelltumor erlitt zwei Rezidive ihres Steißbeinteratoms. Nach dem zweiten Rezidiv mit Lungenmetastasen erfolgte zusätzlich zur Chemotherapie eine Hyperthermie-Behandlung.

5.3 Risiko des Auftretens eines Zweitmalignoms

Anhand der Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters, das alle Krebserkrankungen und gesondert die Zweitmalignome bei Kindern bis zu 14 Jahren erfasst, konnte das Risiko für das Auftreten einer sekundären malignen Neoplasie abgeschätzt werden. Aufgrund der Registerpopulation und der niedrigen Fallzahlen erfolgte diese Berechnung nur für 52 Patienten mit bestimmten Diagnosen (s. Kap. 4.4) aus dem Untersuchungszeitraum.

Die Wahrscheinlichkeit innerhalb von zehn Jahren nach Erstdiagnose eines Malignoms eine s-AML/s-MDS zu entwickeln lag deutlich unter einem halben Prozent. Das kumulative Risiko betrug je nach verwendeter Schätzmethode 0,29% bzw. 0,37% nach zehn Jahren. Für Patienten mit primärer Diagnose einer ALL lag das Risiko ebenfalls unter 0,4% (0,33% bzw. 0,39%).

	<i>Nach 5 J.*</i>	<i>Nach 10 J.*</i>	<i>Nach 5 J.**</i>	<i>Nach 10 J.**</i>
s-AML nach ALL	0,21% (0,09-0,33%)	0,33% (0,16-0,50%)	0,24% (0,10-0,38%)	0,39% (0,19-0,59%)
s-AML nach allen Primärmalignomen	0,22% (0,15-0,28%)	0,29% (0,21-0,38%)	0,27% (0,19-0,35%)	0,37% (0,26-0,48%)
SMN nach allen Primärmalignomen	0,54% (0,43-0,64%)	1,20% (1,31-1,80%)	0,66% (0,53-0,79%)	1,55% (1,31-1,80%)

*nach Aalen-Johansen

**nach Kaplan-Meier

Tab. 5.9: Kumulatives Risiko des Auftretens einer sekundären Neoplasie (in Klammern das 95%-Konfidenzintervall, ALL=akute lymphoblastische Leukämie, J.=Jahre, s-AML=sekundäre akute myeloische Leukämie, SMN=sekundäre maligne Neoplasie)

Zum Vergleich ist in Tabelle 5.9 für die gleiche Patientengruppe das Risiko angegeben, an einer sekundären malignen Neoplasie (an einem soliden Tumor oder einer hämatologischen Neoplasie einschließlich der s-AML und s-MDS) zu erkranken. Das Risiko lag mit 1,2% bzw. 1,55% nach zehn Jahren entsprechend höher.

<i>Primäre Diagnose</i>	<i>Erwartet (E)</i>	<i>Beobachtet (B)</i>	<i>SIR (B/E)</i>	<i>95%-Konfidenzintervall</i>
ALL	0,22	12	53,79	27,80 - 93,96
M. Hodgkin	0,02	3	123,61	25,49 - 361,24
Neuroblastom	0,07	6	87,34	32,05 - 190,10
Osteosarkom	0,01	1	95,43	2,42 - 531,72
Ewing-Sarkom	0,01	2	201,55	24,42 - 728,06
RMS	0,03	4	146,80	40,00 - 375,88
Gesamt	0,69	41	59,71	42,85 - 81,00

Tab. 5.10: Relatives Risiko (SIR) des Auftretens einer sekundären AML unterteilt nach Diagnosegruppen der Primärmalignome (ALL=akute lymphoblastische Leukämie, RMS=Rhabdomyosarkom, SIR=standardised incidence ratio)

Aus den Inzidenzraten des Kinderkrebsregisters ließen sich die in Tabelle 5.10 angegebenen zu erwartenden Erkrankungshäufigkeiten ermitteln. Das hieraus errechnete relative Risiko (SIR) eines Kindes mit einer ersten Krebserkrankung bis zum 15. Lebensjahr eine AML oder MDS zu entwickeln war im Vergleich zu einem Kind ohne Erstmalignom 60-fach erhöht. Das relative Risiko unterteilt nach Ersterkrankungen betrug je nach Diagnose zwischen 54- und 202-fach. Die breiten Konfidenzintervalle weisen auf die Ungenauigkeit dieser Schätzungen aufgrund niedriger Fallzahlen hin. Dennoch schien das Risiko für Sarkome und besonders deutlich für das Ewing-Sarkom höher zu liegen.

5.4 Sekundäre AML und MDS

Die Patientengruppe ist bereits anhand des Alters und Geschlechtes im Kapitel 5.1.1 charakterisiert worden. Bei 13 Patienten (21%) wurde die sekundäre Erkrankung als MDS diagnostiziert. Die mediane Leukozytenzahl der Patienten mit MDS betrug 3.300/ μ l, eine Patientin mit CMML zeigte bei Diagnose eine deutliche Leukozytose von 99.700/ μ l.

Für die 49 Patienten mit s-AML ist der Vergleich der Laborparameter zu den de-novo AML anhand der Studie AML-BFM-87 (27) in Tabelle 5.11 dargestellt. Die Laborbefunde bei Diagnosestellung der s-AML und de-novo-AML entsprachen sich annähernd. Wie für AML bekannt traten teils sehr hohe Leukozytenzahlen auf, eine Hyperleukozytose von mehr als 100.000 Leukozyten/ μ l war bei 12 der 49 Patienten (24%) mit s-AML und damit doppelt so häufig zu beobachten. In der initialen Lumbalpunktion wurden bei sechs Patienten (12%) Blasten nachgewiesen.

	<i>s-AML</i>	<i>de-novo-AML</i>
Leukozyten	900 – 581.000/ μ l Median 19.400/ μ l	460 – 528.000/ μ l Median 27.000/ μ l
Hämoglobin	Median 10,8 mg/dl	Median 8,2 mg/dl
Hyperleukozytose	24%	12%
ZNS-Befall	12%	12%

Tab. 5.11: Befunde bei Diagnose s-AML (n=49) und de-novo-AML (Angaben der AML-BFM-87 Studie (27))

Die Zugehörigkeit der leukämischen Blasten zur myeloischen Zellreihe konnte in der Regel immunozytochemisch bestätigt werden. Bei 40 Patienten erfolgte eine immunologische Untersuchung, bei 37 Patienten waren mindestens zwei der myeloischen Marker CD13, CD33, CDw65 oder CD117 nachzuweisen, bei zwei weiteren Patienten war nur CD33 positiv.

5.4.1 Verteilung der FAB-Typen

Die Unterteilung der 13 Patienten mit MDS nach FAB-Kriterien zeigte bei zwei Patienten eine CMML und je nach medullärem Blastenanteil einmal eine RAEB und bei sechs Patienten eine RAEB-t. Vier Präparate waren nach morphologischen Kriterien nicht eindeutig klassifizierbar, zeigten aber typische Charakteristika eines MDS. Der Übergang in eine AML war bei 8 Patienten zu beobachten. Der Zeitabstand zwischen MDS und dem Anstieg der Blasten mit Diagnose einer AML betrug zwischen 2 und 7 Monaten (Median 4 Monate). 49 Patienten (79%) zeigten bereits bei Diagnose den einer AML entsprechenden Blastenanteil von mehr als 30% im Knochenmark.

	<i>FAB-Typ</i>	<i>Patienten</i>
s-MDS (13 Patienten)	RAEB/RAEB-t	7
	CMML	2
	Unklassifiziertes MDS	4
s-AML (49 Patienten)	Unklassifizierte AML/FAB M0	4
	FAB M1/M2	11
	FAB M4/M5	34

Tab. 5.12: Klassifikation der sekundären MDS und AML (n=62)

Bei Klassifizierung der s-AML nach FAB-Kriterien überwogen die Subtypen M4 (13 Patienten) und M5 (21 Patienten). Abbildung 5.4 stellt die gefundenen FAB-Typen der Verteilung bei de-novo-AML gegenüber. Im Vergleich zeigte sich ebenfalls das Überwiegen von FAB M4 und sehr deutlich von M5. Der FAB-Typ M2 fand sich bei den s-AML seltener und M3, M6 und M7 lagen gar nicht vor. Nur einmal war eine Klassifizierung der AML nicht möglich. Auerstäbchen

konnten bei 12 Patienten nachgewiesen werden. Hierbei handelt es sich um drei der fünf Patienten mit FAB M1 und fünf der sechs Patienten mit M2, sowie drei Patienten mit M4 und einem mit M0.

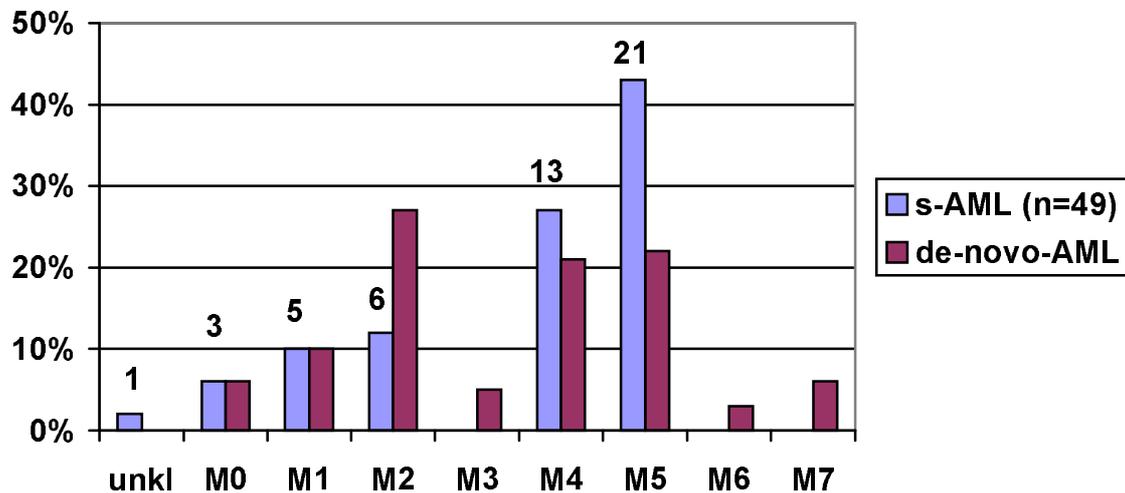


Abb. 5.3: Verteilung der FAB-Typen bei s-AML und de-novo AML
(Angaben der AML-BFM-87 Studie nach (27))

5.4.2 Zytogenetische Befunde

Befunde der zytogenetischen Untersuchung lagen von 38 Patienten vor, bei 11 weiteren Patienten war die Untersuchung nicht erfolgreich. Einen normalen Karyotyp hatten acht Kinder bei Diagnose der sekundären Neoplasie. Eine einzelne Aberration fand sich 15 mal.

	MDS	FAB M4/M5	Andere FAB	Gesamt
Normaler Karyotyp	3	3	2	8
-5 / 5q- oder -7 / 7q-	5	2	3	10
Region 11q23	-	6	1	7
Andere Aberrationen	2	5	6	13
Patienten insgesamt	10	16	12	38

Tab. 5.13: Zytogenetische Befunde bei Diagnose sekundäre AML und MDS

Veränderungen des Chromosoms 5 oder 7 in Form von Deletionen von Teilen des langen Armes oder kompletten Monosomien lagen bei 10 Patienten vor, bei einem Patienten waren beide Chromosome betroffen. Bei den 13 Patienten mit s-MDS traten diese Deletionen fünf mal auf. Eine strukturelle Veränderung unter Einbeziehung der Region 11q23 fand sich sieben mal.

	<i>Aberration</i>	<i>Patienten</i>
Deletion 5 / 7:	-5 / 5q-	4 (1)
	-7 / 7q-	7 (2)
Region 11q23:	t(1;11)(p32;q23)	1
	t(4;11)(q21;q23)	1
	t(9;11)(p22;q23)	4 (4)
	del(11)(q23)	1 (1)
Region 21q22:	t(8;21)(q22;q22)	1 (1)
	t(10;21)(p12;q22)	1
	del(21)(q22)	1
Strukturelle Aberration:	t(1;11)(q21;p13)	1 (1)
	inv(3)(p21p27)	1
	t(5;14)(q33-34;q11)	1 (1)
	t(10;12)(p13;q21)	1 (1)
	der(12p) / der(17p)	4
Numerische Aberration:	-Y	1
	+8	1
	+11	1 (1)
	-18	2
	-21	2

Tab. 5.14: Häufige und charakteristische Aberrationen bei Diagnose der sekundären AML und MDS (n=38) (Mehrfachnennungen aufgrund komplexer Karyotypen, in Klammern die Häufigkeit als einzelne Aberration)

Als häufigste balancierte Aberration kam die Translokation t(9;11) bei vier Patienten vor. Weitere Aberrationen der Region 11q23 waren je einmal t(1;11), t(4;11) und eine Deletion in diesem Abschnitt. Die Patientin mit t(4;11) zeigte gleichzeitig eine Monosomie 7. Veränderungen der Region 21q22 waren dreimal nachweisbar, einmal die Translokation t(8;21) in Verbindung mit FAB M2, eine Deletion dieser Region und die Translokation t(10;21).

Aufgrund von 10 Patienten mit zwei Aberrationen und acht Patienten mit komplexem Karyotyp erfolgen in Tabelle 5.14 Mehrfachnennungen. Neben den Deletionen der Chromosome 5 und 7 lagen als weitere numerische Aberrationen die Trisomien 8 und 11, je zweimal eine Monosomie 18 und 21 und einmal die Deletion eines Geschlechtschromosoms -Y vor. Ein Kind zeigte einen hyperdiploiden Chromosomensatz mit mehr als 60 Chromosomen. Zwei als einzelne Aberration gefundene Translokationen waren nicht typisch für AML, es handelt sich um t(10;12) und t(5;14). Weitere von strukturellen Aberrationen betroffene Regionen stellten jeweils der kurze Arm der Chromosomen 3, 11, 12 und 17 dar.

5.4.3 Korrelation der klinischen Merkmale

Trotz der Gesamtzahl von 62 Patienten mit s-AML und s-MDS fällt es schwer, die allgemein verwendete Einteilung in AML nach der Therapie mit Alkylanzien oder Epipodophylotoxinen aufzuzeigen. Insgesamt 31 Patienten erhielten sowohl Etoposid oder Teniposid als auch Cyclophosphamid, Ifosfamid oder andere Alkylanzien (s. Kap. 5.2.2).

Die Korrelation des beobachteten Zeitintervalls bis zum Auftreten der sekundären Neoplasie mit anderen klinischen Charakteristika - bestimmte Zytostatika oder Radiotherapie in der primären Therapie, FAB-Typ oder zytogenetische Befunde - erbrachte keine deutlichen Auffälligkeiten. Für die Patienten mit MDS scheint das mediane Intervall mit 4,2 Jahren (Range 2,3 Jahre bis 8,6 Jahre) im Vergleich zu 2,6 Jahren (Range 1,1 Jahre bis 10,7 Jahre) bei Patienten mit s-AML länger zu sein. Dieser Unterschied des Zeitintervalls ist jedoch nicht signifikant. Tabelle 5.15 stellt bestimmte klinische Merkmale in Abhängigkeit vom FAB-Typ dar. Auch hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen.

	<i>MDS</i>	<i>FAB M4/M5</i>	<i>Andere FAB</i>	<i>Insgesamt</i>
Zeitintervall < 3 Jahre	3/13 (23%)	20/34 (59%)	7/15 (47%)	30/62 (48%)
Zeitintervall < 5 Jahre	8/13 (62%)	31/34 (91%)	12/15 (80%)	51/62 (82%)
Therapie mit Alkylanzien	12/12 (100%)	29/29 (100%)	13/14 (93%)	54/55 (98%)
Therapie mit Etoposid/Teniposid	7/12 (58%)	16/29 (55%)	8/14 (57%)	31/55 (56%)
Radiotherapie	9/12 (75%)	25/29 (86%)	7/14 (50%)	41/55 (75%)

Tab. 5.15: Klinische Merkmale und FAB-Gruppen der s-AML und s-MDS

Untersucht man den Zusammenhang zwischen zytogenetischem Befund und primärer Therapie bzw. der Zugehörigkeit zu bestimmten FAB-Typen, so erhält man für die sieben Kinder mit 11q23-Aberrationen signifikante Ergebnisse (Chi-Quadrat-Test). Im Vergleich zu den Patienten mit anderen Aberrationen fand sich bei allen sieben Patienten eine Vorbehandlung mit Etoposid und bei sechs der Patienten (86%) der FAB-Typ M4 oder M5.

	<i>11q23</i>	<i>Andere Aberrationen</i>	<i>p</i>
Therapie mit Etoposid/Teniposid	7/7 (100%)	13/23 (57%)	p=0,035
FAB M4/M5	6/7 (86%)	7/23 (30%)	p=0,006

Tab. 5.16: Vorbehandlung mit Epipodophyllotoxinen und Häufigkeit des FAB-Typs M4/M5 bei Patienten mit 11q23-Aberrationen im Vergleich zu Patienten mit anderen Aberrationen (n=30)

(p=Signifikanz im Chi-Quadrat-Test)

Für alle Patienten mit FAB M4 oder M5 unabhängig vom Karyotyp lässt sich jedoch kein Zusammenhang zur Vorbehandlung mit Etoposid statistisch sichern. Gleiches gilt für die 10 Patienten mit Deletionen am Chromosom 5 oder 7. Alle 13 Patienten mit s-MDS erhielten wie alle anderen Patienten eine

Behandlung mit Alkylanzien. Sieben der MDS-Patienten wurden in der primären Therapie zusätzlich mit Etoposid oder Teniposid behandelt, darunter finden sich drei der Patienten mit Veränderungen des Chromosoms 5 oder 7.

