

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Horst Schroten)

Sekundäre hämatologische Malignome nach
Temozolomid-Behandlung hochgradiger Gliome im Kindes-
und Jugendalter.

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Nadja Klara Kohl geb. Krämer

aus
Zweibrücken
2022

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Dürken

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	3
TABELLENVERZEICHNIS.....	4
1 EINLEITUNG	5
1.1 Hochgradige Gliome.....	6
1.2 Therapie hochgradiger Gliome	6
1.3 Therapie hochgradiger Gliome bei pädiatrischen Patienten in Deutschland .	8
1.4 Temozolomid bei hochgradigen Gliomen	10
1.5 Wirkweise von Temozolomid.....	12
1.6 Nebenwirkungen von Temozolomid	13
1.7 Sekundäre hämatologische Malignome (SHM)	14
1.8 Fragestellung.....	14
2 MATERIAL UND METHODEN.....	16
2.1 Datenbank.....	16
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	16
2.3 Statistische Methoden	17
2.4 Software	21
3 ERGEBNISSE	22
3.1 Patientencharakteristika	22
3.1.1 Therapiegruppe	22
3.1.2 Altersverteilung.....	23
3.1.3 Geschlechterverteilung	24

3.1.4	Histologie des Primärtumors.....	25
3.1.5	Lokalisation des Primärtumors	26
3.1.6	Ausmaß der Resektion	27
3.1.7	Vitalstatus	27
3.1.8	Hämatotoxizität unter Chemotherapie	28
3.1.9	Gesamtdauer der Chemotherapie	32
3.2	Überleben und Beobachtungszeit.....	33
3.3	Patienten mit sekundären hämatologischen Malignomen	36
3.3.1	Patient 1	36
3.3.2	Patient 2	37
3.3.3	Patient 3	39
3.3.4	Patient 4	40
3.3.5	Patient 5	41
3.3.6	Patient 6	42
3.3.7	Patienten mit hämatologischen Zweitmalignomen innerhalb des ersten Jahres nach Behandlungsbeginn	43
3.4	Typen von hämatologischen Zweitmalignomen.....	45
3.5	Kumulative Inzidenz sekundärer hämatologischer Malignome.....	46
3.6	Einflussfaktoren.....	47
3.6.1	Therapieregime.....	47
3.6.2	Dauer der Temozolomid-Therapie.....	48
3.6.3	Geschlecht.....	48
3.6.4	Alter bei Therapiebeginn.....	49
3.6.5	Schwere Hämatotoxizität unter Therapie.....	49
3.7	Überleben nach SHM	49
4	DISKUSSION	50
4.1	Epidemiologie und Charakterisierung der Therapiegruppen	50
4.2	Inzidenz sekundärer hämatologischer Malignome	51
4.3	Latenzzeit	53
4.4	Arten von sekundären hämatologischen Malignomen.....	56
4.5	Zytogenetik.....	57
4.6	Einfluss der Therapiegruppe	58
4.7	Dauer der Temozolomid-Behandlung.....	61
4.8	Tumorprädispositionssyndrome.....	63

4.9	Andere Einflussfaktoren	64
4.10	Prognose sekundärer hämatologischer Malignome	65
4.11	Schlussfolgerung.....	67
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	68
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	70
7	LEBENS LAUF	80
8	DANKSAGUNG	82

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AA.....	Anaplastisches Astrozytom
ACNU	Nimustin
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
CAR.....	chimärer Antigenrezeptor
CCNU	Lomustin
CDDP	Cisplatin
CED.....	Convection-enhanced delivery
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Cyc	Cyclophosphamid
DIPG.....	Diffus intrinsisches Pongliom
DNA.....	Desoxyribonukleinsäure
E IIIS.....	Methotraxat und Vincristin
E IIS.....	Cyclophosphamid und Vincristin
E VIS	Carboplatin und Etoposid
Eto	Etoposid
GBM	Glioblastom
GCP.....	Gute klinische Praxis
GPOH.....	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HGG	Hochgradiges Gliom
HIT.....	Hirntumorgruppe der GPOH
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IFN-γ.....	Interferon-γ
Ifo	Ifosfamid

MDS.....	Myelodysplastisches Syndrom
MGMT.....	O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase
MRT.....	Magnetresonanztomographie
MTIC.....	3-Methyl-(Triazen-1-yl)-Imidazol-4-Carboxamid
MTX.....	Methotrexat
NHL.....	Non-Hodgkin-Lymphom
PE.....	Cisplatin und Etoposid
PEI.....	Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid
PEIV.....	Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid und Vincristin
PEV.....	Cisplatin, Etoposid und Vincristin
RAEB.....	Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung
RAEB(t).....	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation
SEER-9.....	Surveillance, Epidemiology, and End Results 9 Register
SHM.....	Sekundäres hämatologisches Malignom
SKK.....	Säuglinge und Kleinkinder
t-ALL.....	Therapieassoziierte akute lymphatische Leukämie
t-AML.....	Therapieassoziierte akute myeloische Leukämie
t-MDS.....	Therapieassoziiertes myelodysplastisches Syndrom
Trofo.....	Trofosfamid
VCR.....	Vincristin
VPA.....	Valproinsäure
WHO.....	Weltgesundheitsorganisation
ZNS.....	Zentrales Nervensystem

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Therapieschemata HIT-GBM-A bis -D, HIT-HGG 2007 und HIT-HGG-2013.....	10
Abbildung 2: Therapiegruppen	23
Abbildung 3: Altersverteilung	24
Abbildung 4: Geschlechterverteilung	25
Abbildung 5: Histologie des Primärtumors.....	26
Abbildung 6: Lokalisation des Primärtumors.....	27
Abbildung 7: Vitalstatus bei letzter Beobachtung.....	28
Abbildung 8: Hämatotoxizität unter Chemotherapie	29
Abbildung 9: Hämatotoxizität - Hämoglobin.....	30
Abbildung 10: Hämatotoxizität - Leukozyten.....	30
Abbildung 11: Hämatotoxizität - Granulozyten.....	31
Abbildung 12: Hämatotoxizität - Thrombozyten	32
Abbildung 13: Gesamtdauer der Chemotherapie	33
Abbildung 14: Medianes Überleben.....	34
Abbildung 15: Mediane Beobachtungszeit der überlebenden Patienten	35
Abbildung 16: Mediane Beobachtungszeit.....	35
Abbildung 17: Kumulative Inzidenz SHM (gesamt).....	46
Abbildung 18: Kumulative Inzidenz SHM (nach Therapiegruppen)	48

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Ausmaß der Resektion	27
Tabelle 2: Eigenschaften Patient 1	36
Tabelle 3: Eigenschaften Patient 2	37
Tabelle 4: Eigenschaften Patient 3	39
Tabelle 5: Eigenschaften Patient 4	40
Tabelle 6: Eigenschaften Patient 5	41
Tabelle 7: Eigenschaften Patient 6	42
Tabelle 8: Eigenschaften Patient 7	43
Tabelle 9: Eigenschaften Patient 8	44
Tabelle 10: Latenz Therapiebeginn - hämatologisches Zweitmalignom	46

1 EINLEITUNG

Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) machen insgesamt nur ungefähr 2 % aller Malignome aus (Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft, 2017). Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bilden sie jedoch mit 23,8 % nach den Leukämien die zweitgrößte Gruppe der Tumorerkrankungen (Kaatsch et al., 2019).

Hirntumoren können je nach Lokalisation und Ausdehnung vielfältige Symptome hervorrufen. Hierzu zählen Hirndruckzeichen, neurologische Ausfälle, epileptische Anfälle und psychische Veränderungen (Fattal-Valevski et al., 2013; Pollack, 1994).

Als diagnostisches Mittel der Wahl unter den bildgebenden Verfahren gilt die Magnetresonanztomographie (MRT). Hiermit können der Nachweis eines Tumors des zentralen Nervensystems sowie die differenzialdiagnostische Eingrenzung und die Feststellung der Ausdehnung sowie des Metastasierungsstatus erfolgen (Juhnke et al., 2016).

Histologisch können Tumoren des zentralen Nervensystems anhand ihres Ursprungsgewebes klassifiziert werden. Hierzu dient die Einteilung der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die zuletzt 2021 überarbeitet wurde (Louis et al., 2021). Diese Arbeit basiert auf der vorangegangenen Revision aus dem Jahr 2016. Hiernach unterschied man astrozytische und oligodendrogliale Tumoren, Ependymome, andere Gliome, choroidale Plexustumoren, neuronale und neuronal-gliale Tumoren, Tumoren der Pinealregion, embryonale Tumoren, Tumoren der Hirn- und Paraspinalnerven, Meningeome und andere mesenchymale Tumoren, melanozytische Tumoren, Lymphome, histiozytische Tumoren, Keimzelltumoren, Tumoren der Sella-Region sowie Metastasen (Louis et al., 2016). Bei Erwachsenen finden sich in den meisten Fällen cerebrale Metastasen eines extrakraniellen Primärtumors, meist eines Bronchial- oder Mammakarzinoms oder eines malignen Melanoms (Dorai et al., 2006; Taillibert and Le Rhun, 2015), wohingegen es sich bei Kindern meist um primäre Hirntumoren handelt (Pollack, 1994). Die WHO teilt die Tumoren des zentralen Nervensystems in gut differenzierte niedriggradige (WHO Grad I-II) und hochgradige (WHO Grad III-IV) Tumoren ein (Louis et al., 2016).

Die vorliegende Arbeit befasst sich vorrangig mit den hochgradigen glialen Tumoren.

1.1 Hochgradige Gliome

Zu den hochgradigen Gliomen (HGG) werden unter anderem das anaplastische Astrozytom (WHO Grad III) und das Glioblastom (WHO Grad IV) gezählt. Zudem zählt das hauptsächlich bei pädiatrischen Patienten auftretende diffuse Mittelliniengliom mit H3 K27M-Mutation dazu. Diese Gruppe beinhaltet im Wesentlichen Tumoren, die in der vorausgegangenen WHO-Klassifikation als diffus intrinsische Pongliome (DIPG) bezeichnet wurden (Louis et al., 2007; Louis et al., 2016). Zu den selteneren Entitäten zählen z. B. das anaplastische Oligodendrogliom, das anaplastische Gangliogliom, das Medulloblastom und das anaplastische Ependymom (Louis et al., 2016).

Der Tumorgrad kann als prognostischer Faktor dienen. So liegt das mediane Überleben der Patienten mit niedriggradigen Gliomen meist bei über fünf Jahren, während es bei Patienten mit einem WHO Grad III Tumor etwa bei zwei bis drei Jahren liegt und bei Patienten mit einem Glioblastom (WHO Grad IV) oft weniger als ein Jahr beträgt (Louis et al., 2007).

1.2 Therapie hochgradiger Gliome

Die Therapie hochgradiger Gliome bei Kindern besteht aus der möglichst radikalen Tumorresektion, Strahlentherapie und Chemotherapie.

Ein erheblicher Anteil der Forschungsarbeiten zu diesem Thema kam zu dem Ergebnis, dass die Patienten sowohl von der Resektion (Albright et al., 2000; Cohen et al., 2011; Kramm et al., 2006) als auch von der adjuvanten Radiatio (Walker et al., 1980) profitieren.

Sheline et al. berichteten bereits 1977, dass sich mit der Einführung der Strahlentherapie das mediane Überleben der Patienten mit Glioblastom verdoppelte (Sheline, 1977). Walker et al. berichteten 1980 von einem signifikant besseren Überleben der Patienten mit malignen Gliomen, wenn diese eine adjuvante Radiatio erhielten (Walker et al., 1980). In einer Metaanalyse dreier Studien der Children's Cancer Group der Vereinigten Staaten konnten Albright et al. 2000 eine Korrelation zwischen der Resektion der Hirntumoren und dem Überleben der Kinder feststellen (Albright et al., 2000). Kramm et al. fanden 2006 heraus, dass eine makroskopisch vollständige Resektion bei pädiatrischen hochgradigen Gliomen zu einem signifikant längeren ereignisfreien und Gesamtüberleben führt als die subtotaler oder partielle Resektion oder die stereotaktische Biopsie. Das Ausmaß der Tumorresektion war der prominenteste prognostische Faktor für diese Endpunkte, gefolgt von der histologischen Gradeinteilung und

dem Alter der Patienten (Kramm et al., 2006). Ferner zeigen zunehmend auch genetische Charakteristika wie z. B. die H3-Mutation große prognostische Bedeutung (Karremann et al., 2018).

Bei Erwachsenen konnte auch durch adjuvante Chemotherapie eine Prognoseverbesserung gezeigt werden (Stupp et al., 2005), wohingegen die Rolle einer Chemotherapie bei pädiatrischen HGG bezüglich einer Prognoseverbesserung noch unklar ist. Kein einziges Chemotherapeutikum wurde allgemein als Standardtherapie akzeptiert (Fangusaro and Warren, 2013). MacDonald et al. kamen im Jahr 2011 im Rahmen eines Reviews zu dem Ergebnis, dass eine Hochdosis-Chemotherapie für pädiatrische hochgradige Gliome wahrscheinlich keine praktikable therapeutische Option sei (MacDonald et al., 2011). Eine Metaanalyse mehrerer randomisierter Studien brachte Benesch et al. 2005 zu der Ansicht, dass eine kombinierte Radiochemotherapie das Überleben im Vergleich zur alleinigen adjuvanten Radiatio auch bei Kindern steigern könne, jedoch nur in geringem Ausmaß (Benesch et al., 2005). Auf Grundlage einer Metaanalyse beschrieben Adamski et al. 2014 den Nutzen einer Chemotherapie bei pädiatrischen HGG als strittig. Dennoch beinhaltet das Therapieschema in den meisten Zentren eine Chemotherapie (Adamski et al., 2014).

Eine neue Therapieform ist die Convection-enhanced delivery (CED). Hierbei werden Chemotherapeutika direkt in den Tumor selbst injiziert. Hierdurch können höhere Konzentrationen in der Zielregion bei gleichzeitig begrenzter systemischer Wirkung erzielt werden. Hierfür kommen möglicherweise auch vielversprechende Medikamente in Betracht, die aufgrund einer hohen systemischen Toxizität oder der Unfähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, bisher nicht eingesetzt werden konnten (Chatwin et al., 2021). Eine weitere Möglichkeit, Medikamente direkt in das Tumorgewebe zu verabreichen, ist die Implantation von Polymeren, die zuvor eingebrachte Medikamente langsam an das umliegende Gewebe abgeben (Janjua et al., 2021).

