

Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. C. P. Speer

**Die Bedeutung einer Zweitmalignomentwicklung
nach primärer Hirntumorerkrankung
im Kindesalter**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von

Rebekka Streib
aus Filderstadt

Würzburg, Dezember 2015

Referent: Prof. Dr. med. P.-G. Schlegel

Koreferent: Prof. Dr. med. R.-J. Ernestus

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Dezember 2015

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern, Deborah, Judith und Sarah

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1.	Maligne Erkrankungen im Kindesalter	1
1.2.	ZNS-Tumoren im Kindesalter	2
1.3.	Spätfolgen einer Hirntumorerkrankung im Kindesalter	4
1.4.	Zweitmalignome als schwerwiegende Spätfolge einer geheilten Hirntumorerkrankung	6
1.4.1.	Häufigkeit und Art einer Zweitmalignomentwicklung nach Krebs in der Kindheit	7
1.4.2.	Genetische Ursachen einer Zweitmalignomentwicklung	7
1.4.3.	Therapieassoziierte Ursachen einer Zweitmalignomentwicklung	8
1.4.4.	Behandlungszeitraum als Risikofaktor einer Zweitmalignomentstehung	9
1.4.5.	Erkrankungsalter als Risikofaktor einer Zweitmalignomentstehung	9
1.5.	Die Würzburger HIT-Studienzentrale	9
1.6.	Fragestellungen	10

2. Patienten und Methoden

2.1.	Patientengut	11
2.2.	Primärtumorthherapie	12
2.2.1.	SKK 87 und SKK 92	12
2.2.2.	HIT 88	14
2.2.3.	HIT 91	15
2.2.4.	Interimsstudie HIT 99	15
2.2.5.	HIT 2000	16
2.3.	Datenerfassung, Datenverarbeitung und Statistik	17

3. Ergebnisse

3.1.	HIT-Studienzugehörigkeit der Zweitmalignompatienten	19
3.1.1.	SKK 87 und SKK 92	19
3.1.2.	HIT 88	19

3.1.3.	HIT 91	20
3.1.4.	Interimsstudie HIT 99	20
3.1.5.	HIT 2000	21
3.2.	Patienteneigenschaften	22
3.2.1.	Geschlechtsverteilung	22
3.2.2.	Genetik	22
3.2.3.	Primärtumorerkrankungsalter und Altersverteilung bei Hirntumordiagnose	22
3.2.4.	Histologie des Hirntumors	23
3.2.5.	Lokalisation und Staging	24
3.2.6.	Primärtumorthherapie	24
3.2.7.	Erfolg der Therapie und Rezidivrate	24
3.3.	Patienteneigenschaften Zweittumor	26
3.3.1.	Zweitmalignomerkrankungsalter	26
3.3.2.	Histologie des Zweittumors	26
3.4.	Follow-up seit Primärtumordiagnose	34
3.5.	Zeitraum zwischen Primär- und Zweittumordiagnose	35
3.5.1.	Allgemeiner Zeitraum zwischen Primär- und Zweittumordiagnose	35
3.5.2.	Zeitraum zwischen Erst- und Zweittumor nach Art des Zweittumors	36
3.5.3.	Zeitraum zwischen Erst- und Zweittumor nach Geschlecht	38
3.5.4.	Zeitraum zwischen Erst- und Zweittumor bei Patienten mit oder ohne Tumorprädispositionssyndrom	39
3.5.5.	Zeitraum zwischen Erst- und Zweittumor bei bestrahlten versus nicht-bestrahlten Patienten	39
3.6.	Zweittumor bei Bestrahlten innerhalb versus außerhalb des Strahlenfeldes	41
3.7.	Einfluss der Primärtumorthherapie auf eine Zweimalignomentwicklung	42
3.8.	Risikofaktoren einer Zweitmalignomentwicklung	43
3.9.	Kumulative Inzidenz einer Zweitmalignomentwicklung	45
3.10.	Outcome der Zweitmalignompatienten	47

4.	Diskussion	
4.1.	Patientencharakteristika	52
4.1.1.	Geschlechtsverteilung und Erkrankungsalter	52
4.1.2.	Tumorprädispositionssyndrome	53
4.1.3.	Zweitmalignomhistologie	54
4.2.	Die Bedeutung des Langzeit-Follow-up	55
4.3.	Zeitliche Verläufe einer Zweitmalignomentwicklung	56
4.4.	Zweitmalignome im Strahlenfeld	57
4.5.	Risikofaktoren einer Zweitmalignomentstehung	57
4.6.	Risiko einer Zweitmalignomentwicklung nach einer primären Hirntumorerkrankung im Kindesalter	58
4.7.	Prognose nach einer Zweitmalignomerkrankung	61
4.8.	Methodenkritik	62
4.9.	Klinische Konsequenzen der Ergebnisse	63
5.	Zusammenfassung	64
6.	Anhang	
6.1.	Abkürzungsverzeichnis	67
6.2.	Definitionen wichtiger Fachbegriffe	69
6.3.	Tabelle: Einteilung Hirntumor-Metastasenstatus nach Chang	71
6.4.	Tabelle: WHO-Gradeinteilung von Tumoren des zentralen Nervensystems	71
6.5.	Stuserhebungsbogen HIT-Studienpatienten mit Zweitmalignom	72
7.	Literaturverzeichnis	74
	Danksagung	
	Lebenslauf	

1. Einleitung

1.1. Maligne Erkrankungen im Kindesalter

In Deutschland wurden dem Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) in den Jahren 1980-2006 41.185 Kinder gemeldet, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer malignen Erkrankung jünger als 15 Jahre waren. Dies entspricht einer jährlich erfassten Zahl an Neuerkrankungen von ca. 1.800. Damit liegt in Deutschland die jährliche Inzidenz bei 15 Fällen pro 100.000 Kindern dieser Altersgruppe [1]. In den Jahren 2000-2009 wurden dem DKKR 18.053 Kinder gemeldet, die zum Zeitpunkt einer Malignomdiagnose jünger als 15 Jahre waren, die altersstandardisierte jährliche Inzidenzrate betrug somit in diesem Zeitraum 16 Fälle pro 100.000 Kinder. Die kumulative Inzidenz und damit die Wahrscheinlichkeit für ein Neugeborenes, bis zum 15. Lebensjahr an einem Malignom zu erkranken, liegt bei 230 Fälle pro 100.000 Kinder [2].

Maligne Erkrankungen im Kindesalter sind, verglichen mit den Erkrankungsraten bei Erwachsenen, deutlich seltener. Die altersstandardisierte jährliche Inzidenzrate betrug im Jahr 2008 bei Männern 453 und bei Frauen 338 pro 100.000 Erwachsene des jeweiligen Geschlechts [3].

Auch die Verteilung der verschiedenen Krebsarten ist bei Erwachsenen im Vergleich zu Kindern sehr unterschiedlich. Während bei Männern Prostata-, Darm- und Lungenkrebs und bei Frauen Brust-, Darm- und Lungenkrebs zu den drei häufigsten Tumorentitäten zählen, haben diese Krebsformen bei Kindern eine geringe Bedeutung.

Im Kindesalter sind Leukämien mit einer relativen Häufigkeit von 33.9%, gefolgt von Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) mit 22.9% und Lymphomen mit 11.4%, die häufigsten Tumorarten [2].

Obwohl sich die Tumoren im Kindesalter meist durch hohe Malignität, rasche Proliferationsrate und aggressives Tumorwachstum auszeichnen, konnten die Überlebensraten in den letzten Jahren durch eine differenziertere Diagnostik und den Einsatz multimodaler Therapiekonzepte deutlich verbessert werden. Einen wesentlichen Anteil an dieser Prognoseverbesserung haben auch die seit 25 Jahren kontinuierlich durchgeführten Therapieoptimierungsstudien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) [4].

In Deutschland sind die 5-Jahres-Überlebensraten für alle malignen Erkrankungen im Kindesalter von weniger als 30% in den 1960er Jahren und von 67% Anfang der 80er Jahre auf gegenwärtig über 80% angestiegen [1, 5]. 5-Jahres-Überlebenszahlen aus Nordamerika

und Europa mit größeren Kohortenzahlen bestätigen diese positive Entwicklung und liefern ähnliche Überlebensraten nach einer Krebserkrankung in der Kindheit [6, 7].

Bei Erwachsenen ergaben Datenanalysen des Robert-Koch-Instituts (RKI) der Jahre 2007-2008 deutlich niedrigere relative 5-Jahres-Überlebensraten von 64% bei Frauen und 59% bei Männern. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate in diesem Zeitraum betrug für Frauen 57 und für Männer 50% [3].

Mit verbesserten Prognoseraten und damit der Zunahme an Langzeitüberlebenden nach einer Krebserkrankung in der Kindheit werden Fragen zu möglichen Spätfolgen der Krankheit und der Therapie entscheidende individuelle und gesundheitspolitische Konsequenzen haben [5].

1.2. ZNS-Tumoren im Kindesalter

Tumoren des ZNS sind mit einer relativen Häufigkeit von ca. 20% nach den Leukämien die zweithäufigste Diagnosegruppe unter den onkologischen Erkrankungen im Kindesalter und die häufigste Diagnosegruppe unter den soliden Tumoren [8].

In der Bundesrepublik Deutschland erkranken jährlich etwa 3.3 pro 100.000 Kinder im Alter unter 15 Jahren neu an einem Hirntumor. Das entspricht einer Zahl von etwa 380 Neuerkrankungen pro Jahr. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 6.9 Jahren, Jungen erkranken dabei 1.2-mal häufiger als Mädchen [1].

Damit liegen die deutschen Inzidenzraten im Bereich der Hirntumorinzidenz für Gesamteuropa. Hier ergaben Analysen von 59 Krebsregistern in 19 europäischen Ländern im Zeitraum 1988-1997 eine jährliche Inzidenz von 2.99 Neuerkrankungen pro 100.000 Kinder. Die Geschlechterverteilung lag hier in einem Verhältnis von 1.1 der männlichen im Vergleich zu den weiblichen Neuerkrankten [9].

Mit einem Anteil von 50% gehören die Astrozytome zu den häufigsten Hirntumoren im Kindesalter. Ein Astrozytom tritt mit einem Anteil von 60% in der Mehrzahl aller Fälle in der pilozytischen und damit benignen Form mit guter Abgrenzbarkeit und langsamem Tumorwachstum (World Health Organization/ WHO-Grad I) auf. 25% der Astrozytome weisen ein fibrilläres Wachstumsmuster auf (WHO-Grad II). Anaplastisches Wachstum (WHO-Grad III) zeigen 10% der Astrozytome und ein Glioblastom (WHO-Grad IV) liegt bei 5% aller Astrozytome vor [10].

Das Medulloblastom ist mit einem Anteil von ungefähr 20% der häufigste maligne Hirntumor im Kindesalter. Als primitiv neuroektodermaler Tumor (PNET) gehört er zur Gruppe der embryonalen Tumoren, die wahrscheinlich aus einer gemeinsamen Progenitorzelle des ZNS entstehen. Das Medulloblastom zeichnet sich durch eine hohe Proliferationsrate, teils

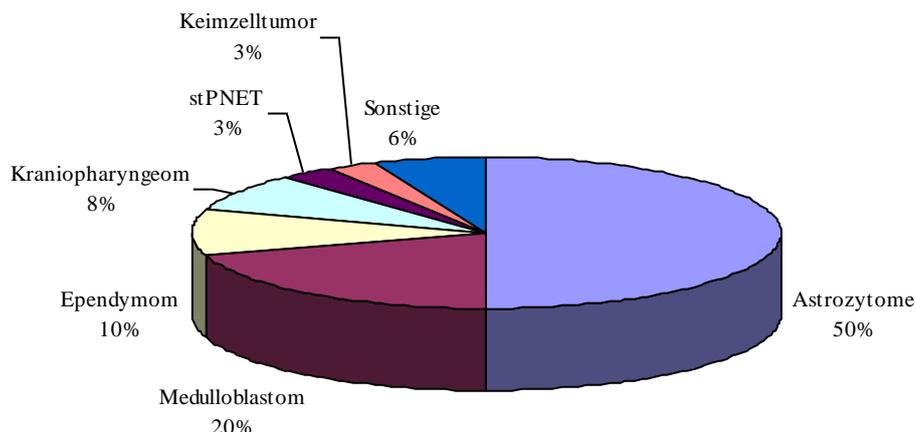
ausgeprägte Anaplasie, ein frühes invasives Tumorwachstum und eine hohe Metastasierungsneigung aus, weshalb es als WHO-Grad IV klassifiziert wird.

PNET sind in 85% aller Fälle infratentoriell lokalisiert und werden dann als Medulloblastome bezeichnet. Supratentoriell wachsende ZNS-PNET (supratentorielle PNET, stPNET) machen mit 3% aller kindlicher Hirntumoren den deutlich geringeren Anteil der PNET aus.

Das Ependymom mit einem Anteil von 10% an allen kindlichen Hirntumoren entsteht überwiegend im Bereich der ependymalen Auskleidung der Ventrikel und ist in etwa 60% infratentoriell lokalisiert. Nach dem Grad seiner Differenzierung wird es in niedriggradige Ependymome (WHO-Grad I und II) und hochgradig maligne, sogenannte anaplastische Ependymome (WHO-Grad III), unterteilt [8].

Weitere seltenere ZNS-Tumoren im Kindesalter sind Kraniopharyngeome als Tumoren der Sellaregion, Keimzell- und Plexus-, sowie meningeale Tumoren [10].

Fig. 1.1: Verteilung kindlicher Hirntumoren nach Häufigkeit [10]



Da nahezu die Hälfte aller kindlichen Hirntumoren hohe Malignität mit invasivem und kontinuierlichem Wachstum entlang der Meningen sowie eine Metastasierungsneigung über die Liquorwege aufweisen, kann eine alleinige Tumoresektion als Therapie nicht kurativ sein.

Erst nach der Einführung einer postoperativen Strahlentherapie konnten maligne Hirntumorerkrankungen im Kindesalter teilweise geheilt werden. Abhängig von Faktoren wie der Primärtumorhistologie, der Tumorausdehnung und dem zu erwartenden Metastasierungsweg haben sich unterschiedliche Strahlenfelder etabliert. Unterschieden wird

in der postoperativen Hirntumorthherapie eine Radiatio der gesamten kraniospinalen Achse im Vergleich zu einer lokalen Bestrahlung des (erweiterten) Tumorbetts [11-13].

Neben der Effektivität einer postoperativen Bestrahlung wurde in verschiedenen Therapiestudien auch die Wirksamkeit einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie und einer alleinigen postoperativen Chemotherapie ohne Radiotherapie in der Behandlung maligner Hirntumoren im Kindesalter bestätigt [14-18].

Dank verbesserter Behandlungsstrategien und einheitlicher multimodaler Therapiekonzepte konnte die Prognose nach einer Hirntumorerkrankung im Kindesalter innerhalb der letzten Jahre für viele histologische Entitäten deutlich verbessert werden [4].

Mittlerweile können in Deutschland 5-Jahres-Überlebensraten von 71% nach ehemals 55% in den 1980er Jahren erzielt werden [1]. Diese verbesserten Prognosen zeigen sich auch im gesamteuropäischen Durchschnitt mit einem Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate von 52% zwischen 1978-1982 auf 67% zwischen 1993-1997 [9]. In Nordamerika ergaben gegenwärtige Zahlen der Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) eine 5-Jahres-Überlebensrate von 74% nach einer Hirntumorerkrankung im Kindesalter [19].

1.3. Spätfolgen einer Hirntumorerkrankung im Kindesalter

Mit einer verbesserten Langzeitprognose nach einer Hirntumorerkrankung in der Kindheit steigt die Zahl an Langzeitüberlebenden. Damit werden mögliche erkrankungs- und therapieassoziierten Spätfolgen eines Hirntumors immer relevanter. Häufig führen hormonelle, neurologische, intellektuelle und psychosoziale Defizite zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität nach einer überlebten Hirntumorerkrankung [4].

Es ist bekannt, dass dabei sowohl die Art und Intensität der primären Krebstherapie als auch das Patientenalter zum Zeitpunkt der Ersterkrankung eine wichtige Rolle für die Häufigkeit und Schwere von Spätfolgen der Therapie spielen. Die in den USA um das 10.8-fache gesteigerte Gesamtsterblichkeit von 5-Jahres-Überlebenden einer Krebserkrankung in der Kindheit im Vergleich zur Normalbevölkerung ist bei Hirntumorüberlebenden sogar um das 13-fache erhöht und verdeutlicht die Bedeutung der Spätfolgen nach einer Krebserkrankung in der Kindheit [19, 20].

Nach Leukämien haben Hirntumoren den zweitgrößten Anteil an der Gesamtmortalität aller kindlicher Krebserkrankungen [1, 21]. Hirntumoren verursachen die höchste durchschnittliche Zahl verlorener Lebensjahre und den höchsten ökonomischen Verlust im Gesundheitssystem unter allen malignen Erkrankungen [22, 23].

Zwei große Studien aus den USA und den Niederlanden beschreiben, dass heute zwischen 62.3% und 74.5% der Langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter unter mindestens einer signifikanten chronischen Erkrankung leiden. Dabei zählten Patienten, die einen Tumor des ZNS überlebt haben, zu einer der größten Risikogruppen für die Entwicklung chronischer Spätschäden [24]. Bei einer Einteilung der Schweregrade chronischer Spätschäden in fünf Gruppen von „leicht“ über „schwer“ bis zu „lebensbedrohlich“ bildeten Überlebende eines Hirntumors im Kindesalter die größte Gruppe unter den Überlebenden mit „schweren ungünstigen Folgen“ nach einer Krebserkrankung [25].

Die meisten dieser chronischen Spätschäden können dem direkten neurologischen Schaden auf das sich in der Entwicklung befindliche Gehirn durch den Tumor, seiner operativen Entfernung, der Toxizität einer Chemotherapie und der Effekte einer kraniospinalen Bestrahlung zugeschrieben werden [26].

Durch eine Unterbrechung oder Schädigung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse als Folge der Hirntumorthherapie kommt es bei bis zu 43% der Überlebenden am häufigsten zu endokrinologischen und metabolischen Funktionsstörungen wie Wachstumsmangel und Hypothyreoidismus [27, 28]. Andere endokrinologische Spätfolgen sind Osteoporose, Hypogonadismus und Adipositas.

Neurologische Beeinträchtigung durch Schlaganfälle, Krämpfe oder Neuropathien sowie neurosensorische Störungen mit Auswirkungen auf Gehör, Sehvermögen oder Schmerzempfinden sind weitere physische Folgen einer Hirntumorthherapie.

Neurokognitive Störungen bei Hirntumorüberlebenden können sich von leichten Lernbehinderungen bis hin zu schweren Beeinträchtigungen der geistigen Funktion erstrecken [26].

Dabei steht das Ausmaß der Einschränkung kognitiver Fähigkeiten in einem direkten Zusammenhang mit daraus resultierenden psychischen Störungen und Verhaltensauffälligkeiten als Spätfolgen der Hirntumorthherapie [29].

Insgesamt ist die Wahrscheinlichkeit von adoleszenten Überlebenden einer malignen Erkrankung in der Kindheit im Vergleich zu gesunden Geschwistern um das 1.4- bis 1.7-fache erhöht, abnorme Verhaltensweisen und soziale Schwierigkeiten vor allem in Form von Depressionen/ Angstzuständen, Aufmerksamkeitsstörungen und sozialer Inkompetenz zu entwickeln. Die primäre Krebsbehandlung mit einer kraniellen Bestrahlung ist dabei ein spezifischer Risikofaktor, weshalb insbesondere Hirntumorüberlebende zu der Patientengruppe mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entwicklung von psychologischen Spätfolgen gehören [30]. Das Risiko für eine posttraumatische Belastungsstörung steigt bei

erwachsenen Überlebenden auf das 4-fache im Vergleich zu gesunden Geschwisterkindern [31].

Dass sich eine überlebte Hirntumorerkrankung auf ganz unterschiedliche Aspekte des täglichen Lebens auswirken kann, belegen verschiedene Studien zur psychosozialen Integration und Lebensqualität von Hirntumorüberlebenden. So leiden Kinder nach Abschluss einer Krebstherapie häufig unter sozialer Isolation, weil sie von gesunden Gleichaltrigen abgelehnt werden [32]. Sie haben im Vergleich zu gesunden Kindern ihres Umfeldes deutlich weniger Freunde und leben als junge Erwachsene seltener in Partnerschaften [33]. Den langfristigen Einfluss einer Hirntumorerkrankung im Kindesalter auf das weitere Leben zeigen auch die von der Dosis einer kraniellen Bestrahlung abhängigen niedrigeren Beschäftigungs- und Eheschließungsraten von Überlebenden [34].

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass insbesondere das sich in der Entwicklung befindliche kindliche Gehirn sehr junger Kinder im Alter von bis zu drei Jahren zum Zeitpunkt der Hirntumorerkrankung sehr empfindlich auf eine kraniale Bestrahlung reagiert [35, 36]. Die Schwere der verschiedenen radiogen induzierten Spätfolgen nach einer abgeschlossenen Hirntumorthherapie steht dabei im umgekehrten Verhältnis zum Patientenalter, in welchem die Bestrahlung erfolgte [37]. Deshalb ist man heute bei der Behandlung eines Hirntumors von sehr jungen Kinder bestrebt, eine kraniale Bestrahlung durch eine postoperative adjuvante Chemotherapie zu verzögern oder ganz zu vermeiden [18, 38-40].

1.4. Zweitmalignome als schwerwiegende Spätfolge einer geheilten Hirntumorerkrankung

Neben den erwähnten endokrinologischen, neurologischen, kognitiven und psychologischen Funktionsstörungen gehören Zweitmalignome zu den schwersten Spätfolgen einer ausgeheilten Hirntumorerkrankung. Nach einem Primärtumorrezidiv sind Zweitneoplasien die zweithäufigste Todesursache bei Langzeitüberlebenden eines Hirntumors im Kindesalter [41].

Das Risiko, an einer zweiten Neoplasie zu erkranken, und die Art der Zweiterkrankung sind abhängig von verschiedenen Faktoren wie Art der Ersterkrankung, individuelle genetische Prädisposition, durchgeführte Therapie, Patientenalter und Zeitintervall, welches seit der primären Erkrankung und ihrer Therapie verstrichen ist. Dementsprechend findet sich bei Patienten mit Zweitmalignomen eine große Heterogenität der Erkrankungen. [5].

Mit der innerhalb der letzten Jahrzehnte deutlich verbesserten Langzeitprognose nach einer Krebserkrankung im Kindesalter wächst die Bedeutung einer Zweitmalignomentwicklung weiter an.

1.4.1. Häufigkeit und Art einer Zweitmalignomentwicklung nach Krebs in der Kindheit

In der CCSS aus den USA und Kanada mit 13.581 5-Jahres-Überlebenden einer beliebigen Krebserkrankung in der Kindheit lag die kumulative Inzidenz für Zweitneoplasien 20 Jahre nach Erstdiagnose bei 3.2%. Die häufigsten Zweitneoplasien waren hier Mammakarzinome, Schilddrüsenkarzinome und Tumoren des ZNS mit einem medianen Zeitintervall zwischen Erst- und Zweitdiagnose von 11.7 Jahren [42].

In einer Studie der Late Effects Study Group unter 1380 Überlebenden eines Hodgkin-Lymphoms in der Kindheit entwickelten 143 Patienten ein Zweitmalignom. Dabei traten hämatologische Zweitneoplasien im Vergleich zu soliden Zweitneoplasien innerhalb eines deutlich kürzeren Zeitintervalls seit der Primärerkrankung auf. Kumulative Inzidenzkurven von hämatologischen Zweitneoplasien erreichten 14 Jahre nach der Primärerkrankung ein Plateau, während die kumulative Inzidenz solider Zweittumoren nach Ausschluss sekundärer Basalzellkarzinome 30 Jahre nach Erstdiagnose auf 23.5% anstieg, ohne ein Plateau zu bilden [43]. Ergänzend ist hinzuzufügen, dass alle Zweitmalignompatienten dieser Studie als Bestandteil der Primärtherapie des Hodgkin-Lymphoms eine Mantelfeld-Bestrahlung mit einer Gesamtdosis > 26 Gray (Gy) erhielten.

Die Auswertung eines einzelnen Tertiärzentrums, des St. Jude Children's Research Hospital in Memphis/ Tennessee, berechnete die kumulative Inzidenz für ein Zweitmalignom nach primärer Hirntumorerkrankung mit 4% nach 15 Jahren [44].

In einer Auswertung der Surveillance, Epidemiology and Ende Results Programm- (SEER-) Datenbank für die gesamten USA lag die kumulative Zweitmalignominzidenz nach primärem Hirntumor nach 20 Jahren bei 2.6% [45].

Die häufigsten Zweitneoplasien nach einem Hirntumor waren in verschiedenen Arbeiten andere ZNS-Tumoren und sekundäre myelodysplastische Syndrome (MDS) sowie Leukämien [44-47].

1.4.2. Genetische Ursachen einer Zweitmalignomentwicklung

Es gibt eine große Anzahl familiärer Tumorprädispositionssyndrome, die das Auftreten einer Neoplasie oder multipler Neoplasien begünstigen [48]. Auch das Risiko einer Entwicklung von Zweitmalignomen ist bei Patienten mit bekannter genetischer Tumorprädisposition

deutlich erhöht [49]. Bei Kindern mit primärem Hirntumor ist insbesondere das Gorlin-Goltz-Syndrom, welches sich klinisch meist in Form eines primären Medulloblastoms gefolgt von multiplen Basalzellkarzinomen manifestiert, relevant [50]. Das Li-Fraumeni-Syndrom sowie das Turcot-Syndrom sind weitere Beispiele für familiäre Tumorsyndrome, welche sich durch das Auftreten primärer Neoplasien, insbesondere primärer Hirntumoren, in Assoziation mit Zweitmalignomen unterschiedlicher Entität äußern [48].