5.5 Therapie und Verlauf

Der Verlauf nach sekundärer AML war überwiegend ungünstig. Die Zahl sehr früher Todesfälle war hoch, allein vier Patienten verstarben am Tag der Diagnose und drei weitere bereits innerhalb von vier Tagen nach Diagnose. Zu diesen sieben sehr früh verstorbenen Patienten (11% der 62 Patienten) zählen sechs von insgesamt 12 Patienten mit Hyperleukozytose. Die Patienten sind, da keine Form einer Induktionstherapie durchgeführt wurde, bei der Beurteilung der therapeutischen Maßnahmen *nicht* berücksichtigt worden.

Bei drei Kindern wurde keine Chemotherapie durchgeführt, entweder im Hinblick auf die unklare bzw. infauste Prognose oder weil eine erneute Chemotherapie von seiten der Patienten bzw. ihrer Eltern abgelehnt wurde. Die Zahl der Patienten, die eine Induktionstherapie oder in einem Fall palliative Maßnahmen erhalten haben, betrug insgesamt 52.

	<i>Patienten</i>
Tod innerhalb von 4 Tagen	7
Keine Therapie beabsichtigt	3
Chemotherapie	52
Komplette Remission (CR)	21/52
Remissionsrate	40%
Frühtodesfälle (ED)	7
Nonresponder (NR)	12
Rezidiv der AML	15

Tab. 5.17: Therapie und Verlauf der sekundären AML (n=62)

Im Therapieverlauf verstarben sieben weitere Patienten innerhalb der ersten sechs Wochen nach Diagnose. Insgesamt fanden sich somit 14 Frühtodesfälle

in der Gesamtgruppe der 62 Patienten (23%). Eine anhaltende und chemotherapeutisch nicht beeinflussbare Blastenpersistenz zeigten 12 Patienten. Ein weiterer Teil der Patienten verstarb an Komplikationen durch nicht beherrschbare Infektionen in der Phase der Knochenmarkaplasie.

5.5.1 Chemotherapie

Von den 52 Patienten, die chemotherapeutisch behandelt wurden, erreichten 21 eine komplette Remission (Tab. 5.17). Die Remissionsrate beträgt 40% im Vergleich zu 75% bis 82% in den AML-BFM-Studien bei de novo-AML (24,32,34). Als initiale Therapiemaßnahmen finden sich bei 42 Patienten Elemente aus den AML-BFM-Therapiestudien.

<i>Therapie</i>	<i>Patienten</i>
Induktion AML-BFM:	34
• Nur Vorphase (TG + Ara-C)	3
• ADE/AIE-Induktion	31
Andere BFM-Therapieelemente:	8
• Intensivierung HAM/HAV	3
• AML-BFM-78	2
• AML-87-Jena	2
• Konsolidierung	1
Sonstige Therapie	10
• ALL-Rezidiv	2
• Palliative Therapie	1
• Andere Chemotherapie	7

Tab. 5.18: Induktionstherapie bei sekundärer AML und MDS (n=52)
 (ADE/AIE=Ara-C, Daunorubicin/Idarubicin und Etoposid, Ara-C=Cytarabin, BFM=Berlin-Frankfurt-Münster Arbeitsgruppe, HAM/HAV=hochdosiertes Cytarabin und Mitoxantron/Etoposid, TG=Thioguanin)

Eine Induktion mit Ara-C, Daunorubicin bzw. Idarubicin und Etoposid (ADE- bzw. AIE-Schema) wurde 31 mal und nur die Vorphase mit Ara-C und Thioguanin drei mal verabreicht. Aufgrund der vorangegangenen Therapie des Primärmalignoms musste häufig die Daunorubicin- oder Etoposid-Dosis reduziert werden. Bei drei Patienten wurden Intensivierungs-Blöcke als initiale Therapie eingesetzt. Zwei Patienten mit ALL als primärer Diagnose erhielten zunächst eine ALL-Rezidivtherapie. In den weiter zurückliegenden Fällen wurden auch Therapiemaßnahmen außerhalb von Studien eingesetzt.

Eine Postremissionstherapie schloss sich bei 43 Patienten an. Die Konsolidierung nach AML-BFM-Protokollen wurde bei 34 Patienten begonnen. Als Einschränkung ist die hohe Sterblichkeit zu erwähnen, innerhalb von sechs Monaten verstarben 29 Patienten, innerhalb des ersten Jahres bereits 42 Patienten aus der Gesamtgruppe von 62 Patienten.

Für Patienten mit s-MDS erfolgten unterschiedliche Behandlungen. In zwei Fällen wurde keine Chemotherapie durchgeführt. Zwei Kinder mit CMML wurden einer raschen Stammzelltransplantation zugeführt (s. Kap. 5.5.2). Die sieben Patienten mit RAEB/RAEB-t wurden in der Regel nach AML-BFM-Protokoll behandelt, bei zwei Patienten wurde erst nach Übergang in eine AML mit der Therapie begonnen. Die Verlaufsbeobachtung erfolgte für alle s-MDS und s-AML Patienten gemeinsam.

Ein Rezidiv nach erreichter Remission trat bei 15 Kindern auf, hierunter drei Kinder, die eine Stammzelltransplantation erhalten hatten. Zeitpunkt des Rezidivs war zwischen drei und 31 Monate (Median 14 Monate) nach Diagnose der s-AML oder s-MDS. Lokalisation war jeweils das Knochenmark, in einem Fall erfolgte zusätzlich der Blastennachweis im Liquor.

5.5.2 Stammzelltransplantation

Eine allogene oder autologe Stammzelltransplantation wurde bei 14 Patienten durchgeführt, darunter finden sich fünf Patienten mit Diagnose eines MDS. Die beiden Patientinnen mit CMML sind nach entsprechendem Protokoll früh transplantiert worden. Ein Patient erhielt die SZT erst als Rezidivtherapie nach Erreichen einer zweiten Remission.

Die verbleibenden 11 Patienten erhielten vor SZT eine primäre Chemotherapie, davon neun Patienten nach AML-BFM-Protokoll. Durch die Chemotherapie waren acht Patienten in komplette Remission gelangt, ansonsten erfolgte die SZT nach deutlicher Reduktion der Blasten. Transplantationszeitpunkt war nach der Konsolidierung zwischen vier und fünf Monaten nach Diagnose der sekundären Neoplasie. Eine allogene Transplantation wurde bei acht Kindern durchgeführt. Als Spender diente bei je vier Patienten ein Geschwisterkind bzw. ein Fremdspender. Eine autologe SZT kam drei mal zum Einsatz.

	<i>Patienten</i>
CMML-Therapie	2
SZT in 2. CR	1
SZT nach primärer Chemotherapie (davon in CR)	11 (8)
• Allogen verwandte SZT	4 (2)
• Allogen fremde SZT	4 (3)
• Autologe SZT	3 (3)
Rezidiv nach SZT	3
Überlebende nach SZT	6

Tabelle 5.19: Stammzelltransplantation (SZT) nach s-AML und s-MDS (n=14)

Nach allogener Transplantation erlitten zwei Patienten ein Rezidiv nach 12 und 14 Monaten und verstarben. Ein Patient mit Rezidiv nach autologer SZT erreichte eine zweite Remission und erhielt nochmals eine autologe Transplantation. Schwere Komplikationen nach allogener SZT zeigten sich bei drei Kindern.

Fasst man alle Verlaufsdaten zusammen fällt auf, dass sechs der insgesamt sieben Überlebenden transplantiert worden sind. Allerdings erfolgte eine SZT auch nur bei einem guten Ansprechen auf die durchgeführte initiale Chemotherapie.

5.5.3 Überleben

Frühtodesfälle ereigneten sich bei Nichtansprechen auf die Chemotherapie. Bei Patienten, die die ersten Wochen überlebt haben, waren Komplikationen durch Auftreten eines Rezidives häufige Todesursache. Eine Patientin verstarb an einem ZNS-Tumor als drittes Malignom. Insgesamt waren sieben Kinder zum Stichtag der Verlaufsanalysen am Leben, davon vier seit fast fünf Jahren oder länger.

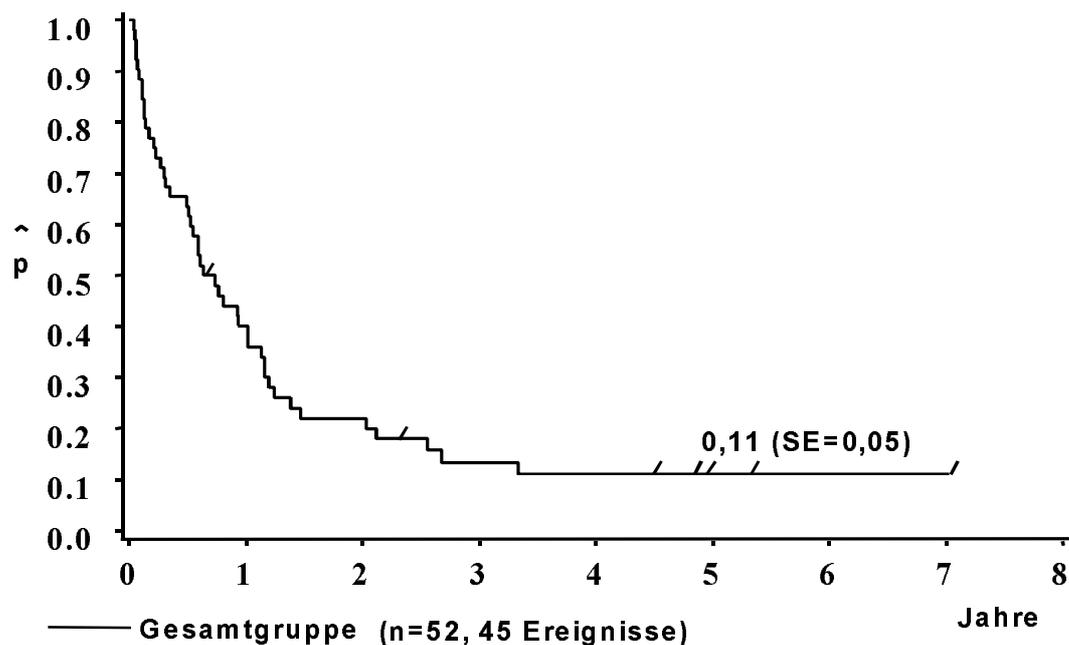


Abb. 5.4: Ereignisfreies Überleben der 52 Patienten mit s-AML, bei denen eine Therapie begonnen wurde (p =Wahrscheinlichkeit, SE=Standardabweichung)

Der mediane Überlebenszeitraum war mit ca. sieben Monaten sehr kurz. Das geschätzte ereignisfreie 5-Jahres-Überleben der Patienten, bei denen eine Chemotherapie begonnen wurde, betrug 11% (SE 5%) im Vergleich zu 51% bei de-novo-AML in der Studie AML-BFM-93 (33). Aufgrund der überwiegend kurzen Verläufe, der niedrigen Fallzahlen einzelner Therapiemaßnahmen und der starken Abhängigkeit der Konsolidierungstherapie bzw. SZT vom Ansprechen auf die initiale Therapie erfolgte keine weitere Analyse der Verlaufsdaten und Überlebensraten für Untergruppen.

6. DISKUSSION

Nach Auswertung der für die vorliegende Untersuchung erhobenen Daten von 62 Patienten mit sekundären AML und MDS stellt sich die Gruppe als sehr heterogen dar. Eine detaillierte Auswertung wird hierdurch erschwert, da bei Unterteilung nach bestimmten Kriterien die Fallzahlen für eine statistische Auswertung meist zu gering sind. Dennoch zeichnet sich ab, dass mehrere Faktoren für die Entstehung der sekundären Neoplasien verantwortlich sein müssen. Wesentliche Teilaspekte scheinen dabei die primäre Therapie und eine genetische Disposition darzustellen.

6.1 Erfassung der Patienten

Alle Kinder, die in einem Zeitraum von 18 Jahren (1980 bis 1997) im Rahmen der AML-BFM-Studien gemeldet wurden, sind erfasst worden. Daher wäre eine Vergrößerung der Stichprobe nur begrenzt möglich. Bei primären Krebserkrankungen in der Kindheit geht das Deutsche Kinderkrebsregister, das seit 1980 besteht, von einer Erfassungsquote von ca. 95% aus (**160**). Für Zweitmalignome könnte diese Rate niedriger liegen. Möglicherweise werden fulminante Verläufe nicht erkannt, die Erkrankung als Rezidiv fehlgedeutet, die Patienten aufgrund ihres Alters inzwischen in internistischen Kliniken behandelt (**73,91**) oder stimmen einer umfassenden Diagnostik und Behandlung der erneuten Erkrankung nicht mehr zu.

Für diese Untersuchung war es nur möglich auf die an die AML-BFM-Studienzentrale gemeldeten Fälle zurückzugreifen. Dem Kinderkrebsregister sind noch einzelne weitere Fälle bekannt (Dr. G. Klein, pers. Kommunikation), die jedoch nicht weitergegeben werden dürfen, da die Einwilligung hierzu fehlt. In der Auswertung des Zweitmalignomprojektes des Kinderkrebsregisters zeigte sich allerdings, dass über sekundäre Neoplasien als einschneidendes Ereignis im Gegensatz zu komplikationslosen Verläufen nur selten nicht berichtet wird. Zusätzlich bot die aufwändige, gestaffelte Nacherhebung der fehlenden Verlaufsdaten durch das Kinderkrebsregister nur einen geringen Nutzen in Bezug auf eine genauere Schätzung (**162**).

Insgesamt muss somit bei den Berechnungen zum Erkrankungsrisiko von einer leichten Unterschätzung ausgegangen werden. Bei den Angaben zur

Remissionsrate und zum Überleben sind aufgrund des möglichen Fehlens schwer verlaufender s-AML tendenziell zu hohe Werte anzunehmen.

Bei Überlebenden von Krebserkrankungen in der Kindheit und Jugend ist eine lange Nachbeobachtung erforderlich (**6,135**). Nach einer amerikanischen Studie weist ein Drittel der Patienten moderate bis ernste Spätfolgen der Behandlung auf, die teilweise asymptomatisch sind (**105**). Im Follow-up der Therapiestudien der primären Krebserkrankungen ist auch die Erfassung sekundärer Neoplasien zu berücksichtigen. Dies ermöglicht die Auswertung als Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien, wie in letzter Zeit für die GPOH-Therapiestudien des M. Hodgkin (**136**), der ALL (**89**), Keimzelltumoren (**138**) und Sarkome (**36**) geschehen. Beim Vergleich, auch mit den Publikationen des Kinderkrebsregisters zu Zweitmalignomen (**63,160,162**), ist auf die jeweiligen Einschlusskriterien zu achten. Aus Unterschieden im beobachteten Zeitraum, einer möglichen Beteiligung europäischer Nachbarstaaten, verschiedenen Altersgrenzen und der Berücksichtigung von Patienten mit sekundären MDS lassen sich die differierenden Patientenzahlen erklären.

6.2 Primäre Malignome und Risiko des Auftretens einer sekundären AML

Berichte über das Auftreten sekundärer Leukämien liegen für alle in dieser Untersuchung gefundenen Primärmalignome vor (s. Kap. 2.2.4). Häufig untersucht sind s-AML nach hämatologischen Vorerkrankungen wie ALL (**101,117,132,143,165**), M. Hodgkin (**17,66,82,149,152**) und Non-Hodgkin-Lymphomen (**53,58,116**). Insbesondere bei den ALL (**82**) handelt es sich ebenso wie bei Sarkomen (**57,83,108,147,151**) als primäre Erkrankung überwiegend um pädiatrische Populationen. Die Häufung von Studien zu AML nach ALL ist zunächst durch die Häufigkeit einer ALL bei Kindern, die in Deutschland ein Viertel (27,9%) aller pädiatrischen Malignome ausmacht (**65**), ausreichend erklärbar.

Die berechneten kumulativen Risiken, innerhalb von fünf Jahren nach primärer Diagnose eine sekundäre AML zu entwickeln, liegen mit 0,22% bzw. 0,27% in der Größenordnung anderer internationaler Studien. Das Risiko einer s-AML wird von Hawkins und Mitarbeitern mit unter einem halben Prozent innerhalb von fünf Jahren angegeben (**52**). Für Zweitmalignome insgesamt beträgt nach Olsen das Erkrankungsrisiko 15 Jahre nach erster Neoplasie etwa zwei Prozent (**107**). Dies entspricht den Schätzungen der vorliegenden

Untersuchung von 1,20% bzw. 1,55% in 10 Jahren für das Auftreten einer SMN nach allen primären Diagnosen. Jedoch zeigen sich bei der Berechnung des Erkrankungsrisikos für einzelne Primärdiagnosen sowohl in dieser Untersuchung als auch zwischen verschiedenen Publikationen deutliche Schwankungen (Übersicht in **162**).