Mit der Immuntherapie gibt es mittlerweile einen weiteren Pfeiler der Krebstherapie. Hohes Potenzial für die Behandlung hochgradiger Gliome wird in der CAR (chimärer Antigenrezeptor)-T-Zell-Therapie gesehen. Mit der aktuellen Generation der CAR-T-Zellen konnten große Fortschritte bei der Therapie hämatologischer Erkrankungen erzielt werden, wohingegen der Erfolg bei Gliomen bisher eher gering war. Die Weiterentwicklung von Technologien der Genom-Editierung eröffnet jedoch Möglichkeiten der CAR-T-Zell-Modifizierung, um deren Effektivität zu steigern. Hierdurch konnten in

präklinischen Modellen bereits vielversprechende Ergebnisse bzgl. der Immuntherapie hochgradiger Gliome erzielt werden (Petersen and Krenciute, 2019).

Coleman et al. kamen 2020 zu dem Schluss, dass neue Therapien für pädiatrische hochgradige Gliome in einem Subtyp-spezifischen Kontext ausgewertet werden müssen. Es wurden Analysen der HERBY-Studie zitiert; zunächst konnte kein Zusatznutzen durch die Hinzunahme von Bevacizumab zur Radiochemotherapie mit Temozolomid nachgewiesen werden. Eine post-hoc-Analyse der molekularen Charakteristiken der Patienten zeigte jedoch einen Benefit für bestimmte Untergruppen (Coleman et al., 2020).

Weitere aktuell untersuchte Methoden der Immuntherapie von HGG sind neben der CAR-T-Zell-Therapie und der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern z. B. der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren, Tumorstoffen oder onkolytischen Viren (Chatwin et al., 2021; Janjua et al., 2021).

1.3 Therapie hochgradiger Gliome bei pädiatrischen Patienten in Deutschland

Die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) in Deutschland, Österreich und der Schweiz initiierte 1995 eine Reihe konsekutiver prospektiver multizentrischer Studien, deren Ziel die Optimierung der Therapie hochgradiger Gliome bei pädiatrischen Patienten war (Benesch et al., 2005). Es handelt sich um die Studien HIT-GBM-A bis -D sowie die Studien HIT-HGG-2007 und aktuell HIT-HGG-2013. Allen Protokollen gemeinsam ist die postoperative Radiatio der Tumorregion. Die Bestrahlung erfolgt in Einzeldosen von 1,8 Gy über einen Zeitraum von sechs bis sieben Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 54 bis 59,4 Gy (Benesch et al., 2005).

Patienten, die in die HIT-GBM-A-Studie eingeschlossen wurden, erhielten simultan zur Bestrahlung zwei Zyklen einer oralen Chemotherapie mit Trofosamid und Etoposid und im Anschluss ein Jahr lang eine Erhaltungstherapie mit Trofosamid und Etoposid (Wolff et al., 2000). Das HIT-GBM-B-Protokoll sah zu Beginn der Radiatio einen Zyklus Chemotherapie, bestehend aus Cisplatin und Etoposid (PE), und am Ende der Bestrahlung einen Zyklus mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid (PEI) vor. Gefolgt wurde diese Induktionstherapie von einer maximal einjährigen Erhaltungstherapie mit Interferon-Gamma und Cyclophosphamid (Wolff et al., 2006). Die Induktionstherapie des darauffolgenden HIT-GBM-C-Protokolls beinhaltete das Konzept der simultanen Radiochemotherapie aus der HIT-GBM-B-Studie mit PE bzw. PEI. Hinzu kamen wöchent-

liche Vincristin-Gaben. Die Erhaltungstherapie erfolgte mit sechs Zyklen PEI und Vincristin sowie mit Valproat (Wolff et al., 2010). Die Induktionstherapie bei den in die HIT-GBM-D-Studie eingeschlossenen Kindern wurde nach Randomisierung entweder wie im Protokoll HIT-GBM-C oder mit vorheriger zweimaliger Gabe von Methotrexat durchgeführt. Die Erhaltungstherapie erfolgte mit acht Zyklen Lomustin (CCNU), Vincristin und Prednison (Wolff et al., 2011).

Im Gegensatz zu diesen älteren Therapieregimen mit Polychemotherapie beinhaltet das Protokoll der HIT-HGG-2007-Studie (EudraCT 2007-000128-42) die adjuvante simultane Radiochemotherapie und anschließende orale Erhaltungstherapie mit Temozolomid analog zu Stupp et al. 2005 (Stupp et al., 2005), jedoch mit zwölf Zyklen adjuvanter Therapie im Gegensatz zum Stupp-Schema bei Erwachsenen, bei dem die adjuvante Therapie nur sechs Zyklen umfasst (vgl. 1.4). Das Protokoll der aktuellen HIT-HGG-2013-Studie beinhaltet zusätzlich Gaben von Valproat. Auch in aktuellen Protokollen anderer Länder kommt Temozolomid im Rahmen der Radiochemo- und der Erhaltungstherapie zum Einsatz (Adamski et al., 2014). Eine graphische Zusammenfassung der in Deutschland durchgeführten Therapieoptimierungsstudien findet sich in Abbildung 1.

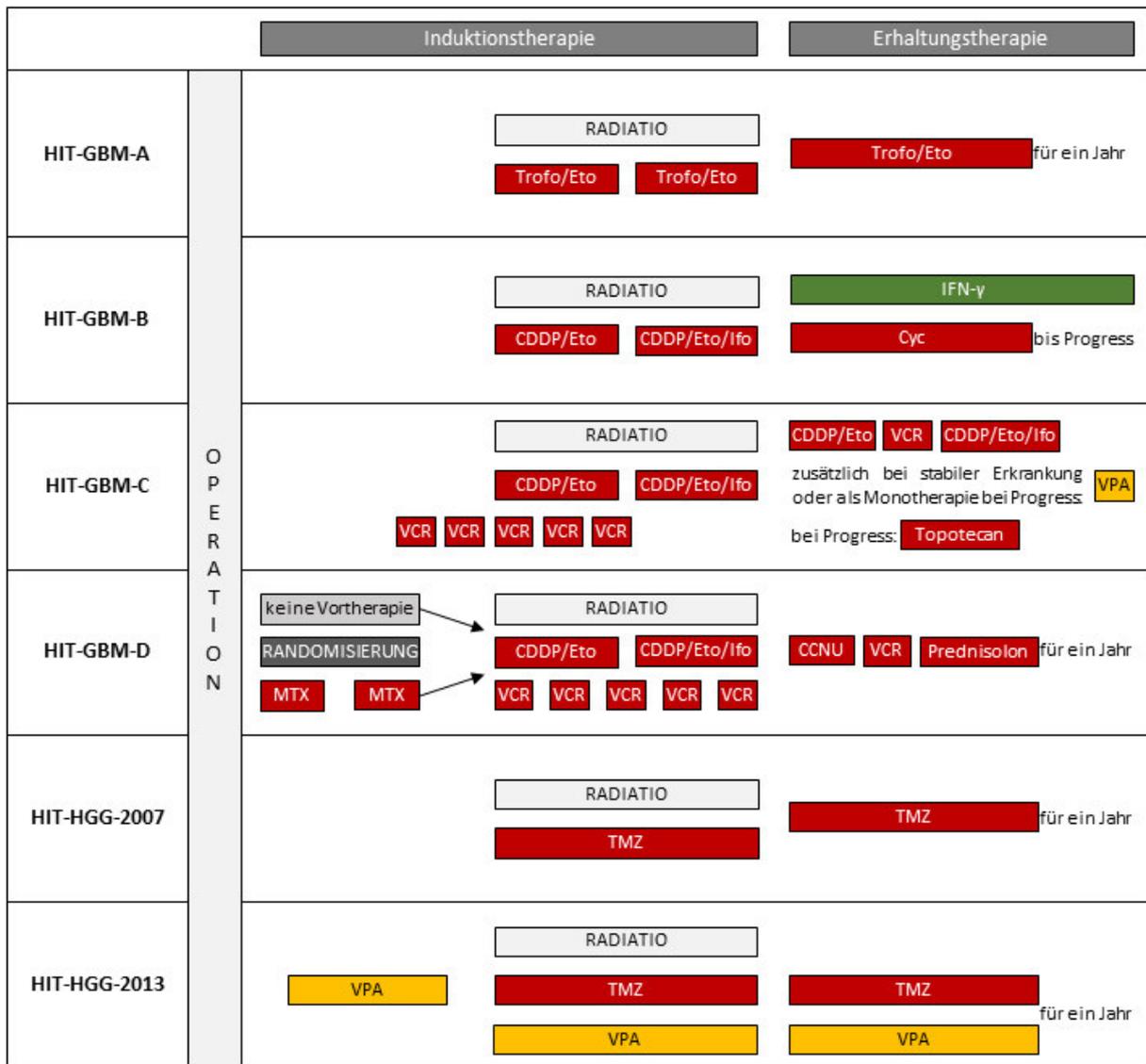


Abbildung 1: **Therapieschemata HIT-GBM-A bis -D, HIT-HGG 2007 und HIT-HGG-2013**

(In Anlehnung an Karremann et al., 2017)

(Trofo: Trofosamid, Eto: Etoposid, IFN-γ: Interferon-γ, CDDP: cis-Diammindichloridoplatin (Cisplatin), Ifo: Ifosfamid, Cyc: Cyclophosphamid, VCR: Vincristin, VPA: Valproinsäure, MTX: Methotrexat, CCNU: Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea (Lomustin), TMZ: Temozolomid)

1.4 Temozolomid bei hochgradigen Gliomen

Bei Erwachsenen konnte bereits eine Verlängerung sowohl des progressionsfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens durch die adjuvante simultane Radiochemotherapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Temozolomid gezeigt werden.

So führten Stupp et al. 2005 eine randomisierte Studie mit 573 erwachsenen Patienten mit Glioblastom durch, die entweder nur eine adjuvante Radiatio oder eine adjuvante kombinierte Radiochemotherapie gefolgt von der Erhaltungstherapie mit Temozolomid erhielten. Hierbei zeigten sich ein signifikant besseres progressionsfreies und ebenso ein signifikant besseres Gesamtüberleben der Patienten, die mit Temozolomid therapiert wurden. Die Temozolomid-Gaben erfolgten beim Stupp-Schema vom ersten bis

zum letzten Tag der sechswöchigen Bestrahlung für sieben Tage pro Woche mit 75 mg/m². Nach einer vierwöchigen Pause erfolgte die Erhaltungstherapie mit bis zu sechs Zyklen Temozolomid an fünf von 28 Tagen. Die Dosis betrug hierbei im ersten Zyklus 150 mg/m², ab dem zweiten Zyklus 200 mg/m² bei guter Verträglichkeit (Stupp et al., 2005).

Auch Athanassiou et al. führten 2005 eine randomisierte Phase-II-Studie zu Temozolomid und Radiatio gefolgt von einer Temozolomid-Erhaltungstherapie im Vergleich zu alleiniger Radiatio bei neu diagnostizierten Glioblastomen bei Patienten ab einem Alter von 18 Jahren durch. Sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben waren in der Kohorte mit kombinierter Radiochemotherapie signifikant länger (Athanassiou et al., 2005).

Eine Cochrane-Metaanalyse von Hart et al. zeigte 2013 ebenfalls ein signifikant höheres progressionsfreies sowie Gesamtüberleben bei erwachsenen Glioblastom-Patienten mit adjuvanter Radiochemotherapie und Erhaltungstherapie mit Temozolomid als Primärtherapie ihrer Erkrankung im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie (Hart et al., 2013).

Van Genugten et al. führten 2010 eine retrospektive Studie durch, in der das progressionsfreie und das Gesamtüberleben erwachsener Glioblastom-Patienten mit alleiniger Radiotherapie mit dem von Patienten mit Radiochemotherapie und Erhaltungstherapie nach dem Stupp-Schema verglichen wurden. Auch diese Studie konnte einen signifikanten Unterschied zugunsten der kombinierten Radiochemotherapie zeigen (van Genugten et al., 2010).

Sorge et al. veröffentlichten 2017 einen Fallbericht zu einem Kind mit anaplastischem Oligodendrogliom, das nach der Resektion mit alleiniger Chemotherapie mit zwölf Zyklen Temozolomid ohne Radiatio behandelt wurde und nach damaligem Stand 42 Monate nach Therapieende keinen Hinweis auf einen Progress zeigte (Sorge et al., 2017).

Hassan et al. führten 2017 eine Metaanalyse durch, in der Überlebensraten und prognostische Faktoren bei pädiatrischen hochgradigen Hirnstammgliomen untersucht wurden. Eine Subgruppenanalyse konnte keinen signifikanten Unterschied durch Temozolomid im Hinblick auf das des Überleben feststellen (Hassan et al., 2017).

Cohen et al. analysierten 2001 die Ergebnisse der Children's Oncology Group ACNS0126, die Kinder mit Radiotherapie und Temozolomid bei hochgradigen Gliomen behandelte. Hierbei konnte kein Überlebensvorteil gegenüber historischen Kontrollen mit Nitrosourea-basierten Chemotherapieregimen gezeigt werden. Jedoch zeigten

sich, verglichen mit den Ergebnissen anderer Studien, bei denen Nitrosourea-basierte Chemotherapieregimen angewandt wurden, ähnliche Überlebensraten bei insgesamt geringerer Toxizität (Cohen et al., 2011).

Guerra-García et al. berichteten 2020 neben den neueren Therapiemethoden ebenfalls von verschiedenen bisherigen klinischen Studien zur Therapie hochgradiger Gliome bei Kindern. Hierunter war auch die Studie ACNS0423 der Children's Oncology Group, welche bei Hinzunahme von Lomustin zur adjuvanten Chemotherapie mit Temozolomid eine moderate Verbesserung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens zeigte, jedoch bei wesentlich höherer Hämatotoxizität (Guerra-Garcia et al., 2020).

Die orale Applikation und das günstige Nebenwirkungsprofil von Temozolomid ermöglichen eine größtenteils ambulante Behandlung sowohl der erwachsenen als auch der pädiatrischen Patienten, was zu einer besseren Lebensqualität durch weniger Klinikaufenthalte und weniger Nebenwirkungen bei mindestens gleichwertigem Überleben beiträgt (Scaringi et al., 2013; Yung et al., 2000).

1.5 Wirkweise von Temozolomid

Die 1984 von Stevens et al. entwickelte Substanz Temozolomid gehört zu den alkylierenden Agenzien (Stevens et al., 1984). Das Medikament ist säurestabil, wodurch eine orale Applikation trotz der Passage durch das saure Milieu des Magens möglich ist (Newlands et al., 1997). Es wird schnell intestinal resorbiert und hat eine Bioverfügbarkeit von fast 100 % (Newlands et al., 1992; Stevens et al., 1987), zudem kann es die Blut-Hirn-Schranke gut überwinden (Patel et al., 2003).