1.4.3. Therapieassoziierte Ursachen einer Zweitmalignomentwicklung

Eine Radiotherapie gilt in zahlreichen Studien als der wichtigste therapieassoziierte Risikofaktor für eine Zweitmalignomentwicklung [51, 52]. Deutlich wird dies in den kumulativen Inzidenzen einer Zweitmalignomerkrankung nach primären Hirntumoren von 7.1% bzw. 1.0% bei Bestrahlten im Vergleich zu Nicht-Bestrahlten innerhalb eines Zeitraums von 25 Jahren. In dieser Arbeit der CCSS erhielten die bestrahlten Patienten eine Radiatio mit einer Gesamtdosis von ≥ 50 Gy als Bestandteil der Primärtherapie [19].

Bis zu zwei Drittel der Zweitneoplasien liegen in einem ehemals bestrahlten Bereich. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Bestrahlungsdosis und dem Risiko, eine zweite Krebserkrankung zu entwickeln [19, 53-56]. Aber auch eine Radiatio im Niedrigdosisbereich hat für den bestrahlten Patienten ein deutlich erhöhtes Zweitmalignomrisiko zur Folge [57]. So haben Kinder, die zwischen 1948-1960 in Israel aufgrund einer Tinea capitis mit einer Schädelbestrahlung im Niedrigdosisbereich therapiert wurden, ein bis heute erhöhtes Risiko an einem bestrahlungsinduzierten sekundären benignen oder malignen Meningiom zu erkranken [58].

Besondere Bedeutung hat auch eine durch die erhöhte Radiosensitivität der Schilddrüse bedingte, steigende Anzahl von sekundären Schilddrüsenkarzinomen nach niedrig-dosierter Bestrahlung einer Primärtumorerkrankung mit einem größten Risiko nach einer Radiatio zwischen 20-29 Gy [59]. Bei einer Radiatio-Exposition von > 30 Gy sinkt das relative Risiko für ein sekundäres Schilddrüsenkarzinom wieder. Dies geschieht aufgrund des Effekts einer Zellzerstörung ab diesem Dosisbereich [60].

Neben einer Strahlentherapie macht eine Zytostatikatherapie bei der Entstehung von sekundären Neoplasien den Hauptanteil der exogenen Risikofaktoren aus. Das leukämieinduzierende Potential von alkylierenden Substanzen ist schon seit mehreren Jahren bekannt, und das Risiko einer sekundären Leukämie nach Alkylantiengabe steigt in Abhängigkeit von der kumulativen Zytostatikadosis. Diese sekundären Leukämiefälle präsentieren sich meist zunächst als MDS und entwickeln sich weiter zu akuten myeloischen

Leukämien (AML) [61]. Auch die Gabe von Zytostatika aus der Wirkstoffklasse der Topoisomerasehemmer gilt als Risikofaktor für eine Zweitmalignomentwicklung [5, 42].

1.4.4. Behandlungszeitraum als Risikofaktor einer Zweitmalignomentstehung

In einer Auswertung des nationalen Krebsinstituts der USA mit 2.056 5-Jahres-Überlebenden einer Hirntumorerkrankung in der Kindheit war der Behandlungszeitraum des Ersttumors der wichtigste Risikofaktor einer Zweitmalignomentwicklung. Kinder, deren Therapie der primären Hirntumorerkrankung nach 1985 erfolgte, hatten im Vergleich zu Kindern, deren Krebstherapie vor 1979 erfolgte, ein 6.7-fach erhöhtes Risiko, an einem Zweitmalignom zu erkranken [62]. Eine Studie aus Skandinavien bestätigte diesen Trend mit einem um das 6.9-fach erhöhte Zweitmalignomrisiko nach einer beliebigen Krebserkrankung in der Kindheit im Diagnosezeitraum von 1975-1987 im Vergleich zu einer Krebsdiagnose zwischen 1943-1959 [63]. Ursächlich für diese Entwicklung ist vermutlich eine steigende Therapieintensivierung bei Krebserkrankungen im Kindesalter sowie eine durch die verbesserten Therapiemöglichkeiten steigende Zahl an Langzeitüberlebenden [62].

1.4.5. Erkrankungsalter als Risikofaktor einer Zweitmalignomentstehung

In mehreren Studien wird das Patientenalter zum Zeitpunkt der primären Malignomerkrankung und damit das Alter der Kinder bei der primären Krebstherapie als Risikofaktor für eine Zweitmalignomentwicklung ermittelt. Sowohl bei einem Zweitmalignom nach beliebiger primärer Krebserkrankung als auch nach primärem kindlichen Hirntumor ist ein niedriges Primärerkrankungsalter ein unabhängiger Risikofaktor [42, 45]. In der Arbeit des St. Jude's Research Hospitals war das Erkrankungsalter kein signifikanter Risikofaktor, wenn Patienten mit genetischen Tumorprädispositionssyndromen aus den statistischen Berechnungen ausgeschlossen wurden [44].

1.5. Die Würzburger HIT-Studienzentrale

Vor ihrem Umzug an das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf im März 2009 befand sich die Hirntumor- (HIT-) Studienzentrale der GPOH für die Behandlung von Hirntumoren im Kindesalter an der Universitätskinderklinik Würzburg.

Mit dem Ziel der Verbesserung der Behandlungsmodalitäten und damit der Überlebensraten werden innerhalb der HIT-Studienzentrale seit 1987 multizentrische Therapiestudien für Kinder und Jugendliche mit Hirntumoren durchgeführt. Neben der Optimierung der Behandlungskonzepte sind eine standardisierte Beurteilung der wichtigsten diagnostischen

Untersuchungen in etablierten Referenzzentren sowie die Beratung der teilnehmenden Kliniken wichtige Aufgaben der Studienzentrale.

Mit steigender Langzeitprognose nach einer Hirntumorerkrankung hat in den letzten Jahren die Verringerung erkrankungs- und therapiebedingter Spätfolgen zur Steigerung der Lebensqualität von Hirntumorüberlebenden innerhalb der HIT-Studienzentrale an Bedeutung gewonnen.

In enger Zusammenarbeit mit kinderonkologischen Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz gelingt es heute, einen Großteil der an einem Hirntumor erkrankten Kinder innerhalb der HIT-Therapiestudien zu erfassen und zu behandeln. Derzeit sind es über 90% aller an einem Hirntumor erkrankten Kinder, die im Rahmen dieser Studienprotokolle therapiert werden [64].

Nach der abgeschlossenen Therapie des Hirntumors bleibt die regelmäßige Statusabfrage der Hirntumorüberlebenden zur Erfassung therapieassoziiierter Spätfolgen, Tumorrezidive oder Zweitmalignome ein wichtiger Bestandteil der Arbeit der HIT-Studienzentrale.

1.6. Fragestellungen

Ziel dieser Arbeit war die Beantwortung folgender Fragestellungen:

1. Was sind wichtige Patientencharakteristika bei Erst- und Zweittumordiagnose? Insbesondere im Hinblick auf Zweitmalignomhäufigkeiten in Abhängigkeit der jeweiligen HIT-Studie, Geschlecht, Alter, genetische Tumorprädisposition, Therapie, Histologie und Lokalisation des Erst- und Zweittumors?
2. Welche Bedeutung ist dem vorliegenden Langzeit-Follow-up der HIT-Studienpatienten beizumessen?
3. Wie sind die zeitlichen Verläufe einer Zweitmalignomentwicklung?
4. Welche Bedeutung und Häufigkeit hat bei vorbestrahlten Patienten die Entwicklung eines Zweitmalignoms im Strahlenfeld?
5. Was sind die möglichen Risikofaktoren einer Zweittumorentstehung?
6. Wie hoch ist das Risiko einer Zweitmalignomentwicklung nach einer primären Hirntumorerkrankung im Kindesalter?
7. Wie ist die Prognose nach einer Zweitmalignomerkrankung?

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientengut

Für diese Arbeit wurden Patienten untersucht, die im Rahmen der Hirntumorstudien Säugling und Kleinkinder (SKK) 87, SKK 92, HIT 88, HIT 91, in der Interimsstudie HIT 99 zwischen HIT 91 und HIT 2000 sowie in der Hirntumorstudie HIT 2000 der HIT- Studienzentrale behandelt wurden und bis zum 01.01.2008 an einem Zweitmalignom erkrankten. Diese verschiedenen Hirntumorstudien, die vor dem Umzug der HIT-Studienzentrale an das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in Würzburg durchgeführt wurden, werden im Detail unten weiter erläutert.

Als Zweitmalignom wird in dieser Arbeit ein Malignom definiert, welches zeitlich nach einer primären Hirntumorerkrankung diagnostiziert wurde und sich histologisch von der Primärtumorhistologie unterscheidet. Histologisch muss sicher ausgeschlossen sein, dass es sich bei dem Zweittumor um ein Rezidiv oder eine Metastase des Primärtumors handelt.

Im Rahmen der verschiedenen multizentrischen Therapiestudien wurde seit 1987 nach Gründung der Arbeitsgruppe für Hirntumoren im Kindesalter durch die GPOH in Würzburg versucht, durch einheitliche Therapiekonzepte eine Verbesserung der Therapiemodalitäten und der Überlebensraten nach einer Hirntumorerkrankung zu erzielen. Teilnehmende Kliniken der einzelnen Studien befinden sich in Deutschland, Österreich und der Schweiz.

Nach Meldung einer Hirntumorerkrankung durch die behandelnde Klinik an die HIT-Studienzentrale wurden die Patienten bei Erfüllung der jeweiligen Einschlusskriterien in die entsprechende HIT-Studie aufgenommen und protokollgerecht therapiert.

Nach Abschluss der primären Therapiephase und im Verlauf der Nachsorge erfolgte die regelmäßige Statusabfrage der Hirntumorüberlebenden an den behandelnden Kliniken durch die HIT-Studienleitung. Die entsprechende Verlaufsdokumentation wurde innerhalb der einzelnen Datenbanken der Studienzentrale durchgeführt. Daneben erfolgte eine Nachbeobachtung der kindlichen Krebspatienten durch das DKKR in Mainz, das seit 1980 mit einer Vollständigkeit von >95% alle Kinder erfasst, die vor Vollendung des 15. Lebensjahres an einer malignen Erkrankung erkrankten.

In regelmäßigen Abständen wurden die erhobenen Daten zwischen der HIT-Studienzentrale und dem DKKR abgeglichen.

2.2. Primärtumorthherapie

2.2.1. SKK 87 und SKK 92

1987 wurde von der GPOH die multiinstitutionelle Studie SKK 87 gegründet, welche das Ziel hatte, in der Hirntumorthherapie von Säuglingen und Kleinkindern durch eine intensiviert Chemotherapie nach der Operation eine Radiotherapie bis zu einem Patientenalter von über 3 Jahren zu verzögern oder ganz zu umgehen, um mögliche Strahlenschäden auf das sich in der Entwicklung befindliche, kindliche Gehirn zu vermeiden. Das Studienprotokoll wurde in der Pilotstudie SKK 87 von März 1987 bis Oktober 1992 getestet und in der Folgestudie SKK 92 bis Dezember 1997 fortgeführt [18, 40, 65-68].

SKK 87 beinhaltete 72 Studienpatienten, während die SKK 92-Studie 99 Teilnehmer hatte.

Die genauen Therapieprotokolle der SKK-Studien sind in Fig. 2.1 und Fig. 2.2 dargestellt:

Fig. 2.1: SKK 87-Therapieprotokoll

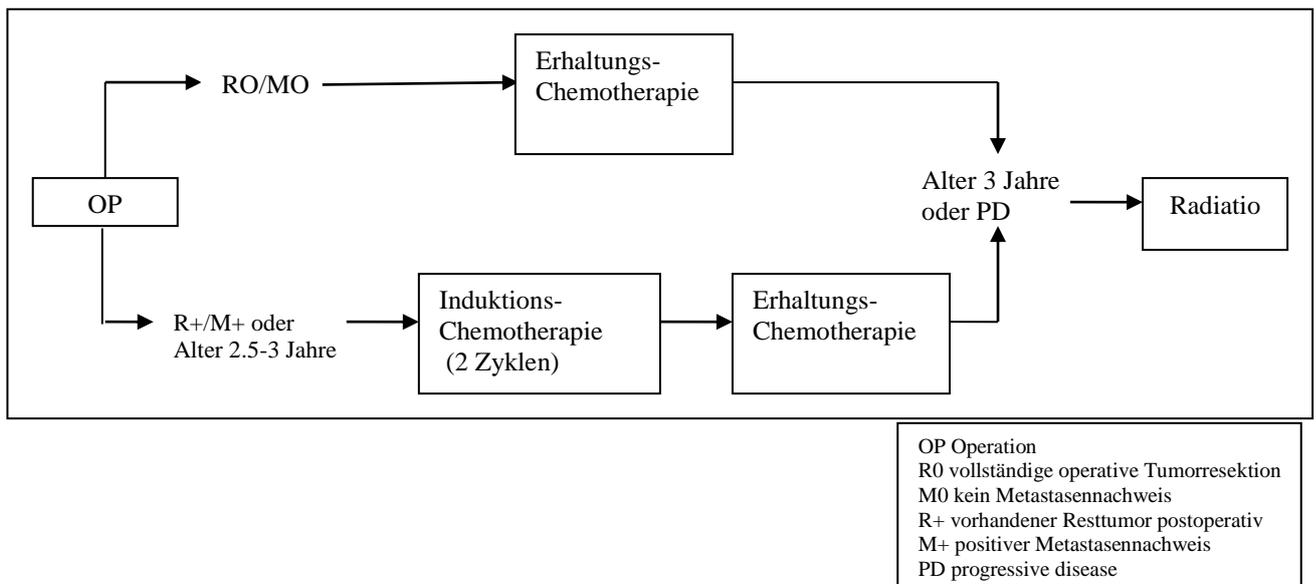
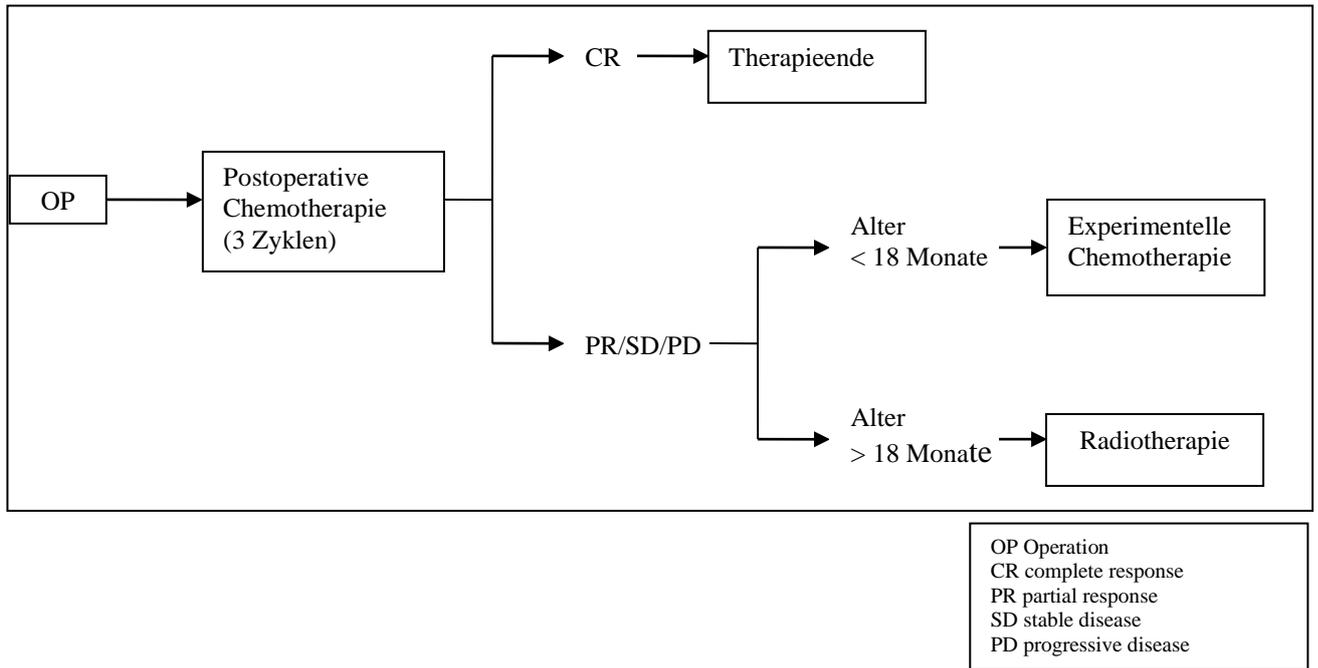


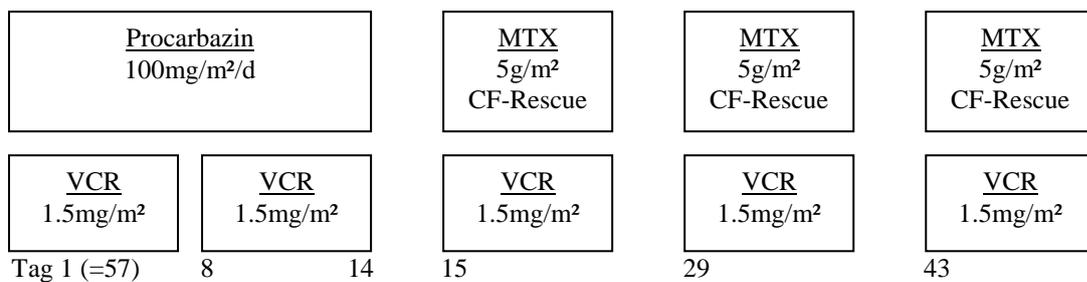
Fig. 2.2: SKK 92-Therapieprotokoll



Die Chemotherapieprotokolle von SKK 87 und SKK 92 sind in Fig. 2.3 dargestellt:

Fig. 2.3: Chemotherapieprotokolle von SKK 87 und SKK 92

SKK 87: Erhaltungskemotherapie bis Radiatio



SKK 87: Induktionschemotherapie vor Erhaltungskemotherapie

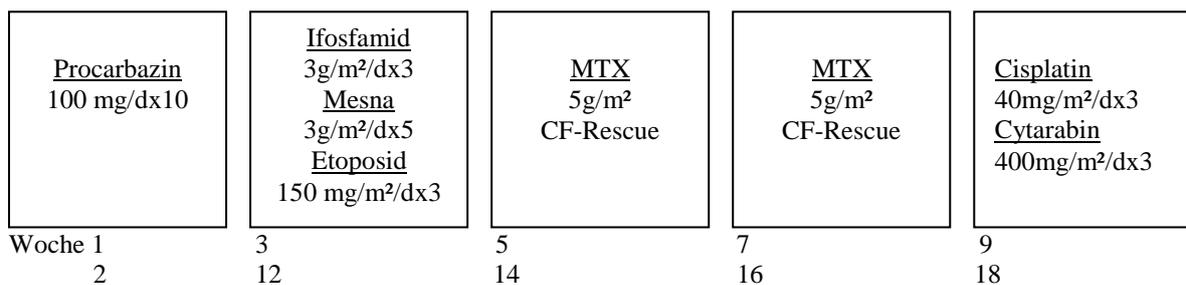


Fig. 2.3: Chemotherapieprotokolle von SKK 87 und SKK 92, Fortsetzung

SKK 92: Postoperative Chemotherapie

<u>MTX</u> Intraventrikulär 2mg/d1-4 <u>Cyclophosphamid</u> i.v. 800mg/m ² /d1-3 <u>VCR</u> i.v. 1.5mg/m ² /d1	<u>MTX</u> Intraventrikulär 2mg/d1-2 <u>MTX</u> i.v./24h 5g/m ² /d1 <u>VCR</u> i.v. 1.5 mg/m ² /d1	<u>MTX</u> Intraventrikulär 2mg/d1-2 <u>MTX</u> i.v./24h 5g/m ² /d1 <u>VCR</u> i.v. 1.5 mg/m ² /d1	<u>MTX</u> Intraventrikulär 2mg/d1-4 <u>Carboplatin</u> i.v. 200mg/m ² /d1-3 <u>Etoposid</u> i.v. 150 mg/m ² d1-3
Woche 1	3	5	7
10	12	14	16
19	21	23	25

VCR Vincristin
 MTX Methotrexat
 CF-Rescue Citrovorum-Faktor-Rescue

2.2.2. HIT 88

HIT 88 war eine Phase 2 und einarmige Pilotstudie, um die Effektivität und Toxizität einer intensivierten Kombinationschemotherapie vor Bestrahlung von Hirntumorpatienten zwischen 3 und 29.9 Jahren im Zeitraum von August 1987 bis August 1991 zu untersuchen [69-71].

Die HIT 88-Studie beinhaltete 160 Studienteilnehmer.

Die Patienten von HIT 88 erhielten postoperativ ein bis zwei Zyklen einer Chemotherapie, welcher eine kraniospinale Bestrahlung folgte. Das genaue Therapieschema ist in Fig. 2.4 abgebildet:

Fig. 2.4: HIT 88 Postoperative Chemotherapie (vor kraniospinaler Radiatio)

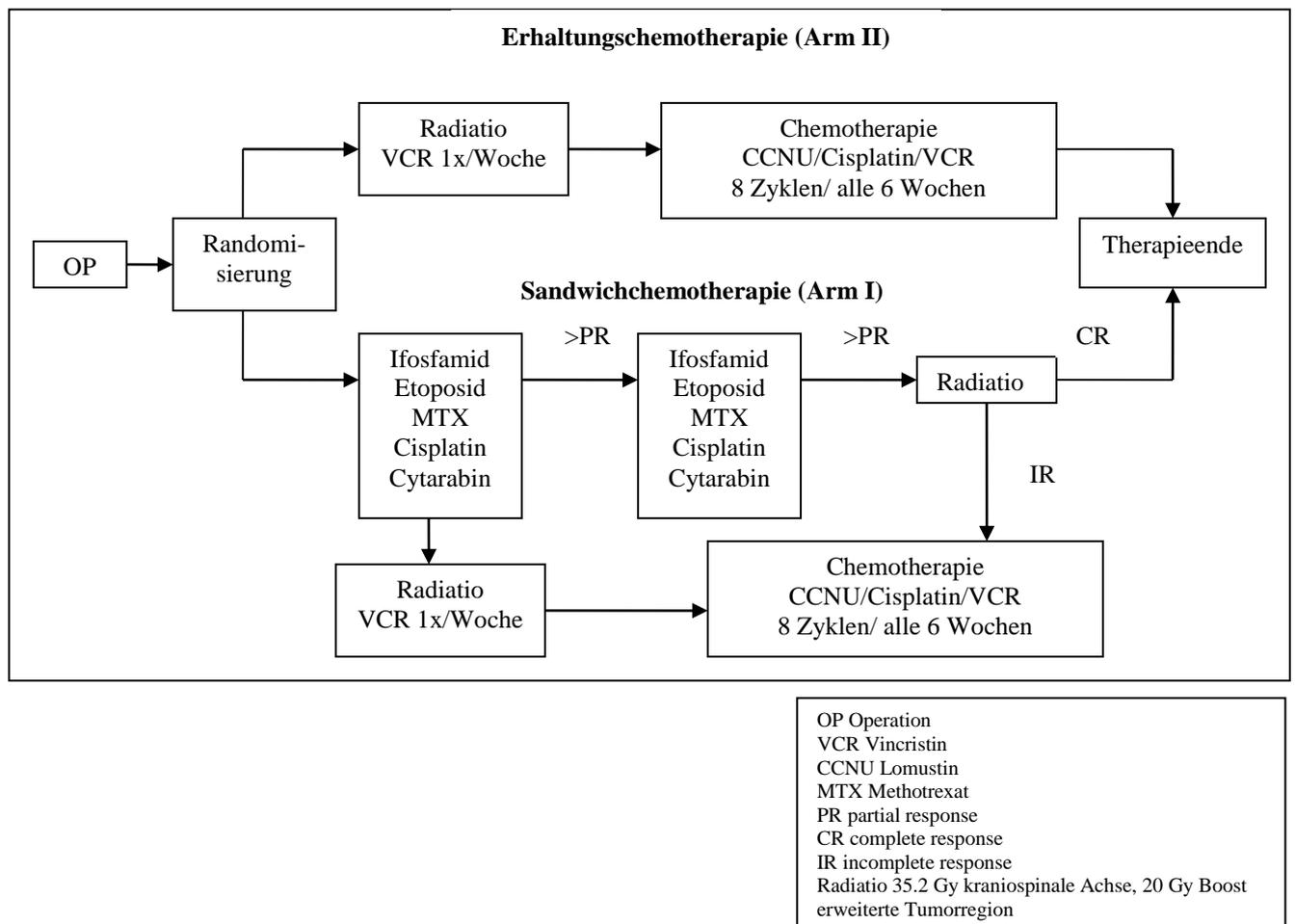
<u>Procarbazin</u> 100 mg/dx10 oral	<u>Ifosfamid</u> 3 g/m ² /24 h kontinuierl. Inf. d 1-3 <u>Mesna</u> 3g/m ² /dx5 <u>Etoposid</u> 150 mg/m ² 1 h Infusion d 4,5,6	<u>MTX</u> 5g/m ² 24 h Infusion <u>CF-Rescue</u> 15 mg/m ² x6	<u>MTX</u> 5g/m ² 24 h Infusion <u>CF-Rescue</u> 15 mg/m ² x6	<u>Cisplatin</u> 40mg/m ² 1 h Infusion d 1,2,3 <u>Cytarabin</u> 400mg/m ² ½ h Infusion d 1,2,3
Woche 1,2	3	5	6	7
--	10	12	13	14

MTX Methotrexat
 CF-Rescue Citrovorum-Faktor-Rescue

2.2.3. HIT 91

Die randomisierte prospektive multizentrische Studie HIT 91 verglich den Therapieerfolg einer postoperativen neoadjuvanten Chemotherapie vor kraniospinaler Radiatio mit einer postoperativen Radiatio gefolgt von einer Erhaltungskemotherapie. Von 1991-1997 wurden Kinder von drei bis 18 Jahren, die an einem Hirntumor erkrankten, im Rahmen dieses Protokolls behandelt [70-72]. Es nahmen 417 an einem Hirntumor erkrankte Kinder an dieser Studie teil.

Fig. 2.5: HIT 91-Therapieprotokoll



2.2.4. Interimsstudie HIT 99

Die Interimsstudie HIT 99 zwischen HIT 91 und HIT 2000 beinhaltet den Zeitraum von 1997-2001 nach Abschluss von HIT 91 und vor Beginn von HIT 2000. Die Therapie der Patienten, die in diesem Zeitraum an einem Hirntumor erkrankten, erfolgte nach den verschiedenen bis dahin bekannten HIT-Studienprotokollen und war sehr uneinheitlich. Es wurden 138 Hirntumorpatienten in dieser Interimsphase therapiert.