6.2.1 Verteilung der primären Diagnosen

Bei Betrachtung der primären Erkrankungen im Vergleich zur Verteilung in der Bevölkerung anhand der Angaben des Kinderkrebsregisters fallen deutliche Unterschiede auf. Unter den beobachteten Primärmalignomen fehlen AML, Wilms-Tumor und Retinoblastom, die mit 5,3%, 6,5% und 2,2% der Einzeldiagnosen im Jahresbericht des Kinderkrebsregisters für den gleichen Erkrankungszeitraum verzeichnet sind (**64**). Auf die Besonderheiten der Leukämien wird im folgenden gesondert eingegangen (Kap. 6.2.2), ebenso auf die starke Häufung von Knochentumoren (Kap. 6.2.3).

In der Definition eines Zweitmalignoms durch Gutjahr (**50**) ist die zeitliche Abfolge als Kriterium festgelegt. Wie auch in der SMN-Studie des Kinderkrebsregisters festgelegt (**162**) ist in dieser Untersuchung eine Patientin mit zeitgleicher Diagnose eines Wilms-Tumors und einer AML aus der Auswertung ausgeschlossen worden. Daher finden sich unter den primären Diagnosen keine Nierentumore. In älteren SMN-Studien zeigt sich jedoch die Kombination von Leukämien nach Wilms-Tumor (**18,52,95**). Bei Kindern stellen Wilms-Tumore die fünfthäufigste Krebserkrankung dar und die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 86% (**65**). Unter Berücksichtigung des in dieser Untersuchung errechneten 60-fach erhöhten Gesamtrisikos, nach einer ersten malignen Erkrankung eine sekundäre AML zu entwickeln, müsste davon ausgegangen werden, dass im Zeitraum von 18 Jahren eine s-AML nach Wilms-Tumor auftritt. Als mögliche Erklärung finden sich in der Literatur Beobachtungen, dass das bei Wilms-Tumoren veränderte WT-1-Gen inhibitorisch auf das Wachstum leukämischer Blasten wirken kann, in neueren Studien lässt sich auch bei Patienten mit Leukämien die Expression des WT-1-Genes aufzeigen (**103,168**).

Das Fehlen von Retinoblastomen kann durch den geringen Anteil an Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, bei oftmals nur operativer Behandlung der Erkrankung bedingt sein. Als charakteristisches Zweitmalignom treten

Osteosarkome nach Retinoblastom auf (**52,63**). Möglicherweise führen noch nicht bekannte biologische Eigenheiten zu einer spezifischen Kombination zweier Malignome. Beim Retinoblastom wird eine solche Vermutung durch den hohen Anteil genetisch bedingter Erkrankungen gestützt (**14,35,95**).

In dieser Untersuchung deutlich weniger vertreten sind ZNS-Tumore. Auch hier gilt es, die krankheitsspezifischen Eigenheiten zu beachten. Viele Hirntumore werden aufgrund ihrer histologischen Benignität mit einer Operation ausreichend behandelt, so dass kein Risiko einer therapie-induzierten AML besteht. Die nicht operablen Tumore werden intensiv chemo- und radiotherapeutisch behandelt, weisen aber im Vergleich zu anderen Malignomen im Kindesalter eine schlechtere Prognose und geringere Überlebensrate auf (**65,75**). Zusätzlich ist zu beachten, dass der hohe Anteil der operativen Behandlungen, die auch außerhalb kideronkologischer Zentren durchgeführt werden, bereits bei primärer Diagnose im Kinderkrebsregister zu einer Unterrepräsentation der ZNS-Tumore führt (**64,162**).

Häufiger als im Kinderkrebsregister verzeichnet finden sich Keimzelltumore. In der Studie von Schneider et al. zeigte sich ein kumulatives Risiko einer s-AML von 4,2% nach kombinierter Radio- und Chemotherapie von Keimzelltumoren bei Kindern versus 1,0% nach Chemotherapie, nach isolierter Radiotherapie traten keine AML auf (**138**). Dies bestätigt ein häufigeres Vorkommen von AML nach Keimzelltumoren, da sich für die Gesamtgruppe der in der vorliegenden Untersuchung erfassten Patienten nach multimodaler Therapie einer ersten Krebserkrankung ein kumulatives AML-Risiko von 0,37% ermitteln ließ. Da auch nach moderater Chemotherapie mit Etoposid, Ifosfamid und Cisplatin in niedrigen Dosierungen sekundäre AML aufgetreten sind, werden von Schneider et al. weitere auslösende Faktoren neben der primären Therapie diskutiert (vgl. Kap. 6.4).

6.2.2 Leukämie nach Leukämie

Bei einer therapie-induzierte AML nach primärer AML besteht die Gefahr, dass die zweite Erkrankung als Rezidiv gedeutet und nach Rezidivprotokollen behandelt wird. Insbesondere beim späten Auftreten einer erneuten Leukämie ist jedoch vorstellbar, dass es sich anstelle eines Rezidives auch um ein Zweitmalignom handeln könnte. Felice et al. (**38**) berichten von einer Patientin mit AML M4Eo als Primärmalignom und AML M2 als sekundärer AML nach

zweieinhalb Jahren, gesichert durch eindeutig verschiedene Befunde in der zytogenetischen Untersuchung.

Nach der ALL-Therapie mit Etoposid sind Zeitintervalle bis zum Auftreten einer sekundären AML von deutlich weniger als drei Jahren beschrieben (**120,132,161,165**). Theoretisch kann davon ausgegangen werden, dass bei Annahme einer Zellverdopplungszeit von 60 Stunden eine minimale Zeitspanne von 80 Tagen zwischen maligner Transformation durch Einwirkung des Karzinogens und Proliferation des malignen Klons bis zur Manifestation einer Leukämie ausreichend wäre (**79**). Greaves benennt für die Infant leukemias unter der Hypothese einer Initiation der Leukämie in utero eine Latenzzeit von ca. einem Jahr (**46**). Andererseits betrug das Zeitintervall bis zum Auftreten von Leukämien unter Überlebenden der Atombombenabwürfe über Japan zwischen sechs und 31 Jahren (**98**). Aufgrund dieser Unklarheiten wurde ein weiterer Patient von der Auswertung ausgeschlossen, bei dem bereits drei Monate nach Diagnose einer ALL eine sekundäre Leukämie folgte, die morphologisch als FAB M1 klassifiziert wurde. Kürzestes Zeitintervall in dieser Studie war 13 Monate zwischen primärer ALL und s-AML.

Daher stellt sich bei sekundären Leukämien nach ALL oder NHL als primärer Diagnose die Frage, ob es sich bei den in Folge auftretenden hämatologischen Neoplasien auch um ein und dieselbe Erkrankung handeln könnte. Durch immunologische Untersuchungen ist bekannt, daß Leukämiezellen neben myeloischen Oberflächenantigenen auch lymphatische Marker exprimieren (**5,27,118**). Da die maligne Transformation auf allen Stufen der Hämatopoese auftreten kann (**87**), ist ein Wechsel der Differenzierung als „lineage-switch“ denkbar. In dieser Untersuchung konnten die zytogenetischen und immunologischen Befunde zum Zeitpunkt der ersten Neoplasie retrospektiv nicht erhoben werden. Neue laborchemische Methoden, wie z.B. zur Erfassung einer minimalen Resterkrankung (minimal residual disease) anhand molekulargenetischer Befunde bereits im Einsatz, werden hierzu genauere Aussagen ermöglichen.

In den ALL-BFM-Studien zeigte sich nach einer ALL bei Kindern und Jugendlichen bis 20 Jahren ein Erkrankungsrisiko an einem Zweitmalignom von 3,3% und an einer s-AML von 0,6% innerhalb von 15 Jahren (**89**). Dies entspricht annähernd der Schätzung dieser Untersuchung, die ein Risikos von ca. 0,4% in 10 Jahren für die Entwicklung einer s-AML nach ALL errechnet.

Untersuchungen aus den USA wie z.B. von Pui und Mitarbeitern geben ein sehr hohes kumulatives Risiko von 3,8% in sechs Jahren an (117), zeigen jedoch auch deutliche Unterschiede in Dosierung und Verabreichungsmodus insbesondere des Etoposids (s. Kap. 6.4.1). In den ALL-Studien, nach denen die s-AML der vorliegenden Untersuchung auftraten, kamen als Zytostatika mit gesicherter Leukämogenität nur Cyclophosphamid und Ifosfamid sowie Daunorubicin und Doxorubicin in niedriger Dosierung zum Einsatz. Zusätzlich Etoposid oder Teniposid erhielten sieben der 18 Patienten mit ALL, bei denen Angaben zur primären Chemotherapie vorlagen, ebenfalls in einer moderaten Gesamtdosis.

6.2.3 Sarkome

In den bisherigen Studien werden nach der Behandlung von Knochentumoren und Weichteilsarkomen neben soliden Zweittumoren, die meist im Bestrahlungsfeld der Primärbehandlung auftreten (14,48), auch sekundäre Leukämien beobachtet (36,52,95). In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich ein deutlich erhöhtes relatives Risiko einer s-AML, nach Osteosarkom ca. 100-fach, nach Rhabdomyosarkom ca. 150-fach und nach Ewing-Sarkom ca. 200-fach. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen sind die errechneten Konfidenzintervalle jedoch weit und die Unterschiede nicht signifikant.

Ob das Erkrankungsrisiko nach Knochentumoren und Weichteilsarkomen tatsächlich höher ist, lässt sich aus den vorliegenden Daten nur vermuten. Dafür sprechen neuere Publikationen zur Genese sekundärer Neoplasien. Unter Patienten mit SMN wird neben Sarkomen als häufigen primären und sekundären Tumoren auch eine hohe familiäre Belastung an Krebserkrankungen gefunden (74,147). Sarkome stellen für Mutationen des p53-Tumor-Suppressor-Gens charakteristische Malignome dar (92,108). In der Beschreibung der Krebsfamilien durch Li und Fraumeni werden neben Sarkomen und Mammakarzinomen als weitere assoziierte Malignome ZNS-Tumore und Leukämien genannt (86). Aber auch ohne anamnestische Hinweise eines Li-Fraumeni-Syndroms zeigen sich regelmäßig p53-Mutationen bei Patienten mit Zweitmalignomen (40,41,93).

Eine andere Erklärung für das häufige Auftreten sekundärer Neoplasien könnten die in der primären Therapie verwendeten Zytostatika sein. Bei Sarkomen sind deutlich höhere Gesamtdosen der Alkylanzien

Cyclophosphamid und Ifosfamid eingesetzt worden. Bei bekannter Dosis-Wirkungs-Beziehung (**112,162**) geht dies auch mit einem höheren Risiko einher. Alle 13 Patienten mit Sarkomen erhielten neben Alkylanzien auch Anthrazykline und 11 Patienten zusätzlich Dactinomycin, fünf Patienten wurden mit Etoposid behandelt. Bei vier der Patienten enthielt die Chemotherapie Platinderivate, deren direkte Wirkung auf die DNA analog dem Effekt der Alkylanzien bewertet wird (**113,152**). Insgesamt findet sich bei den Patienten mit primärer Diagnose eines Sarkoms im Vergleich zu den Kindern mit einer hämatologischen Neoplasie eine stärkere Exposition gegenüber Substanzen, deren leukämogener Effekt als gesichert gilt.

6.3 Klinische Charakteristika der sekundären AML

Die allgemein vorgenommene Unterscheidung zwischen sekundären AML nach der Therapie mit Topoisomerase-II-Inhibitoren oder Alkylanzien ist in dieser Untersuchung nur in Teilaspekten nachvollziehbar.

6.3.1 Zeitintervall bis zum Auftreten der sekundären AML

Die beobachteten Zeitintervalle zwischen primärer und sekundärer Neoplasie waren vergleichsweise kurz. Mit überwiegend weniger als fünf Jahren (bei 82% der Patienten) entsprechen sie den Beschreibungen der AML nach Topoisomerase-Inhibitoren (**120,144,161**). Das längste beobachtete Zeitintervall beträgt 10,7 Jahre. Ob längere Zeiträume aus den in Kap. 6.1 genannten Schwierigkeiten im Follow-up von pädiatrischen Krebspatienten nicht erfasst wurden, kann nicht beurteilt werden.

Aus der Einwirkung radioaktiver Strahlung ist bekannt, dass die Zeitintervalle bis zum Auftreten von Leukämien deutlich kürzer sind als für Karzinome (**60,98**). Auch in den SMN-Studien zeigt sich, dass Leukämien früher auftreten als solide Tumore (**18,36,116,160**). Für die AML nach M. Hodgkin scheint zu gelten, dass die Zweiterkrankung fast ausschließlich innerhalb von 11 bis 12 Jahren vorkommt (**15,16,113**). Kohortenstudien zur ALL zeigen ebenfalls nur Zeitintervalle bis zum Auftreten der s-AML mit einem Maximum von 12 Jahren und einem Median von drei bis fünf Jahren (**89,117,165**).

Mit dem Verzicht auf Alkylanzien mit starkem leukämogenen Potential oder in hohen Gesamtdosen gehen möglicherweise auch die Charakteristika der

„klassischen“ t-AML wie ein längeres Zeitintervall verloren. Über 80% der Patienten haben zusätzlich zu Alkylanzien Chemotherapeutika, die an der Topoisomerase-II angreifen, erhalten (s. Kap. 6.4). Daneben wäre eine zunehmende Exposition gegenüber toxischen Substanzen aus der Umwelt denkbar, die einen gleichen leukämogenen Wirkmechanismus wie die Topoisomeraseinhibitoren ausüben. Zusätzlich könnten durch die gesteigerten Heilungsraten in der Onkologie veränderte Patientenkollektive entstehen, wenn zunehmend Kinder mit Immundefekten oder einer genetischen Disposition für die Malignomentstehung eine erste Krebserkrankung überleben und in der Folge Zweitmalignome mit anderen Eigenheiten entwickeln.

6.3.2 FAB-Typen der sekundären AML und MDS

Die in der Literatur geschilderten Schwierigkeiten bei Klassifikation der s-AML und s-MDS nach morphologischen Kriterien (**11,96**) zeigte sich nicht. Die für die AML-BFM-Studien etablierte Expertenkommission aus Hämatologen und Pathologen (**32**) begutachtet auch die Präparate der Patienten mit s-AML. Nur in einem Fall war eine Zuordnung nicht möglich, bei den s-MDS fanden sich vier nicht klassifizierbare MDS. Zur Klassifikation der Leukämien ist der Nachweis der myeloischen Herkunft der Blasten anhand der Expression bestimmter Oberflächenantigene vorgesehen (**37,142**). Die Marker CD 13, CD33 und CDw65 erwiesen sich wie von Creutzig et al. für de-novo-AML aufgezeigt (**27**) auch in dieser Studie als hilfreich. Die Zuordnung der Leukämiezellen zu myeloischen Zelllinien konnte bei fast allen untersuchten Patienten immunozytochemisch bestätigt werden.

In der Verteilung der FAB-Typen überwogen die Myelomonozyten- und Monoblasten-Leukämien (FAB M4 und M5). Auch im Vergleich zur Verteilung bei de-novo-AML bestätigt sich das Vorherrschen von FAB M4 und besonders deutlich M5. Diese FAB-Typen sind ebenfalls für die AML nach Therapie mit Topoisomerase-II-Inhibitoren typisch (**117,165**). Die mit einer guten Prognose verbundenen FAB-Typen (**19,94**) fehlen hingegen weitgehend. M3 und M4Eo finden sich gar nicht, M2 mit Auerstäbchen nur bei 5 Patienten, hiervon bei einer Patientin kombiniert mit der Translokation t(8;21). Diese Beobachtung korrespondiert mit der insgesamt schlechten Prognose der s-AML.

Lediglich bei 21% der Patienten wurde die sekundäre Erkrankung als MDS diagnostiziert, mehrheitlich als nur wenige Wochen anhaltende MDS-Vorphase.

Einerseits wäre vorstellbar, dass bei einer Knochenmarkpunktion zu einem früheren Zeitpunkt, möglicherweise weil bei zunehmendem Wissen um sekundäre Neoplasien die Symptome rascher erkannt werden könnten, auch ein Teil der Etoposid-assoziierten AML in einer myelodysplastischen Vorphase entdeckt würden. Andererseits könnten wie bereits diskutiert andere Leukämieformen, bei denen eine die Alkylanzien-induzierten AML charakterisierende MDS-Vorphase fehlt, weiter zunehmend sein. Dass die sekundären AML eigenständige Charakteristika aufweisen, wird allerdings durch das Fehlen der FAB-Typen M3, M6 und M7 unterstrichen.

Zusätzlich ist bei den s-MDS zu beachten, dass viele Aussagen aus Studien an Erwachsenen stammen. Bereits die primären MDS stellen eine heterogene Gruppe und eine typische Erkrankung des höheren Alters dar (**104,164**). Bei Kindern sind MDS selten (**23,65**). Daneben wird die Schwierigkeit zwischen MDS und AML zu unterscheiden verdeutlicht. Von der FAB-Arbeitsgruppe wurde vor 20 Jahren die quantitative Grenze zwischen RAEB-t und AML eines Blastenanteils im Knochenmark von mehr als 30% festgelegt (**8**). Wie in der WHO-Klassifikation vorgeschlagen (**12**), ist diese Grenze sinnvollerweise niedriger zu setzen und der Typ RAEB-t kann entfallen, da es bei hohen Blastenzahlen rasch zur Progression in eine AML kommt (**23,43**). Auch in der vorliegenden Untersuchung erfolgte bei acht von 13 Patienten mit MDS nach kurzer Zeit der Übergang in eine AML, dies betraf bevorzugt die Patienten mit RAEB-t.