Als Prodrug wird es zunächst bei physiologischem pH-Wert durch spontane Hydrolyse in seine Wirkform 3-Methyl-(Triazen-1-yl)-Imidazol-4-Carboxamid (MTIC) umgewandelt (Newlands et al., 1992), das dann die Purin-Basen O⁶-Guanin, N⁷-Guanin und N³-Adenin der Desoxyribonukleinsäure (DNA) methyliert (Newlands et al., 1997). Die zytotoxischen Effekte von Temozolomid korrelieren stark mit der Bildung von O⁶-Methylguanin (Baer et al., 1993; Tisdale, 1987). Darüber hinaus konnte in vitro die Inhibition der Angiogenese durch Temozolomid gezeigt werden. (Kurzen et al., 2003).

MTIC ist im Gegensatz zu Temozolomid bei basischen pH-Werten stabil. Die Tatsache, dass das Mikromilieu von Hirntumoren einen alkalischeren pH-Wert als das umliegende gesunde Hirngewebe hat, scheint die Aktivierung des Prodrug im Tumorgewebe zu begünstigen (Newlands et al., 1997; Vaupel et al., 1989).

Unter den DNA-Reparaturmechanismen findet sich das Protein O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT; direkter DNA-Reparaturmechanismus), welches die Methylgruppe des O⁶-Methylguanin auf einen internen Cystein-Rest übertragen kann und somit bei Expression im Tumor zu geringerer Sensibilität gegenüber Temozolomid führt (Newlands et al., 1997). Eine Inaktivierung von MGMT durch Promotor-Methylierung führt so zu einem besseren Ansprechen auf die Therapie (Alnahhas et al., 2020; Donson et al., 2007). Bei Erwachsenen konnte ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen Patienten mit und Patienten ohne MGMT-Promotor-Methylierung im Tumor nachgewiesen werden (Hegi et al., 2005), weshalb mittlerweile die Therapie erwachsener Patienten danach stratifiziert wird (Wick and Platten, 2014). Weitere DNA-Reparaturmechanismen sind der DNA-Mismatch-Repair-Pathway, der Replikationsfehler durch Guanin-Thyrosin-Fehlpaarungen behebt, sowie die Basenexzision (Newlands et al., 1997).

1.6 Nebenwirkungen von Temozolomid

Temozolomid hat generell ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Ein Großteil der Nebenwirkungen entspricht Grad I oder II der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Estlin et al., 1998). Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen, die in der Regel gut mit Serotonin-Antagonisten wie Ondansetron oder Granisetron kontrolliert werden können (Bae et al., 2014; Newlands et al., 1992; Newlands et al., 1997). Des Weiteren kann es zu einer meist milden Myelosuppression mit Blutbildveränderungen (Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie) kommen. Die Hämatotoxizität ist meist der dosislimitierende Faktor bei der Therapie mit Temozolomid, ist jedoch gut steuerbar und in der Regel reversibel (Estlin et al., 1998; Newlands et al., 1992; Yung et al., 2000). Weitere mögliche Nebenwirkungen einer Therapie mit Temozolomid sind unter anderem eine Fatigue-Symptomatik, eine Erhöhung der Enzyme Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase und in seltenen Fällen eine Alopezie, meist vom Schweregrad 0-I (Athanassiou et al., 2005; Bae et al., 2014; Newlands et al., 1992; Yang et al., 2014). Insgesamt kann bei Temozolomid von einer geringen kumulativen Toxizität ausgegangen werden (Newlands et al., 1992; Stupp et al., 2005).

1.7 Sekundäre hämatologische Malignome (SHM)

Angesichts der begrenzten Lebenserwartung der Patienten mit hochgradigen Gliomen und der vergleichsweise kurz zurückliegenden Einführung von Temozolomid in das Behandlungskonzept fehlen noch wesentliche Erkenntnisse zu Langzeitnebenwirkungen des Medikaments. Temozolomid kann jedoch, ähnlich wie andere alkylierende Substanzen, Einzel- und/oder Doppelstrang-DNA-Brüche induzieren und so selbst die Entstehung bösartiger Erkrankungen begünstigen (Scaringi et al., 2013).

Temozolomid wird sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern mit dem Auftreten von sekundären hämatologischen Malignomen in Verbindung gebracht. Erwachsene erkranken dabei überwiegend an therapiebedingter akuter lymphatischer Leukämie (t-ALL), akuter myeloischer Leukämie (t-AML) und myelodysplastischem Syndrom (t-MDS) (Chamberlain and Raizer, 2009; Dufour et al., 2008; Momota et al., 2013; Natelson and Pyatt, 2010; Ogura et al., 2011; Su et al., 2005; Villano et al., 2012).

Bei Alkylanzien-assoziiertes t-AML liegt sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern häufig eine Monosomie oder partielle Deletion der Chromosomen 5 und 7 vor (Sandoval et al., 1993; Smith et al., 2003). Der Beginn ist schleichend und häufig geht der Leukämie ein myelodysplastisches Syndrom voraus. Die mittlere Latenz zwischen der Diagnose der primären malignen Erkrankung und der sekundären AML nach Alkylanzien-Therapie liegt bei fünf bis sieben Jahren. Dagegen tritt eine t-AML nach E-pipodophylotoxinen wie Etoposid bereits nach zwei bis drei Jahren auf (Hijiya et al., 2009; Leone et al., 1999).

Eine mögliche Erklärung für die Entstehung hämatologischer Zweitmalignome nach der Therapie mit Temozolomid ist die niedrige intrinsische Aktivität der O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase in hämatopoetischen Zellen und lymphatischem Gewebe. (Gerson et al., 1985). Da MGMT als direkter DNA-Reparaturmechanismus dem schädigenden Effekt von Temozolomid entgegenwirkt, sind die hämatopoetischen Zellen und das lymphatische Gewebe durch die geringere Aktivität von MGMT vulnerabler gegenüber den zytotoxischen Eigenschaften des Medikaments.

1.8 Fragestellung

Bisher wurden nur einzelne Fallberichte und kleinere Fallserien von Kindern mit sekundären hämatologischen Malignomen nach einer Behandlung mit Temozolomid veröffentlicht. In der vorliegenden Arbeit wurden 487 pädiatrische Patienten mit hochgra-

digen Gliomen mit einem Gesamtüberleben und einer Beobachtungszeit von mindestens einem Jahr analysiert. Dabei wurde das Risiko für ein hämatologisches Zweitmalignom nach Temozolomid im Vergleich zu konventionellen Polychemotherapie-Regimen untersucht. Ziel der Studie ist es, das Risiko für das Auftreten sekundärer hämatologischer Malignome nach Temozolomid bei pädiatrischen hochgradigen Gliomen einzuschätzen und Einflussfaktoren zu identifizieren.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Datenbank

Die Patientendaten stammen aus der HIT-HGG-Datenbank der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Diese enthält prospektive klinische Daten aller Patienten, die in die Therapiestudien zu hochgradigen Gliomen eingeschlossen wurden. Hierzu zählen die laufende HIT-HGG-2013-Studie (Eudra-CT 2013-004187-56) ebenso wie die vorhergehenden Studien HIT-GBM-A bis -D (Wolff et al., 2010; Wolff et al., 2011; Wolff et al., 2000; Wolff et al., 2006) und HIT-HGG-2007 (Eudra-CT 2007-010128-42, ISRCTN19852453). Zusätzlich enthält das Register die Daten von Patienten im Alter von unter drei Jahren bei Erstdiagnose, deren Therapie nach dem HIT-SKK-Regime erfolgte (von Bueren et al., 2011).

Da die Datenerhebung von Dezember 2014 bis Januar 2015 erfolgte, die Studie HIT-HGG-2013 jedoch erst im Juli 2018 eröffnet wurde, wurde keiner der eingeschlossenen Patienten nach diesem Schema therapiert.

Alle Patienten und/oder ihre gesetzlichen Vertreter gaben bei Einschluss in die einzelnen Studien ihr Einverständnis für die Datenspeicherung und die statistische Analyse entsprechend der Guten klinischen Praxis (GCP), den geltenden gesetzlichen Bestimmungen und der Deklaration von Helsinki (World Medical Association, 2013).

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Ein Einschluss in die Studie erfolgte nur für Patienten mit referenzhistologisch gesicherter Diagnose eines hochgradigen Glioms, wie es durch die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems definiert ist. Hierbei wurde die Revision aus dem Jahr 2016 zugrunde gelegt (Louis et al., 2016). Bei einem referenzradiologisch gesicherten diffus intrinsischen Ponsgliom (DIPG) oder einer ebenfalls referenzradiologisch gesicherten Gliomatosis cerebri war der Einschluss auch ohne referenzhistologische Sicherung möglich. Ein diffus intrinsisches Ponsgliom ist definiert als Tumor mit Infiltration von > 50 % des Gesamtdurchmessers des Pons bei Patienten mit „klassischen“ Hirnstammsymptomen (z. B. Hirnnervenausfälle, Pyramidenbahnzeichen, Ataxie oder eine Kombination dieser Symptome). Bei der Gliomatosis cerebri handelt

es sich um eine diffuse Infiltration des Hirngewebes mit Gliomzellen, die mindestens drei Hirnloben umfasst.

War die Therapie der Patienten nicht eindeutig einem der Therapieschemata HIT-GBM-A bis -D, HIT-HGG 2007 (Abb. 1) oder HIT-SKK zuzuordnen, z. B. bei unzureichender Dokumentation oder von den Protokollen abweichender Therapie, wurden die Patientendaten in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Aus der HIT-HGG-Datenbank (Stand 19.12.2014) wurden nach Überprüfung der Diagnosen und Therapieschemata zunächst die Daten der Patienten gelöscht, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung das 18. Lebensjahr vollendet hatten oder bei denen unzureichende Daten zur Ermittlung des Alters vorlagen. Im Anschluss erfolgte die Sortierung der Patienten nach der Dauer der Beobachtungszeit. Mit dem Eintreten des Todes oder der Diagnosestellung eines sekundären hämatologischen Malignoms wurde die Beobachtungszeit beendet, zudem bei fehlenden oder unzureichenden follow-up-Daten. Alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten mussten eine Beobachtungszeit von mindestens einem Jahr aufweisen. Bei lebenden Patienten mit einer Beobachtungszeit von unter einem Jahr wurde in den zugehörigen Patientenakten nach neuen Statusmeldungen gesucht. Konnte die Beobachtungszeit so auf mindestens ein Jahr verlängert werden, wurden die Patienten eingeschlossen.

Es ergeben sich folgende Einschlusskriterien:

- Einschluss in eine der klinischen Studien HIT-GBM-A, -B, -C, -D, HIT-HGG 2007 oder die Beobachtungsstudie HIT-SKK
- referenzhistologisch gesichertes hochgradiges Gliom oder referenzradiologisch gesichertes DIPG oder Gliomatosis cerebri
- Patientenalter bei Therapiebeginn < 18 Jahre
- Überleben und Beobachtungszeit ab Therapiebeginn mindestens ein Jahr

2.3 Statistische Methoden

Die Darstellung der deskriptiven Daten erfolgte mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Median und Standardabweichung.

Analysiert wurden:

- Altersverteilung bei Therapiebeginn:
 - Altersgruppe 1: < 7 Jahre
 - Altersgruppe 2: 7 bis 11 Jahre
 - Altersgruppe 3: > 11 Jahre

- Geschlechterverteilung:
 - männlich
 - weiblich
- Histologie des Primärtumors:
 - Glioblastom WHO Grad IV
 - andere WHO Grad IV
 - anaplastisches Astrozytom WHO Grad III
 - andere WHO Grad III
 - DIPG
 - Gliomatosis cerebri
- Lokalisation des Primärtumors:
 - Großhirn
 - Kleinhirn
 - Hirnstamm
 - unbekannt
- Ausmaß der Resektion:
 - totale Resektion: 100 %
 - subtotale Resektion: 90 bis < 100 %
 - partielle Resektion: 50 bis < 90 %
 - Biopsie: < 50 %
 - keine Operation
 - unbekannt
- Vitalstatus zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung
 - lebend
 - verstorben
- Hämatotoxizität unter Chemotherapie
 - maximal Grad II
 - Grad III oder IV
- Gesamtdauer der Chemotherapie
 - maximal 1 Jahr
 - > 1 bis 2 Jahre
 - > 2 bis 3 Jahre
 - > 3 Jahre

Die Daten wurden sowohl für die gesamte Kohorte als auch stratifiziert nach Therapiegruppe angegeben. Die Einteilung erfolgte in folgende Therapiegruppen:

- Therapiegruppe A: Patienten mit alleiniger Temozolomid-Therapie (HIT-HGG 2007-Protokoll)
- Therapiegruppe B: Patienten mit Polychemotherapie ohne Temozolomid (HIT-GBM-A, -B, -C, -D und HIT-SKK)
- Therapiegruppe C: Patienten mit Polychemotherapie gefolgt von Temozolomid als Zweitlinientherapie bei Rezidiv oder Progression

Ob ein signifikanter Unterschied der einzelnen getesteten Parameter zwischen den unterschiedlichen Therapiegruppen besteht, wurde mittels Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Test ermittelt.

Für den Unterpunkt Hämatotoxizität unter Chemotherapie lag die Klassifikation nach den CTCAE zugrunde. Die Einteilung erfolgt hierbei in die Schweregrade 0 bis IV und wurde wie folgt definiert:

- Hämoglobin:
 - Grad 0: Altersnorm
 - Grad I: ≥ 100 g/l
 - Grad II: 80 bis < 100 g/l
 - Grad III: 65 bis < 80 g/l
 - Grad IV: < 65 g/l
- Leukozyten:
 - Grad 0: $\geq 4,0$ G/l
 - Grad I: 3,0 bis $< 4,0$ G/l
 - Grad II: 2,0 bis $< 3,0$ G/l
 - Grad III: 1,0 bis $< 2,0$ G/l
 - Grad IV: $< 1,0$ G/l
- Granulozyten:
 - Grad 0: $\geq 2,0$ G/l
 - Grad I: 1,5 bis $< 2,0$ G/l
 - Grad II: 1,0 bis $< 1,5$ G/l
 - Grad III: 0,5 bis $< 1,0$ G/l
 - Grad IV: $< 0,5$ G/l
- Thrombozyten:
 - Grad 0: ≥ 100 G/l

- Grad I: 75 bis < 100 G/l
- Grad II: 50 bis < 75 G/l
- Grad III: 10 bis < 50 G/l
- Grad IV: < 10 G/l

Das mediane Überleben und die mediane Beobachtungszeit der überlebenden sowie aller Patienten wurden deskriptiv dargestellt. Die Ergebnisse wurden mittels Median-test bei unabhängigen Stichproben auf Signifikanz getestet.