2.2.5. HIT 2000

Die multizentrische Therapieoptimierungsstudie HIT 2000 mit einem Laufzeitbeginn am 01.01.2001 teilt die Hirntumorerkrankten unter Berücksichtigung von Alter, Primärhistologie und Metastasierungsstadium in acht verschiedene Therapiegruppen ein (siehe Tabelle 2.1).

Tab. 2.1: HIT 2000- Therapiearme

Histologie	Stadium	Alter	Therapie (inkl. Amendments)
Medulloblastom (MB)	M0	<4	Desmoplastisches MB: 5x SKK Klassisches MB: 3x SKK + lokale RT
	M0	4-21	HFRT/ red. RT, Erhaltungs-CT, Randomisierung (PNET4) bis 31.12.2006 Seit 01.01.2007 Interimsempfehlung: Konventioneller Arm
	M1-M4	<4	3x intensivierte Induktionstherapie danach HDCT (+/- RT)
	M1-M4	4-21	M1: Seit 01.01.2008 Interimsempfehlung: Analog HIT 91E M2/3: 2x SKK, HFRT, CT, optional HDCT
supratentorieller PNET (stPNET)	M0	<4	Carboplatin/Etoposid, HDCT, RT (auch für M0)
	M1-M4		
	M0	4-21	SKK, HFRT, CT (HDCT) (auch für M0)
	M1-M4		
Ependymom (EP)	M0*	<4	R+: 2x EII/EIV vor HFRT, 3x EII/EIV nach RT R0 BIS4: SKK, RT, SL, (RT unverändert ab 18 Monaten)
	M0*		

*M1-M4: Behandlung nach individueller Rücksprache

<p>MB Medulloblastom stPNET supratentorieller PNET EP Ependymom M0 Keine Metastasen M1-4 Metastasen Grad 1-4 (siehe Anhang) SKK Cyclophosphamid/Vincristin (EII), 2x Hochdosis Methotrexat/Vincristin (EIII), Carboplatin/ Etoposid (EIV) RT Radiotherapie HFRT Hyperfraktionierte Radiotherapie CT Chemotherapie HDCT Hochdosis-Chemotherapie HIT 91E HIT 91- Erhaltungstherapie (8x CCNU, Cisplatin, VCR) R0 vollständige operative Tumorsektion R+ vorhandener Resttumor postoperativ SL Second Look-OP EPIII° Ependymom WHO-Grad III</p>
--

2.3. Datenerfassung, Datenverarbeitung und Statistik

Aufgrund der regelmäßigen Statusabfragen der HIT-Studienpatienten durch die HIT-Studienzentrale nach Abschluss der jeweiligen Studie werden Zweitmalignompatienten nach primärem Hirntumor bekannt.

Daneben werden an einem Zweitmalignom erkrankte Kinder von der behandelnden Klinik dem DKKR in Mainz gemeldet. Dieses kooperiert mit der GPOH und den eingeschlossenen betreuenden Kliniken.

Jede dem DKKR neu gemeldete Zweitneoplasie wird von dem Studienleiter der jeweiligen die primäre Krebserkrankung des Patienten einschließenden pädiatrisch-onkologischen Therapieoptimierungsstudie der GPOH bewertet. Die Histologie und Lokalisation des Primär- und Zweittumors werden überprüft und, sofern der Studienzentrale noch nicht vorliegend, Referenzbefundungen an den zentralen Referenzzentren der GPOH, im Fall von primären Hirntumoren insbesondere an den Referenzzentren für Neuropathologie und für Neuroradiologie, veranlasst. Durch dieses Vorgehen soll sichergestellt werden, dass es sich bei dem Zweitmalignom nicht um ein Rezidiv des Primärtumors, sondern um eine sichere Zweitneoplasie handelt.

Handelte es sich nach Einholung der Referenzbefunde bei der Zweiterkrankung eindeutig um ein Zweitmalignom nach primärer Hirntumorerkrankung, erfolgte die Aufnahme der Patientendaten in eine für diese Arbeit entworfene Excel-Datentabelle. Diese beinhaltete detaillierte Informationen über genetische Syndrome, primäre Therapiemodalitäten wie Operation und deren Resektionsgrad, Dauer und Art einer durchgeführten Chemo- und Bestrahlungstherapie, Auftreten eines Rezidivs und dessen Therapie, sowie Diagnostik und Therapie des Zweitmalignoms. Für die Datensammlung wurden die HIT-Studienakten eingesehen und bei unvollständig vorliegenden Daten die jeweilige behandelnde Klinik angeschrieben, um fehlende Arztbriefe, Befunde, Therapieprotokolle oder Ähnliches anzufordern. Desweiteren wurde ein Stuserhebungsbogen erstellt, welcher im Anhang dargestellt ist (siehe Kapitel 6.5.). Dieser Stuserhebungsbogen wurde den behandelnden Kliniken zugesandt, um Informationen über den aktuellen Patientenstatus nach Diagnose des Zweitmalignoms zu erhalten. In diesem Bogen wurde der Zeitpunkt der letzten klinischen sowie bildgebenden Untersuchung des Patienten, der Remissionsstatus, das Auftreten eines Tumorrezidivs, die Therapie des Primär- und des Sekundärtumors sowie bei Verstorbenen die Todesursache abgefragt.

Die weitere Verarbeitung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe der Software SPSS.18.

Die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten nach einer Zweitmalignomerkrankung sowie von kumulativen Zweitmalignominzidenzen erfolgte nach dem Verfahren von Kaplan-Meier [73]. Als Variante des Kaplan-Meier-Verfahrens wurde zur Ermittlung kumulativer Inzidenzen einer Zweittumorentwicklung der Aalen-Johansen-Schätzer angewandt [74]. Dieses Verfahren berücksichtigt Todesfälle als konkurrierendes Risiko. Damit beschreiben die kumulativen Zweitmalignominzidenzzahlen nach Aalen-Johansen das Zweitmalignomrisiko der die Primärerkrankung Überlebenden.

Zur Ermittlung möglicher Risikofaktoren für eine Zweitneoplasieentwicklung wurde eine Risikofaktorenanalyse mit dem Cox-Regressionsverfahren durchgeführt [75].

Die statistische Betreuung der Arbeit erfolgte durch Frau Dr. Zwiener und ihre Mitarbeiter am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik in Mainz.

3. Ergebnisse

3.1. HIT-Studienzugehörigkeit der Zweitmalignompatienten

Die Gruppe der bis zum 01.01.2008 bekannten Zweitmalignompatienten der verschiedenen HIT-Studien setzt sich wie folgt zusammen:

3.1.1. SKK 87 und SKK 92

Aus SKK 87 waren bis zum Stichtag zwei und aus SKK 92 fünf Patienten bekannt, die ein Zweitmalignom entwickelten.

Die beiden Zweitmalignompatienten aus SKK 87 wurden primär im High Risk-Therapiearm von SKK 87 mit zwei Zyklen einer postoperativen Induktionschemotherapie gefolgt von einer Erhaltungskemotherapie therapiert. Dabei erfolgte in einem Fall bei fehlender Tumorresponse auf die postoperative intensive systemische Induktionschemotherapie nach dem ersten Therapiezyklus die kraniospinale Radiatio, während im zweiten Fall nach zwei Zyklen postoperativer Induktionschemotherapie sechs Zyklen einer Erhaltungskemotherapie aus Procarbazin, Vincristin (VCR) und Methotrexat (MTX) verabreicht wurden.

Die fünf Zweitmalignompatienten aus SKK 92 erhielten postoperativ in allen fünf Fällen drei Zyklen einer intensiven systemischen Chemotherapie nach SKK 92. In zwei Fällen wurde bei vorhandenem Resttumor nach Abschluss dieser Chemotherapie und einem Patientenalter von >3 Jahren anschließend kraniospinal bestrahlt, während bei einem jüngeren Patienten nach Chemotherapieabschluss und fehlender kompletter Tumorremission eine experimentelle Erhaltungskemotherapie aus VCR, Cisplatin und Lomustin (CCNU) in drei Zyklen durchgeführt wurde.

3.1.2. HIT 88

Bis zum Stichtag waren uns elf Patienten bekannt, die nach HIT 88 behandelt wurden und an einem Zweitmalignom erkrankten. In der Behandlung von sieben dieser Patienten folgten der postoperativen Chemotherapie in zwei Zyklen und kraniospinaler Bestrahlung eine Erhaltungskemotherapie aus Procarbazin und CCNU in drei bis acht Zyklen.

Einer dieser elf Patienten, der in Anlehnung an das HIT 88-Protokoll postoperativ mit zwei Zyklen Chemotherapie und anschließender kraniospinaler Radiatio therapiert wurde, war aus formalen Gründen kein Studienteilnehmer der HIT 88-Studie. Dieser Patient wurde deshalb von statistischen Berechnungen wie kumulativen Inzidenzfunktionen und Cox-

Regressionsverfahren ausgenommen, wenn Studienteilnehmer ohne Zweitneoplasie die Vergleichsgruppe bildeten.

3.1.3. HIT 91

Aus der HIT 91-Studie erkrankten bis zum Stichtag 16 Patienten an einem Zweittumor, davon wurden neun Patienten in den Arm I aus neoadjuvanter Chemotherapie gefolgt von Radiatio und sieben Patienten in den Arm II aus postoperativer Radiatio und acht Zyklen Erhaltungskemotherapie randomisiert.

Desweiteren sind uns acht Zweitmalignompatienten bekannt, welche zu der Gruppe der HIT 91-Beobachtungspatienten gehören. Diese Gruppe umfasst Patienten, welche abweichend des Studientherapieprotokolls behandelt wurden, das Therapieprotokoll in modifizierter Form erhielten oder die Einschlusskriterien für HIT 91 nicht erfüllten.

Fünf dieser Patienten erhielten eine nicht-protokollgerechte Therapie, ein Patient hatte mit der Erstdiagnose eines anaplastischen Meningeoms eine von den Einschlusskriterien für HIT 91 abweichende Primärtumorhistologie. Zwei Beobachtungspatienten, welche protokollgerecht nach HIT 91 Arm I therapiert wurden, waren aus formalen Gründen keine HIT 91-Studienteilnehmer.

Die HIT 91-Beobachtungspatienten sind eine sehr heterogene Gruppe mit großteils fehlendem Langzeit-Follow-up, deshalb wurden diese Patienten aus Berechnungen, welche Nicht-Zweitmalignompatienten als Vergleichsgruppe heranziehen, ausgeschlossen.

3.1.4. Interimsstudie HIT 99

Von den Patienten, die in dem Zeitraum zwischen HIT 91 und HIT 2000 an einem Hirntumor erkrankten und nach verschiedenen HIT-Studienprotokollen behandelt wurden, entwickelten bis zum Stichtag fünf Patienten ein Zweitmalignom. Die primären Hirntumorthérapien dieser Patienten waren sehr unterschiedlich.

Zwei Patienten wurden postoperativ kraniospinal bestrahlt und erhielten acht Zyklen einer Erhaltungskemotherapie aus Cisplatin, CCNU und VCR.

Zwei Patienten wurden postoperativ mit fünf Zyklen einer Chemotherapie in Anlehnung an das SKK 92-Protokoll therapiert, darauf folgte bei einem dieser Patienten eine Bestrahlung der erweiterten Tumorregion und vier Zyklen einer Erhaltungskemotherapie aus Cisplatin, CCNU und VCR.

Ein Patient erhielt postoperativ zwei Zyklen einer Chemotherapie nach SKK 92 gefolgt von einer kraniospinalen Radiatio und acht Zyklen einer Erhaltungstherapie aus Cisplatin, CCNU und VCR.

Aufgrund des teilweise nicht vorliegenden Langzeit-Follow-ups und sehr uneinheitlichen Primärtherapien von Patienten aus der Interimsphase zwischen HIT 91 und HIT 2000 wurden Zweitmalignompatienten aus diesem Zeitraum in Berechnungen, welche die Nicht-Zweitmalignompatienten als Vergleichsgruppe heranziehen, nicht miteinbezogen.

3.1.5. HIT 2000

Aus der HIT 2000-Studie waren bis zum Stichtag sieben Patienten bekannt, die nach einem Hirntumor an einer Zweitneoplasie erkrankten.

Da die Laufzeit von HIT 2000 erst kürzlich endete und ein Teil der Therapiearme noch geöffnet war, liegt bisher noch kein Langzeit-Follow-up von HIT 2000-Studienpatienten vor. Es können zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Aussagen über das Gesamtrisiko einer Zweitmalignomentwicklung dieses Patientenkollektivs getroffen werden. Deshalb werden HIT 2000-Patienten im Ergebnisteil aus kumulativen Risikoberechnungen und andere statistische Erhebungen, welche Nicht-Zweitmalignompatienten als Vergleichsgruppe heranziehen, ausgenommen.

Zusammenfassend waren aus allen bisherigen HIT-/SKK-Studien bis zum 01.01.2008 n=54 Patienten bekannt, die nach einer primären Hirntumorerkrankung ein beliebiges Zweitmalignom entwickelten.

In den folgenden statistischen Untersuchungen bilden diese 54 Zweitmalignompatienten die Untersuchungsgruppe. Bei Berechnungen, in welchen Studienteilnehmer ohne Zweitmalignom als Vergleichsgruppe herangezogen werden, werden die Patienten aus HIT 2000, der Interimsstudie HIT 99, Beobachtungspatienten aus HIT 91 und ein Beobachtungspatient aus HIT 88 nicht mit einbezogen, da für diese Patienten kein Langzeit-Follow-up und keine einheitlichen Therapieprotokolle vorliegen.

Abzüglich dieser Patienten beträgt die Anzahl der Zweitmalignompatienten, die im Rahmen der Studien SKK 87, SKK 92, HIT 88 und HIT 91 therapiert wurden, n=33 bei einer Gesamtzahl von insgesamt 748 Studienteilnehmern dieser vier Studien (SKK 87 n=72, SKK 92 n=99, HIT 88 n=160, HIT 91 n=417).

3.2. Patienteneigenschaften

3.2.1. Geschlechtsverteilung

Von den 54 uns bis zum 01.01.2008 bekannten HIT-Studienteilnehmern und Beobachtungspatienten, die an einem Zweitumor erkrankten, waren 25 Patienten weiblich und 29 Patienten männlich.

3.2.2. Genetik

Elf der 54 Zweitmalignompatienten litten an einem familiären Tumorprädispositionssyndrom. Darunter waren vier Gorlin-Goltz-Syndrome, zwei Turcot-Syndrome, zwei Li-Fraumeni-Syndrome, ein Rubinstein-Taybi-Syndrom, eine Fanconi-Anämie und ein Rhabdoid-Prädispositionssyndrom.

3.2.3. Primärtumorerkrankungsalter und Altersverteilung bei Hirntumordiagnose

Das mittlere Primärtumorerkrankungsalter aller 54 Zweitmalignompatienten betrug 6.4 Jahre (Range 0.3-17.0 Jahre). Im Median lag das Primärtumorerkrankungsalter bei 5.9 Jahren (siehe Fig. 3.1).

Fig. 3.1: Mittleres Primärtumorerkrankungsalter aller Zweitmalignompatienten (n=54)

Mittelwert	77 Monate	6.4 Jahre
Median	71 Monate	5.9 Jahre
Min	4 Monate	0.3 Jahre
Max	204 Monate	17 Jahre
Range	4-204 Monate	0.3-17 Jahre

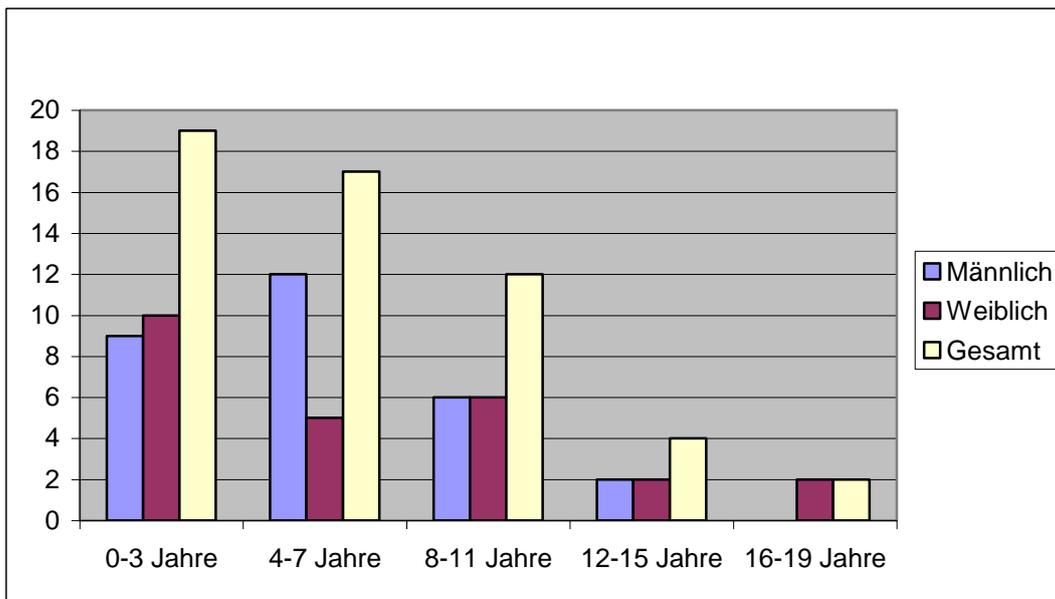
Bei den 33 HIT-Studienpatienten, die an einem Zweitmalignom erkrankten, lag das mittlere Primärtumorerkrankungsalter bei 6 Jahren (Range 0.3-17 Jahre) und das mediane Erkrankungsalter bei 5.3 Jahren (siehe Fig. 3.2).

Fig. 3.2: Mittleres Primärtumorerkrankungsalter der HIT-Studienpatienten mit Zweitmalignom (n=33)

Mittelwert	72 Monate	6 Jahre
Median	63 Monate	5.3 Jahre
Min	4 Monate	0.3 Jahre
Max	204 Monate	17 Jahre
Range	4-204 Monate	0.3-17 Jahre

19 der 54 Zweitmalignompatienten waren zum Zeitpunkt der primären Hirntumordiagnose 0-3 Jahre (0-47 Monate), 17 Patienten 4-7 Jahre (48-95 Monate) und zwölf Patienten 8-11 Jahre (96-143 Monate) alt. Sechs Patienten waren bei Erstdiagnose zwölf Jahre und älter (>144 Monate, siehe Fig. 3.3).

Fig. 3.3: Altersverteilung bei Hirntumordiagnose



3.2.4. Histologie des Hirntumors

Mit 32 Patienten hatte die Mehrzahl der Patienten mit einem Zweitmalignom als primären Hirntumor ein Medulloblastom. Daneben fanden sich neun Ependymome, fünf stPNET, zwei anaplastische Astrozytome, jeweils ein Glioblastoma multiforme, ein atypischer teratoider rhabdoider Tumor (ATRT), ein atypisches Plexuspapillom, ein Plexuskarzinom, ein Ependymblastom und ein anaplastisches Meningeom.

Diese histologische Diagnose wurde jeweils von einem örtlichen Pathologen gestellt. In 40 Fällen erfolgte zusätzlich die histologische Begutachtung durch ein referenzpathologisches Zentrum.

Der referenzhistologische Befund stimmte mehrheitlich mit dem Befund des örtlichen Pathologen überein. In drei Fällen bestätigte die Referenzhistologie den örtlichen Befund nicht. In diesen Fällen wurde für diese Arbeit die Referenzpathologie als entscheidend angesehen. Diese drei Fälle waren ein anaplastisches Ependymom, welches referenzhistologisch als ein Plexuskarzinom klassifiziert wurde, ein maligner, unklassifizierbarer Tumor, welcher referenzhistologisch ein anaplastisches Meningeom ergab

und ein Ependyom, welches sich referenzhistologisch als atypisches Plexuspapillom darstellte.

3.2.5. Lokalisation und Staging

Die Lokalisation des primären Hirntumors war in 41 Fällen infratentoriell und in 13 Fällen supratentoriell.

Zum Zeitpunkt der primären Diagnosestellung oder unmittelbar nach der Operation des Hirntumors fanden sich bei 13 von 44 untersuchten Patienten Tumorzellen im Liquor. Bei vier Patienten fanden sich solide ZNS-Metastasen und bei einem Patienten eine Meningeose. Drei Patienten zeigten sowohl eine diffuse meningeale Metastasierung als auch solide ZNS-Metastasen. Extrakranielle Metastasen fanden sich bei keinem der Patienten.

3.2.6. Primärtumorthherapie

52 der 54 Zweitmalignompatienten erhielten nach der primären Hirntumordiagnose eine operative Tumorresektion. Von den 54 Zweitmalignompatienten wurden 52 Patienten mit einer Chemotherapie als Teil der primären Hirntumorthherapie behandelt. 49 der 54 Patienten wurden als Teil der Ersttherapie bestrahlt. Dabei wurden 43 mit einer kraniospinalen Bestrahlung und sechs mit einer Bestrahlung der erweiterten Hirntumorregion therapiert.

3.2.7. Erfolg der Therapie und Rezidivrate

Nach Abschluss der primären Hirntumorthherapie befanden sich 48 der 54 Patienten in kompletter Tumorremission, vier Patienten hatten einen Resttumor ohne Progression und ein Patient eine Tumorprogression als Rezidiv. Bei einem Patienten war der abschließende Tumorstatus nach Primärtherapie nicht eruierbar.

Im Anschluss an die Hirntumorthherapie blieben 36 Patienten frei von einem Hirntumor, 13 Patienten erkrankten einmalig an einem Tumorrezidiv und bei fünf Patienten trat zweimalig ein Hirntumorrezidiv auf.

Tab. 3.1: Patienteneigenschaften Primärerkrankung (n=54)

<i>Geschlecht</i>	Männlich	29
	Weiblich	25
<i>Tumorprädispositionssyndrom</i>	Ja	11
	Nein	43
<i>Hirntumorhistologie</i>	Medulloblastom	32
	Ependymom	9
	stPNET	5
	Astrozytom	2
	Sonstige	6
<i>Lokalisation</i>	Infratentoriell	41
	Supratentoriell	13
<i>Metastasenstatus nach Chang</i>	M0/M1	44
	M2	4
	M3	4
	M4	0
	Unbekannt	2
<i>Hirntumortherapie (post-OP)</i>	Chemotherapie+Radiatio	47
	Chemotherapie	5
	Radiatio	2
<i>Hirntumorrezidiv</i>	Nein	36
	Einmalig	13
	Mehrmals	5

3.3. Patienteneigenschaften Zweittumor

3.3.1. Zweitmalignomerkrankungsalter

Das mittlere Zweitmalignomerkrankungsalter aller 54 bekannten Patienten mit einem Zweittumor lag bei 13.1 Jahre (Range 1.5-28.8 Jahre, siehe Fig. 3.4).

Fig. 3.4: Mittleres Zweitmalignomerkrankungsalter aller Zweitmalignompatienten (n=54)

Mittelwert	157 Monate	13.1 Jahre
Median	162 Monate	13.5 Jahre
Min	18 Monate	1.5 Jahre
Max	346 Monate	28.8 Jahre
Range	18-346 Monate	1.5-28.8 Jahre

Das mittlere Alter aller 33 HIT-Studienpatienten, die an einem Zweitmalignom erkrankten, betrug zum Zeitpunkt der Zweitmalignomdiagnose 14.3 Jahre (Range 5.3-28.8 Jahre, siehe Fig. 3.5).

Fig. 3.5: Mittleres Zweitmalignomerkrankungsalter der HIT-Studienpatienten (n=33)

Mittelwert	171 Monate	14.3 Jahre
Median	166 Monate	13.8 Jahre
Min	64 Monate	5.3 Jahre
Max	346 Monate	28.8 Jahre
Range	64-346 Monate	5.3-28.8 Jahre

3.3.2. Histologie des Zweittumors

Die histologische Diagnose des Zweitmalignoms wurde von einem örtlichen Pathologen gestellt, in 21 Fällen lag zusätzlich eine histopathologische Referenzbefundung vor. Diese stimmte bei allen Patienten mit Ausnahme eines Falles mit dem Befund des örtlichen Pathologen überein. Der vom Lokalbefund abweichende Fall war ein Gliosarkom, welches referenzhistologisch als atypisches Meningeom klassifiziert wurde.

Als Zweitmalignome traten in 17 Fällen solide Hirntumoren auf, diese waren bei acht Patienten Glioblastome, bei sechs Patienten Meningeome, bei zwei Patienten Astrozytome und in einem Fall ein Oligodendrogliom.

Sekundäre hämatologische Neoplasien traten bei 13 Personen auf. Davon erkrankten sechs Patienten an einer AML, fünf Patienten an einem MDS, ein Patient an einer akuten

lymphatischen Leukämie (ALL) und ein Patient an einem Non Hodgkin Lymphom der T-Zell-Reihe (T-NHL).

Als dermatologische Zweittumoren fanden sich in vier Fällen Basalzellkarzinome. Diese vier Patienten litten alle an einem Gorlin-Goltz-Syndrom. Zwei Patienten erkrankten an einem Melanom und ein weiterer Patient an einem Pilomatrixom.