6.3.3 Zytogenetische Befunde

Wie mit heute verfügbaren Techniken möglich, war in drei Viertel der zytogenetischen Untersuchungen (38 von 49 Patienten) die Bestimmung des Karyotypes erfolgreich. Die zytogenetischen Befunde zeigten sowohl einzelne oder zwei Aberrationen bei einem Patienten als auch komplexe Karyotypen. Bei acht dieser 38 Patienten (19%) fand sich ein normaler Karyotyp.

Mitelman, Heim, Johansson und Mitarbeiter (**55,62,97**) haben aus umfangreichen Patientenkollektiven die Aberrationen sowohl bei de-novo- als auch bei sekundären Leukämien gesammelt und systematisch erfasst (s. Kap. 2.1.5). Alle bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung gefundenen numerischen Aberrationen sind in diesen Publikationen aufgeführt. Zusätzlich zu bekannten strukturellen Veränderungen zeigen sich zwei bisher nicht

beschriebene Translokationen (t(5;14) und t(10;12)). Anhand der Hypothesen zur Ätiologie der Leukämien (**46,71**) sind auch zufällige Aberrationen als Form der Spontanmutation, insbesondere nach Exposition gegenüber einer mutagenen Substanz, denkbar.

Veränderungen am Chromosom 5 oder 7 finden sich nur bei einem Drittel der 30 Patienten mit nachweisbaren Aberrationen. Der hohe Anteil der Deletionen dieser Chromosome in älteren Studien (**68,80**) ist möglicherweise durch den Einsatz von Alkylanzien in höherer Dosierung oder mit stärkerer Leukämogenität bedingt. Aberrationen der Region 11q23 weisen insgesamt nur acht Patienten auf. Deutlich mehr Patienten haben Etoposid (31 Patienten) oder Anthrazykline (48 Patienten) erhalten. Andere Autoren bewerten Veränderungen der Region 21q22 als ebenfalls mit der primären Therapie mit Topoisomeraseinhibitoren assoziiert (**2,4**), diese zeigen sich bei drei weiteren Patienten.

Die mit einer guten Prognose einhergehenden Aberrationen inv(16) und t(15;17) (**49,94**) kommen ebenso wie die zugehörigen FAB-Typen M3 und M4Eo nicht vor. Die Patientin mit FAB M2 und t(8;21) zeigte ein gutes Ansprechen auf die Chemotherapie und lebt in erster CR. Der Patient mit Trisomie 8 ist früh verstorben (ED). Die Beurteilung des prognostischen Wertes der weiteren gefundenen Aberrationen ist aufgrund der geringen Patientenzahlen einzelner Aberrationen und der unterschiedlichen Therapiemaßnahmen und Verläufe nicht möglich. Die Bandbreite von normalen bis hin zu komplexen Karyotypen zeigt erneut das heterogene Erscheinungsbild der sekundären AML, bei denen jedoch miteinander assoziierte klinische Befunde zu bestehen scheinen (s. Kap. 6.4.1).

Daher plädiert Rowe anhand aktueller Studien dafür, die Unterteilung der AML nach zytogenetischen Befunden vorzunehmen und auf die Unterscheidung de-novo oder sekundäre AML zu verzichten (**129**). Er stützt sich dabei auf die Ergebnisse, dass bestimmte Aberrationen als einziger konsistenter prognostischer Faktor unabhängig von der Genese der Leukämie nachzuweisen sind und sich prognostische ungünstige Aberrationen bei s-AML lediglich häufiger zeigen. Nach einer großen britischen Studie weisen Patienten mit einem komplexen Karyotyp, Deletionen am Chromosom 5 oder 7, Trisomie 8 und 11q23-Aberrationen eine schlechte oder intermediäre Prognose auf (**49**).

Auch dies kann eine Erklärung für den ungünstigen Verlauf der s-AML in dieser Studie geben.

6.4 Mögliche ätiologische Faktoren der sekundären AML

Die Unterteilung der untersuchten Patientengruppe nach in der Primärtherapie verabreichten Zytostatika zeigt keine wesentlichen Unterschiede zwischen den jeweiligen Teilgruppen. Bei der Auswertung der ALL-BFM-Studien hinsichtlich des Auftretens von Zweittumoren nach ALL fand sich für die s-AML ebenfalls die Beobachtung, dass keine Zuordnung zu bestimmten in der Polychemotherapie verabreichten Medikamenten getroffen werden kann (89).

Diese Diskrepanz zu den bisherigen Veröffentlichungen resultiert möglicherweise aus dem Unterschied zwischen den Aussagen einer retrospektiven Studie an einem repräsentativen Kollektiv und den Fall-Kontroll-Studien an definierten Patientengruppen. Es könnten aber auch Differenzen der Onkologie in der Pädiatrie und bei Erwachsenen und die verschiedenen Therapiemodalitäten in den USA und Europa verantwortlich sein. Viele Studien an Populationen von Erwachsenen erlauben Beobachtungen an Gruppen mit einfachen Therapieschemata, isolierter Radiotherapie oder Chemotherapie mit nur einer Substanz. In der pädiatrischen Onkologie hingegen werden in der Regel Polychemotherapien mit hohen Therapieintensitäten eingesetzt.

6.4.1 Topoisomerase-II-Inhibitoren und Alkylanzien

In dieser Untersuchung wurden alle Patienten, die Etoposid oder Teniposid verabreicht bekamen, zusätzlich mit Alkylanzien und weiteren Zytostatika behandelt. Bis auf den Zusammenhang, dass Patienten mit 11q23-Aberrationen eine Vorbehandlung mit Etoposid erhielten und den FAB-Typen M4 oder M5 angehören, ist keine weitere Zuordnung klinischer Merkmale wie beobachtetes Zeitintervall oder FAB-Typ zur primären Therapie mit Etoposid möglich.

Die verwendeten Etoposid-Dosen insbesondere in der Therapie der ALL bei Kindern und Jugendlichen liegen deutlich niedriger als in den Studien von Pui et al. (117,120) und Winick et al. (165). Die von Smith und Mitarbeitern im Rahmen der NCI-Studie (144) festgelegte Grenze von 3g/m²KOF Etoposid als hohe Dosis wird bei der Mehrzahl der Patienten dieser Untersuchung deutlich

unterschriften. Allerdings scheint die leukämogene Wirkung nach den Ergebnissen von Smith et al. und den bisherigen Studien (**117,161**) vom Schema der Verabreichung abzuhängen, da eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht nachzuweisen ist. Dies bestätigen Studien, in denen auch bei niedrigen Etoposid-Dosen s-AML mit den typischen Kennzeichen der Etoposid-induzierten AML auftreten (**57,102,146**).

Die leukämogene Wirkung der Epipodophyllotoxine wird auf eine Inhibition der Topoisomerase-II zurückgeführt. Zahlreiche andere Substanzen interagieren jedoch ebenfalls mit diesem Enzym. Hierzu zählen die zytostatisch wirksamen Antibiotika wie die Anthrazykline, Dactinomycin und Mitoxantron (**79**), aber auch die Chinolon-Antibiotika (z.B. Ciprofloxacin) oder in der Natur vorkommende Flavonoide (**47**). Dies unterstreicht eine Untersuchung an AML-Patienten mit 11q23-Aberrationen, in der unter 40 Patienten mit s-AML nur bei einem Teil der Patienten Epipodophylline oder Anthrazykline in der primären Therapie Verwendung fanden (**141**). Andererseits liegen auch Berichte des Auftretens von t-AML ohne 11q23-Aberrationen nach der Therapie mit Topoisomeraseinhibitoren vor (**143**).

Der Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Alkylanzien und dem Auftreten von sekundären Leukämien kann als gesichert gelten (**80,130,153**). Die verschiedenen Substanzen weisen neben einer dosisabhängigen Wirkung auch jeweils ein verschieden starkes leukämogenes Potential auf, wobei die Effekte für Cyclophosphamid schwach ausgeprägt und für Ifosfamid bisher nicht endgültig gesichert sind (**16,112,137**). Beispielhaft ist die Studie von Schellong et al. (**136**), in der unter Einschränkung der Therapie mit Alkylanzien bei Kindern mit M. Hodgkin s-AML mit einer deutlich reduzierten Häufigkeit auftraten.

Da fast alle Patienten Alkylanzien erhalten haben, muss dies als vorhandener leukämogener Faktor angesehen werden. Dies zeigen auch die gefundenen Deletionen am Chromosom 5 und 7, vor allem in Verbindung mit einem sekundären MDS. Andererseits zeigt die vorliegende Untersuchung, dass noch andere Auslöser bestehen müssen, da teilweise sehr niedrige Dosierungen und lediglich Cyclophosphamid oder Ifosfamid als einzige alkylierende Substanz verwendet wurden. Besonders hierbei zu erwähnen ist der Patient mit AML nach M. Hodgkin, der lediglich Daunorubicin und Vincristin (OPA-Schema) sowie eine Bestrahlung in der primären Therapie erhalten hatte.

6.4.2 Weitere Zytostatika

Die Frage synergistischer Effekte der Zytostatika in der Leukämogenese lässt sich in der vorliegenden Arbeit nicht klären, diese sind jedoch zu vermuten. Von Pui und Mitarbeitern wurde eine mögliche Verstärkung der leukämogenen Wirkung des Etoposids durch die zusätzliche Verabreichung von L-Asparaginase bei ALL beschrieben (119). Alle Protokolle, die bei ALL und T-NHL eingesetzt wurden, enthalten Asparaginase als Therapiebestandteil und in bestimmten Risikogruppen Etoposid in niedriger Dosisierung.

Cisplatin kann aufgrund seines direkten Wirkungsangriff an der DNA gleichwertig zu den Alkylanzien angesehen werden (113,152). In dieser Untersuchung kam Cisplatin in der Therapie der ZNS-, Keimzell- und Knochentumoren sowie des Neuroblastoms zum Einsatz. Die vermutliche Häufung von s-AML nach Knochentumoren wurde bereits diskutiert. Auffällig ist, dass sechs der sieben Patienten mit Neuroblastom nach dem Hochrisikozweig des Protokolls NB-90 behandelt wurden. Diese Therapie beinhaltet mehrere Medikamente, die als leukämogen gelten. Neben Cisplatin wird die Kombination der drei Alkylanzien Cyclophosphamid, Ifosfamid und Melphalan, Etoposid in hoher Dosierung, Daunorubicin, Vincristin und Dacarbazin eingesetzt. Für Dacarbazin ist die zytostatische Wirkweise nicht bekannt, so dass ein kanzerogener Effekt nicht ausgeschlossen werden kann.

Hieran zeigt sich zusätzlich die Frage, wie mit dem zunehmenden Wissen um das Auslösen zweiter Krebserkrankungen umgegangen werden soll (100). Die Risikoabwägung wird in einem Fall wie dem Neuroblastom des Stadiums IIIC oder IV bei einer derzeitigen Überlebensrate von unter 30% (13,65) sicher weiterhin zugunsten einer aggressiven Chemotherapie ausfallen. Das geschätzte Risiko von 0,4% für das Auftreten einer s-AML innerhalb von zehn Jahren ist in einem solchen Falle vernachlässigbar.

Wenngleich die Ätiologie der Leukämien in vielen Bereichen noch unklar ist, zeichnet sich trotzdem ab, dass wahrscheinlich wie von Greaves erläutert (46,163) mindestens zwei Mutationen, z.B. durch Disposition und einen sogenannten second-hit einer DNA-Schädigung, zur Entstehung neuer Genprodukte erforderlich sind. Bei der Kombination mehrerer Zytostatika oder deren hochdosierter Verwendung scheint die Wahrscheinlichkeit eines solchen mutagenen Ereignisses erhöht, ebenso wie bei der zusätzlichen Exposition an

ionisierende Strahlen. Grundsätzlich sind alle Zytostatika aufgrund ihrer Wirkung auf die Replikation potentiell mutagen.

6.4.3 Andere mögliche Faktoren

Die Einheit aus 11q23-Aberrationen und den FAB-Typen M4 oder M5 stellt eine ätiologisch einheitliche Klasse dar, aber wahrscheinlich mit verschiedenen Auslösern neben den Epipodophyllotoxinen. Eine solche Vermutung wird durch Studien zu berufsbedingten Karzinogenen bestärkt. Nach der Exposition gegenüber Benzenen zeigen sich myelomonozytäre AML als Sekundärleukämie (84). Wie hoch die zusätzliche Belastung aus der Umwelt ist, läßt sich nur vermuten (11,46), da vielfältige Noxen wie Zigarettenrauch, Abgase oder Chemikalien vorhanden sind (131). Das Auftreten von AML und MDS bei Erwachsenen mit Deletionen am Chromosom 5 oder 7, ist oft ebenfalls auf eine jahrelange berufliche Exposition zurückzuführen (47).

Bestrahlung

Der Einfluss einer Radiotherapie läßt sich in dieser Studie aus den bereits genannten Gründen der multimodalen Therapiemaßnahmen in der primären Behandlung nicht beurteilen. Die Mehrheit der Patienten erhielt eine Bestrahlung, bei 20 Patienten mit ALL oder Hirntumor im Bereich des Schädels und bei 21 Patienten eine Lokalbestrahlung von Lymphomen oder soliden Tumoren. In der Literatur finden sich widersprüchliche Studien. In der Regel zeigt sich ein höheres Risiko des Auftretens von Leukämien nach Kombinationstherapie verglichen mit Chemotherapie (15,52,133,154). In anderen Untersuchungen ist dieser leukämogene Effekt jedoch nicht nachweisbar (66), insbesondere bei isolierter Radiotherapie (138).

Zusätzlich zur verabreichten Strahlendosis ist das bestrahlte Areal entscheidend, da bei der Entstehung von Leukämien die auf das Knochenmark, dem Ort der hauptsächlichen Blutbildung, einwirkende Strahlung ausschlaggebend ist (98). Detailliertere Angaben zur primären Strahlentherapie, die zur Berechnung der knochenmarkswirksamen Strahlendosis erforderlich gewesen wären, ließen sich retrospektiv nicht erheben. Weitere umweltbedingte Belastungen durch elektromagnetische Wellen des Mobilfunks oder in der Nähe von Hochspannungsleitungen sind schwieriger nachzuweisen und daher bisher nicht bestätigt (47,64).

Genetische Disposition

Genetische Faktoren ließen sich in dieser Untersuchung nicht erfassen, da nicht immer eine komplette Familienanamnese vorlag. In den AML-BFM-Studien ist eine entsprechende Erhebung auch bei de-novo-AML inzwischen vorgesehen. Daher lassen sich nur Einzelberichte aufführen. Eine Patientin mit CMML hatte eine an einer AML erkrankte Schwester. Die Mutter einer Patientin war an einem Mamma-Karzinom erkrankt und zusätzlich bestand bei dieser Patientin der Nachweis einer p53-Mutation.

Bei Erfassung der Verwandten ersten Grades von Patienten mit Zweitmalignomen zeigt sich ein deutlich höherer Anteil an Krebserkrankungen als in der Bevölkerung, insbesondere in jüngerem Alter (74,147). Das p53-Gen lässt sich bei einem Teil der Patienten mit SMN auch dann nachweisen, wenn keine weiteren Familienmitglieder betroffen sind (40,93,108). Neben dem p53-Gen zeigen molekulargenetische Untersuchungen weitere Tumor-Suppressor-Gene wie WT1 und andere zytogenetische Rekombinationen. Die vollständige Aufklärung der Wirkmechanismen wird weit detailliertere Aussagen zu genetischen Faktoren ermöglichen (21,71,168).

Jedoch liegen auch zur Frage einer familiären Disposition für die Malignomentstehung widersprüchliche Studien vor. Einerseits lassen sich familiäre Belastungen (56) bis hin zu familiären Krebserkrankungen mit bei mehreren Familienmitgliedern nachweisbaren zytogenetischen Veränderungen aufzeigen (86,106). Andererseits finden sich in einer britische Studie zu Kindern mit Leukämien und NHL in der umfassenden Untersuchung der Verwandtschaft keine weiteren Krebserkrankungen (54). Andere Spekulationen zur Ätiologie der Leukämien wie Infektionen (47) sind bereits in der Einleitung erwähnt (Kap. 2.1.2).

6.5 Therapie und Prognose der sekundären AML und MDS

In der retrospektiven Auswertung der Verlaufsangaben lässt sich feststellen, dass zunehmend versucht wurde, eine Induktionstherapie nach Schema der AML-BFM-Studien durchzuführen. Schwierigkeiten bereiteten hierbei jedoch der teils rasche Verlauf der Erkrankung, in den ersten vier Tagen nach Diagnose verstarben bereits sieben Patienten. Die ADE- und AIE-Induktion der BFM-Studien erwies sich wie in der Untersuchung von Felice et al. (38) auch

bei s-AML als wirksam, wenngleich die Remissionsrate von 40% gegenüber der Behandlung von de-novo-AML deutlich reduziert ist. Dies entspricht den Berichten zum schlechten Therapieansprechen bei s-AML (4,69,78).

Beim Vergleich der Angaben ist immer zu berücksichtigen, welche Patienten in die Analysen aufgenommen wurden. Eine realistischere Einschätzung der Prognose ergibt sich, wenn alle Patienten, auch diejenigen, die nicht adäquat therapiert werden können, berücksichtigt werden. Dies gilt auch für diese Untersuchung, so dass nochmals zu betonen ist, dass aufgrund des hohen Anteils an frühen Todesfällen die Verlaufsdaten sich nur auf Patienten, bei denen eine Therapie *begonnen* wurde, beziehen.