Anhand der Krankenakten erfolgte eine differenziertere Analyse der Daten der Kinder, die ein sekundäres hämatologisches Malignom entwickelten. Hierbei wurden zunächst die wichtigsten Eckdaten zu jedem Patienten tabellarisch aufgeführt. Diese sind Geschlecht, Alter bei Therapiebeginn, bekannte Tumorprädisposition, Primärtumor, p53-Akkumulation im Tumor, Therapiegruppe, Therapieprotokoll, Hämatotoxizität unter Chemotherapie, Art des hämatologischen Zweitmalignoms, Zytogenetik des Zweitmalignoms, Latenz von Therapiebeginn bis zum Auftreten des Zweitmalignoms, Therapie des Zweitmalignoms sowie Outcome und Beobachtungszeit. Anschließend folgt eine kurze Zusammenfassung des jeweiligen Falls.

Das Risiko, im Laufe der Zeit ein sekundäres hämatologisches Malignom zu entwickeln, wurde mit einer Kaplan-Meier-Analyse geschätzt. Eine Zensierung der Daten erfolgte im Falle von „Tod“, „fehlende Follow-Up-Daten“ und „Auftreten eines SHM“. Zusätzlich wurde die Anzahl der Ereignisse innerhalb von 100 Jahren kumulativer Beobachtungszeit angegeben. Es folgte die Berechnung der medianen Latenz von Beginn der Chemotherapie bis zum Auftreten des hämatologischen Zweitmalignoms.

Der Einfluss verschiedener Faktoren auf das Auftreten sekundärer hämatologischer Malignome wurde durch eine univariate Log-Rank-Testung geschätzt. Die untersuchten Einflussfaktoren sind:

- Therapiegruppe
- Geschlecht
- Altersgruppe
- Hämatotoxizität unter Chemotherapie

Zudem wurden Patienten mit einer Temozolomid-Behandlung mit einer Dauer von mehr als zwölf Monaten identifiziert.

Die Auswirkung sekundärer hämatologischer Malignome auf das Überleben der Patienten wurde durch eine zeitabhängige Cox-Regressions-Analyse untersucht. Das mediane Überleben wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse geschätzt.

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant definiert.

2.4 Software

Zur Durchführung der Analysen kamen die Programme SAS® Version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) und SPSS® Version 22.0 (IBM Inc., Armonk, NY, USA) zum Einsatz.

3 ERGEBNISSE

Die Anzahl der registrierten Patienten in der HIT-HGG-Datenbank lag zum Zeitpunkt der Datenerhebung bei 1608 (Stand Januar 2015). Für diese Arbeit wurden nur die Patienten mit hochgradigen Gliomen inklusive DIPG und Gliomatosis cerebri berücksichtigt, die in den fortlaufenden Studien HIT-GBM-A, -B, -C, -D und HIT-HGG 2007 registriert wurden, sowie Beobachtungspatienten im Alter von unter drei Jahren, die nach dem HIT-SKK-Regime behandelt wurden. Nach Ausschluss der Patienten, die bei Therapiebeginn das 18. Lebensjahr vollendet hatten oder bei denen unzureichende Daten zur Berechnung des Alters bei Therapiebeginn vorlagen, verblieben 1455 Patienten in der Datenbank. Nach Ausschluss der Patienten mit einer Beobachtungszeit von weniger als einem Jahr lag die Anzahl der Patienten bei 487. Diese Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Die Therapie fand im Zeitraum von Oktober 1995 bis Januar 2015 statt.

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Therapiegruppe

Um im Nachhinein den Einfluss verschiedener Chemotherapie-Regime auf das Auftreten eines sekundären hämatologischen Malignoms zu analysieren, erfolgte die Einteilung der Patienten in drei Behandlungsgruppen:

- Therapiegruppe A: Patienten mit alleiniger Temozolomid-Therapie (HIT-HGG 2007-Protokoll)
- Therapiegruppe B: Patienten mit Polychemotherapie ohne Temozolomid (HIT-GBM-A, -B, -C, -D und HIT-SKK)
- Therapiegruppe C: Patienten mit Polychemotherapie gefolgt von Temozolomid als Zweitlinientherapie bei Rezidiv oder Progression

Bei Therapiegruppe A handelte es sich mit 194 Patienten (39,8 %) um die größte Gruppe. In Therapiegruppe B befanden sich 162 Patienten (33,3 %) und in Therapiegruppe C 131 Patienten (26,9 %) (Abbildung 2).

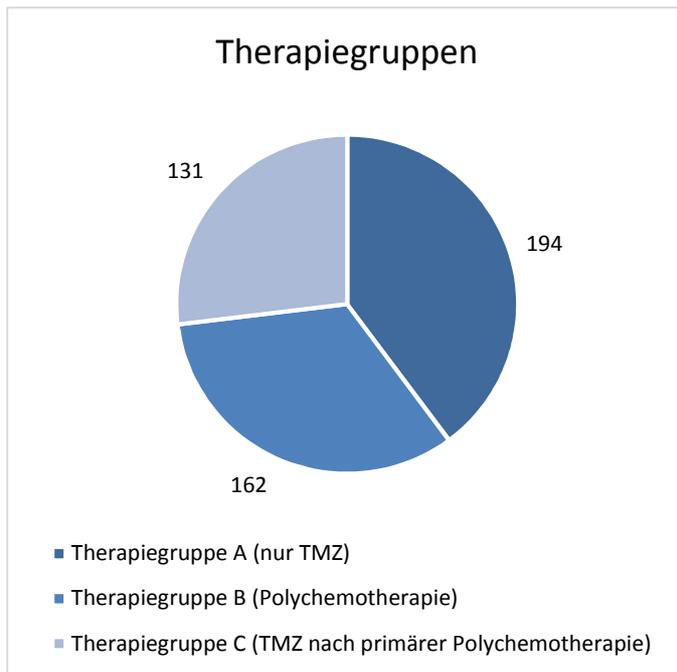


Abbildung 2: Therapiegruppen

3.1.2 Altersverteilung

Zu Beginn der Chemotherapie hatte keiner der Patienten das 18. Lebensjahr vollendet, sodass die Altersspanne bei null bis 17 Jahren lag. Das mediane Alter lag bei 10 Jahren. Es erfolgte eine Clusterung in drei Altersgruppen:

- Altersgruppe 1: < 7 Jahre
- Altersgruppe 2: 7 bis 11 Jahre
- Altersgruppe 3: > 11 Jahre

Die größte Gruppe stellte hierbei mit 200 Patienten (41,1 %) Altersgruppe 3 dar. 163 Patienten (33,5 %) konnten Altersgruppe 2 zugeordnet werden und Altersgruppe 1 stellte mit 124 Patienten (25,5 %) die Gruppe mit der niedrigsten Patientenzahl dar. Fast die Hälfte der > 11-jährigen Patienten (47,5 %) wurde in Therapiegruppe A behandelt. Sie stellten mit 49,0 % die größte Altersgruppe in Therapiegruppe A dar, gefolgt von der Altersgruppe der 7- bis 11-Jährigen mit 30,4 %. 20,6 % der Patienten in Therapiegruppe A waren bei Beginn der Chemotherapie jünger als 7 Jahre alt. In Therapiegruppe B zeigte sich die Verteilung des Alters über die drei Altersgruppen gleichmäßiger, wobei die Altersgruppe der < 7-jährigen mit 37,0 % am stärksten vertreten war. Den Altersgruppen 2 und 3 konnten jeweils 31,5 % der Patienten zugeordnet werden. Therapiegruppe C bestand hauptsächlich aus Kindern, die bei Therapiebeginn älter als 7 Jahre alt waren. 41,2 % konnten Altersgruppe 3 zugeordnet werden, 40,5

% Altersgruppe 2. 18,3 % der Patienten befanden sich in Altersgruppe 1 (Abbildung 3).

Der Chi-Quadrat-Test resultierte in einem Ergebnis von $\chi^2(4) = 22,155$, $p < 0,001$. Die Altersverteilung in den Therapiegruppen unterscheidet sich signifikant.

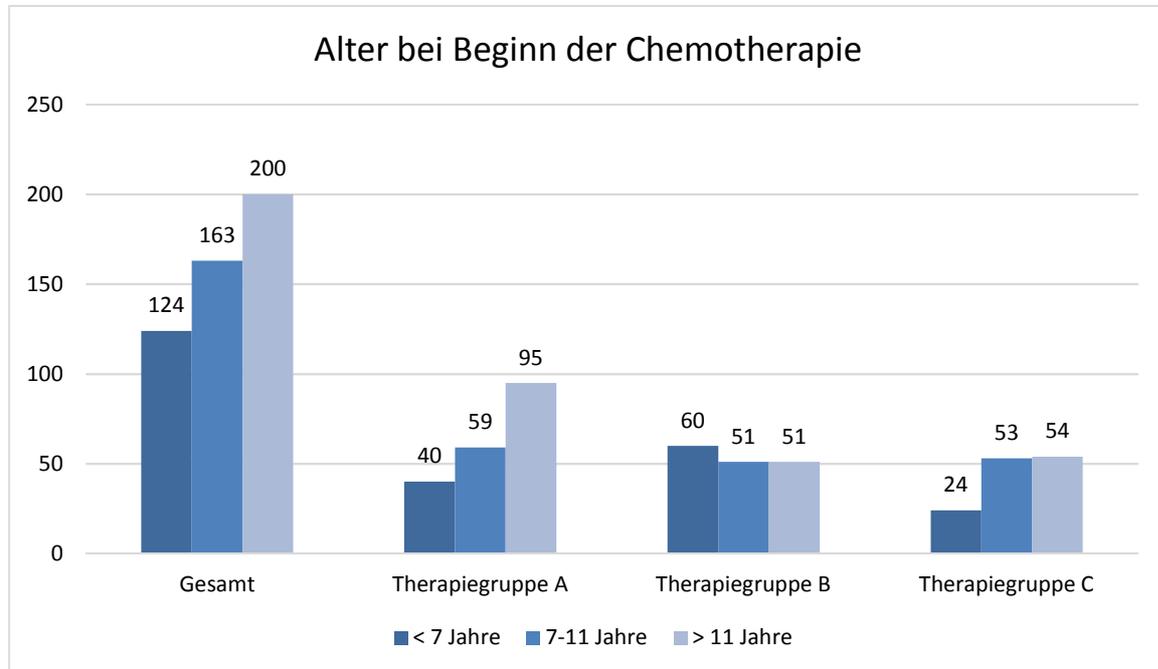


Abbildung 3: Altersverteilung

3.1.3 Geschlechterverteilung

261 Patienten (53,6 %) der Kohorte waren männlichen Geschlechts, 226 (46,4 %) weiblich. Das entspricht einem Verhältnis von männlich zu weiblich von 1,15.

Auch beim Vergleich der einzelnen Therapiegruppen zeigte sich eine höhere Anzahl an Jungen. Der Anteil der männlichen Patienten lag in Therapiegruppe A bei 51,0 %, in Therapiegruppe B bei 52,5 % und in Therapiegruppe C bei 58,8 % (Abbildung 4).

Der Chi-Quadrat-Test resultierte in einem Ergebnis von $\chi^2(2) = 2,011$, $p = 0,366$. Es gibt zwischen den Therapiegruppen keinen signifikanten Unterschied der Geschlechterverteilung.

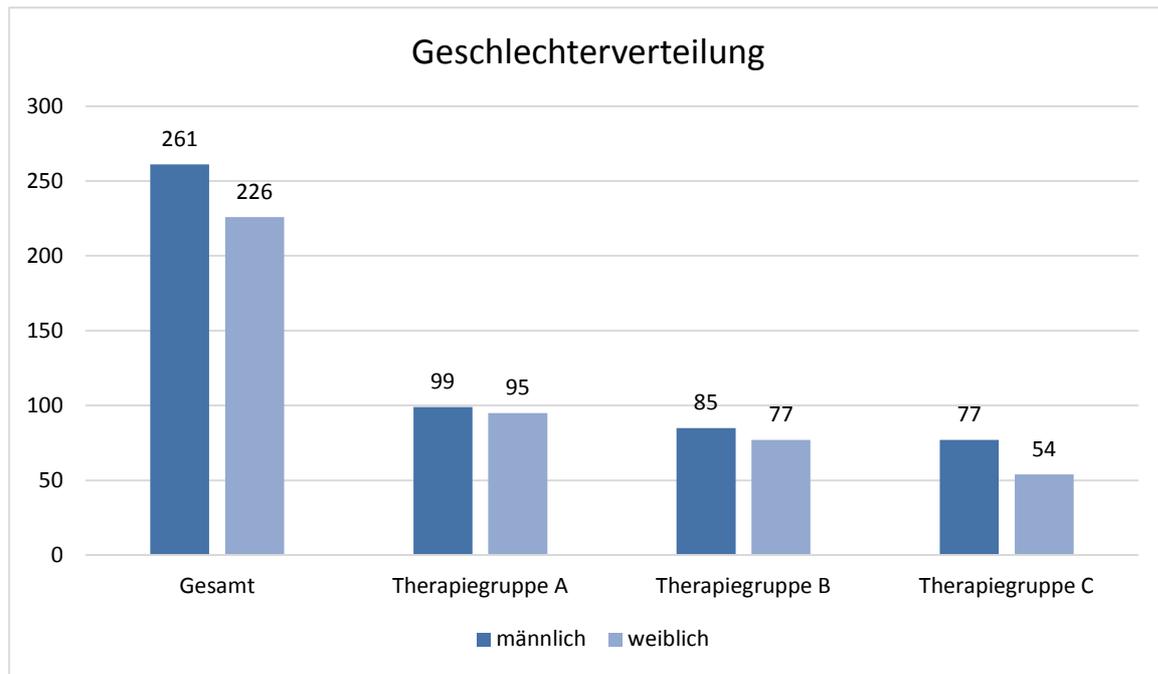


Abbildung 4: **Geschlechterverteilung**

3.1.4 Histologie des Primärtumors

Die häufigsten Diagnosen der primären malignen Erkrankung waren Glioblastom WHO Grad IV (161 Patienten; 33,1 %), anaplastisches Astrozytom WHO Grad III (140 Patienten; 28,7 %) und DIPG ohne Histologie (101 Patienten; 20,7 %). Des Weiteren wurden andere Gliome WHO Grad III (65 Patienten; 13,3 %) (anaplastisch-pilozytisches Astrozytom, anaplastisches Oligoastrozytom, anaplastisches Gangliogliom, pleomorphes Xanthoastrozytom, nicht anderweitig spezifiziertes Astrozytom, anaplastisches Oligodendrogliom, Astroblastom) und IV (18 Patienten, 3,7 %) (Riesenzellglioblastom, Gliosarkom) diagnostiziert sowie Gliomatosis cerebri ohne Histologie (zwei Patienten; 0,4 %).