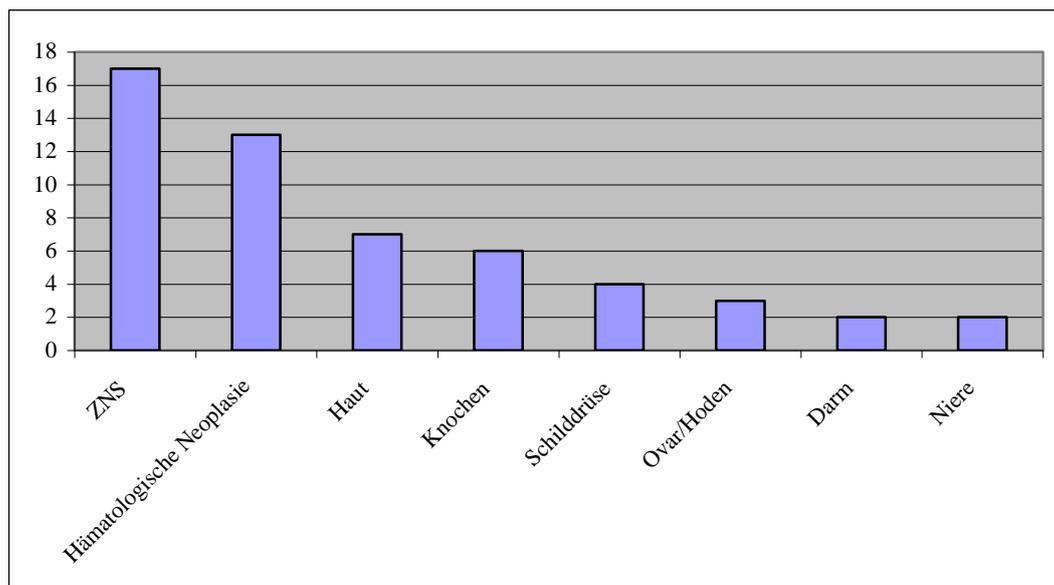
Sechs Patienten erkrankten an einem Knochentumor als Zweitneoplasie. Davon waren fünf Fälle Sarkome und ein Fall ein Osteoblastom.

Bei vier Patienten fanden sich papilläre Schilddrüsenkarzinome als Zweittumoren.

Drei Patienten hatten als Zweitneoplasie reife Teratome des Ovars oder des Hodens.

Weiter erkrankten zwei Personen, welche beide unter einem Turcot-Syndrom litten, an Adenokarzinomen des Colons und Coecums. Zwei Patienten erlitten Nierentumoren als zweite Neoplasien (siehe Fig. 3.6).

Fig. 3.6: Verteilung und Lokalisation der Zweittumoren



In der folgenden Tabelle Tab. 3.2 sind die Patienteneigenschaften zusammenfassend dargestellt.

Tab. 3.2: Patienteneigenschaften

Pat. Nr.	Geschlecht	Syndrom	Studie	Alter bei Diagnose (Jahre)	Primärdiagnose	OP	Chemotherapie	Radiatio	Zeitraum bis Zweitmalignom (Jahre)	Zweitmalignomdiagnose	Status
1	W		SKK 87	1,5	Medulloblastom	J	J	J	12,1	Glioblastoma multiforme	V
2	M		SKK 87	1,1	Medulloblastom	J	J	N	11,1	Synovialsarkom Scapula	L
3	M		SKK 92	1,5	Ependymom	J	J	J	9,1	Glioblastoma multiforme	L
4	W	Gorlin-Goltz	SKK 92	0,5	Medulloblastom	J	J	N	4,8	Multiple Basaliome	L
5	M		SKK 92	1,9	Plexuskarzinom	J	J	J	4,9	MDS	V
6	W	Gorlin-Goltz	SKK 92	1,9	Medulloblastom	J	J	J	9,6	Basaliome Kopf/Hals	L
7	M		SKK 92	0,3	Atypisches Plexuspapillom	J	J	N	10,3	Osteosarkom Spina iliaca	L
8	W	Li-Fraumeni	HIT 88	6,9	stPNET	J	J	J	4,4	AML	V
9	M		HIT 88 (B)	9,1	Medulloblastom	J	J	J	10,7	AML	V
10	W		HIT 88	12,8	Ependymom	J	J	J	14,5	Schilddrüsenkarzinom	L
11	M		HIT 88	4,3	Medulloblastom	J	J	J	16,3	Meningeom	L
12	W		HIT 88	16,6	Ependymom	J	J	J	8,3	MDS	V
13	M	Gorlin-Goltz	HIT 88	9,2	Medulloblastom	J	J	J	9,1	Basaliom Gehörgang	L
14	W		HIT 88	11,0	Medulloblastom	J	J	J	4,9	AML	V
15	W		HIT 88	3,0	Medulloblastom	J	J	J	5,1	Glioblastoma multiforme	V
16	M		HIT 88	3,6	Ependymom	J	J	J	10,3	Meningeom	L
17	W		HIT 88	3,1	Medulloblastom	J	J	J	5,6	Aderhautmelanom	L
18	M		HIT 88	5,3	Ependymom	J	J	J	8,6	Osteosarkom Unterkiefer	L
19	M	Turcot/FAP	HIT 91 I	6,8	Glioblastoma multiforme	J	J	J	8,3	Adenokarzinom Coecum/ Jejunum	V
20	W		HIT 91 II (B)	7,5	Anaplastisches Astrozytom	J	J	J	8,9	Meningeom	L
21	W		HIT 91 I	3,8	Medulloblastom	J	J	J	4,8	Glioblastoma multiforme	V
22	W		HIT 91 I	3,4	Medulloblastom	J	J	J	9,9	Ponggliom	V
23	M		HIT 91 I (B)	4,1	stPNET	J	J	J	1,8	MDS	V
24	W	Turcot/FAP	HIT 91 II	12,7	Medulloblastom	J	J	J	8,5	Adenokarzinom Colon	L
25	M	Gorlin-Goltz	HIT 91 II	3,5	Medulloblastom	J	J	J	5,9	Multiple Basaliome	L
26	W		HIT 91 I (B)	8,5	Medulloblastom	J	J	J	6,1	MDS	V
27	W		HIT 91 I	6,0	Ependymom	J	J	J	9,1	Schilddrüsenkarzinom	L
28	W		HIT 91 II	4,1	Ependymom	J	N	J	6,3	Osteoblastom Lendenwirbel	L

Tab. 3.2: Patienteneigenschaften, Fortsetzung

Pat. Nr.	Geschlecht	Syndrom	Studie	Alter bei Diagnose (Jahre)	Primärdiagnose	OP	Chemotherapie	Radiatio	Zeitraum bis Zweitmalignom (Jahre)	Zweitmalignomdiagnose	Status
29	M		HIT 91 I	5,4	Medulloblastom	J	J	J	11,0	Meningeom	L
30	W		HIT 91 I	8,2	Medulloblastom	J	J	J	8,7	Glioblastom	V
31	M		HIT 91 I	9,0	Medulloblastom	J	J	J	7,2	Schilddrüsenkarzinom	L
32	M		HIT 91 I (B)	4,9	Medulloblastom	J	J	J	12,6	Meningeom	L
33	M		HIT 91 II (B)	3,3	Ependymblastom	J	J	J	9,4	Schilddrüsenkarzinom	L
34	W		HIT 91 II	17,0	Medulloblastom	J	J	J	11,8	Meningeom	L
35	M		HIT 91 I (B)	7,3	Medulloblastom	J	J	J	2,4	Osteosarkom Humerus	V
36	W		HIT 91 I (B)	8,3	Anaplastisches Meningeom	J	J	J	2,2	AML	V
37	M		HIT 91 II	6,3	stPNET	J	J	J	7,7	T-NHL	V
38	M		HIT 91 I	6,8	Medulloblastom	J	J	J	7,6	Astrozytom	V
39	W		HIT 91 I	3,6	stPNET	N	J	J	5,1	ALL	V
40	M		HIT 91 II	6,9	Medulloblastom	J	J	J	6,9	Sarkom Schädelkalotte	L
41	W	Rubinstein-Taybi-Syndrom	HIT 91 I (B)	5,3	Medulloblastom	J	J	J	6,5	Pilomatrixom Schulter	V
42	M		HIT 91 II	11,6	Medulloblastom	J	J	J	4,3	Melanom Fußsohle	V
43	W		HIT 99	1,4	Anaplastisches Astrozytom	J	J	N	1,3	Ovarialteratom	L
44	M		HIT 99	9,3	stPNET	N	J	J	4,9	Glioblastoma multiforme	V
45	M		HIT 99	13,8	Medulloblastom	J	J	J	4,9	Oligodendrogliom	V
46	M		HIT 99	12,8	Medulloblastom	J	J	J	2,6	MDS/AML	V
47	W		HIT 99	3,4	Ependymom	J	J	J	1,8	Pongsgliom	V
48	M	Fanconi-Anämie	HIT 2000	6,9	Medulloblastom	J	N	J	0,6	AML	V
49	W		HIT 2000	11,5	Medulloblastom	J	J	J	0,6	Ovarialteratom	V
50	W	Li-Fraumeni	HIT 2000	11,6	Medulloblastom	J	J	J	2,9	Maligner Rhabdoidtumor der Niere	L
51	M		HIT 2000	3,0	Ependymom	J	J	J	3,8	Astrozytom	V
52	M		HIT 2000	9,2	Medulloblastom	J	J	J	0,8	Hodenteratom	L
53	M	Rhabdoid-Prädispositionssyndrom	HIT 2000	0,3	ATRT	J	J	N	1,2	Maligner Rhabdoidtumor der Niere	V
54	M		HIT 2000	5,8	Medulloblastom	J	J	J	1,8	MDS	L

M: Männlich, W: Weiblich, HIT 88 (B): HIT 88-Beobachtungspatient, HIT 91 I/II: Therapie nach HIT 91 Arm I/II, HIT 91 (B): HIT 91-Beobachtungspatient, HIT 99: Interimsphase zwischen HIT 91 und HIT 2000, J: Ja, N: Nein, V: Verstorben, L: Lebend

Bei Zweitmalignompatienten ohne Tumorprädispositionssyndrom war die Mehrheit der Patienten männlich, während in der Patientengruppe mit Tumorprädispositionssyndrom die weiblichen Zweitmalignompatienten den größeren Teil einnahmen.

Das Primärtumorerkrankungsalter lag bei der Mehrheit der Patienten ohne Tumorprädisposition zwischen 0-3 Jahren, bei den Patienten mit Tumorprädisposition zwischen 4-6 Jahren. Die Verteilung der Primärtumorhistologie, die Art der Primärtumorthherapie und der Anteil der Patienten, die ein Hirntumorrezidiv entwickelten, waren in beiden Gruppen ähnlich. Das Zweittumorerkrankungsalter war in der Gruppe der Patienten mit Tumorprädisposition jedoch jünger als in der Patientengruppe ohne Tumorprädisposition.

Als häufigste Zweitmalignomhistologie hatten die Hirntumorpatienten ohne Tumorprädisposition Gehirntumoren, während in der Gruppe der Patienten mit Tumorprädispositionssyndrom Hauttumoren zu den häufigsten Zweittumorentitäten zählten und kein sekundärer Hirntumor auftrat (siehe Tab. 3.3).

Tab. 3.3: Eigenschaften von Zweitmalignompatientin ohne Tumorprädispositionssyndrom (n=43) versus Zweitmalignompatienten mit Tumorprädisposition (n=11)

	Ohne Tumorprädispositionssyndrom (n=43)	Mit Tumorprädispositionssyndrom (n=11)
Geschlecht		
Männlich	24	5
Weiblich	19	6
Primärtumorerkrankungsalter (Jahre)		
0-3	16	3
Median (Range)	3 (0.3-3.8)	1.9 (0.5-3.5)
4-6	13	4
Median (Range)	5.8 (4.1-7.5)	6.8 (5.3-6.9)
8-11	10	2
Median (Range)	9.1 (8.2-11.6)	10.4 (9.2-11.6)
>11	5	1
Median (Range)	13.8 (12.8-17.0)	12.7
Primärtumorhistologie		
Medulloblastom	24	8
Ependymom	9	0
stPNET	4	1
Sonstige	4	2
Primärtumortherapie (nach OP)		
Chemotherapie+Radiatio	39	8
Chemotherapie	3	2
Radiatio	1	1
Hirntumor-Rezidiv		
Ja	14	4
Nein	29	7
Erkrankungsalter Zweittumor (Jahre)		
0-3	1	1
Median	2.7	1.5
4-7	5	2
Median (Range)	6.8 (5.3-7.6)	6.4 (5.3-7.5)
8-11	10	4
Median (Range)	9.9 (8.1-10.7)	11.4 (9.4-11.8)
12-15	16	2
Median (Range)	13.9 (12.1-15.9)	14.8 (14.5-15.0)
>15	11	2
Median (Range)	18.7 (16.2-28.8)	19.7 (18.3-21.2)
Zeitintervall Hirntumor bis Zweitmalignom (Jahre)		
0-3	10	3
4-7	15	4
8-11	14	4
>11	4	0
Zweittumorhistologie		
Gehirn	17	0
Hämatologische Neoplasie	11	2
Hauttumor	2	5
Knochentumor	6	0
Schilddrüse	4	0
Ovar/Hoden	3	0
Darm	0	2
Niere	0	2

Die folgende Tabelle (Tab. 3.4) stellt die Eigenschaften der HIT-Studienpatienten aus SKK/HIT 87, 88, 91 und 92 mit Zweitmalignom (SMN, n=33) denen aller Studienteilnehmer (n=748) gegenüber.

Tab. 3.4: Eigenschaften von HIT-Studienpatienten aus SKK/HIT 87, 88, 91 und 92 mit Zweitmalignom (n=33) im Vergleich zu allen Studienpatienten (n=748)

Eigenschaft	Gesamt (%) n=748	Fälle ohne SMN (%) n=715	Fälle mit SMN (%) n=33	p-Wert
<i>Geschlecht</i>				
Männlich	441 (59)	425 (59)	16 (48.5)	0.21
Weiblich	307 (41)	290 (41)	17 (51.5)	0.21
<i>Erstdiagnose</i>				
Medulloblastom	461 (61.6)	441 (61.7)	20 (60.6)	0.9
Ependymom	111 (14.8)	104 (14.5)	7 (21.2)	0.29
stPNET	77 (10.3)	74 (10.3)	3 (9.1)	0.43
Sonstige	99 (13.3)	96 (13.4)	3 (9.1)	0.52
<i>Alter bei Erstdiagnose</i>				
0-3	209 (27.9)	195 (27.3)	14 (42.4)	0.06
4-7	229 (30.6)	219 (30.6)	10 (30.3)	1.0
8-11	136 (18.2)	131 (18.3)	5 (15.2)	0.21
12-15	90 (12)	88 (12.3)	2 (6.1)	0.28
> 15	35 (4.7)	33 (4.6)	2 (6.1)	0.7
Unbekannt	49 (6.6)	49 (6.9)	0	
<i>Diagnosezeitraum</i>				
1985-1990	174 (23.2)	164 (22.9)	10 (30.3)	0.33
1991-1995	385 (51.5)	371 (51.9)	14 (42.4)	0.29
1996-2000	140 (18.7)	131 (18.3)	9 (27.3)	0.2
> 2000	0	0	0	
Unbekannt	49 (6.6)	49 (6.9)	0	
<i>Genetische Syndrome</i>				
Nein	664 (88.8)	638 (89.2)	26 (78.8)	0.06
Ja	13 (1.7)	6 (0.8)	7 (21.2)	<0.001
Unbekannt	71 (9.5)	71 (9.9)	0	
<i>Studie</i>				
SKK 87	72 (9.6)	70 (9.8)	2 (6.0)	0.48
SKK 92	99 (13.2)	94 (13.1)	5 (15.2)	0.74
HIT 88	160 (21.4)	150 (21)	10 (30.3)	0.20
HIT 91 Arm I	208 (27.8)	199 (27.8)	9 (27.3)	0.94
HIT 91 Arm II	159 (21.3)	152 (21.3)	7 (21.2)	1.0
HIT 91 unbekannt	50 (6.7)	50 (7.0)	0	
<i>Lokalisation</i>				
Supratentoriell	175 (23.4)	169 (23.6)	6 (18.2)	0.5
Infratentoriell	521 (69.7)	494 (69.1)	27 (81.8)	0.12
Unbekannt	52 (6.9)	52 (7.3)	0	

Tab. 3.4: Eigenschaften von HIT-Studienpatienten aus SKK/HIT 87, 88, 91 und 92 mit Zweitmalignom (n=33) im Vergleich zu allen Studienpatienten (n=748), Fortsetzung

Eigenschaft	Gesamt (%) n=748	Fälle ohne SMN (%) n=715	Fälle mit SMN (%) n=33	p-Wert
<i>Chang-Klassifikation</i>				
Mo/M1	624 (83.4)	596 (83.4)	28 (84.8)	0.82
M2	14 (1.9)	11 (1.5)	3 (9.1)	0.002
M3	47 (6.3)	45 (6.3)	2 (6.1)	0.96
M4	3 (0.4)	3 (0.4)	0	
Unbekannt	60(8.0)	60 (8.4)	0	
<i>OP-Resektionsgrad</i>				
Total	355 (47.5)	341 (47.7)	14 (42.4)	0.55
Inkomplett	341 (45.6)	322 (45.0)	19 (57.6)	0.16
Keine Angaben	52 (6.9)	52 (7.3)	0	
<i>Radiatio Primärtumor</i>				
Kraniospinal	468 (62.6)	440 (61.5)	28 (84.8)	0.007
Lokal	95 (12.7)	93 (13.0)	2 (6.1)	0.24
Keine	122 (16.3)	119 (16.6)	3 (9.1)	0.25
Keine Angaben	63 (8.4)	63 (8.9)	0	
<i>Rezidiv</i>				
Ja	382 (51.1)	372 (52)	10 (30.3)	0.015
Nein	366 (48.9)	343 (48)	23 (69.7)	0.015
<i>Zweitmalignom-Diagnose</i>				
ZNS			11 (33.3)	
Hämatologisch			6 (18.2)	
Haut			6 (18.2)	
Knochen			5 (15.2)	
Schilddrüse			3 (9.1)	
Darm			2 (6.1)	
Sonstige			0	
<i>Alter am Ende des Follow-up</i>				
0-5	117 (15.6)	117 (16.4)	0	
6-10	155 (20.7)	152 (21.3)	3 (9.1)	0.09
11-15	172 (23.1)	160 (22.4)	12 (36.4)	0.06
16-20	206 (27.5)	195 (27.2)	11 (33.3)	0.45
> 20	98 (13.1)	91 (12.7)	7 (21.2)	0.16
<i>Status am Ende des Follow-up</i>				
Verstorben	363 (48.5)	349 (48.8)	14 (42.4)	0.47
Lebend	385 (51.5)	366 (51.2)	19 (57.6)	0.47

SMN: Second malignant neoplasm

In Tab. 3.4. wird deutlich, dass die Zahl der männlichen Hirntumorpatienten, die ein Zweitmalignom entwickelten, als Trend im Vergleich zu den weiblichen geringer ausfiel. So betrug der Anteil der männlichen Hirntumorpatienten an den HIT-Studien SKK/HIT 87, 88, 91 und 92 59%, während die Gruppe der männlichen Zweitmalignompatienten nur 48.5% ausmachte (p-Wert 0.21).

Die Gruppe der Patienten mit einem sehr frühen primären Hirntumorerkrankungsalter zwischen 0-3 Lebensjahren war mit 42.4% bei den Zweitmalignompatienten deutlich höher als bei den Patienten ohne Zweittumor (27.3%). Dieser Unterschied erzielt mit einem p-Wert von 0.06 jedoch nicht das Signifikanzniveau.

Tumorprädispositionssyndrome waren bei 1.7% aller Studienteilnehmer bekannt, in der Gruppe der Patienten mit Zweitmalignom machten sie einen Anteil von 21.2% aus. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert < 0.001 signifikant.

Prozentual waren aus der HIT 88-Studie die meisten Zweitmalignompatienten (30.3%) bekannt, obwohl diese Studie nur einen Anteil von 21.4% aller HIT-Studienteilnehmer beinhaltete. Eine kraniospinale Radiatio war bei 62.6% aller Studienteilnehmer Bestandteil der Primärtherapie. In der Gruppe der HIT-Studienteilnehmer mit einem späteren Zweitmalignom war die Gruppe der kraniospinal Vorbestrahlten mit 84.8% deutlich höher.

3.4. Follow-up seit Primärtumordiagnose

Das mittlere Follow-up aller 54 Zweitmalignompatienten ab dem Zeitpunkt der Primärtumordiagnose betrug 8.9 Jahre (Range 0.8-16.9 Jahre, siehe Fig. 3.7).

Bei den 33 HIT-Studienpatienten, die an einem Zweitmalignom erkrankten, lag das mittlere Follow-up bei 10.9 Jahren (Range 4.8-16.9 Jahre, siehe Fig. 3.8).

Fig. 3.7: Mittleres Follow-up-Zeit aller Zweitmalignompatienten (n=54)

Mittelwert	107 Monate	8.9 Jahre
Median	110 Monate	9.2 Jahre
Min	10 Monate	0.8 Jahre
Max	203 Monate	16.9 Jahre
Range	10-203 Monate	0.8-16.9 Jahre

Fig. 3.8: Mittleres Follow-up der HIT-Studienpatienten mit Zweitmalignom (n=33)

Mittelwert	131 Monate	10.9 Jahre
Median	125 Monate	10.4 Jahre
Min	58 Monate	4.8 Jahre
Max	203 Monate	16.9 Jahre
Range	58-203 Monate	4.8-16.9 Jahre

Bei vier der 748 HIT-Studienpatienten war der Zeitpunkt der primären Hirntumordiagnose nicht bekannt. Bei den verbleibenden 744 HIT-Studienpatienten ergab sich eine mittlere Follow-up-Dauer seit der Hirntumordiagnose von 10.8 Jahren (Range 0.1-19.8 Jahre, siehe Fig. 3.9).

Fig. 3.9: Mittleres Follow-up aller HIT-Studienpatienten (n=744)

Mittelwert	129 Monate	10.8 Jahre
Median	119 Monate	9.9 Jahre
Min	1 Monat	0.1 Jahre
Max	238 Monate	19.8 Jahre
Range	1-238 Monate	0.1-19.8 Jahre

3.5. Zeitraum zwischen Primär- und Zweittumordiagnose

3.5.1. Allgemeiner Zeitraum zwischen Primär- und Zweittumordiagnose

Der mittlere Zeitraum zwischen dem primären Hirntumor und der Zweitmalignomdiagnose betrug bei 54 Zweitmalignompatienten 6.7 Jahre (Range 0.6-16.3 Jahre, siehe Fig. 3.10).

Fig. 3.10: Zeitraum zwischen Primärtumor und Zweitmalignom aller Zweitmalignompatienten (n=54)

Mittelwert	80 Monate	6.7 Jahre
Median	77 Monate	6.4 Jahre
Min	7 Monate	0.6 Jahre
Max	196 Monate	16.3 Jahre
Range	7-196 Monate	0.6-16.3 Jahre

Bei den 33 HIT-Studienpatienten, die an einem zweiten Tumor erkrankten, betrug die Zeitspanne 8.3 Jahre (Range 4.3-16.3 Jahre, siehe Fig. 3.11).

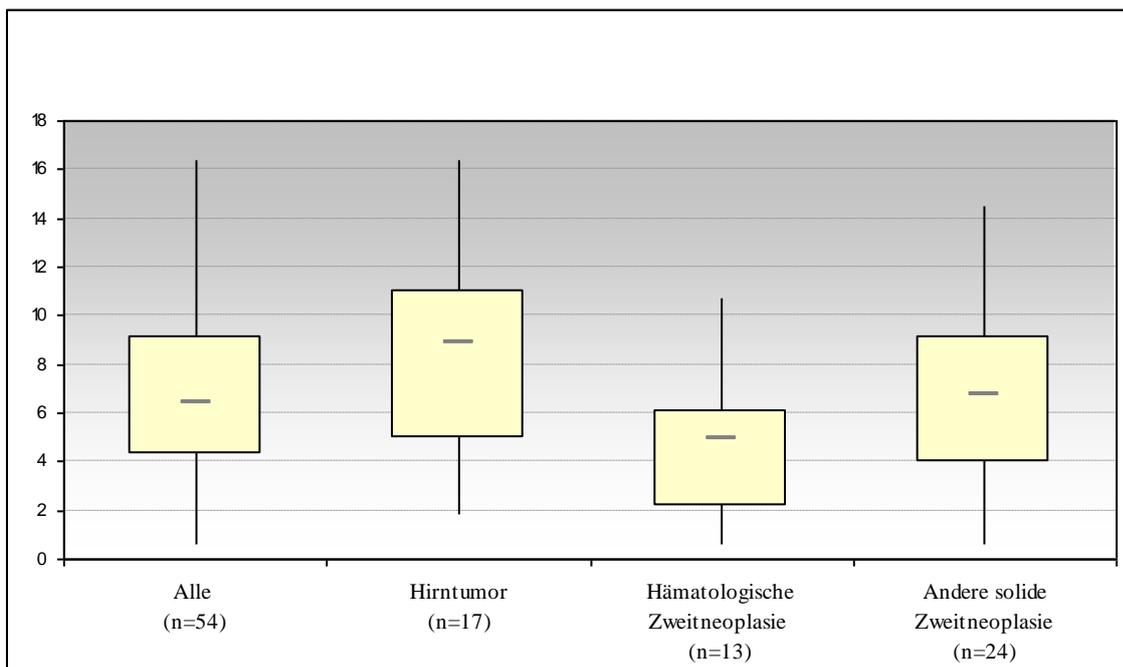
Fig. 3.11: Zeitraum zwischen Primärtumor und Zweitmalignom aller HIT-Studienpatienten (n=33)

Mittelwert	99 Monate	8.3 Jahre
Median	99 Monate	8.3 Jahre
Min	51 Monate	4.3 Jahre
Max	196 Monate	16.3 Jahre
Range	51-196 Monate	4.3-16.3 Jahre

3.5.2. Zeitraum zwischen Erst- und Zweittumor nach Art des Zweittumors

Hämatologische Zweitneoplasien (n=13) traten nach einem medianen Zeitraum von 4.9 Jahren (Range 0.6-10.7 Jahre) nach Ersttumordiagnose auf. Bei sekundären Hirntumoren (n=17) betrug diese Zeitspanne 8.9 Jahre (Range 1.8-16.3 Jahre), bei allen weiteren soliden Zweitneoplasien (n=24) 6.7 Jahre (Range 0.6-14.5 Jahre, siehe Fig. 3.12 und Tab. 3.5).