6.5.1 Chemotherapie

Einschränkungen in den Therapiemöglichkeiten der sekundären AML und MDS liegen in der Vorbehandlung durch die erste Chemotherapie. Insbesondere für die Anthrazykline sind oft die Grenzen der Toxizität erreicht, so dass Dosisreduktionen erforderlich werden. Die Analyse der Daten aus der Studie AML-BFM-87 durch Kallage et al. (67) zeigt jedoch, dass zur Vermeidung eines Nonresponses die protokollgerechte Abfolge der Therapieelemente entscheidender ist als die Einhaltung der Dosierungen. Daher ist zu empfehlen, eine Therapie nach dem AML-BFM-Protokoll so weit und intensiv wie möglich durchzuführen. Dies dient nicht nur der besseren Überprüfbarkeit der Therapiemaßnahmen sondern auch als Maßgabe für eine möglichst effektive Therapie.

Ein Großteil der frühen Todesfälle wurde durch Hyperleukozytosen verursacht. Dies unterstreicht die Bedeutung einer engmaschigen Nachsorge einschließlich Laboruntersuchungen von pädiatrischen Krebspatienten, um Folgekrankheiten frühzeitig erkennen und behandeln zu können (6,73,105,135). In der Phase der Knochenmarksaplasie, die durch die intensive Chemotherapie erzielt wird, waren die Patienten ebenfalls aufgrund der Vorbehandlung durch eine vermutlich verminderte Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks stärker gefährdet. Häufige Todesursache waren septische Infektionen. Zukünftig können neue Chemotherapeutika und supportive Maßnahmen wie Wachstumsfaktoren eine gezieltere und weniger myelosuppressive Therapie ermöglichen.

Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen mit MDS und der Besonderheit, dass es sich um sekundäre Erkrankungen handelt, sind keine kontrollierten Aussagen einer Therapieempfehlung zu treffen. Allerdings zeigte sich insbesondere bei den Patienten mit RAEB-t ein baldiger Übergang in eine AML (vgl. Kap. 6.3.2), so dass – wie bei einer Patientin geschehen – ein früher Beginn der Therapie nach AML-Protokollen erfolgen kann. Nach der WHO-Klassifikation wird in Zukunft ein größerer Anteil der Patienten als AML eingestuft werden (**12,43**).

Die Prognose ist als ungünstig einzustufen. In der vorliegenden Untersuchung betrug das mediane Überleben für die Gesamtgruppe unabhängig von der durchgeführten Therapie sieben Monate. Auch in den bisherigen Publikationen, sowohl zu s-AML nach der Therapie mit Alkylanzien als auch nach Etoposidhaltiger Behandlung, spiegelt sich dies in den kurzen Überlebenszeiten von durchschnittlich unter einem Jahr wieder (**42,78,130**). Für die 52 Patienten, bei denen eine Chemotherapie begonnen wurde, lag das ereignisfreie 5-Jahres-Überleben bei $0,11 \pm 0,05$, hierin sind auch die transplantierten Patienten enthalten.

Bei den Patienten, die eine Remission erreichten, trat ein Rezidiv nach im Median 14 Monaten auf. Die Patientin mit Nachweis der Translokation t(8;21) und FAB M2 lebt mehr als vier Jahre nach Diagnose rezidivfrei in 1.CR, nachdem die Therapie der Standardrisiko-Gruppe protokollgerecht durchgeführt wurde. Dies bestätigt sowohl die prognostische Relevanz zytogenetischer Untersuchungen, als auch die Empfehlung einer Vorgehensweise analog der Therapie bei de-novo AML (**4,129**).

6.5.2 Stammzelltransplantation

Stammzelltransplantationen sind mit einer therapiebedingten Letalität von bis zu 30% bei Fremdspenden verbunden (**157**). In Deutschland wird daher die Indikation zur SZT sehr eng gestellt. Bei de-novo AML ist in den BFM-Studien durch die Polychemotherapie und diese zurückhaltende Einstellung eine gleich hohe Überlebensrate wie nach frühzeitiger SZT erreicht worden (**25**). Zur speziellen Fragestellung einer Transplantation bei Kindern mit sekundären AML und MDS liegen nur wenige Erfahrungen vor, erste Studien zeigen Überlebensraten von unter 25% innerhalb von drei Jahren (**51,81**).

Sechs der sieben Überlebenden nach s-AML oder s-MDS sind transplantiert worden, insgesamt erhielten 14 Patienten eine SZT. Voraussetzung für eine Transplantation war, dass die Patienten ausreichend lang überlebten, gut auf die Induktionstherapie ansprachen und ein geeigneter Spender zur Verfügung stand. Aufgrund dieses Selektionsbias ist ein Vergleich mit den anderen Patienten nicht sinnvoll. Dennoch bleibt als Ergebnis dieser Untersuchung festzuhalten, dass mit der Transplantation eine kurative Therapieoption besteht. Aufgrund der niedrigen Remissionsrate sind SZT bei Vorhandensein eines Spenders auch bei partiellen Respondern in Erwägung zu ziehen.

6.6 Ausblick

Bei Kindern, die eine erste Krebserkrankung überlebt haben, ist eine sorgfältige Nachbeobachtung auch hinsichtlich sekundärer Neoplasien notwendig. Die Kontrollen müssen bis ins Erwachsenenalter gewährleistet sein, auch wenn ein großer Teil der sekundären AML bereits in den ersten Jahren zu beobachten ist. Die Erfassung und detaillierte Untersuchung von Zweitmalignomen ermöglicht eine Rückkopplung auf die Therapiestudien der primären Neoplasien. Hieraus können sich Modifikationen der Therapieprotokolle hinsichtlich der Verwendung bestimmter Substanzen oder entsprechender Dosierungen ergeben, um zukünftig die Entstehung von Malignomen und anderen toxischen Spätfolgen zu verhindern.

Zweitmalignomstudien bieten den Vorteil, die Exposition gegenüber einem vermuteten Karzinogenen genau evaluieren zu können. Insbesondere durch molekulargenetische Untersuchungen lassen sich weitere Erkenntnisse in der Leukämogenese gewinnen. Dies eröffnet die Möglichkeit einer gezielteren und weniger toxischen Therapie. Weitere Studien sind erforderlich, um die aus den deskriptiven Ergebnissen dieser Untersuchung zu vermutenden, nicht therapiebedingten Einflüsse auf die Entstehung sekundärer AML näher zu erfassen. Dabei sind neben Umweltfaktoren vor allem eine mögliche familiäre Belastung und andere genetische Faktoren in die Untersuchungen einzubeziehen.

7. ZUSAMMENFASSUNG

In der pädiatrischen Onkologie ist es durch die gezielte Wirksamkeitsprüfung multimodaler und polychemotherapeutischer Behandlungsstrategien in kooperativen Therapiestudien zu deutlich gesteigerten Heilungsraten gekommen. Eine gefürchtete Spätkomplikation der Behandlung sind sekundäre maligne Neoplasien (100). Zunehmend zeigen sich die akuten myeloischen Leukämien und myelodysplastischen Syndrome neben ZNS- und Knochentumoren als charakteristische Zweitmalignome (95,107). Bisherige Studien richteten sich vorrangig auf die in der primären Therapie verwendeten Substanzen. Der Zusammenhang zur Therapie mit Alkylanzien oder Topoisomerase-II-Inhibitoren ist gesichert, was zur Prägung des Begriffes der "therapie-induzierten" AML geführt hat (80,117,130). Eine zusätzliche Radiotherapie verstärkt wahrscheinlich diesen Effekt (53,112). Zusätzlich finden sich Hinweise auf den Einfluss genetischer Faktoren bei der Entstehung einer zweiten Krebserkrankung (74).

Für die vorliegende Arbeit sind aus den AML-BFM-Studien die Patienten mit Vorgeschichte eines ersten Malignoms erfasst worden. Anhand der Daten von 62 Patienten wurde der Verlauf von sekundären AML und MDS in der Kindheit untersucht. Da fast alle Patienten in Therapiestudien der GPOH behandelt wurden, war eine umfassende Erhebung der Therapiemaßnahmen der primären Krebserkrankung möglich.

Das Alter der 62 Patienten betrug bei primärer Diagnose im Median 8,2 Jahre und bei Diagnose der sekundären AML oder MDS 11,7 Jahre. In der Hälfte der Fälle trat die sekundäre Neoplasie nach ein bis drei Jahren und spätestens nach 10,7 Jahren auf. Häufigste primäre Diagnose waren die ALL, gefolgt von Knochentumoren, Lymphomen und Neuroblastomen. Anhand der Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters konnte das Risiko an einer sekundären malignen Neoplasie zu erkranken ermittelt werden. Die Wahrscheinlichkeit innerhalb von 10 Jahren nach primärer Diagnose eine s-AML zu entwickeln beträgt 0,29% bzw. 0,37% je nach verwendeter Schätzmethode.

Bei Klassifikation der s-AML nach FAB-Kriterien dominierten FAB M4 und M5 (34 Patienten) gegenüber anderen FAB-Typen (15 Patienten). Bei 13 Patienten zeigte die Erkrankung sich als s-MDS, hiervon bei sechs Patienten als RAEB-t. Alle sieben Patienten mit 11q23-Aberrationen erhielten Etoposid in der primären Therapie und gehörten dem FAB-Typ M4/M5 an. Weitere

Zusammenhänge zwischen Therapiemaßnahmen der Ersterkrankung und klinischen Merkmalen der s-AML/s-MDS ließen sich statistisch nicht absichern. Die multimodale Therapie enthielt bei allen bis auf einen Patienten Alkylanzien, bei 48 Patienten Anthrazykline und bei 31 Patienten Epipodophyllotoxine. Zusätzlich wurde 41 Patienten eine Radiotherapie verabreicht. Als weitere zytogenetische Befunde zeigten eine Deletion -5 oder -7 zehn Patienten, davon fünf mit Diagnose eines s-MDS. Häufigste strukturelle Aberration war die Translokation t(9;11) bei vier Patienten. Ein komplexer Karyotyp mit drei oder mehr Aberrationen bei konnte bei acht Patienten nachgewiesen werden. Insgesamt zeigte sich ein uneinheitliches Bild, es überwogen die klinischen Charakteristika der AML nach Topoisomerase-II-Inhibitoren, jedoch kamen überwiegend moderate Dosierungen der Epipodophyllotoxine zum Einsatz.

Der Verlauf der sekundären Erkrankung war ungünstig. In den ersten vier Tagen verstarben bereits sieben Patienten, hierunter sechs mit Hyperleukozytose. Die ADE- bzw. AIE-Induktion der AML-BFM-Studien erzielte in der Regel eine deutliche Reduktion der Blastenzahl, eine CR wurde jedoch nur bei 40% der Patienten erreicht. Ein Rezidiv trat im Median nach 14 Monaten auf. Für die Gesamtgruppe unabhängig von der Behandlung betrug das mediane Überleben sieben Monate. Für die 52 Patienten, bei denen eine Chemotherapie begonnen wurde, lag das ereignisfreie 5-Jahres-Überleben bei $0,11 \pm 0,05$ im Vergleich zu $0,51 \pm 0,03$ bei Patienten mit de-novo-AML in der Studie AML-BFM-93 (33). Sechs der sieben Überlebenden erhielten eine SZT, insgesamt sind 14 Patienten transplantiert worden. Mit den bisherigen Therapiemöglichkeiten spricht nur ein Teil der Patienten dauerhaft auf die Chemotherapie an, mit einer SZT besteht eine kurative Therapieoption.

Weitere Studien zu therapie-induzierten AML und anderen sekundären Neoplasien sind erforderlich, zunächst vorrangig um die Entstehung von Zweitmalignomen zu verhindern. Die Therapie der s-AML kann analog den de-novo-AML erfolgen, möglicherweise lassen sich durch weitere Erkenntnisse in der Kanzerogenese auch gezieltere Therapieansätze in der Krebsbehandlung entwickeln. Bei nachfolgenden Untersuchungen sind zusätzlich Umweltfaktoren und eine mögliche familiäre Disposition zu berücksichtigen.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aalen OO, Johansen S (1978) An empirical transition matrix for nonhomogeneous Markov chains based on censored observations. *Scan J Stat* 5: 141-150.
2. Andersen MK, Johansson B, Larsen SO, Pedersen-Bjergaard J (1998) Chromosomal abnormalities in secondary MDS and AML. Relationship to drugs and radiation with specific emphasis on the balanced rearrangements. *Haematologica* 83: 483-488.
3. Anderson JE, Gooley TA, Schoch G, Anasetti C, Bensinger WI, Clift RA, Hansen JA, Sanders JE, Storb R, Appelbaum FR (1997) Stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia: evaluation of transplantation as initial therapy or following induction chemotherapy. *Blood* 89: 2578-2585.
4. Ballen KK, Antin JH (1993) Treatment of therapy-related acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am* 7: 477-493.
5. Barnard DR, Kalousek DK, Wiersma SR, Lange BJ, Benjamin DR, Arthur DC, Buckley JD, Kobrinski N, Neudorf S, Sanders J, Miller LP, DeSwarte J, Shina DC, Hammond GD, Woods WG (1996) Morphologic, immunologic, and cytogenetic classification of acute leukemia and myelodysplastic syndrome in childhood: a report from the Childrens Cancer Group. *Leukemia* 10: 5-12.
6. Beck JD, Winkler K, Niethammer D, Brandis M, Hertzberg H, von der Hardt K, Greil J, Überall MA, Rossi R, Lamprecht-Dinnesen A, Brämwig J, Kaatsch P, Michaelis J, Meier W, Hausdorf M, Bielack S, Dörr HG (1995) Die Nachsorge der von einer Krebserkrankung geheilten Kinder und junger Erwachsenen. Erste Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Spätfolgen. *Klin Pädiatr* 207: 186-192.
7. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C (1976) Proposals for the classification of the acute leukaemias: French-American-British (FAB) Co-operative Group. *Br J Haematol* 33: 451-458.
8. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C, the French-American-British (FAB) Co-operative Group (1982) Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 51: 189-199.
9. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C (1985) Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 103: 620-625.

10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C, the French-American-British (FAB) Cooperative Group (1991) Proposals for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-M0). *Br J Haematol* 78: 325-329.
11. Bennett JM (1995) Secondary acute myeloid leukemia (editorial). *Leukemia Res* 19: 231-232.
12. Bennett J (2000) The World Health Organization (WHO) classification of the acute leukemias and the myelodysplastic syndromes. *Intern J Hematol* 72: 131-133.
13. Berthold F, Burdach S, Kremens B, Lampert F, Niethammer D, Riehm H, Ritter J, Treuner J, Utsch S, Zieschang J (1990) The role of chemotherapy in the treatment of children with neuroblastoma stage IV: the GPO (German Pediatric Oncology Society) experience. *Klin Pädiatr* 202: 262-269.
14. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Heise U, Schwenzer D, Winkler K for the Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group (1999) Combined modality treatment for osteosarcoma as a second malignant disease. *J Clin Oncol* 17: 1164-1174.
15. Blayney DW, Longo DL, Young RC, Greene MH, Hubbard SM, Postal MG, Duffey PL, De Vita VT (1987) Decreasing risk of leukemia with prolonged follow-up after chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 316: 710-714.
16. Boffetta P, Kaldor JM (1994) Secondary malignancies following cancer chemotherapy. *Acta Oncol* 33: 591-598.
17. Borum K (1980) Increasing frequency of acute myeloid leukemia complicating Hodgkin's disease: a review. *Cancer* 46: 1247-1252.
18. Breslow NE, Takashima JR, Whitton JA, Moksness J, D'Angio GJ, Green DM (1995) Second malignant neoplasms following treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 13: 1851-1859.
19. Büchner T, Heinecke A (1996) The role of prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 10 Suppl 1: S28-S29.
20. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, Schiffer CA, Bennett JM, Bloomfield CD, Brunning R, Gale RP, Grever MR, Keating MJ, Sawitsky A, Stass S, Weinstein H, Woods WG (1990) Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 8: 813-819.
21. Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J (2001) Mutations with loss of heterozygosity of p53 are common in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after exposure to alkylating agents and

- significantly associated with deletion or loss of 5q, a complex karyotype, and a poor prognosis. *J Clin Oncol* 19: 1405-1413.
22. Creutzig U, Ritter J, Budde M, Sutor A, Schellong G and the German BFM Study Group (1987) Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. *Cancer* 60: 3071-3076.
 23. Creutzig U, Cantu-Rajoldi A, Ritter J, Romitti L, Odenwald E, Conter V, Riehm H, Masera G (1987) Myelodysplastic syndromes in childhood. Report of 21 patients from Italy and West Germany. *Am J Ped Hematol Oncol* 9: 324-330.
 24. Creutzig U, Ritter J, Schellong G for the AML-BFM Study Group (1990) Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in study AML-BFM-83 as compared with study AML-BFM-78. *Blood* 75: 1932-1940.
 25. Creutzig U, Bender-Götze C, Klingebiehl T, Ebell W, Friedrich W, Stollmann-Gibbels B, Schmidt H, Suttrop M, Gratwohl A, Heyen P, Ritter J, Schellong G (1992) Vergleich der alleinigen Chemotherapie mit der allogenen Knochenmarkstransplantation in erster Vollremission bei Kindern mit akuter myeloischer Leukämie in den Studien AML-BFM-83 und AML-BFM-87 - Matched-Pair-Analyse. *Klin Pädiatr* 204: 246-252.
 26. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Schellong G (1993) Does cranial irradiation reduce the risk for bone marrow relapse in acute myelogenous leukemia? Unexpected results of the Childhood Acute Myelogenous Leukemia Study BFM-87. *J Clin Oncol* 11: 279-286.
 27. Creutzig U, Harbott J, Sperling C, Ritter J, Zimmermann M, Löffler H, Riehm H, Schellong G, Ludwig WD (1995) Clinical significance of surface antigen expression in children with acute myeloid leukemia: results of study AML-BFM-87. *Blood* 86: 3097-3108.
 28. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Bender-Götze C, Schellong G (1995) Bone-marrow transplantation (letter). *Lancet* 346: 60.
 29. Creutzig U, Ritter J, Vormoor J, Ludwig WD, Niemeyer C, Reinisch I, Stollmann-Gibbels B, Zimmermann M, Harbott J (1996) Myelodysplasia and acute myelogenous leukemia in Down's syndrome. A report of 40 children of the AML-BFM Study Group. *Leukemia* 10: 1677-1686.
 30. Creutzig U (1996) Diagnosis and treatment of acute myelogenous leukemia in childhood. *Critical Reviews Oncol Hematol* 22: 183-196.
 31. Creutzig U, Bender-Götze C, Ritter J, Zimmermann M, Stollmann-Gibbels B, Körholz D, Niemeyer C (1998) The role of intensive AML-specific therapy in treatment of children with RAEB and RAEB-t. *Leukemia* 12: 652-659.
 32. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Henze G, Graf N, Löffler H, Schellong G (1999) Definition of a standard-risk group in children with AML. *Br J Haematol* 104: 630-639.

33. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Hermann J, Gadner H, Blütters Sawatzki D, Niemeyer CM, Schwabe D, Selle B, Boos J, Kühl J, Feldges A for the AML-BFM Study Group (2001) Idarubicin improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML: results of study AML-BFM 93. *Leukemia* 15: 348-354.
34. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Reinhardt D, Hermann J, Berthold F, Henze G, Jürgens H, Kabisch H, Havers W, Reiter A, Kluba U, Niggli F, Gadner H for the Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Münster Study Group (2001) Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabin and mitoxantrone: results of study Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Münster 93. *J Clin Oncol* 19: 2705-2713
35. Draper GJ, Sanders BM, Kingston JE (1986) Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. *Br J Cancer* 53: 661-671.
36. Dunst J, Ahrens S, Paulussen M, Rube C, Winkelmann W, Zoubek A, Harms D, Jürgens H (1998) Second malignancies after treatment for Ewing's sarcoma: a report of the CESS-studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 379-384.
37. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL): Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, van't Veer MB (1995) Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* 9: 1783-1786.
38. Felice MS, Zubizarreta PA, Chantada GL, Alfaro E, Cygler AM, Gallego M, Rossi J, Sackmann-Muriel F (1998) Acute myeloid leukemia as a second malignancy: report of 9 pediatric patients in a single institution in Argentina. *Med Ped Oncol* 30: 160-164.
39. Felix CA, Hosler MR, Winick NJ, Masterson M, Wilson AE, Lange BJ (1995) ALL-1 gene rearrangements in DNA topoisomerase II inhibitor-related leukemia in children. *Blood* 85: 3250-3256.
40. Felix CA, Hosler MR, Provisor D, Salhany K, Sexsmith EA, Slater DJ, Cheung NV, Winick NJ, Strauss EA, Heyn R, Lange BJ, Malkin D (1996) The p53 gene in pediatric therapy-related leukemia and myelodysplasia. *Blood* 87: 4376-4381.
41. Gafanovich A, Ramu N, Krichevsky S, Pe'er J, Amir G, Ben-Yehuda D (1999) Microsatellite instability and p53 mutations in pediatric secondary malignant neoplasms. *Cancer* 85: 504-510.
42. Gardin C, Chaibi P, de Revel T, Rousselot P, Turlure P, Micléa JM, Nédellec G, Dombret H for the Club de Réflexion en Hématologie (1997) Intensive chemotherapy with idarubicine, cytosine arabinoside, and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with secondary and therapy-related acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 11: 16-21.

43. Germing U, Gattermann N, Strupp C, Aivado M, Hossfeld DK, Haas R, Aul C (2001) Myelodysplastische Syndrome. Neue WHO-Klassifikation und Aspekte zur Pathogenese, Prognose und Therapie. *Dt Arztebl* 98: A2272-2278.
44. Gill-Super HJ, McCabe NR, Thirman MJ, Larson RA, Le Beau MM, Pedersen-Bjergaard J, Philip P, Diaz MO, Rowley JD (1993) Rearrangements of the MLL gene in therapy-related acute myeloid leukemia in patients previously treated with agents targeting DNA-topoisomerase II. *Blood* 82: 3705-3711.
45. Göbel U, Calaminus G, Teske C, Bamberg M, Böklerink J, Haas R, Holschneider A, Janka-Schaub G, Jürgens H, Mittler U, von der Ölsnitz G, Pelzer V, Urban C, Weißbach G, Harms D (1993) BEP/VIP bei Kindern und Jugendlichen mit malignen nichttestikulären Keimzelltumoren. Ein Vergleich der Behandlungsergebnisse der Therapiestudien MAKEI 83/86 und 89P/89. *Klin Pädiatr* 205: 231-240.
46. Greaves M (1993) A natural history for pediatric acute leukemia. *Blood* 82: 1043-1051.
47. Greaves MF (1997) Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 349: 344-349.
48. Green DM, Zevon MA, Reese PA, Lowrie GS, Gaeta JF, Pearce JI, Michalek AM, Stephens EA (1994) Second malignant tumors following treatment during childhood and adolescence for cancer. *Med Ped Oncol* 22: 1-10.
49. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A on behalf of the Medical Research Council Adult and Children's Leukemia Working Parties (1998) The importance of cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood* 92: 2322-2333.
50. Gutjahr P (1993) Sekundärmalignome nach Krebserkrankungen bei Kindern. *Dt Arztebl* 90: A₁ 1593-1604.
51. Hale GA, Heslop HE, Bowman LC, Rochester RA, Pui C-H, Brenner MK, Krance RA (1999) Bone marrow transplantation for therapy-induced acute myeloid leukemia in children with previous lymphoid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 24: 735-739.
52. Hawkins MM, Draper GJ, Kingston JE (1987) Incidence of second primary tumours among childhood cancer survivors. *Br J Cancer* 56: 339-347.
53. Hawkins MM, Kinnier Wilson LM, Stovall MA, Marsden HB, Potok MHN, Kingston JE, Chessells JM (1992) Epipodophyllotoxins, alkylating agents, and radiation and risk of secondary leukemia after childhood cancer. *Br Med J* 304: 951-958.
54. Hawkins MM, Draper GJ, Winter DL (1995) Cancer in the offspring of survivors of childhood leukemia and non-Hodgkin lymphomas. *Br J Cancer* 71: 1335-1339.

55. Heim S, Mitelman F (1992) Cytogenetic analysis in the diagnosis of acute leukemia. *Cancer* 70: 1701-1709.
56. Hemminki K, Mutanen P (2001) Parental cancer as a risk factor for nine common childhood malignancies. *Br J Cancer* 84: 990-993.
57. Heyn R, Khan F, Ensign LG, Donaldson SS, Ruymann F, Smith MA, Vietti T, Maurer HM (1994) Acute myeloid leukemia in patients treated for rhabdomyosarcoma with cyclophosphamide and low-dose etoposide on Intergroup Rhabdomyosarcoma Study III: an interim report. *Med Ped Oncol* 23: 99-106.
58. Ingram L, Mott MG, Mann JR, Raafat F, Darbyshire PJ, Morris Jones PH (1987) Second malignancies in children treated for non-Hodgkin's lymphoma and T-cell leukaemia with the UKCCSG regimens. *Br J Cancer* 55: 463-466.
59. ISCN (1991) Guidelines for cancer cytogenetics. Supplement to an international system for human cytogenetic nomenclature. Karger, Basel.
60. Jablon S, Tachikawa K, Belsky JL, Steer A (1971) Cancer in Japanese exposed as children to atomic bombs. *Lancet* 927-932.
61. Janka-Schaub GE, Winkler K, Göbel U, Graubner U, Gutjahr P, Haas RJ, Jürgens H, Spaar J for the COALL Study Group (1988) Rapidly rotating combination chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: preliminary results of a randomized comparison with conventional treatment. *Leukemia* 2 Suppl: 73S-78S.
62. Johansson B, Mertens F, Heim S, Kristoffersson U, Mitelman F (1991) Cytogenetics of secondary myelodysplasia (sMDS) and acute nonlymphocytic leukemia (sANLL). *Eur J Haematol* 47: 17-27.
63. Kaatsch P, Michaelis J (1995) Zweitmalignome nach malignen Erkrankungen im Kindesalter. *Klin Pädiatr* 207: 158-163.
64. Kaatsch P, Kaletsch U, Michaelis J (1998) Jahresbericht 1997. Deutsches Kinderkrebsregister, Mainz.
65. Kaatsch P, Kaletsch U, Spix C, Michaelis J (2002) Jahresbericht 2000. http://www.info.imsd.uni-mainz.de/K_Krebsregister
66. Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, Van Leeuwen FE, Henry-Amar M, Fiorentino MV, Bell J, Pedersen D, Band P, Assouline D, Koch M, Choi W, Prior P, Blair V, Langmark F, Kim VP, Neal F, Peters D, Pfeiffer R, Karjalainen S, Cuzick J, Sutcliffe SB, Somers R, Pellae-Cosset B, Pappagallo GL, Fraser P, Storm H, Stovall M (1990) Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 322: 7-13.
67. Kallage V, Müller JE, Zimmermann M, Beck JD, Ritter J, Creutzig U für die AML-BFM-Studien (1999) Prognose, Therapierealisation und Komplikationen bei den Nonrespondern der Studie AML-BFM 87. *Klin Pädiatr* 211: 250-259.

68. Kantarjian HM, Keating MJ, Walters RS, Smith TL, Cork A, McCredie KB, Freireich EJ (1986) Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome: clinical, cytogenetic, and prognostic features. *J Clin Oncol* 4: 1748-1757.
69. Kantarjian HM, Estey EH, Keating MJ (1993) Treatment of therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am* 7: 81-107.
70. Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53: 457-481.
71. Karp JE, Smith MA (1997) The molecular pathogenesis of treatment-induced (secondary) leukemias: foundations for treatment and prevention. *Sem Oncol* 24: 103-113.
72. Knudson AG (1971) Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 68: 820-824.
73. Konrad D, Niggli F, Plüss HJ (1998) Ungenügende Erfassung von Zweittumoren nach Neoplasien im Kindesalter in der Schweiz. *Schweiz Med Wschr* 128: 486-490.
74. Kony SJ, de Vathaire F, Chompret A, Shamsaldim A, Grimaud E, Raquin MA, Oberlin O, Brugieres L, Feunteun J, Eschwege F, Chavaudra J, Lemerle J, Bonaiti-Pellie C (1997) Radiation and genetic factors in the risk of second malignant neoplasms after a first cancer in childhood. *Lancet* 350: 91-95.
75. Kortmann RD, Köhl J, Timmermann B, Mittler U, Urban C, Budach V, Richter E, Willich N, Flentje M, Berthold F, Slavc I, Wolff J, Meisner C, Wiestler O, Sörensen N, Warmuth-Metz M, Bamberg M (2000) Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT-91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 269-279.
76. Koscielniak E, Jürgens H, Winkler K, Burger D, Herbst M, Keim M, Bernhard G, Treuner J (1992) Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. A report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study. *Cancer* 70: 2557-2567.
77. Köller U, Haas OA, Ludwig W-D, Bartram CR, Harbott J, Panzer-Grümayer R, Hansen-Hagge T, Ritter J, Creutzig U, Knapp W, Gadner H (1989) Phenotypic and genotypic heterogeneity in infant acute leukemia. II. Acute nonlymphoblastic leukemia. *Leukemia* 3: 708-714.
78. Larson RA, Wernli M, Le Beau MM, Daly KM, Pape LH, Rowley JD, Vardiman JW (1988) Short remission durations in therapy-related leukemia despite cytogenetic complete response to high-dose cytarabine. *Blood* 72: 1333-1339.
79. Larson RA, Le Beau MM, Vardiman JW, Rowley JD (1996) Myeloid leukemia after hematotoxins. *Environ Health Perspect* 104: 1303-1307.

80. Le Beau MM, Albain KS, Larson RA, Vardiman JW, Davis EM, Blough RR, Golomb HM, Rowley JD (1986) Clinical and cytogenetic correlation in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes No. 5 and 7. *J Clin Oncol* 4: 325-345.
81. Leahey AM, Friedman DL, Bunin NJ (1999) Bone marrow transplantation in pediatric patients with therapy-related myelodysplasia and leukemia. *Bone Marrow Transplant* 23: 21-25.
82. Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L (1999) The incidence of secondary leukemias. *Haematologica* 84: 937-945.
83. Lesesve JF, Schneider P, Dolgoplov I, Bastard C, Lenormand B, Cambon-Michot E, Callat MP, Cavellier B, Tron PH, Vannier JP (1997) Therapy-related acute myeloid leukemia with t(8;21) in a child with previous Ewing's sarcoma. *Med Ped Oncol* 29: 132-134.
84. Levine EG, Bloomfield CD (1992) Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. *Sem Oncol* 19: 47-84.
85. Li FP, Fraumeni JF (1969) Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: a familial syndrome? *Ann Intern Med* 71: 747-752.
86. Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, Miller RW (1988) A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 48: 5358-5362.
87. Lie SO (1989) Acute myelogenous leukaemia in children. *Eur J Pediatr* 148: 382-388.
88. Longmore G, Guinan EC, Weinstein HJ, Gelber RD, Rapoport JM, Antin JH (1990) Bone marrow transplantation for myelodysplasia and secondary acute nonlymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 8: 1707-1714.
89. Löning L, Zimmermann M, Reiter A, Kaatsch P, Henze G, Riehm H, Schrappe M (2000) Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Münster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 95: 2770-2775.
90. Lübbert M, Herrmann F, Koeffler HP (1991) Expression and regulation of myeloid-specific genes in normal and leukemic myeloid cells. *Blood* 77: 909-924.
91. Magnani C, Terracini B, Cordero Di Montezemolo L, Gallone G, Luzzatto L, Mosso ML, Pastore G, Rosso P (1996) Incidence of second primary malignancies after a malignant tumor in childhood: a population-based survey in Piedmont (Italy). *Int J Cancer* 67: 6-10.
92. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF, Nelson CE, Kim DH, Kassel J, Gryka MA, Bischoff FZ, Tainsky MA, Friend SH (1990) Germ line p53 mutations in a

- familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 250: 1233-1238.
93. Malkin D, Jolly KW, Barbier N, Look AT, Friend SH, Gebhardt MC, Andersen TI, Borresen AL, Li FP, Garber J, Strong LC (1992) Germline mutations of the p53 tumor-suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasms. *N Engl J Med* 326: 1309-1315.
 94. Martinez Climent JA, Lane NJ, Rubin CM, Morgan E, Johnstone HS, Mick R, Murphy SB, Vardiman JW, Larson RA, Le Beau MM, Rowley JD (1995) Clinical and prognostic significance of chromosomal abnormalities in childhood acute myeloid leukemia de novo. *Leukemia* 9: 95-101.
 95. Meadows AT, Baum E, Fossati-Bellani F, Green D, Jenkin RDT, Marsden B, Nesbit M, Newton W, Oberlin O, Sallan SG, Siegel S, Strong LC, Voute PA (1985) Second malignant neoplasms in children: an update from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 3: 532-538.
 96. Michels SD, McKenna RW, Arthur DC, Brunning RD (1985) Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood* 65: 1364-1372.
 97. Mitelman F, Heim S (1992) Quantitative acute leukemia cytogenetics. *Genes Chrom Cancer* 5: 57-66.
 98. Moloney WC (1987) Radiogenic leukemia revisited. *Blood* 70: 905-908.
 99. Mrozek K, Heinonen K, de la Chapelle A, Bloomfield CD (1997) Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Sem Oncol* 24: 17-31.
 100. Murphy SB (1993) Secondary acute myeloid leukemia following treatment with epipodophyllotoxins (editorial). *J Clin Oncol* 11: 199-201.
 101. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, Kim TH, Newton WA, Ruymann FB, Sather HN, Hammond GD (1991) Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 325: 1330-1336.
 102. Nichols CR, Breeden ES, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH (1993) Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: review of serial germ cell tumor protocols. *J Natl Cancer Inst* 85: 36-40.
 103. Niegemann E, Wehner S, Kornhuber B, Schwabe D, Ebener U (1999) wt1 gene expression in childhood leukemias. *Acta Haematol* 102: 72-76.
 104. Nösslinger T, Reisner R, Koller E, Grüner H, Tüchler H, Nowotny H, Pittermann E, Pfeilstöcker M (2001) Myelodysplastic syndromes, from French-American-British to World Health Organization: comparison of classifications on 431 unselected patients from a single institution. *Blood* 98: 2935-2941.
 105. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR, Foster BM (2000) Grading of late effects in young adult survivors of childhood cancer followed in an ambulatory adult setting. *Cancer* 88: 1687-1695.