In den Therapiegruppen A und C stellte das Glioblastom (WHO Grad IV) die häufigste Diagnose dar, gefolgt vom anaplastischen Astrozytom (WHO Grad III) und dem DIPG. In Therapiegruppe B war die häufigste Diagnose des Hirntumors das anaplastische Astrozytom (WHO Grad III), mit dem Glioblastom (WHO Grad IV) an zweiter und dem DIPG an dritter Stelle. Die Diagnose Gliomatosis cerebri fand sich ausschließlich in zwei Fällen der Therapiegruppe A (Abbildung 5).

Der Chi-Quadrat-Test resultierte in einem Ergebnis von $\chi^2(10) = 14,433$, $p = 0,154$. Die Therapiegruppen unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich der Histologie des Primärtumors.

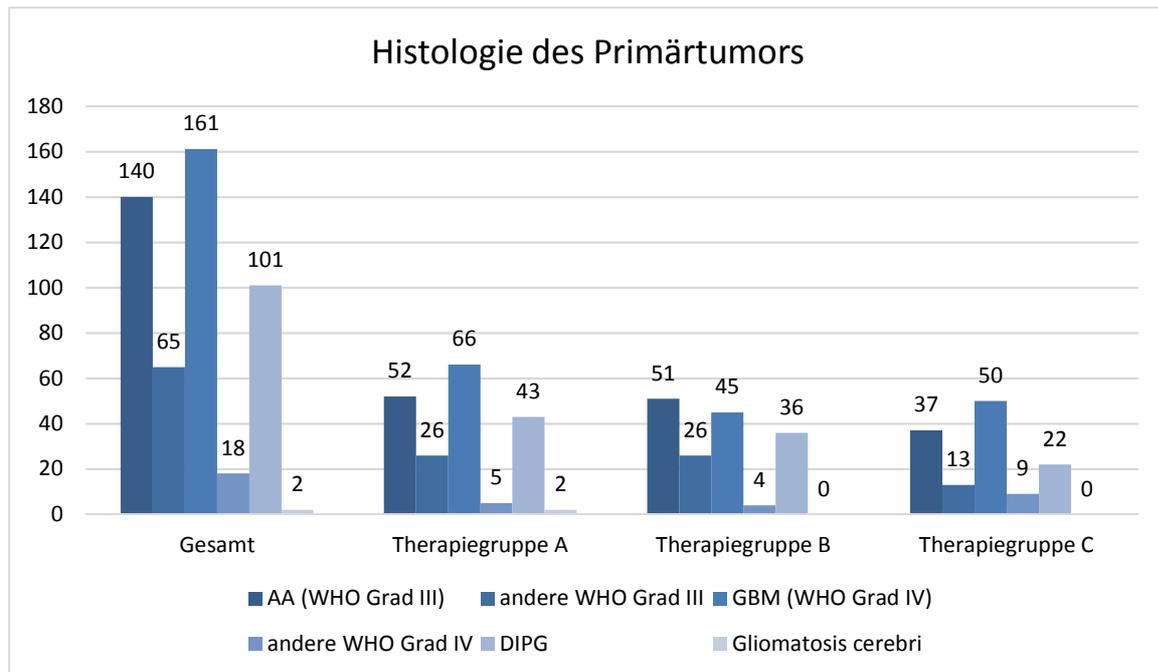


Abbildung 5: **Histologie des Primärtumors**
(AA: Anaplastisches Astrozytom, GBM: Glioblastom, DIPG: diffus intrinsisches Ponsgliom)

3.1.5 Lokalisation des Primärtumors

Die häufigste Lokalisation des Primärtumors war innerhalb der Gesamtkohorte das Großhirn (257 Patienten, 52,8 %), gefolgt von Tumoren im Hirnstamm (132 Patienten, 27,1 %). Der geringste Anteil der Patienten wies Primärtumoren im Kleinhirn auf (17 Patienten, 3,5 %). Bei 81 Patienten (16,6 %) war die Lokalisation unbekannt. Bei Betrachtung der einzelnen Therapiegruppen zeigte sich in allen drei Gruppen ebenfalls als häufigste Lokalisation das Großhirn, gefolgt von Hirnstammtumoren und Tumoren im Kleinhirn (Abbildung 6).

Der Chi-Quadrat-Test resultierte in einem Ergebnis von $\chi^2(6) = 8,152$, $p = 0,227$. Es gibt zwischen den Therapiegruppen keinen signifikanten Unterschied der Lokalisation des Primärtumors.

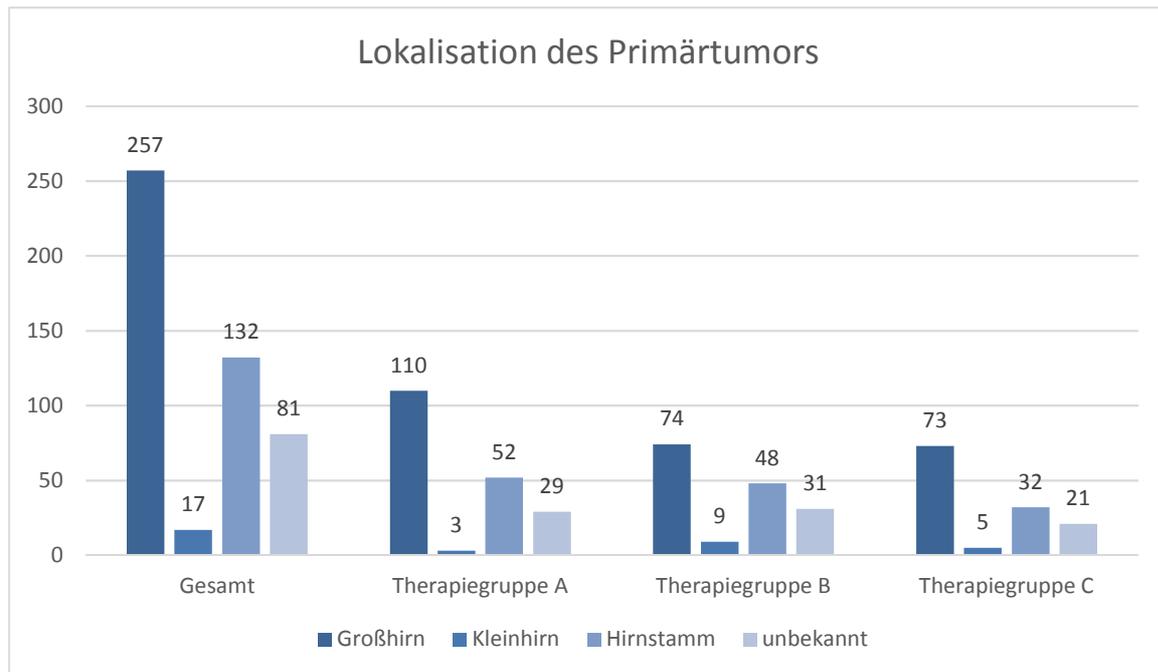


Abbildung 6: Lokalisation des Primärtumors

3.1.6 Ausmaß der Resektion

Tabelle 1 zeigt das Ausmaß der Resektion des Primärtumors mit den Ausprägungen totale (100 %), subtotale (90 bis < 100 %) oder partielle (50 bis < 90 %) Resektion, Biopsie (< 50 %), keine Operation oder unbekannt.

Der Chi-Quadrat-Test resultierte in einem Ergebnis von $\chi^2(10) = 18,639$, $p = 0,045$. Die Therapiegruppen unterscheiden sich signifikant im Hinblick auf das Ausmaß der Resektion.

Tabelle 1: Ausmaß der Resektion

	gesamt	Therapiegruppe A	Therapiegruppe B	Therapiegruppe C
totale Resektion	116 (23,8 %)	43 (22,2 %)	50 (30,9 %)	23 (17,6 %)
subtotale Resektion	75 (15,4 %)	29 (14,9 %)	25 (15,4 %)	21 (16,0 %)
partielle Resektion	97 (19,9 %)	33 (17,0 %)	30 (18,5 %)	34 (26,0 %)
Biopsie	104 (21,4 %)	45 (23,2 %)	27 (16,7 %)	32 (24,4 %)
keine Operation	88 (18,1 %)	38 (19,6 %)	29 (17,9 %)	21 (16,0 %)
unbekannt	7 (1,4 %)	6 (3,1 %)	1 (0,6 %)	0 (0,0 %)
gesamt	487 (100 %)	194 (100 %)	162 (100 %)	131 (100 %)

3.1.7 Vitalstatus

Zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung lebten noch insgesamt 171 der 487 Patienten (35,1 %). In der Therapiegruppe A lebten beim letzten Follow-up 41,2 % (80 von 194

Patienten), in Therapiegruppe B waren es 43,8 % (71 von 162 Patienten). In der Therapiegruppe C war der Anteil der bei der letzten Überprüfung lebenden Patienten mit 15,3 % (20 von 131 Patienten) am geringsten (Abbildung 7).

Der Chi-Quadrat-Test resultierte in einem Ergebnis von $\chi^2(2) = 32,238$, $p < 0,001$. Der Anteil der Patienten, die beim letzten Follow-up lebten, unterscheidet sich signifikant zwischen den Therapiegruppen.

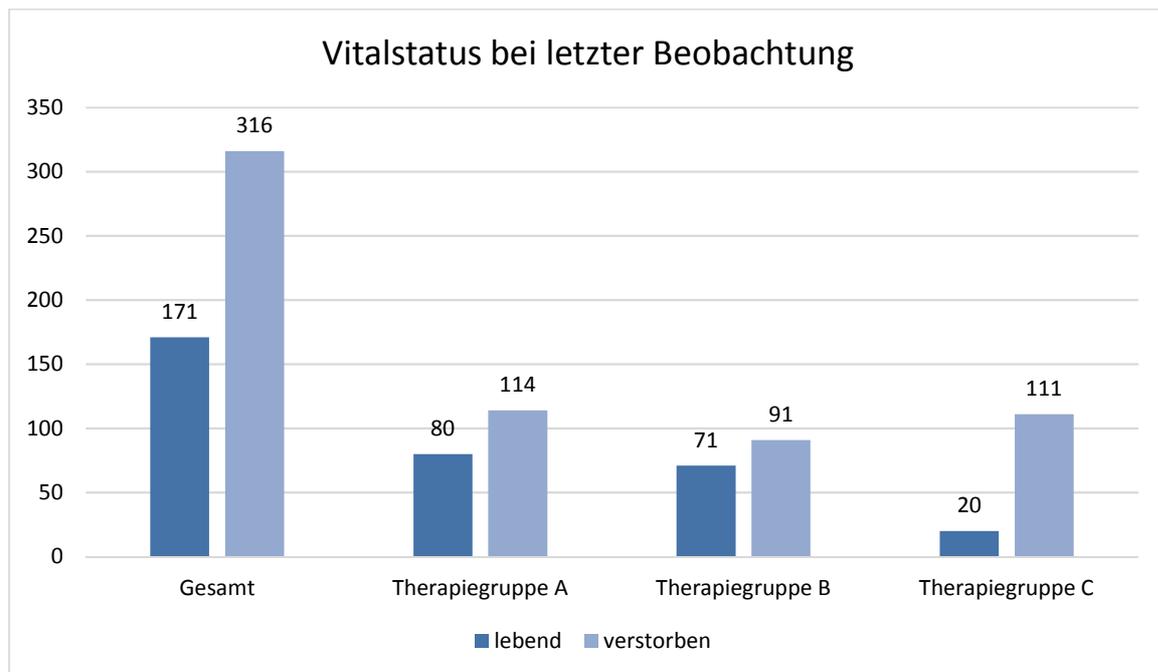


Abbildung 7: Vitalstatus bei letzter Beobachtung

3.1.8 Hämatotoxizität unter Chemotherapie

Bei 365 Patienten (74,9 %) wurden Angaben zur Hämatotoxizität unter Chemotherapie gemacht. Diese verteilen sich wie folgt auf die Therapiegruppen:

- Therapiegruppe A: 152 Patienten (78,4 %)
- Therapiegruppe B: 135 Patienten (83,3 %)
- Therapiegruppe C: 78 Patienten (59,5 %)

Bei 32,9 % der Patienten in Therapiegruppe A, bei 57,8 % der Patienten in Gruppe B und bei 80,8 % der Patienten in Therapiegruppe C wurde während der Chemotherapie eine dritt- oder viertgradige Hämatotoxizität dokumentiert. Gruppe A war dabei die einzige Therapiegruppe, in der bei der Mehrzahl der Patienten lediglich eine leicht- bis mäßiggradige Hämatotoxizität auftrat (Abbildung 8).

Der Chi-Quadrat-Test resultierte in einem Ergebnis von $\chi^2(2) = 49,911$, $p < 0,001$. Die Therapiegruppen unterscheiden sich signifikant hinsichtlich des Auftretens von höhergradiger Hämatotoxizität unter der Chemotherapie.

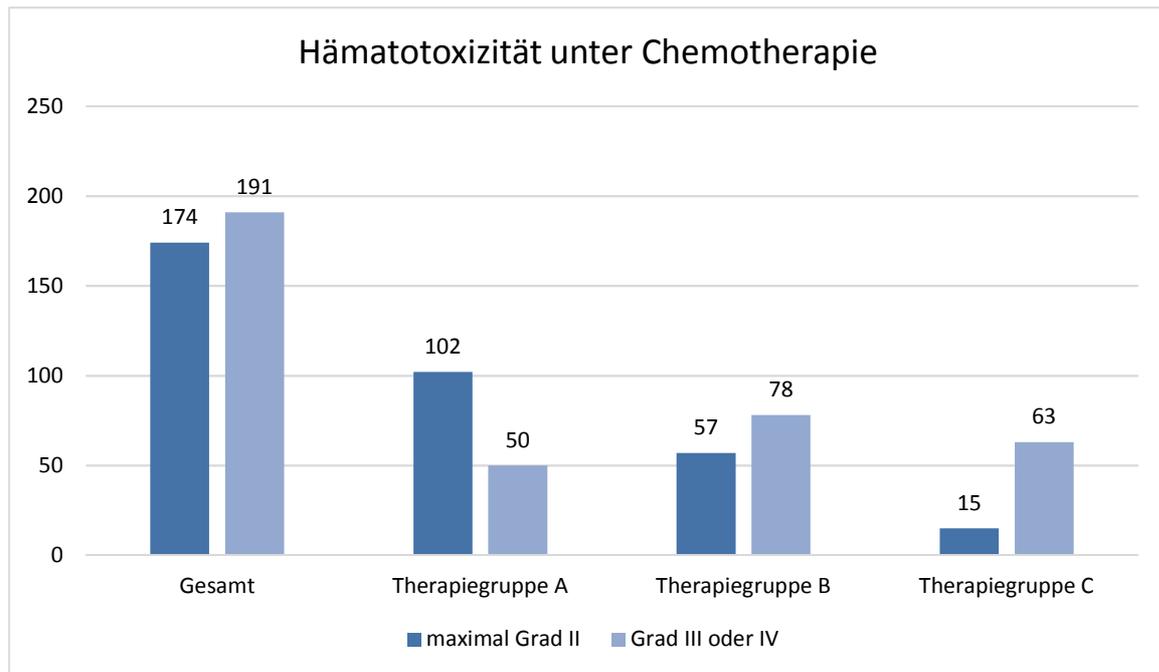


Abbildung 8: Hämatotoxizität unter Chemotherapie

Bei 287 Patienten (58,9 %) ließ sich die Art der Hämatotoxizität genauer eruieren. Es wurde unterschieden zwischen den Auswirkungen auf Hämoglobin, Leukozyten gesamt, Granulozyten und Thrombozyten.