Fig. 3.12: Zeitraum zwischen Erst- und Zweitneoplasie nach Art des Zweittumors (in Jahren)



Tab. 3.5: Zeitraum zwischen Erst- und Zweittumor nach Art des Zweittumors

Zweitneoplasie	Anzahl	Zeitraum bis Zweitneoplasie in Jahren, Median (Range)
Hirntumor	17	8.9 (1.8-16.3)
Hämatolog. Zweitneoplasie	13	4.9 (0.6-10.7)
Hauttumor	7	5.9 (4.3-9.6)
Knochentumor	6	7.8 (2.4-11.1)
Schilddrüsenkarzinom	4	9.3 (7.2-14.5)
Teratom	3	0.8 (0.6-1.3)
Darmkarzinom	2	8.4 (8.3-8.5)
Nierentumor	2	2.1 (1.2-2.9)
Gesamt	54	6.4 (0.6-16.3)

Zwölf Patienten zeigten einen Zeitraum von < 3 Jahre zwischen Erst- und Zweitneoplasie (siehe Tab. 3.6).

Drei dieser zwölf Patienten mit einem Zeitraum zwischen Erst- und Zweiterkrankung < 3 Jahre hatten ein bekanntes Tumorprädispositionssyndrom (Pat. Nr. 48, 50 und 53). Ferner ist auffallend, dass die hämatologischen Zweitneoplasien zu der Hauptgruppe der Zweitmalignome gehörten, die sich in einem Zeitraum < 3 Jahre nach Ersttumor entwickelten (n=5).

Sechs der sieben bekannten Zweitmalignome, welche HIT 2000-Studienteilnehmer entwickelten, traten in einem Zeitraum < 3 Jahre nach dem primären Hirntumor auf. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in dieser Gruppe der HIT 2000-Studienpatienten ein längeres Follow-up fehlte.

Keiner der Studienpatienten aus SKK 87, SKK 92, HIT 88 und HIT 91 entwickelte ein Zweitmalignom im Zeitraum < 3 Jahre nach der primären Erkrankung.

Tab. 3.6: Zeitraum zwischen Erst- und Zweitneoplasie < 3 Jahre

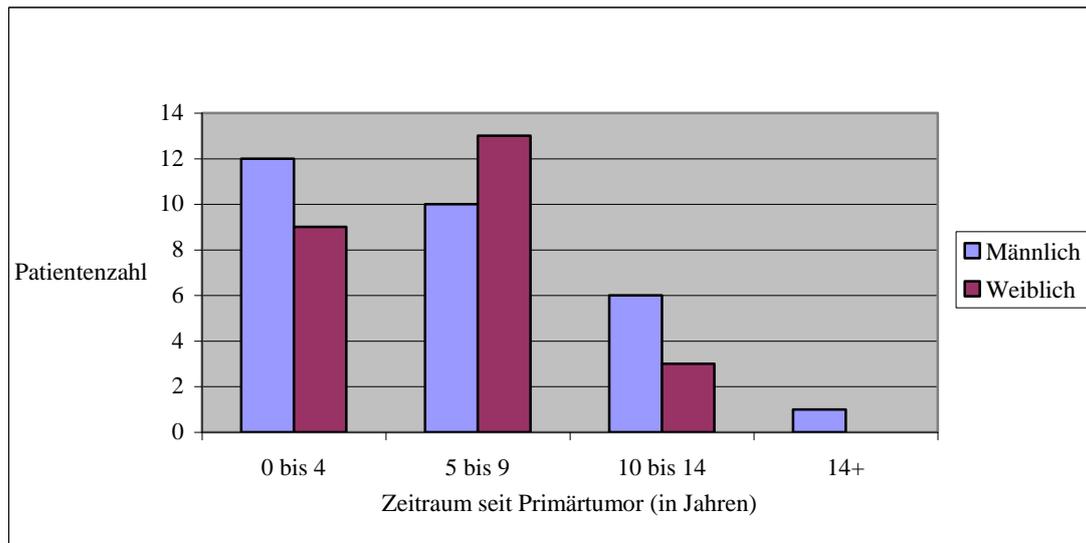
Pat. Nr.	Studie	Primärerkrankung	Zweitmalignom	Zeitraum zwischen beiden Erkrankungen (in Jahren)
23	HIT 91 I (B)	stPNET	MDS	1,8
35	HIT 91 I (B)	Medulloblastom	Osteosarkom	2,4
36	HIT 91 I (B)	Meningeom	AML	2,2
43	HIT 99	Astrozytom	Ovarialteratom	1,3
46	HIT 99	Medulloblastom	MDS	2,6
47	HIT 99	Ependymom	Ponsgliom	1,8
48	HIT 2000	Medulloblastom	AML	0,6
49	HIT 2000	Medulloblastom	Ovarialteratom	0,6
50	HIT 2000	Medulloblastom	Nierentumor	2,9
52	HIT 2000	Medulloblastom	Hodenteratom	0,8
53	HIT 2000	ATRT	Nierentumor	1,2
54	HIT 2000	Medulloblastom	MDS	1,8

HIT 91 I (B): HIT 91 Beobachtungspatient mit Therapie nach Arm I

3.5.3. Zeitraum zwischen Erst- und Zweittumor nach Geschlecht

Bei männlichen Patienten (n=29) traten die Zweitneoplasien nach einem medianen Zeitraum von 7.2 Jahren (Range 0.6-16.3 Jahre) ab dem Zeitpunkt der Erstdiagnose auf, bei weiblichen Patienten (n=25) betrug diese Zeitspanne 6.1 Jahre (Range 0.6-14.5 Jahre, siehe Fig. 3.13).

Fig. 3.13: Zeitraum zwischen Erst- und Zweitneoplasie nach Geschlecht (n=54)



Geschlecht	Anzahl	Zeitraum bis Zweitneoplasie in Jahren, Median (Range)
Männlich	29	7.2 (0.6-16.3)
Weiblich	25	6.1 (0.6-14.5)

3.5.4. Zeitraum zwischen Erst- und Zweittumor bei Patienten mit oder ohne Tumorprädispositionssyndrom

Patienten mit bekanntem Tumorprädispositionssyndrom (n=11) entwickelten ein Zweitmalignom nach einem medianen Zeitintervall von 5.9 Jahren (Range 0.6-9.6 Jahre).

Bei Patienten ohne Tumorprädispositionssyndrom (n=43) betrug die mediane Zeitspanne zwischen Erst- und Zweiterkrankung 6.9 Jahre (Range 0.6-16.3 Jahre, siehe Tab. 3.7).

Tab. 3.7: Zeitraum zwischen Erst- und Zweitneoplasie bei Patienten mit oder ohne Tumorprädisposition

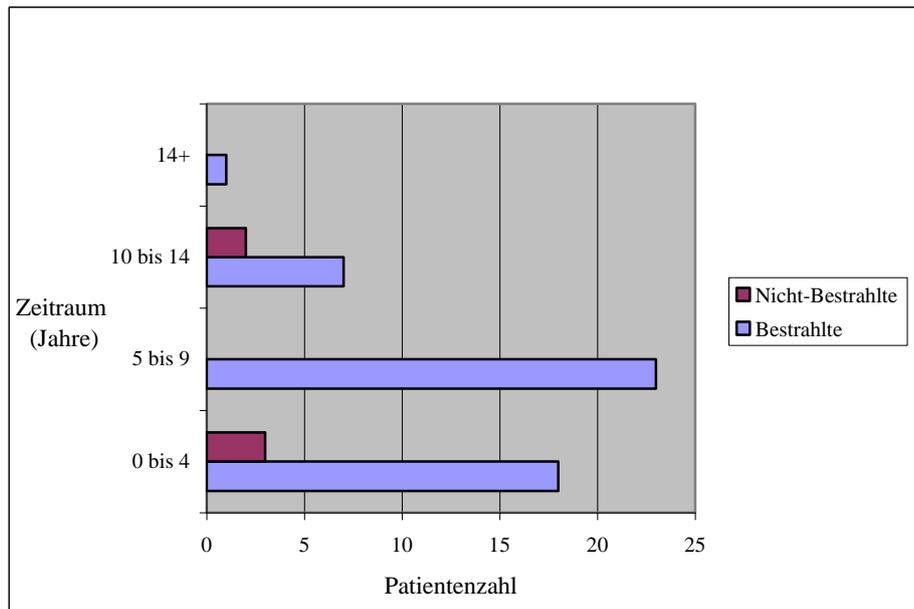
	Anzahl	Zeitraum bis Zweitneoplasie in Jahren, Median (Range)
Mit Tumorprädispositionssyndrom	11	5.9 (0.6-9.6)
Ohne Tumorprädispositionssyndrom	43	6.9 (0.6-16.3)

3.5.5. Zeitraum zwischen Erst- und Zweittumor bei bestrahlten versus nicht-bestrahlten Patienten

Vorbestrahlte Patienten (n=49) entwickelten eine Zweitneoplasie nach einem medianen Zeitraum von 6.5 Jahren (Range 0.6-16.3 Jahre). Patienten, welche keine Bestrahlung als Bestandteil der primären Hirntumorthherapie erhielten (n=5), erkrankten nach einem medianen Zeitraum von 4.8 Jahren (Range 1.2-11.1 Jahre) an einem Zweittumor.

Aufgrund der Anzahl von nur fünf nicht-bestrahlten Zweitmalignompatienten gegenüber 49 Zweitmalignompatienten mit einer Bestrahlung im Rahmen der Primärtherapie kann dieser beobachtete Zeitunterschied nicht bewertet werden.

Fig. 3.14: Zeitraum zwischen Erst- und Zweitneoplasie bei bestrahlten (n=49) vs. nicht-bestrahlten Patienten (n=5)



	Anzahl	Zeitraum bis Zweitneoplasie in Jahren, Median (Range)
Bestrahlte (bei Primär- oder Rezidivtherapie)	49	6.5 (0.6-16.3)
Nicht-Bestrahlte	5	4.8 (1.2-11.1)

3.6. Zweittumor bei Bestrahlten innerhalb versus außerhalb des Strahlenfeldes

49 der 54 Patienten, die als Bestandteil der primären Krebstherapie bestrahlt wurden, erkrankten an einer Zweitneoplasie. Diese Zweitneoplasien lagen in 32 der Fälle im Bereich des Strahlenfeldes, acht Zweitneoplasien befanden sich außerhalb der vorbestrahlten Region, in neun Fällen konnten keine eindeutigen Aussagen zu einer Zweittumorlokalisation innerhalb versus außerhalb des Strahlenfeldes getroffen werden (siehe Tab. 3.8).

Tab. 3.8: Zweittumor im Strahlenfeld vs. außerhalb

(Anzahl der Vorbestrahlten bei Primär- und Rezidivtherapie n=49)

	Anzahl	Zeitraum bis Zweitneoplasie in Jahren, Median (Range)
Im Strahlenfeld	32	6.1 (0.6-16.3)
Außerhalb Strahlenfeld	8	3.6 (0.6-8.5)
Keine Angaben	9	8.8 (5.6-14.5)

Die Zweitmalignome der oben genannten acht vorbestrahlten Patienten, die einen Zweittumor außerhalb des Strahlenfeldes entwickelten, waren in zwei Fällen Darmtumoren, jeweils ein Knochentumor des Humerus und der Schulter, ein Melanom der Fußsohle, ein Nierentumor, ein Ovarial- sowie ein Hodentumor.

Zu der Gruppe der neun Fälle, bei welchen eine Zweittumorlokalisation innerhalb versus außerhalb der vorbestrahlten Region bisher unklar blieb, gehörten vier sekundäre Schilddrüsenkarzinome sowie drei Fälle von multiplen Basaliomen im Kopf-/Halsbereich, ein Aderhautmelanom sowie ein Unterkiefersarkom.

3.7. Einfluss der Primärtumorthherapie auf eine Zweitmalignomentwicklung

Mit 90.7% erhielt die deutliche Mehrheit aller Zweitmalignompatienten eine Radiatio als Bestandteil der Primärtumorthherapie. Neun dieser 49 Patienten (16.6%) hatten ein bekanntes Tumorprädispositionssyndrom (siehe Tab. 3.9).

Nur fünf der Zweitmalignompatienten wurden nicht vorbestrahlt. Davon war bei zwei Patienten ein Tumorprädispositionssyndrom vorbekannt.

Tab. 3.9: Primärtumorthherapie bei Tumorprädisposition vs. ohne

	Patientenzahl	%
Radiatio+Chemotherapie	49	90.7
Davon ohne Tumorprädispositionssyndrom	40	74.1
Davon mit Tumorprädispositionssyndrom	9	16.6
Chemotherapie	5	9.3
Davon ohne Tumorprädispositionssyndrom	3	5.6
Davon mit Tumorprädispositionssyndrom	2	3.7

Vergleicht man die Gruppe der Zweitmalignompatienten, die im Rahmen der Primärtumorthherapie eine Kombination aus Radiatio und Chemotherapie erhielten, mit der Patientengruppe, die ausschließlich mit Chemotherapie therapiert wurde, wird deutlich, dass der Anteil der Patienten ohne Tumorprädispositionssyndrom in der ersten Gruppe höher war. Bei der alleinigen Chemotherapie machten die Patienten mit Tumorprädispositionssyndrom 40% aller Fälle aus, allerdings bei geringen Patientenzahlen.

3.8. Risikofaktoren einer Zweitmalignomentwicklung

Bei der Ermittlung möglicher Risikofaktoren für eine Zweitmalignomentwicklung anhand des Cox-Regressionsverfahrens waren 309 der insgesamt 748 HIT-Studienpatienten zensiert, da sie verstorben waren, bevor das erste Zweitmalignom auftreten konnte. Fünf weitere HIT-Studienpatienten wiesen fehlende Werte auf. Somit konnten für die Risikofaktorenanalyse 434 HIT-Studienpatienten, von welchen 33 ein Zweitmalignom entwickelten, berücksichtigt werden.

Es wurde ein vorwärts-schrittweises und ein rückwärts-schrittweises Modell mit den möglichen Variablen Alter bei Ersterkrankung, Geschlecht, Primärtumorhistologie, Studienzweig und Radiotherapie als mögliche Einflussgrößen verwendet. Die Variable Tumorprädispositionssyndrom wurde als möglicher Risikofaktor nicht in die Risikofaktorenanalyse aufgenommen, da die vorhandenen Daten insbesondere aus der Gruppe der HIT-Studienpatienten ohne Zweitmalignom unvollständig waren.

Die vorwärts-schrittweise Variablenselektion nahm keine der möglichen Einflussgrößen in das Modell auf.

Die rückwärts-schrittweise Variablenselektion nahm die 3 Variablen Alter bei Ersterkrankung, Geschlecht und Studienzweig als Einflussgrößen in das Modell auf.

Dabei erwies sich ein junges Alter bei primärer Tumorerkrankung als der Hauptrisikofaktor für eine Zweitmalignomentwicklung. Das Risiko, an einem Zweittumor zu erkranken, sank mit jedem zusätzlichen Lebensjahr bei Erstdiagnose um 9%.

Daneben hatten weibliche Patientinnen im Vergleich zu den männlichen Patienten ein deutlich höheres Risiko, an einem Zweittumor zu erkranken.

Sowohl SKK 92- als auch HIT 88-Studienteilnehmer zeigten ein höheres Zweitmalignomrisiko als HIT 91-Studienpatienten des Therapiearms II. Beim Vergleich der beiden Studienarme in HIT 91 hatten Patienten des Therapiearms I mit einer Sandwichchemotherapie vor Radiatio ein höheres Zweitmalignomrisiko als die Patienten des Therapiearms II, welche mit einer postoperativen Radiatio gefolgt von einer Erhaltungskemotherapie therapiert wurden.

Tab. 3.10: Risikofaktoren der rückwärts-schrittweisen Variablenselektion

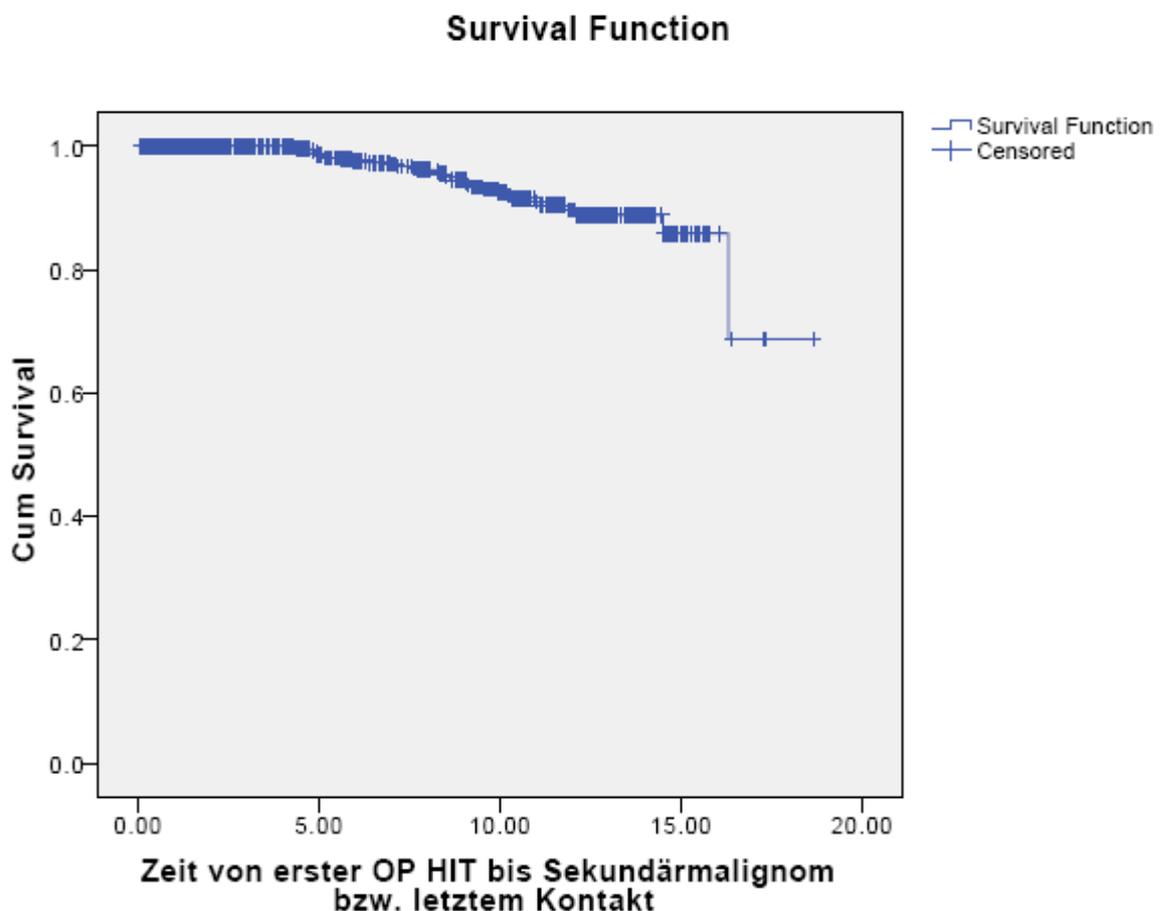
Variable	Fallzahlen	Hazard Ratio	95%- Konfidenzintervall für Hazard Ratio	p-Wert
Weiblich vs. männlich	148 vs. 250	1.911	(0.957; 3.814)	0.067
SKK 92 vs. HIT 91 Arm II	50 vs. 126	2.027	(0.586; 7.009)	0.06
HIT 88 vs. HIT 91 Arm II	80 vs. 126	2.461	(0.926; 6.543)	0.06
HIT 91 Arm I vs. HIT 91 Arm II	144 vs. 126	1.151	(0.427; 3.101)	0.06
Alter bei OP (stetig in Jahren)		0.911	(0.823; 1.009)	0.048

3.9. Kumulative Inzidenz einer Zweitmalignomentwicklung

Bei Durchführung des Kaplan-Meier-Verfahrens lag die kumulative Inzidenz einer Zweitmalignomentwicklung für alle 748 HIT-Studienpatienten fünf Jahre nach Primärerkrankung bei 1.4%. 10 und 15 Jahre nach der primären Hirntumorerkrankung stieg die kumulative Inzidenz einer Zweitneoplasie auf 7.5% und 14.2% an.

Das Aalen-Johansen-Verfahren ergab kumulative Inzidenzen eines Zweitmalignoms von 0.6%, 2% beziehungsweise 5% nach 5, 10 und 15 Jahren.

Fig. 3.15: Überlebensfunktion nach primärer Hirntumorerkrankung (nach Kaplan-Meier)

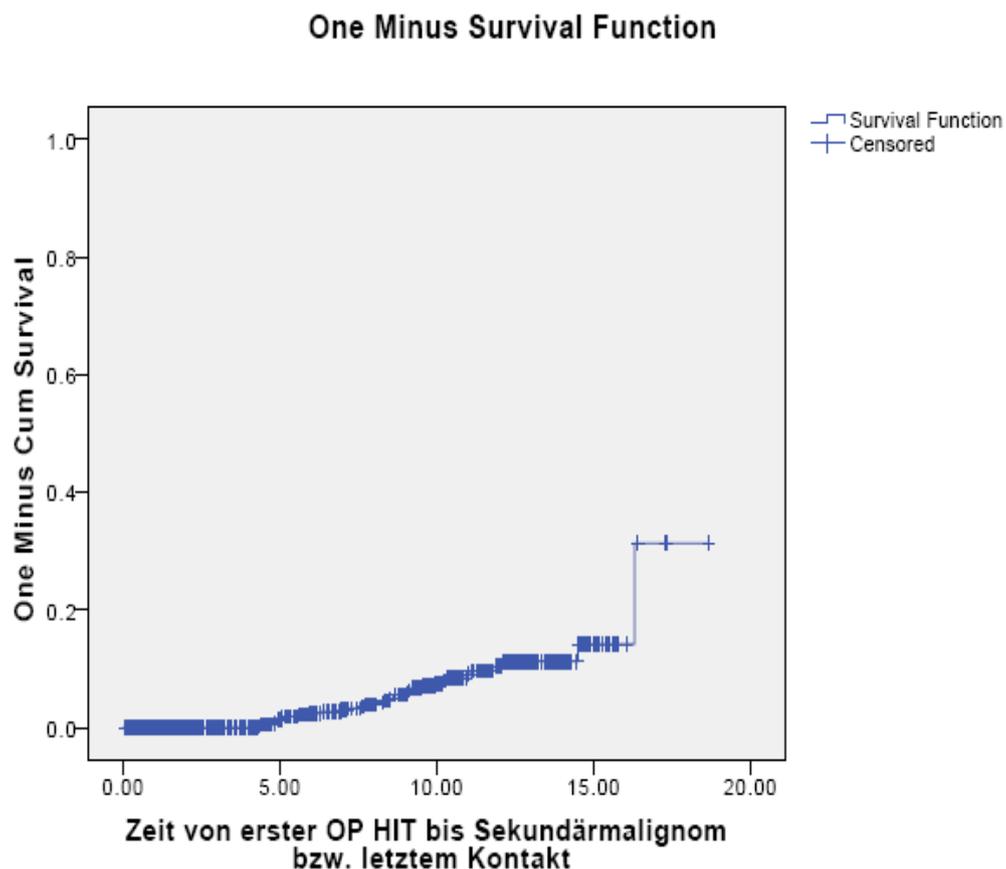


Die obige Abbildung zeigt die Überlebensfunktion aller HIT-Studienpatienten (SKK 87, SKK 92, HIT 88 und HIT 91) im Zeitraum bis zu 20 Jahren nach primärer Hirntumorerkrankung nach Kaplan-Meier. Sie macht deutlich, wie das Gesamtüberleben der Studienpatienten nach Primärerkrankung bis etwa 15 Jahre nach Primärtumor abfällt. Allerdings ist hier ein noch längeres Follow-up der HIT-Studienpatienten erforderlich, um zu überprüfen, ob ein Plateau erreicht werden kann oder ob das Gesamtüberleben auch in der Folge weiter abfällt.

Die hohe Zahl der zensierten Studienpatienten in der Gesamtüberlebenskurve verdeutlicht die hohe Sterberate kindlicher Hirntumorpatienten.

In der folgenden Abbildung wird die Überlebensfunktion von 1 subtrahiert. Auf diese Weise wird das ansteigende kumulative Zweitmalignomrisiko abhängig von der Zeit nach dem Ersttumor sichtbar. 15 Jahre nach Ersterkrankung lag dieses nach der Primärerkrankung ansteigende Zweitmalignomrisiko nach Kaplan-Meier bei 14.2% (Fig. 3.16).

Fig. 3.16: 1-Überlebensfunktion zur Darstellung des kumulativen Zweitmalignomrisikos in Abhängigkeit von der Zeit nach Ersterkrankung (nach Kaplan-Meier)



3.10. Outcome der Zweitmalignompatienten

Bis zum 01.01.2008 waren 28 der 54 Patienten, die an einem Zweitmalignom erkrankten, verstorben. In allen Fällen war die Todesursache direkt durch die Erst- oder Zweiterkrankung oder deren Therapie bedingt. Zwölf verstorbene Patienten hatten hämatologische Zweitneoplasien, zehn der verstorbenen Patienten erkrankten an einem Hirntumor als Zweitmalignom und sechs weitere verstorbene Patienten an einem anderen soliden Zweittumor.

Bei genauerer Betrachtung der Prognose nach einem Zweitmalignom zeigte sich, dass die Prognose bei Patienten mit hämatologischen Zweitneoplasien am schlechtesten war. Zwölf der dreizehn Patienten, die an einer hämatologischen Zweitneoplasie erkrankten, verstarben. Von den 17 Patienten mit sekundären Hirntumoren verstarben zehn Patienten, davon hatten sieben ein Glioblastom als Zweitneoplasie. Von sieben Patienten mit sekundären Hauttumoren verstarben zwei und von sechs Zweitmalignompatienten mit sekundärem Knochentumor verstarb lediglich nur ein Patient.

Alle vier bekannten Patienten mit sekundären Schilddrüsenkarzinomen nach primärem Hirntumor waren zum Stichtag noch am Leben (siehe Tab. 3.11).