106. Olopade OI, Roulston D, Baker I, Narvid S, Le Beau MM, Freireich EJ, Larson RA, Golomb HM (1996) Familial myeloid leukemia associated with loss of the long arm of chromosome 5. *Leukemia* 10: 669-674.
107. Olsen JH (1986) Risk of second cancer after cancer in childhood. *Cancer* 57: 2250-2254.
108. Panizo C, Patino A, Calasanz MJ, Rifon J, Sierrasesumaga L, Rocha E (1998) Emergence of secondary acute leukemia in a patient treated for osteosarcoma: implications of germline TP53 mutations. *Med Ped Oncol* 30: 165-169.
109. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW, Dunst J, Fröhlich B, Jabar S, Rube C, Winkelmann W, Wissing S, Zoubek A, Jürgens H (1998) Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 16: 3044-3052.
110. Pechumer H, Bender-Götze C, Walther JU, Klingebiel T, Ehninger G, Suttrop M, Schmitz N (1992) Juvenile chronische Leukämie und chronische myelomonozytäre Leukämie. *Monatsschr Kinderheilkd* 140: 307-312.
111. Pedersen-Bjergaard J, Daugaard G, Hansen SW, Philip P, Larsen SO, Rorth M (1991) Increased risk of myelodysplasia and leukemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumors. *Lancet* 338: 359-363.
112. Pedersen-Bjergaard J (1992) Radiotherapy- and chemotherapy-induced myelodysplasia and acute myeloid leukemia. A review. *Leukemia Res* 16: 61-65.
113. Pedersen-Bjergaard J, Philip P, Larsen SO, Andersson M, Daugaard G, Ersboll J, Hansen SW, Hou-Jensen K, Nielsen D, Sigsgaard TC, Specht L, Osterlind K (1993) Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Cytogenetic characteristics of 115 consecutive cases and risk in seven cohorts of patients treated intensively for malignant diseases in the Copenhagen series. *Leukemia* 7: 1975-1986.
114. Pedersen-Bjergaard J, Rowley JD (1994) The balanced and the unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation. *Blood* 83: 2780-2786.
115. Preisler HD, Early AP, Raza A, Vlahides G, Marinello MJ, Stein AM, Browman G (1983) Therapy of secondary acute nonlymphocytic leukemia with cytarabine. *N Engl J Med* 308: 21-23.
116. Pui C-H, Hancock ML, Raimondi SC, Head DR, Thompson E, Wilimas J, Kun LE, Bowman LC, Crist WM, Pratt CB (1990) Myeloid neoplasia in children treated for solid tumours. *Lancet* 336: 417-421.
117. Pui C-H, Ribeiro RC, Ribeiro RC, Hancock ML, Rivera GK, Evans WE, Raimondi SC, Head DR, Behm FG, Mahmoud MH, Sandlund JT, Crist WM

- (1991) Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 325: 1682-1687.
118. Pui C-H (1995) Childhood leukemias. *N Engl J Med* 332: 1618-1630.
119. Pui C-H, Relling MV, Behm FG, Hancock ML, Boyett JM, Raimondi SC, Krance RA, Mahmoud HH, Ribeiro RC, Sandlund JT, Head DR, Evans WE, Crist WM, Rivera GK (1995) L-asparaginase may potentiate the leukemogenic effect of the epipodophyllotoxins. *Leukemia* 9: 1680-1684.
120. Pui C-H, Relling MV, Rivera GK, Hancock ML, Raimondi SC, Heslop HE, Santana VM, Ribeiro RC, Sandlund JT, Mahmoud HH, Evans WE, Crist WM, Krance RA (1995) Epipodophyllotoxin-related acute myeloid leukemia: a study of 35 cases. *Leukemia* 9: 1990-1996.
121. Rai KR, Holland JF, Glidewell JF, Weinberg V, Brunner K, Obrecht JP, Preisler HD, Nawabi IW, Prager D, Carey RW, Cooper MR, Haurani F, Hutchison JL, Silver RT, Falkson G, Wiernick P, Hoagland HC, Bloomfield CD, James GW, Gottlieb A, Ramanan SV, Blom J, Nissen NI, Bank A, Ellison RR, Kung F, Henry P, McIntyre OR, Kaan SK (1981) Treatment of acute myelocytic leukemia: a study by Cancer And Leukemia Group B. *Blood* 58: 1203-1212.
122. Ratain MJ, Kaminer LS, Bitran JD, Larson RA, Le Beau MM, Skosey C, Purl S, Hoffman PC, Wade J, Vardiman JW, Daly K, Rowley JD, Golomb HM (1987) Acute nonlymphocytic leukemia following etoposide and cisplatin combination chemotherapy for advanced non-small-cell carcinoma of the lung. *Blood* 70: 1412-1417.
123. Ratain MJ, Rowley JD (1992) Therapy-related acute myeloid leukemia secondary to inhibitors of topoisomerase II: from the bedside to the target genes. *Ann Oncol* 3: 107-111.
124. Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, Henze G, Müller-Wehrich S, Sauter S, Sykora K-W, Ludwig W-D, Gadner H, Riehm H (1995) Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage - a report of the Berlin-Frankfurt-Münster group. *J Clin Oncol* 13: 359-372.
125. Riehm H, Reiter A, Schrappe M, Berthold F, Dopfer R, Gerein V, Ludwig R, Ritter J, Stollmann B, Henze G (1986) Die Corticosteroid-abhängige Dezimierung der Leukämiezellzahl im Blut als Prognosefaktor bei der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter (Therapiestudie ALL-BFM 83). *Klin Pädiatr* 199: 151-160.
126. Ritter J, Vormoor J, Creutzig U, Schellong G (1989) Prognostic significance of Auer rods in childhood acute myelogenous leukemia: results of the studies AML-BFM-78 and -83. *Med Ped Oncol* 17: 202-209.
127. Ritter J (1998) Pediatric update. Acute myeloid leukemias. *Eur J Cancer* 34: 862-872.

128. Rosen G, Caparros B, Nirenberg A, Marcove RC, Huvos AG, Kosloff C, Lane J, Murphy ML (1981) Ewing's sarcoma: ten-year experience with adjuvant chemotherapy. *Cancer* 47: 2204-2213.
129. Rowe JM (2002) Therapy of secondary leukemia. *Leukemia* 16: 748-750.
130. Rubin CM, Arthur DC, Woods WG, Lange BJ, Nowell PC, Rowley JD, Nachman J, Bostrom B, Baum ES, Suarez CR, Shah NR, Morgan E, Maurer HS, McKenzie SE (1991) Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children: correlation between chromosomal abnormalities and prior therapy. *Blood* 78: 2982-2988.
131. Sandler DP, Ross JA (1997) Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Sem Oncol* 24: 3-16.
132. Sandler ES, Friedman DJ, Mustafa MM, Winick NJ, Bowman WP, Buchanan GR (1997) Treatment of children with epipodophyllotoxin-induced secondary acute myeloid leukemia. *Cancer* 79: 1049-1054.
133. Sandoval C, Pui C-H, Bowman LC, Heaton D, Hurwitz CA, Raimondi SC, Behm FG, Head DR (1993) Secondary acute myeloid leukemia in children previously treated with alkylating agents, intercalating topoisomerase II inhibitors, and irradiation. *J Clin Oncol* 11: 1039-1045.
134. Schellong G, Brämswig JH, Hornig-Franz I (1992) Treatment of children with Hodgkin's disease - results of the German Pediatric Oncology Group. *Ann Oncol* 3: 73-76.
135. Schellong G (1996) The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German-Austrian Study-Group since 1978. German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *Ann Oncol* 7: 67-72.
136. Schellong G, Riepenhausen M, Creutzig U, Ritter J, Harbott J, Riehm H, Mann G, Gadner H for the German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Group (1997) Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 15: 2247-2253.
137. Schmähl D, Petru E (1986) Zweittumoren nach zytostatischer Chemotherapie mit Alkylantien beim Menschen; toxikologische Gesichtspunkte. *Dt med Wschr* 111: 833-835.
138. Schneider DT, Hilgenfeld E, Schwabe D, Behnisch W, Zoubek A, Wessalowski R, Göbel U (1999) Acute myelogenous leukemia after treatment for malignant germ cell tumors in children. *J Clin Oncol* 17: 3226-3233.
139. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, Niemeyer C, Henze G, Feldges A, Zintl F, Kornhuber B, Ritter J, Welte K, Gadner H, Riehm H (2000) Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial

- radiotherapy: results of trial ALL-BFM-90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 95: 3310-3322.
140. Schuler M, Hengstler JG, Oesch F, Huber C (1994) Sekundäre Neoplasien nach Immunsuppression. *Dt med Wschr* 119: 1747-1754.
 141. Secker-Walker LM, Moormann AV, Bain BJ, Mehta AB on behalf of the EU Concerted Action 11q23 Workshop (1998) Secondary acute leukemia and myelodysplastic syndrome with 11q23 abnormalities. *Leukemia* 12: 840-844.
 142. Second MIC Cooperative Study Group (1988) Morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukaemias. *Br J Haematol* 68: 487-494.
 143. Seiter K, Feldman BJ, Sreesantaiah A, Pezzuoli M, Weisberger J, Liu D, Papageorgio C, Weiss M, Kancherla R, Ahmed T (2001) Secondary acute myelogenous leukemia and myelodysplasia without abnormalities of chromosome 11q23 following treatment of acute leukemia with topoisomerase II-based chemotherapy. *Leukemia* 15: 963-970.
 144. Smith MA, Rubinstein L, Anderson JR, Arthur D, Catalano PJ, Freidlin B, Heyn R, Khayat A, Krailo M, Land VJ, Miser J, Shuster J, Vena D (1999) Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. *J Clin Oncol* 17: 569-577.
 145. Stachel D (1999) Stammzelltransplantation. Teil 1: Verfahren, Indikationen, Ablauf, Fremdspende. *Monatsschr Kinderheilkd* 147: 707-715.
 146. Stine KC, Saylor RL, Sawyer JR, Becton DL (1997) Secondary acute myelogenous leukemia following safe exposure to etoposide. *J Clin Oncol* 15: 1583-1586.
 147. Strong LC, Stine M, Norsted TL (1987) Cancer in survivors of childhood soft tissue sarcoma and their relatives. *J Natl Cancer Inst* 79: 1213-1220.
 148. Thalhammer-Scherrer R, Wieselthaler G, Knoebl P, Schwarzinger I, Simonitsch I, Mitterbauer G, Berlakovich GA, Mannhalter Ch, Haas OA, Mayer G, Muehlbacher F, Wolner E, Klepetko W, Lechner K, Jaeger U (1999) Post-transplant acute myeloid leukemia (PT-AML). *Leukemia* 13: 321-326.
 149. Thirman MJ, Larson RA (1996) Therapy-related myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 10: 293-320.
 150. Thomsen JB, Schroder H, Kristinsson J, Madsen B, Szumlanski C, Weinshilboum R, Andersen JB, Schmiegelow K (1999) Possible carcinogenic effect of 6-mercaptopurine on bone marrow stem cells. *Cancer* 86: 1080-1086.
 151. Travis LB, Curtis RE, Hankey BF, Fraumeni JF (1994) Second cancers in patients with Ewing's sarcoma (letter). *Med Ped Oncol* 22: 296-297.
 152. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, Lynch CF, Kohler BA, Wiklund T, Curtis RE, Hall P, Andersson M, Pukkala E, Sturgeon J, Stovall M (1999) Risk of

- leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 340: 351-357.
153. Tucker MA, Meadows AT, Boice JD, Stovall M, Oberlin O, Stone BJ, Birch J, Voute PA, Hoover RN, Fraumeni JF for the Late Effects Study Group (1987) Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 78: 459-464.
 154. Valagussa P, Santoro A, Fossati-Bellani F, Banfi A, Bonadonna G (1986) Second acute leukemia and other malignancies following treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 4: 830-837.
 155. von Schweinitz D, Bürger D, Weinel P, Mildenerger H (1992) Die Therapie maligner Lebertumoren des Kindesalters. Ein Zwischenbericht der multizentrischen Studie HB-89 der GPOH. *Klin Pädiatr* 204: 214-220.
 156. von Weizsäcker CF (1972) Voraussetzungen des naturwissenschaftlichen Denkens. Herder, Freiburg Basel Wien, S. 49.
 157. Vormoor J, Boos J, Stahnke K, Jürgens H, Ritter J, Creutzig U (1996) Therapy of childhood acute myelogenous leukemias. *Ann Hematol* 73: 11-24.
 158. Weh HJ, Kabisch H, Landbeck G, Hossfeld DK (1986) Translocation (9;11)(p21;q23) in a child with acute monoblastic leukemia following 2½ years after successful chemotherapy for neuroblastoma. *J Clin Oncol* 4: 1518-1520.
 159. Wells RJ, Woods WG, Buckley JD, Odom LF, Benjamin D, Bernstein I, Betcher D, Feig S, Kim T, Ruyman F, Smithson W, Srivastava A, Tannous R, Buckley CM, Whitt K, Wolff L, Lampkin BC (1994) Treatment of newly diagnosed children and adolescents with acute myeloid leukemia: a Childrens Cancer Group study. *J Clin Oncol* 12: 2367-2377.
 160. Westermeier T, Kaatsch P, Schoetzau A, Michaelis J (1998) Multiple primary neoplasms in childhood: data from the German Children's Cancer Registry. *Eur J Cancer* 34: 687-693.
 161. Whitlock JA, Greer JP, Lukens JN (1991) Epipodophyllotoxin-related leukemia. Identification of a new subset of secondary leukemia. *Cancer* 68: 600-604.
 162. Wibbing R, Kaatsch P, Kaletsch U, Spix C, Michaelis J (1999) Zweitumoren nach Krebserkrankungen im Kindesalter. Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz.
 163. Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M, Eden OB, Addison GM, Masera G, Saha V, Biondi A, Greaves MF (1999) Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet* 354: 1499-1503.
 164. Willman CL (1998) Molecular genetic features of myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia* 12 Suppl 1: S2-S6.
 165. Winick NJ, McKenna RW, Shuster JJ, Schneider NR, Borowitz MW, Bowman WP, Jacaruso D, Kamen BA, Buchanan GR (1993) Secondary acute myeloid

- leukemia in children with acute lymphoblastic leukemia treated with etoposide. *J Clin Oncol* 11: 209-217.
166. Winkler K, Bielack SS, Delling G, Jürgens H, Kotz R, Salzer-Kuntschik M (1993) Treatment of osteosarcoma: experience of the Cooperative Osteosarcoma study group (COSS). *Cancer Treat Res* 62: 269-277.
167. Yakoub-Agha I, de La Salmonière P, Ribaud P, Sutton L, Wattel E, Kuentz M, Jouet JP, Marit G, Milpied N, Decononck E, Gratecos N, Leporrier M, Chabbert I, Caillot D, Damaj G, Dauriac C, Dreyfus F, François S, Molina L, Tanguy ML, Chevret S, Gluckman E (2000) Allogenic bone marrow transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a long-term study of 70 patients - report of the French Society of Bone Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 18: 936-971.
168. Yamagami T, Sugiyama H, Inoue K, Ogawa H, Tatekawa T, Hirata M, Kudoh T, Akiyama T, Murakami A, Maekawa T, Kishimoto T (1996) Growth inhibition of human leukemic cells by WT1 (Wilms tumor gene) antisense oligodeoxynucleotides: implications for the involvement of WT1 in leukemogenesis. *Blood* 87: 2878-2884.

9. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

Abbildungen:

- Abb. 5.1: Alter bei primärer und sekundärer Diagnose
- Abb. 5.2: Verteilung der primären Diagnosen
- Abb. 5.3: Verteilung der FAB-Typen bei s-AML und de-novo-AML
- Abb. 5.4: Ereignisfreies Überleben der 52 Patienten mit s-AML, bei denen eine Therapie begonnen wurde

Tabellen:

- Tab. 2.1: FAB-Klassifikation der AML und zugehörige Befunde
- Tab. 2.2: Zytogenetische Befunde bei de-novo AML
- Tab. 2.3: Übersicht über die Therapieelemente der AML-BFM-Studien
- Tab. 2.4: Verlaufs- und Responsekriterien der Leukämiebehandlung
- Tab. 2.5: Outcome der AML-BFM-Studien
- Tab. 2.6: Die zwei Hauptformen der therapie-induzierten AML
-
- Tab. 4.1: Einschlusskriterien der Untersuchung
- Tab. 4.2: Zytostatika, deren kumulative Gesamtdosis berechnet wurde
-
- Tab. 5.1: Patientencharakteristik
- Tab. 5.2: Altersverteilung nach Diagnosegruppen des Primärmalignoms
- Tab. 5.3: Zeitintervall zwischen primärem und sekundärem Malignom

- Tab. 5.4: Häufigkeit der Diagnosen im Kinderkrebsregister im Vergleich zur Verteilung der primären Diagnosen in der vorliegenden Untersuchung
- Tab. 5.5: Therapieprotokolle der primären Malignome
- Tab. 5.6: Primäre Chemotherapie und zusätzliche Radiotherapie
- Tab. 5.7: Kumulative Gesamtdosis Etoposid/Teniposid in der primären Therapie und Rezidivtherapie
- Tab. 5.8: Ausgewählte Therapieprotokolle und verwendete Chemotherapeutika in der first-line Therapie des Primärmalignoms
- Tab. 5.9: Kumulatives Risiko des Auftretens einer sekundären Neoplasie
- Tab. 5.10: Relatives Risiko (SIR) des Auftretens einer sekundären AML unterteilt nach Diagnosegruppen der Primärmalignome
- Tab. 5.11: Befunde bei Diagnose s-AML und de-novo-AML
- Tab. 5.12: Klassifikation der sekundären AML und MDS
- Tab. 5.13: Zytogenetische Befunde bei Diagnose sekundäre AML und MDS
- Tab. 5.14: Häufige und charakteristische Aberrationen bei Diagnose der sekundären AML und MDS
- Tab. 5.15: Klinische Merkmale und FAB-Gruppen der s-AML und s-MDS
- Tab. 5.16: Vorbehandlung mit Epipodophyllotoxinen und Häufigkeit des FAB-Typs M4/M5 bei Patienten mit 11q23-Aberrationen im Vergleich zu Patienten mit anderen Aberrationen
- Tab. 5.17: Therapie und Verlauf der sekundären AML
- Tab. 5.18: Induktionstherapie bei sekundärer AML und MDS
- Tab. 5.19: Stammzelltransplantation nach s-AML und s-MDS

10. LEBENS LAUF

<u>Persönliche Daten:</u>	Wolfgang Dieter Schwager geboren am 23.11.1971 in Burgsteinfurt
<u>Eltern:</u>	Prof. Dr. rer. nat. Erich A. Schwager Edith M.A. Schwager, geb. Heinrich
<u>Kinder:</u>	Linus A. Schwager (geb. am 24.04.1997) Simeon F. Schwager (geb. am 23.08.1999)
16. April 1999	Eheschließung mit Diemut Achtergarde
08. Mai 2002	Scheidung
<u>Schulbesuch:</u>	
Aug. 1977 - Juli 1981	Ev. Graf-Ludwig-Grundschule Steinfurt
Aug. 1981 - Juni 1990	Städt. Gymnasium Arnoldinum Steinfurt
<u>Zivildienst:</u>	
Okt. 1990 - Dez. 1991	Kinderneurologie-Hilfe Münster e.V.
<u>Ausbildung:</u>	
April 1992 - März 1997	Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Aug. 1995 - Jan. 1996	Auslandssemester (ERASMUS-Programm) an der Universität Oulu, Finnland
Okt. 1998 - Sept. 1999	Praktisches Jahr am Clemenshospital Münster
25. Nov. 1999	Ärztliche Prüfung
<u>Ärztliche Tätigkeit:</u>	
Jan. 2000 – Juni 2001	Arzt im Praktikum am Kinderhospital Osnabrück
01. Juli 2001	Approbation
Sept. 2001 – Juli 2002	Assistenzarzt am Kinderhospital Osnabrück
Seit Okt. 2002	Assistenzarzt am St.-Gereburgis-Hospital Nottuln

11. DANKSAGUNG

Diese Arbeit wäre ohne eine Vielzahl von Menschen nicht entstanden. Den folgenden Personen und Institutionen möchte ich besonders herzlich danken:

- Zuerst allen Patienten und ihren Eltern, die durch Einwilligung in die jeweiligen Therapiestudien und die AML-BFM-Studien eine Untersuchung wie diese erst ermöglichen.
- Vor allem Frau Prof. Dr. med. Ursula Creutzig für die allzeit geduldige und fachkompetente Betreuung.
- Allen weiteren Mitarbeitern der AML-BFM-Studienzentrale: Besonders Dr. D. Reinhardt, Dr. M. Zimmermann und J.-E. Müller für die statistische Beratung, Frau Ch. Lausch, Frau Dr. V. Kallage und dem „Knochenmarkslabor“ für die freundliche Mithilfe.
- Aus der Klinik für Hämatologie und Onkologie Prof. J. Ritter und Prof. J. Boos für die inhaltlichen Anregungen.
- Ohne die Unterstützung meiner Familie hätte es sicher nicht geklappt. Besonderer Dank gilt meinem Vater Prof. E.A. Schwager, der bis zu seinem Tod meine Interessen begleitet und unterstützt hat. In Liebe danke ich Linus, Simeon und Diemut für ihr Verständnis. Meiner Schwester Annette Schwager für die sorgfältigen Korrekturen. Riesengroßer Dank an die „Omas“ Dörthe Achtergarde und Edith Schwager.
- Frau Prof. Ch. Niemeyer und den Mitarbeitern der MDS-Studienzentrale Freiburg und Prof. J. Herrmann und Mitarbeitern, Universitäts-Kinderklinik Jena für die Bereitstellung der Daten.
- Dem Kinderkrebsregister Mainz, Prof. J. Michaelis, Dr. P. Kaatsch, Frau Dr. G. Klein und Frau Dr. R. Wibbing für ihrer umfangreichen Bemühungen und Berechnungen.
- Prof. H. Harbott, Gießen für die unkomplizierte Kooperation bei den zytogenetischen Befunden.
- Allen mitarbeitenden Kliniken der AML-BFM-Studien und den Mitarbeitern anderer Studienzentralen, stellvertretend nennen möchte ich: Dr. M. Schrappe (ALL-BFM), Dr. S. Bielack (COSS), Prof. G. Schellong (HD) und Prof. U. Göbel (MAKEI).
- Nicht zuletzt für die Hilfe am und mit dem Computer: Dr. K. Dallmüller, K. Achtergarde und meiner Schwester Gisela Wenking. Und Danke, U.K.!

ANHANG

Tab. I: Identifikationsnummer, Geschlecht, Alter bei primärer Diagnose, Therapieprotokoll, Zeitintervall bis zum Auftreten der sekundären Neoplasie und FAB-Typ bei sekundärer Diagnose

Tab. II: Fortsetzung der Tabelle I

Tab. III: Identifikationsnummer, FAB-Typ und Ergebnis der zytogenetischen Untersuchung bei sekundärer Diagnose, Remissionsstatus nach Chemotherapie, Stammzelltransplantation und Verlauf

Tab. IV: Fortsetzung der Tabelle III

(ALL=akute lymphoblastische Leukämie, Allo.=Allogen, Au=Nachweis von Auerstäbchen, CR=komplette Remission, ED=Frühtod, Geschl.=Geschlecht, J.=Jahre, M=männlich, NHL=Non-Hodgkin-Lymphom, NR=Nonresponder, PR=partielle Remission, Rem.= Remissionsstatus, Rez.=Rezidiv, RMS=Rhabdomyosarkom, SZT=Stammzelltransplantation, W=weiblich)
Abkürzung der Therapieprotokolle s. Tab. 5.5 (S. 49)
FAB-Klassifikation der AML und MDS s. Kap. 2.1.3 und Kap. 2.1.4

Tabelle I:

<i>Nr.</i>	<i>Geschl.</i>	<i>Alter</i>	<i>Primärmalignom</i>	<i>Protokoll</i>	<i>Intervall</i>	<i>FAB</i>
1	M	10,1 J.	Ewingsarkom	T-6	2,8 J.	M5
2	M	11,5 J.	prä-T-ALL	ALL-BFM-83	1,5 J.	M1
3	M	14,6 J.	T-NHL	NHL-BFM-83	1,6 J.	M0Au
4	W	13,3 J.	T-NHL	ALL-BFM-75	3,2 J.	M4
5	W	4,3 J.	B-NHL	NHL-BFM-81	1,9 J.	M5
6	W	1,7 J.	Ewingsarkom	T-9	1,8 J.	M4
7	M	1,0 J.	Neuroblastom	--	3,3 J.	M5
8	W	12,4 J.	ALL	COALL-80	2,3 J.	M5
9	M	8,9 J.	Synovialsarkom	CWS-81	4,4 J.	M4Au
10	M	13,2 J.	RMS	T-2	4,9 J.	MDS/M4
11	W	10,2 J.	RMS	T-9	2,4 J.	M4
12	W	8,3 J.	Osteosarkom	--	3,6 J.	M4
13	M	1,3 J.	Hepatoblastom	HB-89	2,3 J.	M5
14	M	7,3 J.	T-NHL	ALL-BFM-83	5,8 J.	M4
15	W	2,1 J.	c-ALL	ALL-VII-81	4,5 J.	M5
16	M	4,1 J.	c-ALL	ALL-BFM-86	2,4 J.	RAEB-t/ M4Au
17	W	2,1 J.	ALL	COALL-85	1,6 J.	M5
18	M	2,4 J.	c-ALL	COALL-82	8,5 J.	MDS
19	M	4,8 J.	c-ALL	ALL-BFM-86	3,5 J.	M5
20	M	8,9 J.	B-NHL	NHL-BFM-86	1,8 J.	M5
21	W	4,0 J.	c-ALL	ALL-BFM-90	1,3 J.	M5
22	W	10,6 J.	M. Hodgkin	HD-82	2,6 J.	M4
23	W	12,8 J.	Ewingsarkom	CESS-86	1,6 J.	M4
24	M	9,5 J.	M. Hodgkin	HD-85	3,4 J.	M0
25	M	14,8 J.	c-ALL	COALL-85	4,9 J.	M2Au
26	M	5,2 J.	ALL	ALL-BFM-83	10,5 J.	M4
27	W	14,9 J.	Chondrosarkom	CWS-86	1,1 J.	M5
28	M	4,5 J.	Neuroblastom	NB-90	1,3 J.	M5
29	M	11,1 J.	Ewingsarkom	ESK-74	3,7 J.	M5
30	M	1,3 J.	c-ALL	ALL-VIII-87 (+SZT)	3,4 J.	M5
31	M	2,9 J.	Neuroblastom	NB-90	3,1 J.	RAEB

Tabelle II:

<i>Nr.</i>	<i>Geschl.</i>	<i>Alter</i>	<i>Primärmalignom</i>	<i>Protokoll</i>	<i>Intervall</i>	<i>FAB</i>
32	W	8,4 J.	Osteosarkom	COSS-91	2,8 J.	M2
33	W	1,2 J.	Steißbeinteratom	MAKEI-89	3,5 J.	MDS
34	W	5,4 J.	Neuroblastom	NB-90	2,5 J.	M5
35	M	15,6 J.	T-NHL	COALL-82	10,7 J.	M2Au
36	W	2,1 J.	Neuroblastom	NB-90	3,3 J.	M1Au
37	W	17,1 J.	Teratom	MAKEI-89	1,1 J.	Unklass.
38	W	11,4 J.	Ewingsarkom	CESS-86	6,6 J.	M4
39	W	2,7 J.	Neuroblastom	NB-90	2,6 J.	CMML
40	W	0,6 J.	prä-prä-B-ALL	ALL-BFM-90	4,7 J.	M5
41	M	2,1 J.	Neuroblastom	NB-90	4,2 J.	RAEB-t/M1
42	W	15,8 J.	Osteosarkom	COSS-86	1,6 J.	M5
43	W	2,1 J.	RMS	CWS-86	4,8 J.	M2Au
44	M	12,3 J.	prä-T-ALL	ALL-BFM-90	1,4 J.	M2
45	W	8,3 J.	Intracerebraler Keimzelltumor	MAKEI-89	1,7 J.	M4
46	M	8,0 J.	c-ALL	ALL-BFM-90	1,3 J.	M5
47	W	8,3 J.	Menigeom	HIT-89	2,2 J.	M2Au
48	W	7,5 J.	ALL	ALL-BFM-86	8,6 J.	RAEB-t
49	M	7,2 J.	M. Hodgkin	HD-87	4,1 J.	M1Au
50	W	6,9 J.	PNET	HIT-89	4,5 J.	RAEB-t/M2
51	W	5,2 J.	T-ALL	ALL-BFM-90	3,5 J.	RAEB-t/ M2Au
52	M	14,0 J.	Ewingsarkom	CESS-91	6,0 J.	M4Au
53	W	8,9 J.	Medulloblastom	HIT-91	4,8 J.	Unklass.
54	W	1,3 J.	c-ALL	ALL-BFM-90	3,3 J.	M1
55	W	9,8 J.	Keimzelltumor	MAKEI-89	2,6 J.	M1Au
56	M	3,9 J.	RMS	CWS-91	4,3 J.	M5
57	W	12,7 J.	c-ALL	ALL-BFM-90	5,3 J.	RAEB-t
58	M	14,8 J.	T-ALL	COALL-92	1,3 J.	M4
59	W	1,4 J.	T-ALL	--	2,4 J.	CMML
60	M	19,4 J.	Osteosarkom	--	1,9 J.	M5
61	M	14,9 J.	T-NHL	NHL-BFM-90	5,2 J.	M0
62	M	4,1 J.	ALL	--	8,5 J.	M5

Tabelle III:

<i>Nr.</i>	<i>FAB</i>	<i>Karyotyp</i>	<i>Remission</i>	<i>SZT</i>	<i>Verlauf</i>
1	M5	--	NR	--	Tod
2	M1	46,XY,der(5)(q35)	NR	--	Tod
3	M0Au	46,XY,t(10;12)(p13;q21)	NR	--	Tod
4	M4	--	NR	--	Tod
5	M5	46,XX	PR	--	Tod
6	M4	--	ED	--	Tod
7	M5	--	ED	--	Tod
8	M5	--	CR	--	Rezidiv
9	M4Au	47,XY,+11	CR	--	Rezidiv
10	MDS	47,XY,+mar	--	--	Tod
11	M4	Kein Ergebnis	--	--	Tod
12	M4	Kein Ergebnis	CR	--	Tod
13	M5	46,XY	CR	--	Rezidiv
14	M4	46,XY/45,X,-Y/ 47,XY,+20,del(21)(q22.1)	ED	--	Tod
15	M5	hyperdiploid (60-90,XX)	CR	--	Rezidiv
16	RAEB-t	--	CR	--	Rezidiv
17	M5	46,XX,t(9;11)(p22;q23)	ED	--	Tod
18	MDS	46,XY	NR	--	Tod
19	M5	Kein Ergebnis	CR	--	Rezidiv
20	M5	Kein Ergebnis	CR	Allogen verwandt	Lebt
21	M5	Kein Ergebnis	ED	--	Tod
22	M4	46,XX,del(5)(q13q31)	PR	--	Rezidiv
23	M4	Kein Ergebnis	ED	--	Tod
24	M0	47,XY,t(1;11)(p32;q23),+8	ED	--	Tod
25	M2Au	46,XY	PR	Allogen verwandt	Rezidiv
26	M4	--	CR	Autolog	Lebt
27	M5	Kein Ergebnis	CR	Autolog	Lebt
28	M5	46,XY,t(9;11)(p21-22;q23)	ED	--	Tod
29	M5	46,XY,t(1;11)(p22;p13)	CR	2x Autolog	Rez., lebt
30	M5	46,XY,t(9;11)(p22;q23)	ED	--	Tod
31	RAEB	46,XY/45,XY,-7/47,XY,+14	NR	--	Tod

Tabelle IV:

Nr.	FAB	Karyotyp	Rem.	SZT	Verlauf
32	M2	42-47,XX,-1,-4,-5,-7,-8,add(12)(p13),-18,der(19)?t(1;19),-20,-21,+3-7mar	ED	--	Tod
33	MDS	--	PR	Allo. fremd	Tod
34	M5	--	PR	--	Tod
35	M2Au	46,XY (6p+,-16)	PR	Allo. verw.	Rezidiv
36	M1Au	45,XX,del(5)(q31),add(17)(p11?),-19	NR	--	Tod
37	Unklass.	46,XX	NR	--	Tod
38	M4	Kein Ergebnis	CR	--	Rezidiv
39	CMML	46,XX	--	ja	Tod
40	M5	46,XX,del(11)(q23;q25)	CR	--	Rezidiv
41	RAEB-t	46,XY	NR	--	Tod
42	M5	Kein Ergebnis	ED	--	Tod
43	M2Au	46,XX,t(8;21)	CR	--	Lebt
44	M2	46,XY,t(5;14)(q33-34;q11)	NR	--	Tod
45	M4	45,XY,t(4;11)(q21;q23),-7	CR	--	ZNS-Tu.
46	M5	46,XY,t(9;11)(p22;q23)	PR	Allo. fremd	Tod
47	M2Au	46,XX	PR	--	Rezidiv
48	RAEB-t	--	--	--	Tod
49	M1Au	47,XY,t(10;21)(p12;q22),+19(?)	NR	--	Tod
50	RAEB-t	45,XX,add(2)(q35),inv(3)(p21p27),-5,add(12)(p13),mar1	NR	--	Tod
51	RAEB-t	46,XX,del(7)(q21)	CR	Allo. fremd	Tod
52	M4Au	46,XY,dup(1)(q22q31),-21,+mar	ED	--	Tod
53	Unklass.	46,XX,7q-	PR	--	Rezidiv
54	M1	Kein Ergebnis	CR	--	Rezidiv
55	M1Au	46,XX,-14,+mar/ 46,XX,del(7)(q22q32),-18,+mar2	PR	--	Tod
56	M5	46,XY	CR	Allo. verw.	Lebt
57	RAEB-t	Komplex: der(?X),der(?3),-5,-7,der(?8), der(?11),der(17p),-18,der(?21)	CR	Allo. fremd	Tod
58	M4	--	ED	--	Tod
59	CMML	46,XX,add(7)(q22)/idem,add(3)(q26?), add(5)(q35),-10,+2mar	--	ja	Tod
60	M5	--	CR	--	Tod
61	M0	Kein Ergebnis	CR	in 2.CR	Rez., lebt
62	M5	--	--	--	Tod