Eine dritt- oder viertgradige Toxizität auf den Hämoglobin-Wert zeigte sich bei zwei Patienten in Therapiegruppe A (1,6 %), bei vier Patienten in Therapiegruppe B (5,6 %) und bei 13 Patienten in Therapiegruppe C (14,9 %) (Abbildung 9).

Der Chi-Quadrat-Test resultierte in einem Ergebnis von $\chi^2(2) = 15,176$, $p = 0,001$. Die Therapiegruppen unterscheiden sich signifikant hinsichtlich der Toxizität auf den Hämoglobin-Wert.

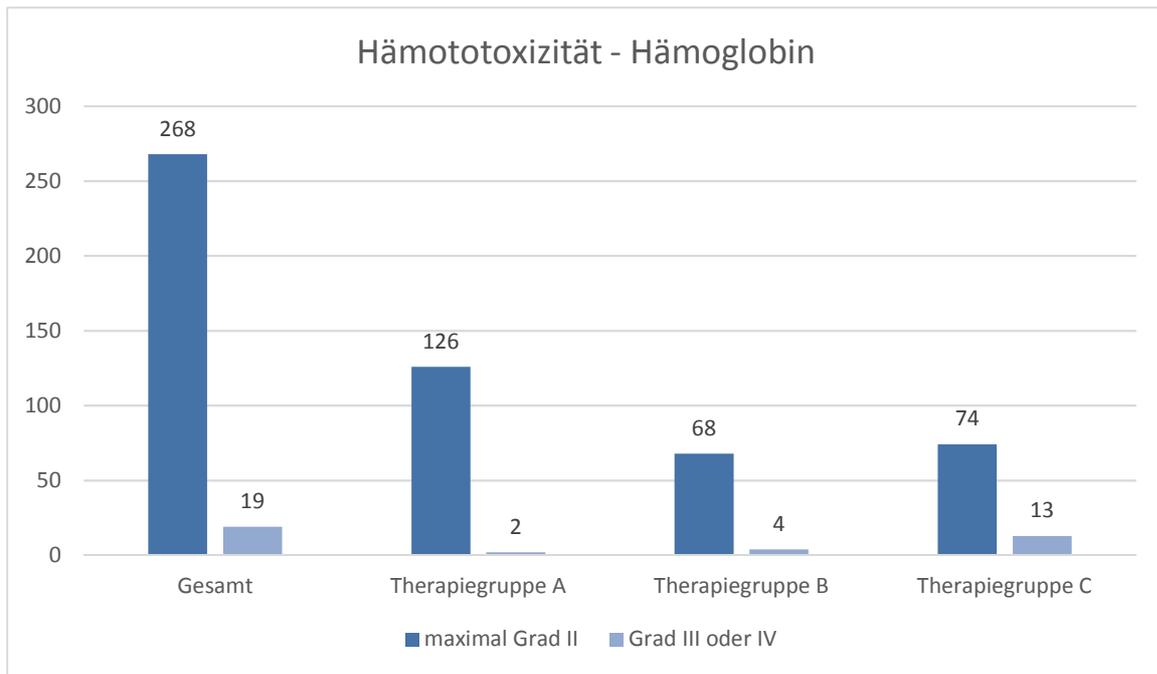


Abbildung 9: Hämototoxizität - Hämoglobin

Eine dritt- oder viertgradige Toxizität auf die Gesamtzahl der Leukozyten konnte bei zwölf Patienten in Therapiegruppe A (9,4 %), bei 28 Patienten in Therapiegruppe B (38,9 %) und bei 37 Patienten in Therapiegruppe C (42,5 %) nachgewiesen werden (Abbildung 10).

Der Chi-Quadrat-Test resultierte in einem Ergebnis von $\chi^2(2) = 36,121$, $p < 0,001$. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen hinsichtlich der Toxizität auf die Leukozyten.

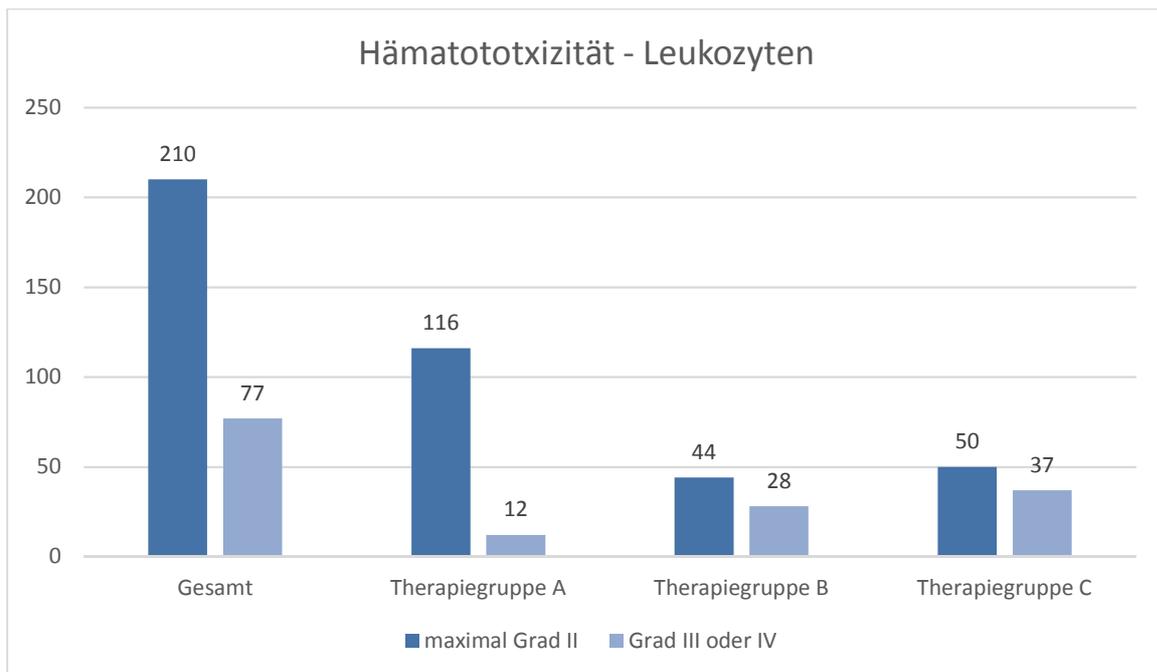


Abbildung 10: Hämatotoxizität - Leukozyten

Eine dritt- oder viertgradige Toxizität auf die Granulozyten zeigte sich bei 17 Patienten in Therapiegruppe A (13,3 %), bei 36 Patienten in Therapiegruppe B (50 %) und bei 38 Patienten in Therapiegruppe C (43,7 %) (Abbildung 11).

Der Chi-Quadrat-Test resultierte in einem Ergebnis von $\chi^2(2) = 36,954$, $p < 0,001$. Die Therapiegruppen unterscheiden sich signifikant hinsichtlich der Toxizität auf die Granulozyten.

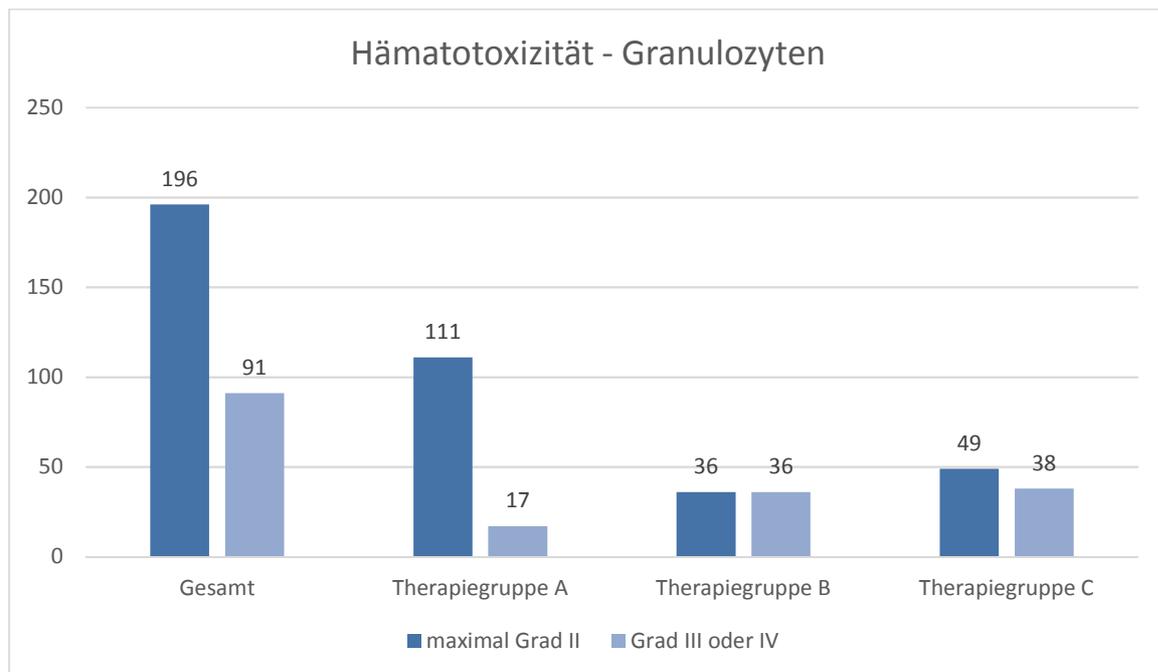


Abbildung 11: Hämatotoxizität - Granulozyten

Eine dritt- oder viertgradige Toxizität auf die Thrombozyten konnte bei sieben Patienten in Therapiegruppe A (5,5 %), bei fünf Patienten in Therapiegruppe B (6,9 %) und bei 13 Patienten in Therapiegruppe C (14,9 %) nachgewiesen werden (Abbildung 12). Der Chi-Quadrat-Test resultierte in einem Ergebnis von $\chi^2(2) = 6,223$, $p = 0,045$. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen hinsichtlich der Toxizität auf die Thrombozyten.

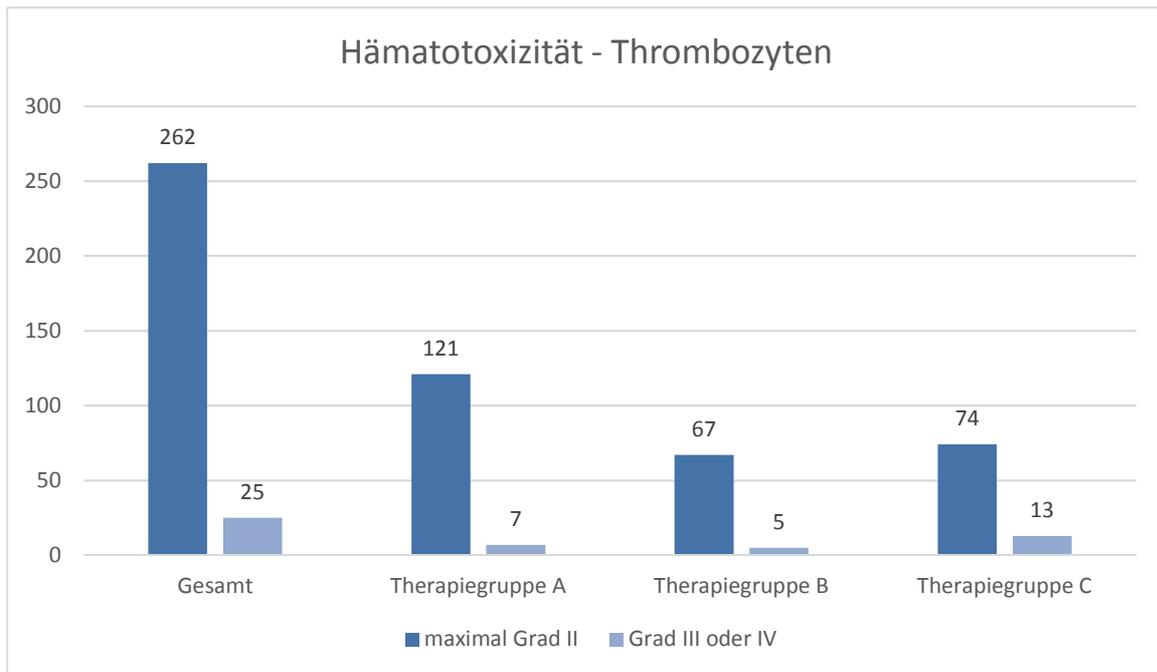


Abbildung 12: Hämatotoxizität - Thrombozyten

3.1.9 Gesamtdauer der Chemotherapie

385 Kinder (79,1 %) wurden insgesamt maximal ein Jahr lang chemotherapeutisch behandelt, 83 Kinder (17,0 %) erhielten für ein bis zwei Jahre eine Chemotherapie, 14 (2,9 %) für zwei bis drei Jahre und fünf Kinder (1,0 %) länger als drei Jahre. Die Gesamtdauer der Chemotherapie nach Therapiegruppen ist in Abbildung 13 dargestellt.

Der Chi-Quadrat-Test resultierte in einem Ergebnis von $\chi^2(6) = 69,620$, $p < 0,001$.

Die Gesamtdauer der Chemotherapie unterscheidet sich signifikant in den Therapiegruppen.