Tab. 3.11: Outcome nach Art des Zweittumors

Art des Zweittumors	Anzahl	Davon verstorben: Anzahl (%)	Davon am Leben: Anzahl (%)
Hämatologische Neoplasien	13	12 (92.3%)	1 (7.7%)
Hirntumor	17	10 (58.8%)	7 (41.2%)
Hauttumor	7	2 (28.6%)	5 (71.4)
Knochentumor	6	1 (16.7%)	5 (83.3%)
Schilddrüsentumor	4	0 (0%)	4 (100%)
Andere	7	3 (42.9%)	4 (57.1%)

Die folgende Tabelle 3.12 zeigt die verwendeten Zweitmalignomtherapien und das jeweilige Outcome der Patienten:

Tab. 3.12: Zweitmalignomtherapie und Outcome

Pat. Nr.	Primärdiagnose	Zweitmalignom-diagnose	OP SMN	Chemotherapie SMN	Radiatio SMN	Status
1	Medulloblastom	Glioblastom	J	J	N	V
2	Medulloblastom	Synovialsarkom Scapula	J	J	N	L
3	Ependymom	Glioblastom	J	J	J	L
4	Medulloblastom	Multiple Basaliome	J	N	N	L
5	Plexuskarzinom	MDS	N	J	N	V
6	Medulloblastom	Basaliome Kopf/Hals	J	N	N	L
7	Plexuspapillom	Osteosarkom Spina iliaca	J	J	N	L
8	stPNET	AML	N	J	N	V
9	Medulloblastom	AML	N	J	N	V
10	Ependymom	Schilddrüsenkarzinom	J	N	J	L
11	Medulloblastom	Meningeom	J	N	N	L
12	Ependymom	MDS	N	N	N	V
13	Medulloblastom	Basaliom Gehörgang	J	N	N	L
14	Medulloblastom	AML	N	J	N	V
15	Medulloblastom	Glioblastom	N	N	N	V
16	Ependymom	Meningeom	J	J	J	L
17	Medulloblastom	Aderhautmelanom	N	N	J	L
18	Ependymom	Osteosarkom Unterkiefer	J	J	N	L
19	Glioblastom	Adenokarzinom Coecum/ Jejunum	J	J	N	V
20	Astrozytom	Meningeom	J	J	N	L
21	Medulloblastom	Glioblastom	N	J	N	V
22	Medulloblastom	Ponsgliom	N	N	N	V
23	stPNET	MDS	N	N	N	V
24	Medulloblastom	Adenokarzinom Colon	J	J	N	L
25	Medulloblastom	Multiple Basaliome	J	N	N	L
26	Medulloblastom	MDS	N	J	N	V
27	Ependymom	Schilddrüsenkarzinom	J	N	J	L
28	Ependymom	Osteoblastom Lendenwirbel	N	N	N	L
29	Medulloblastom	Meningeom	J	N	N	L
30	Medulloblastom	Glioblastom	N	J	N	V
31	Medulloblastom	Schilddrüsenkarzinom	J	N	N	L
32	Medulloblastom	Meningeom	J	N	J	L
33	Ependymoblastom	Schilddrüsenkarzinom	J	N	J	L
34	Medulloblastom	Meningeom	J	N	N	L
35	Medulloblastom	Osteosarkom Humerus	J	J	N	V
36	Meningeom	AML	N	J	N	V
37	stPNET	T-NHL	N	J	N	V
38	Medulloblastom	Astrozytom	N	J	N	V
39	stPNET	ALL	N	J	N	V
40	Medulloblastom	Sarkom Schädelkalotte	J	J	J	L
41	Medulloblastom	Pilomatrixom Schulter	J	N	N	V
42	Medulloblastom	Melanom Fußsohle	J	J	N	V
43	Astrozytom	Ovarialteratom	J	N	N	L
44	stPNET	Glioblastom	J	J	N	V
45	Medulloblastom	Oligodendrogliom	N	J	J	V
46	Medulloblastom	MDS/AML	N	J	N	V
47	Ependymom	Ponsgliom	N	N	N	V
48	Medulloblastom	AML	N	J	N	V
49	Medulloblastom	Ovarialteratom	J	N	N	V
50	Medulloblastom	Rhabdoidtumor Niere	J	J	J	L
51	Ependymom	Astrozytom	N	J	N	V
52	Medulloblastom	Hodenteratom	J	N	N	L
53	ATRT	Rhabdoidtumor Niere	J	J	N	V
54	Medulloblastom	MDS	N	N	N	L

SMN: Second malignant neoplasm, J: Ja, N: Nein, V: Verstorben, L: Lebend

Aus der Gruppe der Zweitmalignompatienten mit bekanntem Tumorprädispositionssyndrom waren sechs der elf Patienten am Stichtag am Leben. Dazu gehörten die vier Patienten mit bekanntem Gorlin-Goltz-Syndrom und sekundären Basaliomen. Daneben überlebte eine Patientin mit Turcot-Syndrom und einem sekundären Adenokarzinom des Colons sowie eine Patientin mit Li-Fraumeni-Syndrom und einem sekundären malignen Rhabdoidtumor der Niere (siehe Tab. 3.13).

Tab. 3.13: Outcome der Zweitmalignompatienten mit Tumorprädispositionssyndrom

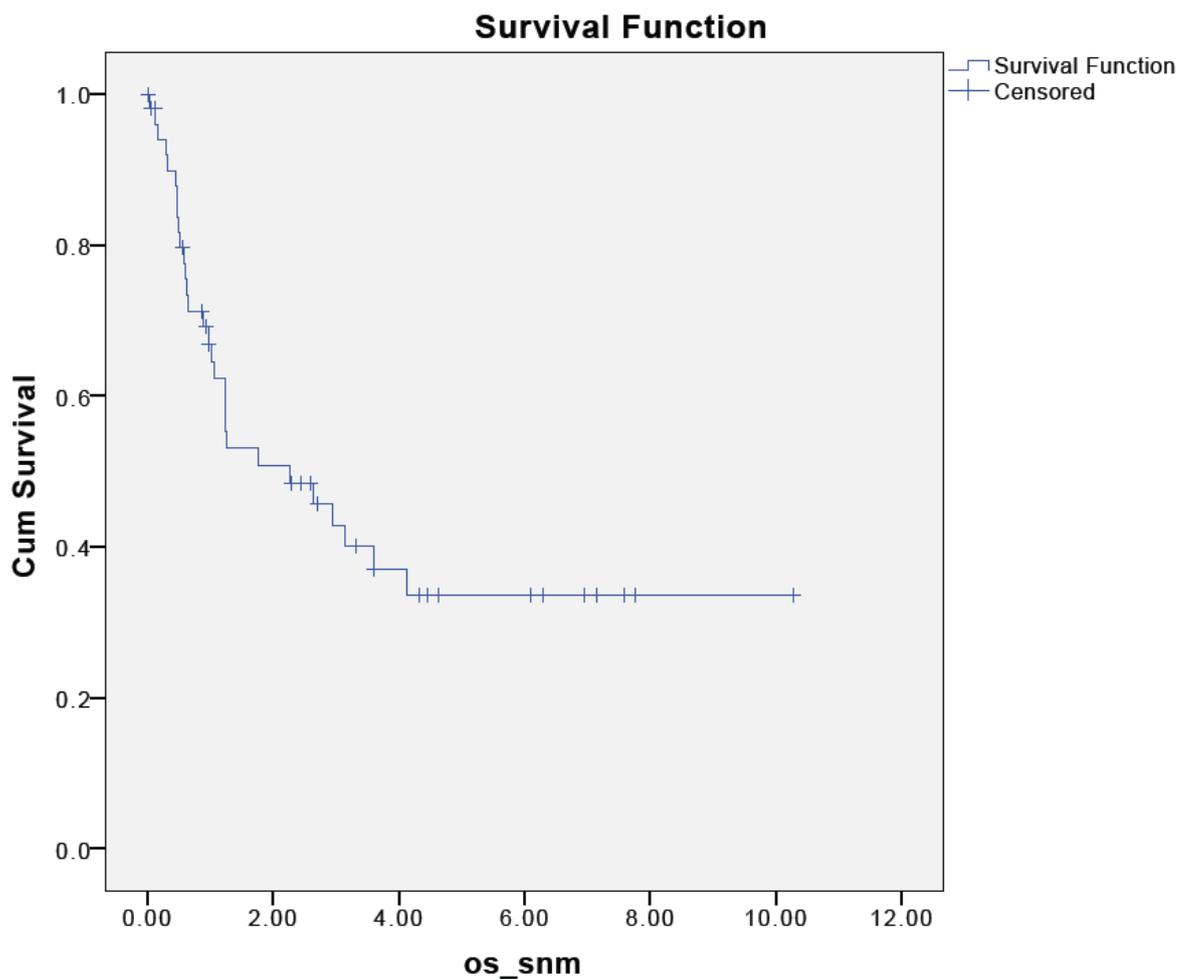
Pat. Nr.	Primärdiagnose	Zweitmalignomdiagnose	Syndrom	Status
4	Medulloblastom	Multiple Basaliome	Gorlin-Goltz	L
6	Medulloblastom	Basaliome Kopf/Hals	Gorlin-Goltz	L
8	stPNET	AML	Li-Fraumeni	V
13	Medulloblastom	Basaliom Gehörgang	Gorlin-Goltz	L
19	Glioblastom	Adenokarzinom Coecum/ Jejunum	Turcot/FAP	V
24	Medulloblastom	Adenokarzinom Colon	Turcot/FAP	L
25	Medulloblastom	Multiple Basaliome	Gorlin-Goltz	L
41	Medulloblastom	Pilomatrixom Schulter	Rubinstein-Taybi	V
48	Medulloblastom	AML	Fanconi-Anämie	V
50	Medulloblastom	Rhabdoidtumor Niere	Li-Fraumeni	L
53	ATRT	Rhabdoidtumor Niere	Rhabdoid- Prädisposition	V

V: Verstorben, L: Lebend

Die 5-Jahres-Überlebensrate für alle 54 Zweitmalignompatienten nach der Diagnose der Zweitneoplasie betrug 35% (siehe Fig. 3.17).

Das mediane Follow-up der Zweitmalignomüberlebenden nach Diagnose des Zweitmalignoms belief sich auf 36 Monate (Range 1-123 Monate) bzw. 3 Jahre (0.1-10.3 Jahre).

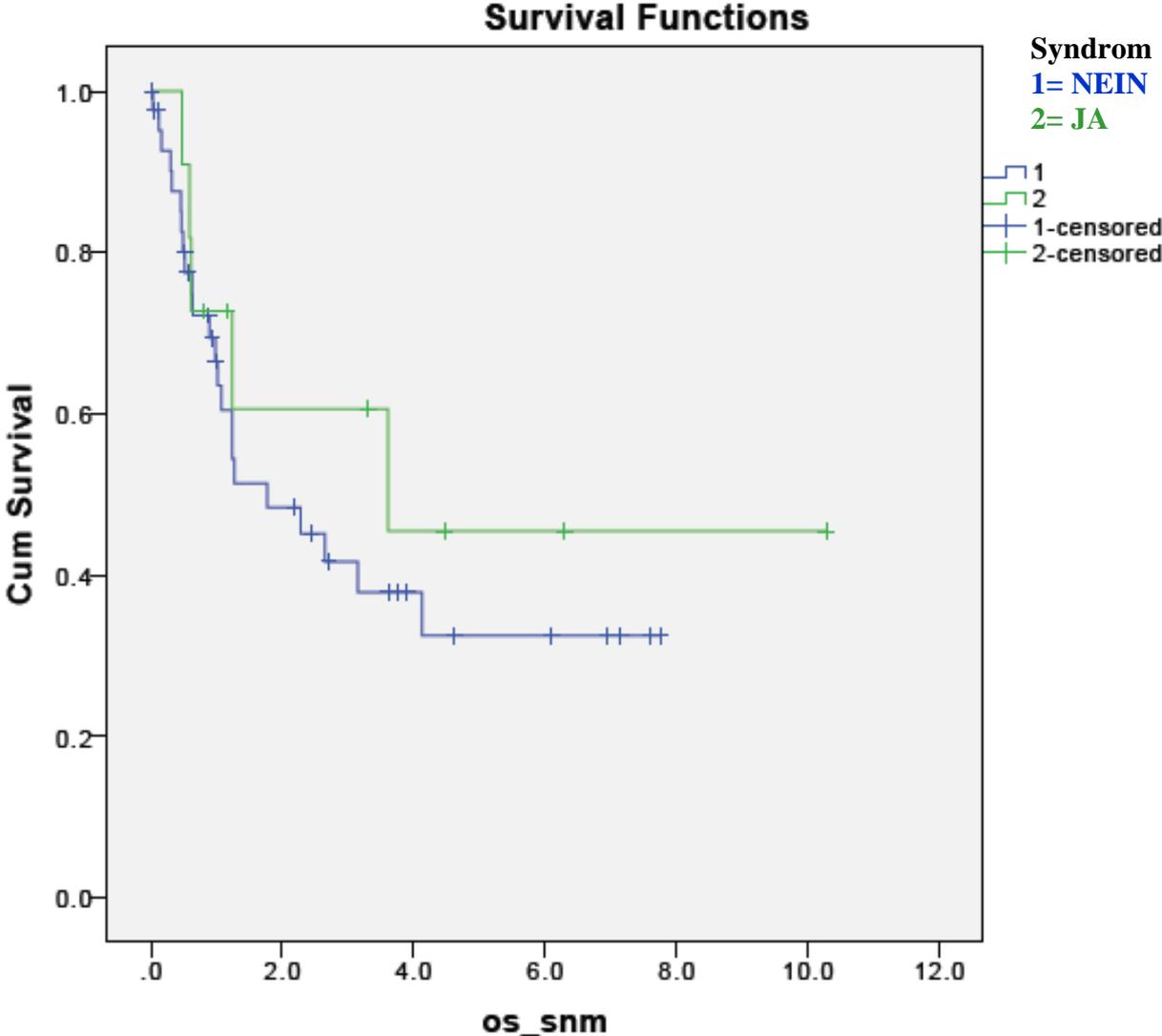
Fig. 3.17: Gesamtüberleben nach Zweitmalignomdiagnose



Das folgende Schaubild Fig. 3.18 zeigt die Kaplan-Meier-Überlebenskurven nach Diagnose eines Zweitmalignoms von Zweitmalignompatienten ohne Tumorprädispositionssyndrom im Vergleich zu Zweitmalignompatienten mit vorbekanntem Tumorprädispositionssyndrom. Das Gesamtüberleben von Zweitmalignompatienten mit bekanntem Tumorprädispositionssyndrom mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 45% zeigt einen Trend, ist jedoch aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen nur bedingt aussagekräftig. Interessanterweise hatten vier der elf

Zweitmalignompatienten mit bekanntem Tumorprädispositionssyndrom (36%) mit sekundären Hauttumoren hinsichtlich der Prognose relativ günstige Zweitmalignomentitäten.

Fig. 3.18: Gesamtüberleben nach Zweitmalignomdiagnose von Zweitmalignompatienten ohne (n=43) versus Zweitmalignompatienten mit Tumorprädispositionssyndrom (n=11)



4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit über 54 Patienten, die im Rahmen der verschiedenen HIT- und SKK-Studienprotokolle aufgrund einer primären Hirntumorerkrankung in der Kindheit behandelt wurden und an einem Zweitmalignom erkrankten, untersucht die Patientencharakteristika von Zweitmalignompatienten sowie die zeitlichen Verläufe, mögliche Risikofaktoren und Häufigkeiten einer Zweittumorentwicklung.

4.1. Patientencharakteristika

4.1.1. Geschlechtsverteilung und Erkrankungsalter

Mit 29 männlichen im Vergleich zu 25 weiblichen Patienten, die nach einem Hirntumor in der Kindheit an einem Zweitmalignom erkrankten, war die Zahl der männlichen Patienten 1.2-fach höher als die der weiblichen Patienten. Dies entspricht der allgemeinen Geschlechtsverteilung von Patienten mit Hirntumoren im Kindesalter mit einer zwischen 1.1-1.2-fach größeren männlichen Patientenzahl im Vergleich zu weiblichen Patienten [1, 9]. Ein erhöhtes Risiko für männliche Patienten an einem Zweitmalignom zu erkranken, wie es in anderen Studien gezeigt wurde [45, 76, 77], konnte bei den in der vorliegenden Dissertation untersuchten Patienten nicht bestätigt werden.

Das mediane Primärtumorerkrankungsalter aller 54 Patienten, welche ein Zweitmalignom entwickelten, lag bei 5.9 Jahren. Dieses Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der primären Hirntumordiagnose entspricht dem allgemeinen medianen Erkrankungsalter bei Diagnose einer beliebigen primären Krebserkrankung in der Kindheit, welcher eine Zweitmalignomentwicklung folgte. Dieses mediane Primärtumorerkrankungsalter lag in den Studien von Neglia et al. bei 6 Jahren, von Jenkinson et al. bei 5.8 Jahren und von Cardous-Ubbink et al. bei 5.9 Jahren. In diesen drei großen Zweitmalignomstudien aus den USA, Großbritannien und den Niederlanden wurden Kinder mit einer primären Krebserkrankung unterschiedlicher Entität gefolgt von Zweitmalignomen beschrieben [42, 51, 78].

In der Studie von Broniscer et al., die 24 Patienten des St. Jude Children's Research Hospitals untersuchte, die nach einem primären Hirntumor an einer Zweitneoplasie erkrankten, lag das mediane Primärtumorerkrankungsalter mit 4.6 Jahren etwas niedriger als das mediane Hirntumorerkrankungsalter dieser Arbeit [44]. Im Gegensatz dazu war in einer weiteren Zweitmalignomstudie, welche 20 Patienten mit einem primären Medulloblastom gefolgt von einer Zweiterkrankung beinhaltete, das mediane Primärtumorerkrankungsalter mit 8.9 Jahren deutlich höher [47].

Zum Zeitpunkt der Zweitmalignomerkrankung waren die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen 54 Patienten mit primärem Hirntumor gefolgt von einer Zweitneoplasie durchschnittlich 13.1 Jahre alt, das mediane Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Zweitmalignomdiagnose lag bei 13.5 Jahren.

4.1.2. Tumorprädispositionssyndrome

Bei elf der 54 Zweitmalignompatienten war eine genetische Tumorprädisposition, die im Zusammenhang mit dem Auftreten der Zweitneoplasie stehen könnte, bekannt. Dieser Kausalzusammenhang zwischen dem Auftreten multipler Neoplasien und einem bekannten Tumorprädispositionssyndrom wurde von vielen Autoren beschrieben [79-81]. Insbesondere der Zusammenhang eines Medulloblastoms als primärer Krebserkrankung in Kombination mit sekundären Basalzellkarzinomen bei einem Gorlin-Goltz-Syndrom ist hier relevant [50, 82]. Von den 54 in dieser Arbeit beschriebenen Zweitmalignompatienten mit primärer Hirntumorerkrankung lag bei vier Patienten ein Gorlin-Goltz-Syndrom vor. Alle vier dieser Patienten erkrankten an primären Medulloblastomen gefolgt von sekundären Basalzellkarzinomen.

Mit elf der beschriebenen 54 Zweitmalignompatienten hatten 20.4% ein bekanntes Tumorprädispositionssyndrom. Verglichen mit anderen Arbeiten war der Anteil der Patienten mit einer potentiellen genetischen Ursache für das Auftreten der Zweitneoplasie geringer [44, 80, 82].

Die Rolle der Tumorprädispositionssyndrome wurde in der vorliegenden Arbeit möglicherweise aber deutlich unterschätzt. Klinische Zeichen einer Tumorprädisposition wurden in allen HIT-Studien nicht gezielt, sondern nur allgemein abgefragt. Eine gezielte Analyse potentieller Keimbahnmutationen bei den Hirntumorpatienten fand nicht statt. Deshalb ist es durchaus möglich, dass der Anteil der Hirntumorpatienten mit genetischem Tumorprädispositionssyndrom deutlich größer war als die beschriebenen 20.4%.

In der Studie von Broniscer et al. traten sieben der 24 Zweitmalignompatienten (29%) im Zusammenhang mit genetischen Faktoren auf, bei Kingston et al. zeigten 53 von 161 Patienten (33%) ein Tumorprädispositionssyndrom. Bei Stavrou et al. litten zwei der vier Zweittumorerkrankten nach einem primären Medulloblastom an einem Gorlin-Goltz-Syndrom, damit bestand in 50% der Fälle ein genetischer Zusammenhang zwischen der Erst- und Zweiterkrankung [82].

Das allgemeine Zweitmalignomrisiko nach primärer Hirntumorerkrankung wurde in dieser Arbeit möglicherweise überschätzt, da für das Entwickeln einer Zweitneoplasie in elf von 54

Fällen genetische Faktoren, welche das Auftreten eines Zweitmalignoms begünstigen, verantwortlich gemacht werden können. Umgekehrt kann jedoch auch argumentiert werden, dass die Rolle der Tumorprädispositionssyndrome in dieser Arbeit unterschätzt wurde, da bei den Zweitmalignompatienten nicht gezielt nach genetischen Mutationen gesucht wurde.

Ein getrennter Risikoscore für Patienten mit versus ohne Tumorprädispositionssyndrom konnte aus oben genannten methodischen Gründen nicht errechnet werden. Da genetische Tumorprädispositionssyndrome nicht gezielt untersucht wurden, ist die Aussagekraft hinsichtlich des allgemeinen Zweitmalignomrisikos limitiert.

4.1.3. Zweitmalignomhistologie

Nach Bekanntwerden jeder in dieser Arbeit beschriebenen Zweitneoplasie nach primärer Hirntumorerkrankung, welche im Rahmen der verschiedenen HIT-Studienprotokollen therapiert wurde, erfolgte die Bewertung des Falles durch die HIT-Studienleitung. Mit Hilfe der verschiedenen Referenzzentren der GPOH wurde abschließend beurteilt, ob es sich bei der Zweiterkrankung um eine Zweitneoplasie handelte. Durch dieses Verfahren kann mit hoher Sicherheit davon ausgegangen werden, dass es sich bei den in dieser Arbeit beschriebenen Patienten um Patienten mit einer sicheren Zweitneoplasie, also einer aufgrund der Histologie vom Primärtumor abweichenden zweiten malignen Erkrankung, handelt.

Beispielhaft sollte hier erwähnt werden, dass in 40 von 54 Fällen neben der histologischen Diagnose des Zweitmalignoms durch den örtlichen Pathologen die referenzhistologische Befundung des entsprechenden zentralen Referenzzentrums der GPOH erfolgte und mit Ausnahme eines Falles die jeweilige Zweittumorhistologie durch das Referenzzentrum bestätigt wurde.

Bei der Analyse der Verteilung der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Zweitmalignome fällt auf, dass sekundäre ZNS-Tumoren die häufigsten Zweitmalignome nach primärem Hirntumor waren (n=17). Dies wird auch in zahlreichen anderen Arbeiten beschrieben [44, 62, 83].

Die zweite große Gruppe der Zweitneoplasien waren mit einer Anzahl von 13 Fällen sekundäre hämatologische Neoplasien. Desweiteren bilden sekundäre Hauttumoren, insbesondere bei Patienten mit bekannten genetischen Tumorprädispositionssyndromen eine weitere wichtige Diagnosegruppe nach primärem Hirntumor. In dieser Arbeit handelt es sich dabei um sieben Patienten. Sekundäre Schilddrüsenkarzinome wurden bei vier unserer Zweitmalignompatienten detektiert, drei dieser Patienten wurden im Rahmen der Primärtherapie kraniospinal bestrahlt.

Andere Autoren finden ähnliche Verteilungen der Zweittumorentitäten nach primärem Hirntumor [45, 47]. Im Vergleich dazu unterscheidet sich die Verteilung von Zweitneoplasien nach primärem Hirntumor im Erwachsenenalter deutlich. Hier zählen Bronchial-, Mamma- und Prostatakarzinome zu den drei häufigsten sekundären Diagnosegruppen [77].

4.2. Die Bedeutung des Langzeit-Follow-up

Mit einem mittleren Follow-up vom Zeitpunkt der Primärtumordiagnose bis zum letzten Untersuchungsdatum oder dem Versterben des jeweiligen Patienten von 8.9 Jahren bei allen Zweitmalignompatienten (n=54) und einem mittleren Follow-up von 10.9 Jahren bei den 33 HIT-Studienpatienten mit Zweitmalignom ist die Nachbeobachtungszeit, die sich an die primäre Hirntumorerkrankung anschließt, in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu anderen Studien deutlich länger.

Dieses uns vorliegende lange Follow-up der HIT-Studienpatienten aufgrund der regelmäßigen Statusabfragen durch die HIT-Studienzentrale und die genaue Dokumentation von möglichen Spätfolgen nach primärer Hirntumorerkrankung innerhalb der Studienzentrale ist im Vergleich zu anderen Studien ein großer Vorteil dieser Arbeit.

Zum Vergleich: In der Arbeit von Goldstein et al. war das durchschnittliche Follow-up aller Patienten mit primärem Medulloblastom aus den USA 4.6 Jahre, während das Follow-up der Patienten aus Schweden bei 4.9 Jahre lag [47]. Auch bei Duffner et al. war das mittlere Follow-up von Patienten mit primärem Hirntumor mit 6.4 Jahren vergleichbar kurz [46].

Eine zu kurze Nachbetrachtungszeit nach einer primären Krebserkrankung in der Kindheit birgt die Gefahr der Unterschätzung möglicher Inzidenzraten eines Zweitmalignoms. So wird in der Studie von Broniscer et al. mit einem durchschnittlichen Follow-up von 3.5 Jahren nach einer primären Hirntumorerkrankung verdeutlicht, dass Zweitneoplasien, die sich in einem Zeitraum von >10 Jahren nach Primärerkrankung entwickelten, bei zu kurzem Follow-up nicht zum Ausdruck gebracht werden konnten [44]. Dabei ist es hinreichend bekannt und in verschiedenen Studien beschrieben, dass auch mehr als zehn Jahre nach der primären Krebserkrankung die Zahl von Zweitmalignomen weiter ansteigt [45, 84]. Die Zweitmalignomstudie des DKKR belegt, dass bis zu 25 Jahre nach einer primären Krebserkrankung in der Kindheit die Zweitmalignominzidenz weiter wächst [85]. Deshalb ist ein möglichst langes Follow-up nach der Primärerkrankung von großer Bedeutung für die genaue Risikoermittlung eines Zweitmalignoms.

4.3. Zeitliche Verläufe einer Zweitmalignomentwicklung

Zwischen der primären Krebserkrankung und dem Zweitmalignom lag im Median ein Zeitraum von 6.4 Jahren. Dieser Zeitraum ist ähnlich dem bei Goldstein et al. genannten Zeitraum zwischen primären Medulloblastomen und Zweitmalignomen von 6.1 Jahren und dem medianen Zeitraum zwischen primärem Hirntumor und Zweitneoplasie bei Devarahally et al. von 6.3 Jahren [45, 47]. In weiteren Studien mit ähnlicher Patientenzahl ist der mediane Zeitraum zwischen einer primären Hirntumorerkrankung in der Kindheit und einer Zweitneoplasie mit 7.9 und 14.1 Jahren deutlich länger [44, 62].

Bei genauerer Betrachtung des Zeitraums zwischen Erst- und Zweitneoplasie wurde deutlich, dass sich diese Zeiträume zwischen beiden Erkrankungen nach der Art des Zweitmalignoms signifikant unterscheiden. Hämatologische Zweitneoplasien entwickelten sich mit einem medianen Intervall von 4.9 Jahren nach Ersterkrankung deutlich früher als solide Zweitneoplasien. Sekundäre Hirntumoren traten nach einer medianen Zeitspanne von 8.9 Jahren und andere solide Zweitneoplasien im Median 6.7 Jahre nach Primärerkrankung auf.

In der Arbeit von Devarahally et al. entwickelten sich sekundäre hämatologische Zweitneoplasien bei acht Patienten mit primärer Hirntumorerkrankung nach einem deutlich kürzeren medianen Zeitraum von 2.6 Jahren als dem bei uns beobachteten Zeitraum von 4.9 Jahren. Die Zeitspanne zwischen primären und sekundären Hirntumoren war bei 17 Patienten mit 8.4 Jahren vergleichbar mit unseren Ergebnissen [45]. Auch in einer Studie des DKKR über Zweitmalignome nach primärer Krebserkrankung in der Kindheit, welche in den Jahren 1980-2008 beobachtet wurden, traten sekundäre hämatologische Zweitneoplasien im Median nach 2.5-3 Jahren deutlich früher auf als sekundäre solide Zweitneoplasien nach einem medianen Zeitraum von 7 Jahren [85].

Der in dieser Arbeit beobachtete Unterschied des Zeitraums zwischen der Erst- und Zweiterkrankung von im Rahmen der primären Hirntumorthherapie vorbestrahlter im Vergleich zu nicht-bestrahlter Patienten kann aufgrund geringer Fallzahlen nicht bewertet werden (mittlere Zeitspanne von 6.7 Jahren versus 5.7 Jahren). Da eine postoperative Bestrahlung im Rahmen fast aller HIT-Therapieprotokolle zur Hirntumorthherapie gehörte, wurden 49 der 54 Zweitmalignompatienten bestrahlt. Eine im Vergleich dazu sehr kleine Zahl von nur fünf Patienten erhielt keine Radiatio im Rahmen der primären Therapie.

4.4. Zweitmalignome im Strahlenfeld

Von den 49 Zweitmalignompatienten, die als Bestandteil der Hirntumorthherapie bestrahlt wurden, entwickelten 32 Patienten (65.3%) eine Zweitneoplasie im Bereich des Strahlenfeldes. Diese Zahl könnte noch deutlich höher liegen, da bei neun Patienten abschließend nicht eindeutig beurteilt werden konnte, ob die Zweitneoplasie im Bereich der vorbestrahlten Region oder außerhalb lag. Acht Zweitneoplasien lagen außerhalb des Strahlenfeldes.

In einer Arbeit zu Zweitneoplasien nach Hochdosis-Bestrahlungstherapie bei kindlichen Krebserkrankungen entwickelten sich 22 von 37 Zweitmalignomen (59%) im Bereich des Bestrahlungsfeldes. Neun Folgeerkrankungen waren hier im direkt an die frühere Bestrahlungsregion angrenzenden Bereich lokalisiert [53]. Der Anteil von Zweittumoren, welche sich im Bereich eines vorbestrahlten Bereiches entwickelten, ist bei Paulino et al. mit 10 von 14 Zweittumorpatienten und damit 71% etwas höher [54]. Dagegen ist die Zahl von Zweitmalignomen, welche sich im Strahlenfeld entwickelten, bei Goldstein et al. mit 7 von 15 Fällen (47%) geringer, bei zwei der 15 Zweitmalignomfälle war hier nicht sicher beurteilbar, ob sie in einer vorbestrahlten Region lagen [47].

4.5. Risikofaktoren einer Zweitmalignomentstehung

Bei der Risikofaktorenanalyse dieser Arbeit wurden das Geschlecht der Patienten, das Alter bei Primärerkrankung sowie der Studienzweig als mögliche Einflussgrößen für eine Zweitmalignomentwicklung ermittelt. Das Patientenalter war hier bei einem mit jedem Altersjahr bei Primärdiagnose um 9% sinkenden Zweitmalignomrisiko der Hauptrisikofaktor. In zahlreichen anderen Studien war das Alter bei Primärerkrankung in der Risikofaktorenanalyse ebenfalls ein signifikanter Risikofaktor für eine zweite Erkrankung [42, 44, 45, 76]. Ursächlich dafür könnte insbesondere eine erhöhte Empfindlichkeit des sich in der Entwicklung befindlichen kindlichen Gehirns auf eine kraniale Bestrahlung, welche in der Mehrzahl aller Fälle wichtiger Bestandteil der Hirntumorthherapie darstellt, sein. Dies konnten zahlreiche andere Studien ebenfalls belegen [35, 36]. In einer Arbeit von Kumar, in der das allgemeine Zweitmalignomrisiko nach einer im Rahmen der primären Krebserkrankung durchgeführten Radiotherapie untersucht wurde, konnte gezeigt werden, dass das Risiko eines bestrahlungsinduzierten Zweittumors bei Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter deutlich höher als das bei erwachsenen Überlebenden war [86].

Das in dieser Arbeit beschriebene erhöhte Risiko weiblicher Patientinnen, an einer Zweitneoplasie zu erkranken, wurde auch in der CCSS aus den USA beschrieben [42]. Im Gegensatz dazu hatten bei Devarahally et al. männliche Patienten ein signifikant höheres Zweitmalignomrisiko [45].

Da die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführte Risikofaktorenanalyse ungleiche Ergebnisse bei der vorwärts-gerichteten und der rückwärts-gerichteten Variablenselektion sowie sehr große Konfidenzintervalle ergab, sollten die ermittelten Einflussgrößen vorsichtig beurteilt werden. Mit 33 Zweitmalignomen in einem Patientenkollektiv aus 434 Patienten waren die Patientenzahlen für die Risikofaktorenanalyse relativ gering, so dass unsere Ergebnisse nur auf sehr wenigen Ereignissen beruhen können.

Eine Radiatio im Rahmen der Primärtherapie als wichtiger Risikofaktor einer Zweitmalignomentwicklung wurde in der Vergangenheit in zahlreichen Studien beschrieben [45, 49, 56, 79]. Dieser Risikofaktor konnte in dem hier durchgeführten Cox-Regressionsverfahren zur Ermittlung möglicher Risikofaktoren einer Zweitmalignomentwicklung nicht als Variable ermittelt werden. Eine mögliche Ursache sind die uns vorliegenden, geringen Patientenzahlen mit wenigen Zweitmalignompatienten ohne eine Radiatio als Bestandteil der primären Hirntumorthherapie (n=3) im Vergleich zu vorbestrahlten Zweitmalignompatienten (n=30).

Da in der durchgeführten Risikofaktorenanalyse aufgrund von fehlenden Daten keine Bereinigung um Zweitmalignompatienten mit vorbekanntem Tumorprädispositionssyndrom erfolgen konnte, obwohl eine genetische Mutation als Risikofaktor für eine Zweittumorentwicklung hinreichend bekannt ist [48-50], sind die ermittelten Risikofaktoren auch aus diesem Grunde nur bedingt aussagekräftig.

Insbesondere bei Hirntumorpatienten, welche an keinem Zweitmalignom erkrankten und deshalb nicht gezielt auf Tumorprädispositionssyndrome untersucht wurden, fehlen in den für diese Arbeit vorliegenden Datenbanken die Angaben zu möglichen genetischen Ursachen einer Malignomentwicklung in der Mehrzahl aller Fälle.

4.6. Risiko einer Zweitmalignomentwicklung nach einer primären Hirntumorerkrankung im Kindesalter

Bei der Berechnung der kumulativen Inzidenz von Zweitmalignomen der 33 HIT-Studienpatienten nach Kaplan-Meier lag diese 5, 10 und 15 Jahre nach primärer Hirntumorerkrankung bei 1.4%, 7.5% und 14.2%. Hier wird deutlich, dass das Zweitmalignomrisiko mit zunehmender Dauer nach Primärdiagnose ansteigend ist. Anhand

der vorliegenden Zahlen ist eine abschließende Beurteilung noch nicht möglich, wie lange nach Primärdiagnose dieses Zweitneoplasierisiko ansteigt und ab wann möglicherweise ein Plateau erreicht werden könnte.

In einer Arbeit von Galloway et al. mit Zweitmalignompatienten, die im Rahmen der primären Hirntumorerkrankung bestrahlt wurden, betragen die Inzidenzen eines Zweittumors 10, 20 und 30 Jahre nach der Primärerkrankung 3%, 8% und 24%. Ein Plateau erreichte die ermittelte Inzidenzkurve von Zweitmalignomen auch 30 Jahre nach der Primärerkrankung nicht [87].

Der Vergleich mit kumulativen Zweitmalignominzidenzen aus anderen Studien ist aufgrund sehr unterschiedlicher Patientenskollektive und methodischer Unterschiede schwierig. In der Literatur sind die kumulativen Inzidenzzahlen von Zweitmalignomen im Allgemeinen sehr verschieden. So fand sich bei Devarahally et al. eine kumulative Zweitmalignominzidenz 20 Jahre nach primärer Hirntumorerkrankung von 2.6% [45]. Bei Duffner et al. lag diese Zweittumorinzidenz mit 11.3% 8 Jahre nach einem primären Hirntumor deutlich höher [46]. In beiden Arbeiten wurde das Verfahren nach Kaplan-Meier verwendet. Das Verfahren nach Kalbfleisch und Prentice zur Berechnung von kumulativen Zweitmalignominzidenzen ergab in der Zweitmalignomstudie des St. Jude Children's Research Hospital eine Inzidenz von 5.3% 15 Jahre nach der primären Hirntumorerkrankung [44].

Betrachtet man Zweitmalignomzahlen nach primären hämatologischen Neoplasien, so fällt auf, dass die kumulativen Inzidenzen hier niedriger sind als nach primären Hirntumoren. In einer Arbeit der ALL-Berlin-Frankfurt-Münster-Studiengruppe (ALL-BFM) lag die kumulative Zweitmalignominzidenz 15 Jahre nach einer primären ALL bei 3.3% [52]. In ähnlichen Arbeiten zu Zweitneoplasien nach primärer ALL betragen die kumulativen Zweitmalignominzidenzen 20 bzw. 25 Jahre nach Primärdiagnose 4.2% und 5.2% [88, 89]. In der größten derzeit vorliegenden multizentrischen Studie zu Zweitmalignomen nach primären hämatologischen Neoplasien wurde die kumulative Zweitmalignominzidenz 30 Jahre nach einer ALL in der Kindheit mit 2.4% berechnet [90].

Ein Grund für das deutlich höhere Zweitmalignomrisiko nach primären Hirntumoren im Vergleich zu primären hämatologischen Neoplasien ist sicherlich in den verschiedenen Primärtherapien zu finden. So ist eine Bestrahlung, welche in vielen Arbeiten als der wichtigste therapieassoziierte Risikofaktor für eine Zweitmalignomentwicklung gilt, in der Regel immer Bestandteil einer Hirntumorthherapie, während diese in der Therapie von Leukämien nicht immer durchgeführt wird [51, 52]. Deutlich wurde dies in einer

Zweitmalignominzidenz von 3.5% gegenüber 1.2% von vorbestrahlten im Vergleich zu nicht bestrahlten Patienten 15 Jahre nach einer primären ALL [52].

In einer Arbeit aus Slowenien war die kumulative Inzidenz von Zweitmalignomen nach primären Hirntumoren im Vergleich zu Zweitmalignomen nach primären Leukämien 15 Jahre nach Erstdiagnose mit 4.2% gegenüber 11.1% deutlich niedriger. 25 Jahre nach Primärdiagnose glichen sich die Zweitmalignominzidenzen einander an [91]. Deshalb wurde hier die Frage aufgeworfen, ob sich Zweitneoplasien nach primären Leukämien schneller als nach primären Hirntumoren entwickeln, die Studienlage dazu ist bisher jedoch nicht eindeutig.

Hammal et al. beschrieben in ihrer Arbeit mit einer langen Nachbetrachtungszeit nach der primären Krebserkrankung in der Kindheit eine kumulative Zweitmalignominzidenz von 8.9% 30 Jahre nach Primärerkrankung. Das größte Zweitmalignomrisiko hatten hier Patienten nach einem primären Hodgkin-Lymphom mit einer kumulativen 30-jährigen Inzidenz von 20.3%. Nach primären Hirntumoren lag diese Zweitmalignominzidenzrate nach 30 Jahren bei 7.3% [92].

In der großen Zweitmalignomstudie der CCSS betrug die kumulative Inzidenz von Zweitmalignomen nach beliebiger Krebserkrankung in der Kindheit 20 Jahre nach Ersterkrankung 3.2% [42]. Eine ähnlich große Zweitmalignomstudie aus Großbritannien ergab eine fast identische kumulative Inzidenz für Zweitneoplasien 20 Jahre nach Primärerkrankung von 3.1% [78]. Auch MacArthur et al. zeigten in ihrer Arbeit aus Kanada eine ähnliche kumulative Zweitmalignominzidenz von 3% 20 Jahre nach primärer Krebserkrankung in der Kindheit [93]. Allerdings ist hier wichtig zu erwähnen, dass sich die Patientenkollektive in all diesen Arbeiten aus 5- bzw. 3-Jahres-Überlebenden der Krebserkrankung in der Kindheit zusammensetzten. Deshalb sind diese Inzidenzzahlen eher mit den nach dem Verfahren von Aalen-Johansen berechneten kumulativen 5-, 10- und 15-Jahres-Zweitmalignominzidenzen der vorliegenden Arbeit von 0.6%, 2% und 5% zu vergleichen. Im Unterschied zu dem Verfahren nach Kaplan-Meier zur Berechnung von kumulativen Inzidenzen schließt dieses Verfahren verstorbene Patienten aus den jeweiligen Berechnungen aus. Damit beschreiben die kumulativen Zweitmalignominzidenzzahlen nach Aalen-Johansen das Zweitmalignomrisiko aller die Primärerkrankung Überlebender. Je schlechter die Prognose des jeweiligen Primärtumors ist, desto unterschiedlicher werden die kumulativen Inzidenzzahlen nach Kaplan-Meier im Vergleich zu Aalen-Johansen, in dieser Arbeit angegeben mit 1.4%, 7.5% und 14.2% (Kaplan-Meier) bzw. 0.6%, 2% und 5% (Aalen-Johansen) 5, 10 und 15 Jahre nach Primärerkrankung.

4.7. Prognose nach einer Zweitmalignomerkrankung

Die hier ermittelte 5-Jahres-Überlebensrate von 35% aller 54 Patienten nach der Diagnose eines Zweitmalignoms macht deutlich, dass die Prognose nach dem Auftreten eines Zweittumors eingeschränkt ist.

Insbesondere die Entwicklung von sekundären hämatologischen Zweitneoplasien ist mit einem Versterben von 12 der insgesamt 13 betroffenen Patienten sehr ungünstig. Diese Zahl macht deutlich, dass bei sekundären hämatologischen Zweitneoplasien nach primärem Hirntumor bisherige Therapieansätze unbefriedigend waren.

Von den 17 Zweitmalignompatienten, die nach einer primären Hirntumorerkrankung an einem zweiten Hirntumor erkrankten, verstarben bis zum Stichtag 10 Patienten. Dabei handelte es sich in sieben Fällen um Patienten mit sekundärem Glioblastom bei insgesamt acht bekannten Patienten mit dieser Zweitmalignomdiagnose. Auch hier besteht also eine äußerst ungünstige Zweittumordiagnose, bei der ein kurativer Therapieansatz derzeit nicht möglich erscheint.

Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit sekundären Schilddrüsenkarzinomen (n=4) eine günstige Prognose, all diese vier Patienten galten bis zum Stichtag als geheilt. Fünf der sechs sekundären Knochentumoren konnten ebenfalls kurativ therapiert werden.

Eine ähnliche Abhängigkeit der Prognose von der Zweittumorentität wurde auch bei Schmiegelow et al. beschrieben, die das Überleben von Zweitmalignompatienten nach primärer ALL in der Kindheit untersuchten. Hier hatten Patienten mit sekundären hämatologischen Neoplasien und Hirntumoren ohne Meningiome ein 5-Jahres-Überleben zwischen 18 und 31%, während die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit sekundären Tumorentitäten wie Meningiome, Hodgkin Lymphome, Schilddrüsenkarzinome und Basaliome bei mehr als 90% lag [94].

Die in dieser Arbeit ermittelte schlechte Prognose nach einer Zweitmalignomerkrankung beschrieben auch Smith et al. in ihrer Arbeit. Von 162 Zweitmalignompatienten konnten 34.6% geheilt werden, während aufgrund des Zweitmalignoms 92 Patienten (57%) verstarben [95].

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Diagnose eines Zweitmalignoms nach primärem Hirntumor lag in der Studie von Jenkin et al. mit 58% etwas günstiger [84].

Eine deutlich bessere 5- und 10-Jahres-Überlebensrate von 69.2% nach Zweittumordiagnose in der Studie von Paulino et al. ist aufgrund der Studienlage wohl eher die Ausnahme [54]. Bei den in dieser Arbeit beschriebenen Zweittumoren handelte es sich größtenteils um

sekundäre Knochentumoren. Sekundäre Hirntumoren, die in anderen Studien eine deutlich schlechtere Prognose aufwiesen, traten nicht auf. Auch die Zahl an sekundären hämatologischen Zweitneoplasien mit einer bekanntlich ebenfalls sehr schlechten Prognose war in dieser Arbeit mit nur einem Fall einer chronisch myeloischen Leukämie sehr gering.

Es ist anzunehmen, dass die im Allgemeinen eher ungünstige Prognose der Zweitneoplasie auf die fehlenden Therapieoptionen bei im Rahmen der Primärerkrankung schon vorbehandelten Patienten sowie einem im Vergleich zur Primärerkrankung häufig deutlich aggressiverem Tumorwachstum des Zweitmalignoms zurückzuführen ist. Dieses aggressivere Tumorwachstum im Vergleich zum Primärtumor kann auch in genetischen Mutationen und Desoxyribonukleinsäure- (DNA-) Schädigungen aufgrund einer vorangegangenen Bestrahlung oder Chemotherapie begründet sein [95].

4.8. Methodenkritik

In der vorliegenden Arbeit wurden die bis zum 01.01.2008 zur Verfügung stehenden Daten eingeschlossen, spätere Änderungen fanden keine Berücksichtigung. Die Zahl der Zweitmalignompatienten und der aktuelle individuelle Status der Patienten kann sich in den nachfolgenden Jahren deutlich verändert haben. Daneben ist ein (noch) fehlendes Langzeit-Follow-up von HIT 2000-Studienpatienten, von HIT 91- und HIT 88- Beobachtungspatienten sowie von Patienten der Interimsstudie HIT 99 kritisch zu beurteilen. Demgegenüber ist die mittlere Länge des Follow-ups aller HIT-Studienpatienten aus SKK 87, SKK 92, HIT 88 und HIT 91 mit 10.8 Jahren durchaus positiv zu bewerten.

Obwohl die Bedeutung einer genetischen Disposition für die Zweitmalignomentwicklung hinreichend bekannt ist, konnten Tumorprädispositionssyndrome als mögliche Risikofaktoren einer Zweittumorentstehung nicht in die Risikofaktorenanalyse aufgenommen werden, da die vorhandenen Informationen zu diesem Parameter im Studienkollektiv unvollständig waren.

Positiv zu bewerten ist, dass die eingeholten histopathologischen Referenzbefundungen bei der Erst- und Zweiterkrankung in der Mehrzahl aller Fälle die Richtigkeit der Erst- und Zweitdiagnosen bestätigte.

Für diese Arbeit wurden populationsbasierte Daten des DKKR zur Hilfe genommen, welches mit einer Vollständigkeit von >95% alle Kinder, die bis zum 15. Lebensjahr an einer malignen Erkrankung erkrankten, erfasst. Diese Vollständigkeit der Daten steigert die argumentative Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse.

4.9. Klinische Konsequenzen der Ergebnisse

In der Zukunft sollten Tumorprädispositionssyndrome und andere genetische Mutationen, die das Auftreten einer Zweitneoplasie begünstigen können, bereits bei Ersterkrankung ermittelt werden, um mögliche genetische Ursachen einer Malignomentwicklung untersuchen zu können. Diese Kenntnisse könnten mit dazu beitragen, eine aufgrund von bekannten genetischen Tumorveränderungen individualisierte, zielgerichtete Krebstherapie zu entwickeln.

Aufgrund der hohen Empfindlichkeit des sich in der Entwicklung befindlichen kindlichen Gehirns auf eine kraniale Bestrahlung sollte auch in Zukunft eine Radiatio als Bestandteil der Hirntumorthherapie bei sehr jungen Patienten vermieden bzw. verzögert werden. Mit einem jungen Patientenalter als Hauptrisikofaktor für eine Zweittumorentstehung sollte generell, insbesondere aber bei jungen Patienten, versucht werden, die Hirntumorthherapie auf ein Minimum an Aggressivität und Toxizität zu begrenzen.

Mit steigender Langzeitprognose nach einer Hirntumorerkrankung in der Kindheit wird auch in Zukunft die strukturierte Nachsorge mit Evaluation von möglichen Spätfolgen einer Krebstherapie zur Optimierung der primären Therapie von großer Bedeutung bleiben.

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die Daten der Patienten untersucht, die in den letzten Jahren im Rahmen der verschiedenen HIT- und SKK-Studien therapiert wurden und bis zum 01.01.2008 an einem Zweitmalignom erkrankten. Dafür wurden die in der HIT-Studienzentrale gesammelten Patientendaten statistisch ausgewertet, um Risikofaktoren für einen Zweittumor, zeitliche Verläufe in der Entwicklung einer Zweiterkrankung, Patienteneigenschaften von Zweitmalignomerkrankten und die Prognose nach einer Zweitmalignomerkrankung ermitteln zu können. Im Falle fehlender Patienteninformationen für die Durchführung dieser Berechnungen wurden diese über einen für die Arbeit entworfenen Statuserhebungsbogen von den behandelnden Kliniken angefordert.

Mit einer Nachbetrachtungszeit von Hirntumorerkrankten in der Kindheit bis zum 01.01.2008 wurden 54 Patienten erfasst, die an einem Zweitmalignom erkrankten, davon waren 33 Patienten HIT-Studienpatienten.

Elf dieser 54 Zweitmalignompatienten hatten vorbekannte Tumorprädispositionssyndrome, die mit hoher Wahrscheinlichkeit der Grund für die Entstehung der Zweitneoplasie waren. Jedoch kann diese Zahl noch deutlich höher liegen, da bei den HIT-Studienpatienten nicht gezielt nach genetischen Keimbahnveränderungen gesucht wurde. Im Rahmen von Projekten des Internationalen Krebsgenomkonsortiums (ICGC), welches sich zum Ziel gesetzt hat, molekulare Ursachen von Krebserkrankungen zu erforschen und krankheitsorientierte Genomforschung zu betreiben, deuten erste Zahlen darauf hin, dass Keimbahnmutationen bei kindlichen Hirntumoren deutlich häufiger sind als bisher angenommen [96]. Weitere Forschung wird in diesem Bereich zukünftig von großer Bedeutung sein, um die verschiedenen Aspekte von Tumorprädispositionssyndromen und die steigende Bedeutung genetischer Mutationen in der Krebsentstehung in den Vordergrund zu stellen.

Die in dieser Arbeit durchgeführte Risikofaktorenanalyse zeigte möglicherweise als Risikofaktoren für eine Zweitmalignomentwicklung das weibliche Geschlecht sowie das Primärtumorerkrankungsalter. Mit 33 Zweitmalignomen in einem Patientenkollektiv aus 434 Patienten sind die Patientenzahlen in der durchgeführten Risikofaktorenanalyse jedoch relativ gering, so dass diese Detailanalyse zurückhaltend bewertet werden muss.

Eine Bestrahlung als der wichtigste Risikofaktor einer Zweitmalignomentwicklung wie es in zahlreichen Studien beschrieben wurde, konnte hier nicht ermittelt werden. Ursächlich dafür

sind wahrscheinlich die uns vorliegenden geringen Patientenzahlen mit nur sehr wenigen Zweitmalignompatienten ohne eine Radiatio als Bestandteil der primären Hirntumorthherapie. Die in der durchgeführten Risikofaktorenanalyse fehlende Bereinigung um die Zweitmalignompatienten mit vorbekanntem Tumorprädispositionssyndrom schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse weiter ein.

Allgemeine kumulative Zweitmalignominzidenzraten zeigten, dass Kinder, die aufgrund einer Krebserkrankung in der Kindheit therapiert wurden, ein in Abhängigkeit zu der Zeit ansteigendes Risiko haben, an einer Zweitneoplasie zu erkranken.

Dieses ansteigende Risiko einer Zweitmalignomentwicklung nach einer primären Hirntumorerkrankung in der Kindheit konnte in dieser Arbeit verdeutlicht werden.

Aufgrund des bisher vorliegenden Langzeit-Follow-ups der HIT-Studienpatienten konnte eine kumulative Zweitmalignominzidenz 15 Jahre nach primärer Hirntumorerkrankung von 14.2% ermittelt werden. Die vorliegenden Daten reichen noch nicht aus, um Aussagen über den weiteren Risikoverlauf von Zweittumoren nach primären Hirntumorerkrankungen in der Kindheit treffen zu können. Hier ist ein längeres Follow-up notwendig, um Zweitmalignominzidenzraten auch mehr als 15 Jahre nach Primärerkrankung auszumachen.