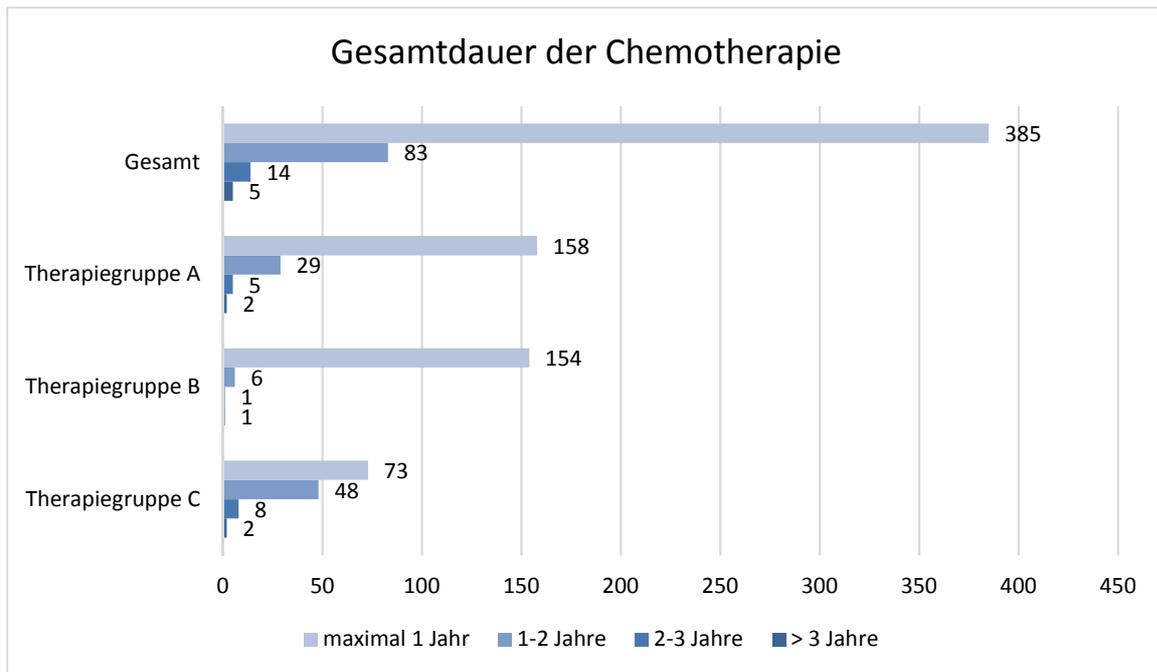


Abbildung 13: **Gesamtdauer der Chemotherapie**

3.2 Überleben und Beobachtungszeit

Das Überleben der Patienten lag zwischen 1 und 14,8 Jahren, im Median 2,1 Jahre (95 %-Konfidenzintervall 1,9-2,3).

Das mediane Überleben der Patienten in Therapiegruppe A lag bei 1,9 Jahren (95 %-Konfidenzintervall 1,4-2,4) mit einer Spanne von 1 bis 10,3 Jahre. In Therapiegruppe B überlebten die Patienten im Median 3,5 Jahre (95 %-Konfidenzintervall 0,7-6,3) mit einer Spanne von 1 bis 14,8 Jahre. Die Patienten der Therapiegruppe C überlebten zwischen 1 und 13,3 Jahre, im Median 1,9 Jahre (95 %-Konfidenzintervall 1,7-2,1) (Abbildung 14).

Mittels Log Rank wurde ein p-Wert von < 0,001 ermittelt. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen im Hinblick auf das mediane Überleben.

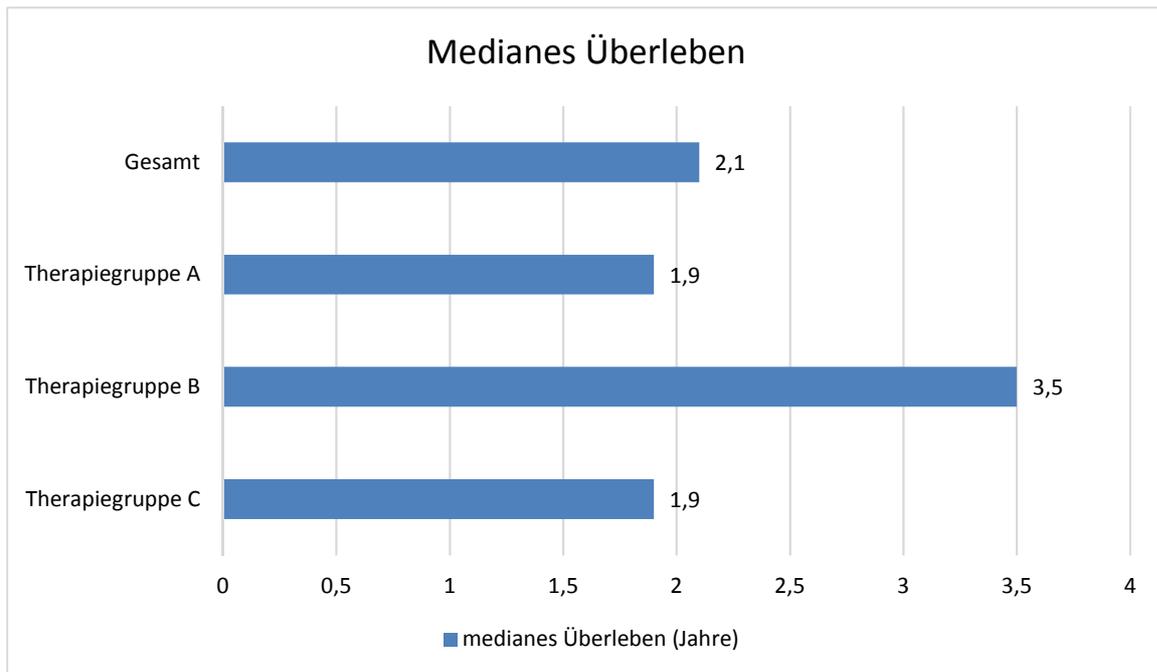


Abbildung 14: **Medianes Überleben**

Die Beobachtungszeit der überlebenden Patienten lag zwischen 1 und 14,8 Jahren bei einer medianen Beobachtungszeit von 4,1 Jahren.

In Therapiegruppe A lag die mediane Beobachtungszeit der überlebenden Patienten bei 2,9 Jahren (1 bis 10,3 Jahre), in Therapiegruppe B bei 6,4 Jahren (1,4 bis 14,8 Jahre) und in Therapiegruppe C bei 5,3 Jahren (1,1 bis 13,3 Jahre) (Abbildung 15).

Der Mediantest bei unabhängigen Stichproben erbrachte das Ergebnis $p < 0,001$. Die Beobachtungszeit der überlebenden Patienten unterscheidet sich zwischen den Therapiegruppen signifikant.

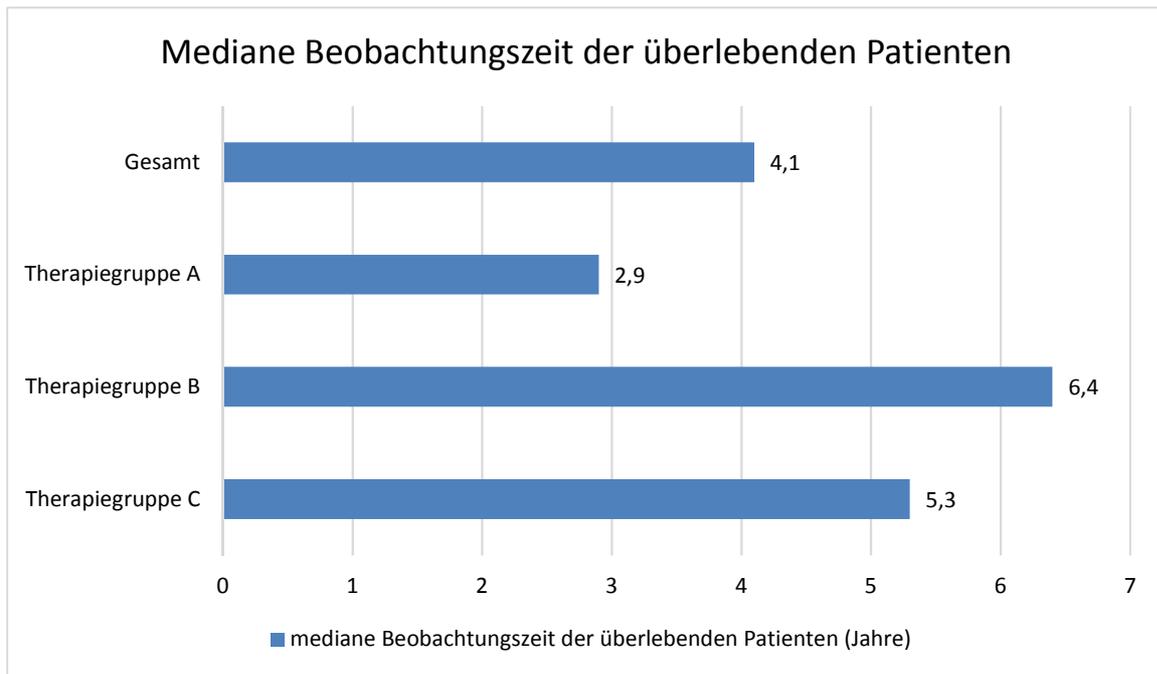


Abbildung 15: *Mediane Beobachtungszeit der überlebenden Patienten*

Die gesamte Beobachtungszeit der Patienten betrug im Median 1,9 Jahre (1 bis 14,8 Jahre). Auch sie unterschied sich in den drei Gruppen, wobei in Gruppe B die längste Beobachtungszeit zu verzeichnen war (Median 2,7 Jahre), gefolgt von Gruppe C (Median 1,9 Jahre). Die mediane Beobachtungszeit in Gruppe A lag bei 1,7 Jahren (Abbildung 16).

Der Mediantest bei unabhängigen Stichproben erbrachte das Ergebnis $p = 0,018$. Der Unterschied der Beobachtungszeit zwischen den Therapiegruppen ist signifikant.

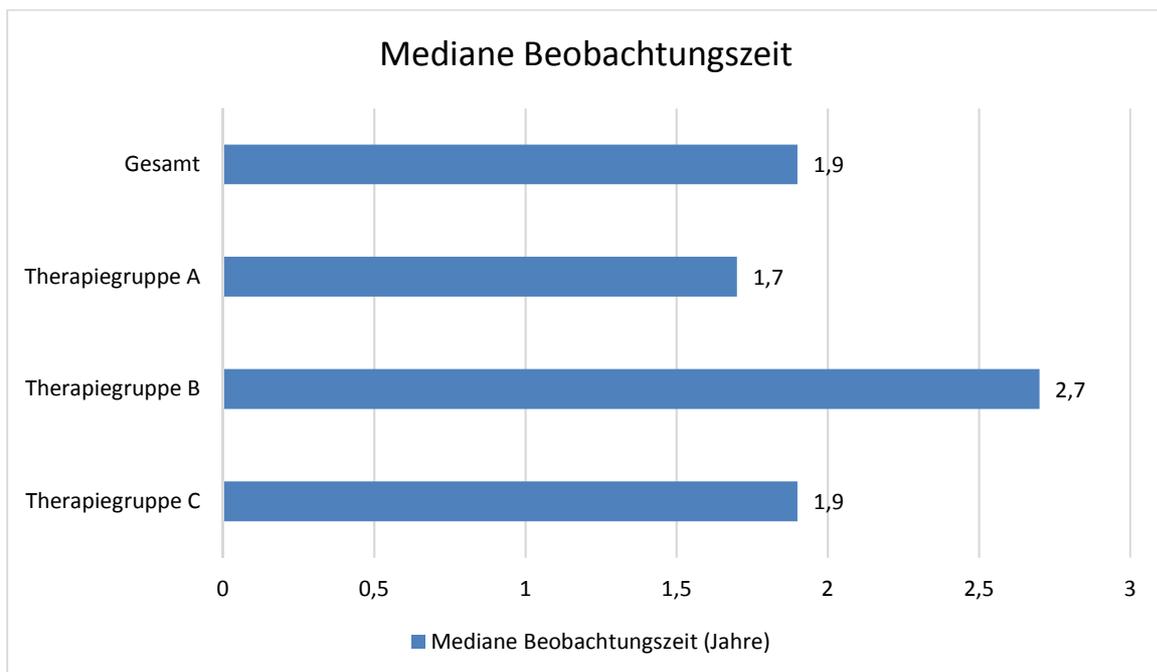


Abbildung 16: *Mediane Beobachtungszeit*

Die gesamte Beobachtungszeit betrug 1477 Personenjahre. Sie war in Therapiegruppe B mit 660 Personenjahren am höchsten, gefolgt von Therapiegruppe A mit 429 Personenjahren. Die Beobachtungszeit in Therapiegruppe C lag bei 389 Personenjahren.

3.3 Patienten mit sekundären hämatologischen Malignomen

Von den 487 Patienten in dieser Studie entwickelten sechs im Verlauf ein sekundäres hämatologisches Malignom. Im folgenden Kapitel findet sich eine ausführliche Darstellung individueller Daten der Patienten mit hämatologischen Zweitmalignomen. Auf eine Tabelle mit den wichtigsten Eckdaten folgt jeweils eine genauere Beschreibung der Therapie des Primärtumors, deren hämatologischer Nebenwirkungen sowie die Art und Therapie des aufgetretenen Zweitmalignoms.

3.3.1 Patient 1

Tabelle 2: Eigenschaften Patient 1

Geschlecht	weiblich
Alter bei Therapiebeginn	8 ⁴ / ₁₂ Jahre
Bekannte Tumorprädisposition	Li-Fraumeni-Syndrom
Primärtumor	Glioblastom (WHO Grad IV)
p53-Akkumulation im Tumor	ja
Therapiegruppe	Therapiegruppe B
Therapieprotokoll	HIT-GBM-C, EURAMOS-COSS-Protokoll bei sekundärem Osteosarkom
Hämatotoxizität unter Chemotherapie	maximal Grad II
Hämatologisches Zweitmalignom	MDS-assoziierte AML
Zytogenetik Zweitmalignom	nicht bekannt
Latenz Therapiebeginn - Zweitmalignom	76 Monate
Therapie Zweitmalignom	Therapiebegrenzung
Outcome und Beobachtungszeit	Tod durch Zweitmalignom, ein Monat

Die Patientin wurde nach makroskopisch kompletter Resektion des Glioblastoms adjuvant mit Radio- und Polychemotherapie nach dem HIT-GBM-C-Protokoll behandelt. Die lokoregionale Bestrahlung erfolgte mit 54 bis 60 Gy in 30 Fraktionen, gleichzeitig erfolgte zunächst ein Chemotherapieblock mit Cisplatin, Etoposid und Vincristin. Es folgten wöchentlich Vincristin-Gaben und am Ende der Bestrahlung ein Chemotherapie-Block mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid. Die Konsolidierungstherapie bestand

aus sechs Chemotherapie-Blöcken mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid, sodass insgesamt acht Chemotherapie-Blöcke verabreicht wurden. Ab dem sechsten Block musste die Ifosfamid-Dosis auf ca. 75 % reduziert werden, Cisplatin wurde durch Carboplatin ersetzt. Die Gründe hierfür sind aus der Patientenakte und den vorliegenden Daten nicht ersichtlich. Ab Therapieblock sieben wurde Carboplatin aufgrund von Oto-toxizität durch CCNU ersetzt und die Ifosfamid-Dosis weiter reduziert. Die Erhaltungstherapie führte zu keiner nennenswerten Hämatotoxizität. Es schloss sich eine Valproinsäuretherapie für 19 Monate an. Nach 19 Monaten endete die Dokumentation der durchgeführten Therapie. Im weiteren Verlauf ergab sich kein Hinweis auf ein Lokalrezidiv.