Der Vergleich von Zweitmalignominzidenzen nach primären hämatologischen Neoplasien verdeutlicht, dass das Zweittumorrisiko nach primärem Hirntumor deutlich höher ist als nach hämatologischen Neoplasien. Einer hier ermittelte kumulative Zweitmalignominzidenz 15 Jahre nach primärer Hirntumorerkrankung von 14.2% steht eine Zweitmalignominzidenz von 3.3% nach primärer ALL gegenüber [52]. Hauptursächlich für diese Inzidenzunterschiede ist die in der Therapie hämatologischer Neoplasien im Vergleich zu der Therapie der Hirntumoren oft fehlende Radiatio als Therapiebestandteil. So gilt eine Bestrahlung in vielen Studien als der wichtigste therapieassoziierte Risikofaktor für die Entwicklung einer Zweitneoplasie.

Entscheidend für die Zukunft wird sein, dass mit steigenden Überlebenschancen und damit verbesserten Prognoseraten nach kindlichen Krebserkrankungen die Zahl der beobachteten Spätfolgen einer primären Tumorerkrankung und deren Therapie weiter ansteigend sein werden. Insbesondere das Risiko einer Zweitmalignomentwicklung als schwerwiegende Folge einer primären Krebserkrankung mit zum Teil sehr ungünstigen Prognoseraten nach Auftreten einer Zweitneoplasie ist dabei relevant.

Betrachtet man die in dieser Arbeit ermittelte eingeschränkte Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 35% nach Erkrankung an einer Zweitneoplasie, so wird deutlich, dass in dieser Situation oft der palliative Therapiegedanke im Vordergrund stehen muss. Insbesondere bei sekundären hämatologischen Neoplasien und sekundären Hirntumoren sind aufgrund der ungünstigen Prognoseraten derzeitige Therapieansätze begrenzt.

Lediglich Patienten mit sekundären Schilddrüsen-, Haut- sowie Knochentumoren haben eine günstigere Überlebensprognose.

Die engmaschige Nachsorge zur frühzeitigen Erfassung möglicher Spätfolgen nach einer kindlichen Krebserkrankung ist von großer Wichtigkeit. Regelmäßige Statusabfragen der behandelten Patienten bleiben zur Erkennung und Quantifizierung von Spätfolgen einer Krebserkrankung in der Kindheit von essentieller Bedeutung.

6. Anhang

6.1. Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALL-BFM-Studie	ALL-Studie der Berlin-Frankfurt-Münster-Studiengruppe
AML	Akute myeloische Leukämie
ATRT	Atypischer teratoider rhabdoider Tumor
CCNU	Lomustin
CCSS	Childhood Cancer Survivor Study
CF(-Rescue)	Citrovorum-Faktor-Rescue
CR	Complete Response
CT	Chemotherapie
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EP	Ependymom
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gy	Gray
HDCT	Hochdosis-Chemotherapie
HFRT	Hochfrequenz-Radiotherapie
HIT-Studie	Hirntumor-Studie
ICGC	International Cancer Genome Consortium
IR	Incomplete Response
MB	Medulloblastom
M0	Kein Metastasennachweis
M+	Positiver Metastasennachweis
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
Min	Minimum
Max	Maximum
MTX	Methotrexat
OP	Operation
PD	Progressive Disease
PNET	Primitiv neuroektodermaler Tumor
PR	Partial Response

R0	Vollständige operative Tumorresektion
R+	Vorhandener Resttumor postoperativ
RKI	Robert Koch Institut
RT	Radiotherapie
SD	Stable Disease
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Programm (USA)
SKK-Studie	Säuglings- und Kleinkinder-Studie
SL	Secon Look-OP
SMN	Second malignant neoplasm
stPNET	Supratentorieller primitiv neuroektodermaler Tumor
T-NHL	Non Hodgkin Lymphom der T-Zellreihe
VCR	Vincristin
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

6.2. Definitionen wichtiger Fachbegriffe

Zweitmalignom:

Malignom, das zeitlich nach einer bereits bestehenden oder überstandenen malignen Erkrankung auftritt und sich histologisch vom Primärtumor unterscheidet

Studienpatient:

Patient, welcher als Studienteilnehmer im Rahmen der jeweiligen HIT- bzw. SKK-Studie therapiert wurde

Beobachtungspatient:

Patient, welcher abweichend von den Vorgaben des Studientherapieprotokolls behandelt wurde, das Therapieprotokoll in modifizierter Form erhielt oder die Einschlusskriterien für die jeweilige HIT-/SKK-Studie nicht erfüllte

Inzidenzrate (Neuerkrankungsrate):

Anzahl der Fälle in einem bestimmten Gebiet und Zeitraum in Bezug auf die zugehörige Wohnbevölkerung

Altersstandardisierte jährliche Inzidenz:

Anzahl der Fälle in einem bestimmten Gebiet und Zeitraum in Bezug auf die zugehörige Wohnbevölkerung eines spezifischen Alters

Absolute Überlebensrate:

Anteil der Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach einer spezifischen Diagnose noch leben nach Abzug aller Verstorbenen unabhängig von der Todesursache

Relative Überlebensrate:

Anteil der Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach einer spezifischen Diagnose noch leben nach Abzug aller Patienten, die aufgrund der spezifischen Erkrankung verstorben sind. Die Größe bildet also im Vergleich zur absoluten Überlebensrate, bei der die Gesamtmortalität erfasst wird, die erkrankungsspezifische Mortalität ab

Kumulative Inzidenz:

Das Risiko (die Wahrscheinlichkeit) einer Person, bis zu einem bestimmten Zeitpunkt zu erkranken

Outcome:

Das Endergebnis einer Krebstherapie

6.3. Tabelle Einteilung Hirntumor-Metastasenstatus nach Chang

Chang-Klassifikation	
M0	Kein Anhalt für Metastasen
M1	Mikroskopischer Tumorzellnachweis im Liquor
M2	Makroskopische Metastasen im zerebellären/ zerebralen Subarachnoidalraum oder im supratentoriellen Ventrikel
M3	Makroskopische Metastasen im spinalen Subarachnoidalraum
M4	Metastasen außerhalb des ZNS

6.4. Tabelle: WHO-Gradeinteilung von Tumoren des zentralen Nervensystems

WHO-Grad	
Grad I	Benigne, langsames Wachstum, sehr gute Prognose
Grad II	Noch benigne, aber erhöhte Neigung zur Rezidivbildung, Übergang in malignen Tumor möglich
Grad III	Bereits maligne, nach der Operation sind Strahlen- und/oder Chemotherapie notwendig
Grad IV	Hochgradig maligne, rasches Tumorwachstum, nach der Operation sind Strahlen- und/oder Chemotherapie notwendig, schlechte Prognose

6.5. Stuserhebungsbogen HIT-Studienpatienten mit Zweitmalignom

Stuserhebung HIT-Studienpatienten mit Zweitmalignom

Name	Vorname	Geburtsdatum

Datum der letzten klinischen Untersuchung: |__|_|_|_|

Datum der letzten bildgebenden Untersuchung: |__|_|_|_|

Primärtumor

Diagnose:

Änderung der bisherigen histolog. Diagnose? Nein

Ja, Befund: _____

Remissionsstatus des Primärtumors: Vollremission

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Resttumormanifestation ohne Progression | <input type="checkbox"/> Resttumormanifestation in Progression (Größenzunahme > 25%) |
| <input type="checkbox"/> lokal | <input type="checkbox"/> lokal |
| <input type="checkbox"/> Metastase(n) | <input type="checkbox"/> Metastase(n) |
| | <input type="checkbox"/> Liquorbefall |

Auftreten von Rezidiv/Metastase des Primärtumors: Nein

- | | |
|--|------------------|
| <input type="checkbox"/> Ja, Lokalrezidiv | Datum: __ _ _ _ |
| <input type="checkbox"/> Ja, Fernmetastase | Datum: __ _ _ _ |
| <input type="checkbox"/> ZNS <input type="checkbox"/> solide <input type="checkbox"/> Liquor | Wo: _____ |
| <input type="checkbox"/> außerhalb des ZNS | Wo: _____ |

Therapie des Primärtumors: keine

- OP
 Chemotherapie
 Radiatio
 andere: _____

Sekundärtumor

Diagnose:

Änderung der bisherigen histolog. Diagnose? Nein

Ja, Befund: _____

Remissionsstatus des Sekundärtumors: Vollremission

- Resttumormanifestation ohne Progression Resttumormanifestation in Progression (Größenzunahme > 25%)
- lokal lokal
- Metastase(n) Metastase(n)
- Liquorbefall

Auftreten von Rezidiv/Metastase des Sekundärtumors: Nein

- Ja, Lokalrezidiv Datum: |__|__|__|
- Ja, Fernmetastase Datum: |__|__|__|
- ZNS solide Liquor Wo: _____
- außerhalb des ZNS Wo: _____

Therapie des Sekundärtumors: keine

- OP
- Chemotherapie
- Radiatio
- andere: _____

Bei Verstorbenen:

Sterbedatum: |__|__|__|

Todesursache: _____

- bedingt durch Primärtumor
- bedingt durch Primärtumor-Rezidiv/-Metastase
- bedingt durch Primärtumor-Therapie
- bedingt durch Sekundärtumor
- bedingt durch Sekundärtumor-Rezidiv/-Metastase
- bedingt durch Sekundärtumor-Therapie
- andere Todesursache
- Tumorabhängigkeit nicht entscheidbar

7. Literaturverzeichnis

1. Kaatsch, P., *Annual Report 2006/07 (1980-2006) German Childhood Cancer Registry (Jahresbericht 2006/07 des Deutschen Kinderkrebsregisters)*. 2008, Deutsches Kinderkrebsregister: Mainz.
2. Kaatsch, P., *Annual Report 2010 German Childhood Cancer Registry (Jahresbericht 2010 des Deutschen Kinderkrebsregisters)*. 2010, Deutsches Kinderkrebsregister: Mainz.
3. Kaatsch, P., et al., *Krebs in Deutschland 2007/2008*. 2012, Robert-Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Berlin.
4. Creutzig, U., et al., *Krebserkrankungen bei Kindern: Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren*. *Dtsch Arztebl*, 2003. **100**(13): p. A-842-852.
5. Niemeyer, C., et al., *Zweitneoplasien*, in *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. 2006, Springer-Verlag. p. 1094-1111.
6. Horner MJ, R.L., et al., *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006*, National Cancer Institute. Bethesda, MD.
7. Magnani, C., et al., *Trends in survival after childhood cancer in Europe, 1978-1997: report from the Automated Childhood Cancer Information System project (ACCIS)*. *Eur J Cancer*, 2006. **42**(13): p. 1981-2005.
8. Fleischhack, G., *Tumoren des Gehirns und des Spinalkanals*, in *Pädiatrie*. 2007, Springer-Verlag. p. 1334-1344.
9. Peris-Bonet, R., et al., *Childhood central nervous system tumours-incidence and survival in Europe (1978-1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project*. *Eur J Cancer*, 2006. **42**(13): p. 2064-80.
10. Kühn, J., et al., *Hirntumoren*, in *Pädiatrie*. 2005, Springer-Verlag. p. 821-832.
11. Hoffman, K.E., et al., *Radiation therapy for pediatric central nervous system tumors*. *J Child Neurol*, 2009. **24**(11): p. 1387-96.
12. Lafay-Cousin, L., et al., *Current treatment approaches for infants with malignant central nervous system tumors*. *Oncologist*, 2009. **14**(4): p. 433-44.
13. Pollack, I.F., *Multidisciplinary management of childhood brain tumors: a review of outcomes, recent advances, and challenges*. *J Neurosurg Pediatr*. **8**(2): p. 135-48.
14. Evans, A.E., et al., *The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone*. *Journal of Neurosurgery*, 1990. **72**(4): p. 572-82.
15. Kühn, J., *Chemotherapy of brain tumors in childhood. Review of the literature and pilot protocol*. *Klinische Pädiatrie*, 1988. **200**(3): p. 214-20.
16. Packer, R.J., et al., *Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy*. *Journal of Neurosurgery* 1994. **81**(5): p. 690-8.
17. Packer, R.J., et al., *Improved survival with the use of adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma*. *Journal of Neurosurgery*, 1991. **74**(3): p. 433-40.
18. Rutkowski, S., et al., *Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(10): p. 978-86.
19. Armstrong, G.T., *Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: The experience of the Childhood Cancer Survivor Study*. *Eur J Paediatr Neurol*, 2010.
20. Mertens, A.C., et al., *Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(13): p. 3163-72.

21. Smith, M.A., et al., *Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. J Clin Oncol.* **28**(15): p. 2625-34.
22. Burnet, N.G., et al., *Years of life lost (YLL) from cancer is an important measure of population burden--and should be considered when allocating research funds. Br J Cancer,* 2005. **92**(2): p. 241-5.
23. Thuppal, S., et al., *Average years of potential life lost in those who have died from brain and CNS tumors in the USA. Neuroepidemiology,* 2006. **27**(1): p. 22-7.
24. Oeffinger, K.C., et al., *Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med,* 2006. **355**(15): p. 1572-82.
25. Geenen, M.M., et al., *Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. JAMA,* 2007. **297**(24): p. 2705-15.
26. Turner, C.D., et al., *Late effects of therapy for pediatric brain tumor survivors. J Child Neurol,* 2009. **24**(11): p. 1455-63.
27. Gurney, J.G., et al., *Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. Cancer,* 2003. **97**(3): p. 663-73.
28. Shaw, S., *Endocrine late effects in survivors of pediatric brain tumors. J Pediatr Oncol Nurs,* 2009. **26**(5): p. 295-302.
29. Poggi, G., et al., *Brain tumors in children and adolescents: cognitive and psychological disorders at different ages. Psychooncology,* 2005. **14**(5): p. 386-95.
30. Schultz, K.A., et al., *Behavioral and social outcomes in adolescent survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. J Clin Oncol,* 2007. **25**(24): p. 3649-56.
31. Stuber, M.L., et al., *Prevalence and predictors of posttraumatic stress disorder in adult survivors of childhood cancer. Pediatrics.* **125**(5): p. e1124-34.
32. Vannatta, K., et al., *A controlled study of peer relationships of children surviving brain tumors: teacher, peer, and self ratings. J Pediatr Psychol,* 1998. **23**(5): p. 279-87.
33. Ribic, K., et al., *Outcome of medulloblastoma in children: long-term complications and quality of life. Neuropediatrics,* 2005. **36**(6): p. 357-65.
34. Armstrong, G.T., et al., *Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst,* 2009. **101**(13): p. 946-58.
35. Duffner, P.K., et al., *The long-term effects of cranial irradiation on the central nervous system. Cancer,* 1985. **56**(7 Suppl): p. 1841-6.
36. Jenkin, D., et al., *Subsequent quality of life for children irradiated for a brain tumor before age four years. Med Pediatr Oncol,* 1998. **31**(6): p. 506-11.
37. Kiltie, A.E., et al., *Survival and late effects in medulloblastoma patients treated with craniospinal irradiation under three years old. Med Pediatr Oncol,* 1997. **28**(5): p. 348-54.
38. Duffner, P.K., et al., *Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. N Engl J Med,* 1993. **328**(24): p. 1725-31.
39. Geyer, J.R., et al., *Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol,* 2005. **23**(30): p. 7621-31.
40. Rutkowski, S., et al., *Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. Neuro Oncol,* 2009. **11**(2): p. 201-10.
41. Morris, E.B., et al., *Survival and late mortality in long-term survivors of pediatric CNS tumors. J Clin Oncol,* 2007. **25**(12): p. 1532-8.

42. Neglia, J.P., et al., *Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study.* *J Natl Cancer Inst*, 2001. **93**(8): p. 618-29.
43. Bhatia, S., et al., *High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group.* *J Clin Oncol*, 2003. **21**(23): p. 4386-94.
44. Broniscer, A., et al., *Second neoplasms in pediatric patients with primary central nervous system tumors: the St. Jude Children's Research Hospital experience.* *Cancer*, 2004. **100**(10): p. 2246-52.
45. Devarahally, S.R., et al., *Second malignant neoplasms after primary central nervous system malignancies of childhood and adolescence.* *Pediatr Hematol Oncol*, 2003. **20**(8): p. 617-25.
46. Duffner, P.K., et al., *Second malignancies in young children with primary brain tumors following treatment with prolonged postoperative chemotherapy and delayed irradiation: a Pediatric Oncology Group study.* *Ann Neurol*, 1998. **44**(3): p. 313-6.
47. Goldstein, A.M., et al., *Second cancers after medulloblastoma: population-based results from the United States and Sweden.* *Cancer Causes Control*, 1997. **8**(6): p. 865-71.
48. Melean, G., et al., *Genetic insights into familial tumors of the nervous system.* *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2004. **129C**(1): p. 74-84.
49. Kony, S.J., et al., *Radiation and genetic factors in the risk of second malignant neoplasms after a first cancer in childhood.* *Lancet*, 1997. **350**(9071): p. 91-5.
50. Amlashi, S.F., et al., *Nevoid basal cell carcinoma syndrome: relation with desmoplastic medulloblastoma in infancy. A population-based study and review of the literature.* *Cancer*, 2003. **98**(3): p. 618-24.
51. Cardous-Ubbink, M.C., et al., *Risk of second malignancies in long-term survivors of childhood cancer.* *Eur J Cancer*, 2007. **43**(2): p. 351-62.
52. Löning, L., et al., *Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy.* *Blood*, 2000. **95**(9): p. 2770-5.
53. Gold, D.G., et al., *Second neoplasms after megavoltage radiation for pediatric tumors.* *Cancer*, 2003. **97**(10): p. 2588-96.
54. Paulino, A.C., et al., *Secondary neoplasms after radiotherapy for a childhood solid tumor.* *Pediatr Hematol Oncol*, 2005. **22**(2): p. 89-101.
55. Nguyen, F., et al., *Risk of a second malignant neoplasm after cancer in childhood treated with radiotherapy: correlation with the integral dose restricted to the irradiated fields.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008. **70**(3): p. 908-15.
56. Neglia, J.P., et al., *New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study.* *J Natl Cancer Inst*, 2006. **98**(21): p. 1528-37.
57. Diallo, I., et al., *Frequency distribution of second solid cancer locations in relation to the irradiated volume among 115 patients treated for childhood cancer.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. **74**(3): p. 876-83.
58. Umansky, F., et al., *Radiation-induced meningioma.* *Neurosurg Focus*, 2008. **24**(5): p. E7.
59. Taylor, A.J., et al., *Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study.* *Int J Cancer*, 2009. **125**(10): p. 2400-5.
60. Sigurdson, A.J., et al., *Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study.* *Lancet*, 2005. **365**(9476): p. 2014-23.

61. Davies, S.M., *Therapy-related leukemia associated with alkylating agents. Med Pediatr Oncol*, 2001. **36**(5): p. 536-40.
62. Peterson, K.M., et al., *An analysis of SEER data of increasing risk of secondary malignant neoplasms among long-term survivors of childhood brain tumors. Pediatr Blood Cancer*, 2006. **47**(1): p. 83-8.
63. Olsen, J.H., et al., *Second malignant neoplasms after cancer in childhood or adolescence. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology Association of the Nordic Cancer Registries. BMJ*, 1993. **307**(6911): p. 1030-6.
64. Rutkowski, S., et al., *Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen. Der Onkologe*, 2006. **12**(6): p. 533-545.
65. Hinkes, B.G., et al., *Childhood pineoblastoma: experiences from the prospective multicenter trials HIT-SKK87, HIT-SKK92 and HIT91. J Neurooncol*, 2007. **81**(2): p. 217-23.
66. Rutkowski, S., *Current treatment approaches to early childhood medulloblastoma. Expert Rev Neurother*, 2006. **6**(8): p. 1211-21.
67. Timmermann, B., et al., *Role of radiotherapy in anaplastic ependymoma in children under age of 3 years: results of the prospective German brain tumor trials HIT-SKK 87 and 92. Radiotherapy & Oncology*, 2005. **77**(3): p. 278-85.
68. Timmermann, B., et al., *Role of radiotherapy in supratentorial primitive neuroectodermal tumor in young children: results of the German HIT-SKK87 and HIT-SKK92 trials.[see comment]. Journal of Clinical Oncology*, 2006. **24**(10): p. 1554-60.
69. Kühl, J., et al., *Preradiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: Results of the german pilot trial HIT'88/'89: Chemotherapie vor der Bestrahlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit einem malignen Hirntumor: Ergebnisse der Pilotstudie HIT'88/'89. Klinische Pädiatrie*, 1998(4): p. 227-233.
70. Timmermann, B., et al., *Combined postoperative irradiation and chemotherapy for anaplastic ependymomas in childhood: results of the German prospective trials HIT 88/89 and HIT 91. (0360-3016 (Print))*.
71. Timmermann, B., et al., *Role of radiotherapy in the treatment of supratentorial primitive neuroectodermal tumors in childhood: results of the prospective German brain tumor trials HIT 88/89 and 91. (0732-183X (Print))*.
72. Kortmann, R.D., et al., *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*, 2000. **46**(2): p. 269-79.
73. Kaplan, E., et al., *Nonparametric estimation from incomplete observation. JASA*, 1958. **53**: p. 457-481.
74. Aalen, O., et al., *An empirical transition matrix for nonhomogeneous Markov chains based on censored observations. Scan. J. Stat.*, 1978. **5**: p. 141-150.
75. Cox, D., *Regression models and life-tables. J R Stat Soc.*, 1972. **34**(187).
76. Cai, Y., et al., *Second malignant neoplasms in childhood malignant brain tumour: a long-term population-based study. J Paediatr Child Health*. 2012. **48**(11): p. 990-6.
77. Inskip, P.D., *Multiple primary tumors involving cancer of the brain and central nervous system as the first or subsequent cancer. Cancer*, 2003. **98**(3): p. 562-70.
78. Jenkinson, H.C., et al., *Long-term population-based risks of second malignant neoplasms after childhood cancer in Britain. Br J Cancer*, 2004. **91**(11): p. 1905-10.
79. Garwicz, S., et al., *Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence: a population-based case-control study in the 5 Nordic countries. The*

- Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. The Association of the Nordic Cancer Registries. Int J Cancer, 2000. 88(4): p. 672-8.*
80. *Kingston, J.E., et al., Patterns of multiple primary tumours in patients treated for cancer during childhood. Br J Cancer, 1987. 56(3): p. 331-8.*
 81. *Meadows, A.T., et al., Second malignant neoplasms in children: an update from the Late Effects Study Group. J Clin Oncol, 1985. 3(4): p. 532-8.*
 82. *Stavrou, T., et al., Prognostic factors and secondary malignancies in childhood medulloblastoma. J Pediatr Hematol Oncol, 2001. 23(7): p. 431-6.*
 83. *Farwell, J., et al., Second primaries in children with central nervous system tumors. J Neurooncol, 1984. 2(4): p. 371-5.*
 84. *Jenkin, D., Long-term survival of children with brain tumors. Oncology (Williston Park), 1996. 10(5): p. 715-9; discussion 720, 722, 728.*
 85. *Kaatsch, P., et al., Second malignant neoplasms after childhood cancer in Germany--results from the long-term follow-up of the German Childhood Cancer Registry. Strahlenther Onkol, 2009. 185 Suppl 2: p. 8-10.*
 86. *Kumar, S., Second malignant neoplasms following radiotherapy. Int J Environ Res Public Health, 2012. 9(12): p. 4744-59.*
 87. *Galloway, T.J., et al., Second tumors in pediatric patients treated with radiotherapy to the central nervous system. Am J Clin Oncol, 2012. 35(3): p. 279-83.*
 88. *Hijiya, N., et al., Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. JAMA, 2007. 297(11): p. 1207-15.*
 89. *Mody, R., et al., Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Blood, 2008. 111(12): p. 5515-23.*
 90. *Maule, M., et al., Risk of second malignant neoplasms after childhood leukemia and lymphoma: an international study. J Natl Cancer Inst, 2007. 99(10): p. 790-800.*
 91. *Jazbec, J., et al., Second neoplasms after treatment of childhood cancer in Slovenia. Pediatr Blood Cancer, 2004. 42(7): p. 574-81.*
 92. *Hammal, D.M., et al., Second primary tumors in children and young adults in the North of England (1968-99). Pediatr Blood Cancer, 2005. 45(2): p. 155-61.*
 93. *MacArthur, A.C., et al., Risk of a second malignant neoplasm among 5-year survivors of cancer in childhood and adolescence in British Columbia, Canada. Pediatr Blood Cancer, 2007. 48(4): p. 453-9.*
 94. *Schmiegelow, K., et al., Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol, 2013. 31(19): p. 2469-76.*
 95. *Smith, M.B., et al., Forty-year experience with second malignancies after treatment of childhood cancer: analysis of outcome following the development of the second malignancy. J Pediatr Surg, 1993. 28(10): p. 1342-8; discussion 1348-9.*
 96. *International Cancer Genome Consortium (ICGC).
<http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/2604.php#Krebsgenomkonsortium>*

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Ich danke Prof. Dr. Paul-Gerhardt Schlegel und Prof. Dr. Stefan Rutkowski für die Bereitstellung des Themas und für die Anleitung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Dr. Nicolas Gerber für seine Betreuung und Hilfe in Würzburg sowie Dr. Uwe Kordes für die Weiterbetreuung meiner Arbeit nach dem Umzug der HIT-Studienzentrale nach Hamburg.

Frau Dr. Isabella Zwiener und ihren Mitarbeitern am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik in Mainz für die Hilfe bei den statistischen Auswertungen der erhobenen Patientendaten.

Der HIT-Studiendokumentatorin Wiebke Treulieb, die mir in all den Jahren eine große Hilfe beim Erheben von Patientendaten, Auffinden von Patientenakten und vielem mehr war.

Meinen Eltern, dass sie mir mein Studium und damit auch diese Arbeit ermöglicht haben.

Meiner Familie und meinen Freunden, die für mich da sind und mich unterstützen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname: Streib, Rebekka Gabriele
Geburtsort: Filderstadt

Schulbildung

1993-2003 Eberhard-Ludwigs-Gymnasium Stuttgart
2000-2001 Austauschschuljahr an der San Luis Obispo High School/
Kalifornien

Hochschulausbildung

10/2003-11/2009 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-
Universität Würzburg
09/2005 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/2009 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung,
Approbation als Ärztin

Berufsausbildung

04/2010-10/2012 Assistenzärztin der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des
Klinikums Links der Weser, Bremen
Seit 10/2012 Assistenzärztin der Frauenklinik des Städtischen Klinikums
Lüneburg