67 Monate nach Therapiebeginn wurde ein sekundäres hochmalignes periostales Osteosarkom (Grad III) im Bereich des linken Oberschenkels diagnostiziert. Dieses wurde mit einer Chemotherapie gemäß EURAMOS-COSS-Protokoll (Cisplatin, Doxorubicin, Methotrexat) therapiert, in deren Verlauf es zu Fieber unklarer Genese bei absoluter Neutropenie kam. Im Rahmen der Staging-Untersuchungen wurde eine pulmonale und gluteale Metastasierung des Osteosarkoms festgestellt. Einen Monat nach Diagnosestellung des Zweittumors bestand eine normochrome, normozytäre Anämie mit leichten, nicht adäquaten Regenerationszeichen im Blutausschlag. Eine Knochenmarkdiagnostik ergab keinen signifikanten Hinweis auf Infiltration durch den soliden Tumor.

76 Monate nach Therapiebeginn des Glioblastoms wurde bei der Patientin als Drittmalignom eine AML-M5 auf dem Boden eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) diagnostiziert. Zunächst erfolgte eine Induktionschemotherapie nach dem AML-BFM Protokoll. Bei refraktärer Erkrankung wurde die Chemotherapie beendet und eine palliative Betreuung initiiert.

Die Patientin verstarb einen Monat später im Alter von 14 ¹⁰/₁₂ Jahren. In der Familie sind vermehrt maligne Erkrankungen bei Nachweis einer p53-Keimbahnmutation im Sinne eines Li-Fraumeni-Syndroms bekannt.

3.3.2 Patient 2

Tabelle 3: Eigenschaften Patient 2

Geschlecht	männlich
Alter bei Therapiebeginn	11 ² / ₁₂ Jahre
Bekannte Tumorprädisposition	nein
Primärtumor	anaplastisches Astrozytom (WHO Grad III)

p53-Akkumulation im Tumor	nicht bekannt
Therapiegruppe	Therapiegruppe B
Therapieprotokoll	Induktionstherapie HIT-GBM-C, Erhaltungstherapie HIT-GBM-A
Hämatotoxizität unter Chemotherapie	maximal Grad II
Hämatologisches Zweitmalignom	MDS-assoziierte AML
Zytogenetik Zweitmalignom	Deletion 7q
Latenz Therapiebeginn - Zweitmalignom	57 Monate
Therapie Zweitmalignom	Chemotherapie und Stammzelltransplantation
Outcome und Beobachtungszeit	lebt, 61 Monate

Bei Inoperabilität wurde zunächst eine Radiotherapie des anaplastischen Astrozytoms mit insgesamt 59,4 Gy durchgeführt. Nach sechs Monaten kam es zum Tumorprogress, woraufhin eine Chemotherapie begonnen wurde. Die Initialtherapie bestand aus sieben Blöcken Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid und Vincristin (PEIV) nach dem HIT-GBM-C-Protokoll (modifizierte Form) und verlief komplikationslos. Die anschließende Erhaltungstherapie erfolgte nach dem HIT-GBM-A-Protokoll mit Trofosfamid und Etoposid jeweils zehn Tage alle vier Wochen für 3,5 Jahre. Die sich verschlechternde physische Toleranz durch Erschöpfung des Patienten und die verzögerte Knochenmarkrekonstruktion führten nach 37 Blöcken zum Therapieabbruch. Die dokumentierte Hämatotoxizität unter der Chemotherapie war maximal zweitgradig.

Aufgrund einer zunehmenden Thrombozytopenie, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme erfolgte sechs Monate später eine Knochenmarkuntersuchung. Diese erbrachte die Diagnose eines MDS vom Subtyp refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation (RAEB(t)) im Übergang zur offenen myeloischen Leukämie. Die Latenz seit Beginn der Therapie des Astrozytoms betrug 57 Monate.

Die Konditionierungstherapie vor geplanter Stammzelltransplantation erfolgte mit Busulfan, Cyclophosphamid und Melphalan. Anschließend fand die Transplantation von Knochenmark-Stammzellen des Bruders mit identischem Humanem Leukozytenantigen (HLA) statt. Zehn Monate nach der Transplantation wurde die Diagnose einer erweiterten chronischen Graft-versus-Host-Reaktion (Haut, Mundschleimhaut, Sicca-Syndrom mit Befall von Tränen- und Speicheldrüsen) gestellt.

Der Patient war zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung zwei Jahre nach der Stammzelltransplantation am Leben.

3.3.3 Patient 3

Tabelle 4: *Eigenschaften Patient 3*

Geschlecht	männlich
Alter bei Therapiebeginn	3 ^{10/12} Jahre
Bekannte Tumorprädisposition	nein
Primärtumor	Glioblastom (WHO Grad IV)
p53-Akkumulation im Tumor	ja
Therapiegruppe	Therapiegruppe C
Therapieprotokoll	HIT-GBM-D, TMZ bei Rezidiv für 23 Monate
Hämatotoxizität unter Chemotherapie	Grad III-IV (nicht unter TMZ)
Hämatologisches Zweitmalignom	MDS-assoziierte AML
Zytogenetik Zweitmalignom	Deletion 7q
Latenz Therapiebeginn - Zweitmalignom	59 Monate
Therapie Zweitmalignom	Chemotherapie und Stammzelltransplantation
Outcome und Beobachtungszeit	lebt, 14 Monate

Die primäre histologische Diagnose des Hirntumors lautete primitiver neuroektodermaler Tumor (WHO Grad IV), weshalb nach Tumoreilexzision zunächst ein Zyklus Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid nach P-HIT-2000 BIS-4 verabreicht wurde. Die referenzhistologische Befundung weiteren Tumorgewebes erbrachte die Diagnose Glioblastom (WHO Grad IV). Daraufhin wurde die Therapie gemäß HIT-GBM-D weitergeführt. Es erfolgte eine kombinierte Radiochemotherapie mit hyperfraktionierter Bestrahlung des Tumorgebiets mit 65 Gy. Die simultane Induktionstherapie bestand aus einem Block Cisplatin, Etoposid und Vincristin (PEV) und einem Block PEIV, welcher jedoch wegen eines zerebralen Krampfanfalls vorzeitig abgebrochen werden musste. Unter der Induktionstherapie entwickelten sich eine therapiebedingte transfusionspflichtige Anämie und Thrombozytopenie. Die Konsolidierungstherapie mit Vincristin, CCNU und Prednison wurde nach vier Blöcken wegen Knochenmarktoxizität abgerochen. Es folgten 23 Zyklen Temozolomid worunter das Blutbild stets unauffällig war.

59 Monate nach Beginn der Chemotherapie erkrankte der Patient an einem sekundären MDS vom Typ Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung (RAEB) mit Progression zur AML. Vor geplanter allogener Stammzelltransplantation erhielt er intermittierend individuell Cytarabin. Die Konditionierung erfolgte dann mit Thiohepa, Fludarabin, Treosulfan und Anti-Thrombozyten-Globulin ohne wesentliche Nebenwirkungen.

Etwa 4,5 Monate nach erfolgter Stammzelltransplantation konnte der Patient im Alter von 10 ¹/₁₂ Jahren in gutem Allgemeinzustand entlassen werden, seither erfolgte keine weitere Dokumentation.

3.3.4 Patient 4

Tabelle 5: Eigenschaften Patient 4

Geschlecht	weiblich
Alter bei Therapiebeginn	15 ² / ₁₂
Bekannte Tumorprädisposition	nein
Primärtumor	anaplastisches Astrozytom (WHO Grad III)
p53-Akkumulation im Tumor	ja
Therapiegruppe	Therapiegruppe C
Therapieprotokoll	HIT-GBM-D, Temozolomid bei Rezidiv für acht Monate
Hämatotoxizität unter Chemotherapie	Grad III-IV (nicht unter TMZ)
Hämatologisches Zweitmalignom	diffus großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
Zytogenetik Zweitmalignom	nicht bekannt
Latenz Therapiebeginn - Zweitmalignom	73 Monate
Therapie Zweitmalignom	palliativ
Outcome und Beobachtungszeit	Tod durch Zweitmalignom, ein Monat

Nach einer stereotaktischen Hirnoperation wurde zunächst die Diagnose eines Astrozytoms WHO Grad II gestellt. Die histologische Untersuchung des daraufhin teilresezierten Tumors ergab die Diagnose eines anaplastischen Astrozytoms WHO Grad III. Es erfolgte der Einschluss in die HIT-GBM-D-Studie. Die simultane Radiochemotherapie bestand aus der Bestrahlung mit 59,4 Gy in 1,8 Gy Einzeldosen und der Chemotherapie mit PEV im ersten Block und PEIV im zweiten Block, gefolgt von ca. drei Wochen Dexamethason. Hierunter trat eine viertgradige Hämatotoxizität auf. Die Erhaltungstherapie bestand aus acht Blöcken Vincristin, CCNU und Prednison, wobei Vincristin im vierten Block wegen Zitterigkeit der Hände durch Vinblastin ersetzt wurde. Nach etwa 5 ¹/₂ Jahren kam es zum Progress, der eine erneute inkomplette Tumorsektion nach sich zog. Daraufhin begann eine Therapie mit Temozolomid, initial nach dem Stupp-Schema mit 150-200 mg/m² an fünf von 28 Tagen, zwei Monate später

intensiviert 100 mg/m² an 21 von 28 Tagen für ein halbes Jahr. Aufgrund rezidivierender Hirndrucksymptomatik waren intermittierend Dexamethason-Gaben notwendig. Unter der Temozolomid-Therapie kam es zu keiner schwerwiegenden Hämatotoxizität. 73 Monate nach Therapiebeginn des Primärtumors erkrankte die Patientin an einem hämatologischen Zweitmalignom in Form eines diffus großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms (anaplastische Variante) im Stadium IV. Bei deutlich eingeschränktem Allgemeinzustand und infauster Prognose wurde eine palliative Therapie begonnen.

Drei Wochen nach Diagnosestellung des sekundären hämatologischen Malignoms verstarb die Patientin.

3.3.5 Patient 5

Tabelle 6: Eigenschaften Patient 5

Geschlecht	weiblich
Alter bei Therapiebeginn	8 Monate
Bekannte Tumorprädisposition	nein
Primärtumor	Glioblastom (WHO Grad IV)
p53-Akkumulation im Tumor	nein
Therapiegruppe	Therapiegruppe C
Therapieprotokoll	HIT-SKK-2000, PEI bei Progress, gefolgt von Radiotherapie und Temozolomid für insgesamt 18 Zyklen
Hämatotoxizität unter Chemotherapie	Grad III-IV, unter TMZ nicht bekannt
Hämatologisches Zweitmalignom	AML
Zytogenetik Zweitmalignom	nicht bekannt
Latenz Therapiebeginn - Zweitmalignom	76 Monate
Therapie Zweitmalignom	Chemotherapie
Outcome und Beobachtungszeit	lebt, zwei Monate

Die Chemotherapie nach subtotaler Tumorsektion des Glioblastoms nach dem HIT-SKK-2000-Protokoll erfolgte mit einem Block Cyclophosphamid und Vincristin (E IIS), zwei Blöcken Methotraxat und Vincristin (E IIIS) und einem Block Carboplatin und Etoposid (E VIS). Im ersten Block bestand die Notwendigkeit einer Erythrozytentransfusion. Aufgrund eines Progresses wurde die Therapie auf SIOP-CNS-96-PEI mit Cisplatin, Ifosfamid und Etoposid umgestellt. Hiervon erhielt die Patientin sechs Blöcke

ohne nennenswerte Hämatotoxizität. Im Anschluss wurden über 1,5 Jahre insgesamt 18 Zyklen Temozolomid verabreicht. Im Alter von drei Jahren konnte die kombinierte Radiochemotherapie mit einer Gesamtdosis von 54 Gy in 1,8 Gy Einzeldosen und begleitend Temozolomid durchgeführt werden. Es erfolgte keine Dokumentation bezüglich der Toxizität unter der Therapie mit Temozolomid.

76 Monate nach der ersten chemotherapeutischen Behandlung erkrankte die Patientin an einer akuten myeloischen Leukämie. Die Therapie erfolgte nach dem AML-BFM-2013-Protokoll mit Cytarabin, liposomalem Daunorubicin, Etoposid und Fludarabin. Zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung zwei Monate nach Diagnosestellung des sekundären hämatologischen Malignoms war die Patientin am Leben.

3.3.6 Patient 6

Tabelle 7: Eigenschaften Patient 6

Geschlecht	männlich
Alter bei Therapiebeginn	10 ¹¹ / ₁₂ Jahre
Bekannte Tumorprädisposition	nein
Primärtumor	Glioblastom (WHO Grad IV)
p53-Akkumulation im Tumor	nicht bekannt
Therapiegruppe	Therapiegruppe C
Therapieprotokoll	HIT-GBM-B, TMZ bei Progress
Hämatotoxizität unter Chemotherapie	Grad III-IV (unter TMZ nicht bekannt)
Hämatologisches Zweitmalignom	MDS-assoziierte biphänotypische Leukämie (common ALL und AML)
Zytogenetik Zweitmalignom	Deletion 7q
Latenz Therapiebeginn - Zweitmalignom	27 Monate
Therapie Zweitmalignom	Chemotherapie und Stammzelltransplantation
Outcome und Beobachtungszeit	transplantationsassoziiertes Tod (Multiorganversagen), acht Monate

Nach der Tumorextirpation des Glioblastoms, bei der ein Resttumor verblieb, erhielt der Patient die Initialtherapie mit zwei Blöcken Cisplatin und Etoposid sowie Radiotherapie mit 56 à 1,6 Gy. Hierunter trat eine hochgradige Leukozytopenie auf. Nach Beginn der Erhaltungstherapie zeigte sich ein neuer Tumorherd, woraufhin der Patient nach erneuter Operation für circa 1,5 Jahre mit Thalidomid, intermittierend Temozolomid und CCNU alle vier Wochen chemotherapiert wurde. Es erfolgte keine Dokumentation relevanter Hämatotoxizität unter der Therapie, jedoch litt der Patient

im Anschluss an einer zytostatikabedingten Panzytopenie, die mit Erythropoietin und Filgrastim behandelt wurde.

Etwa sechs Wochen später erfolgte die Diagnosestellung einer biphänotypischen Leukämie aus einer Population AML vom Subtyp M2 und einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) vom Typ common ALL L1 auf dem Boden eines sekundären myelodysplastischen Syndroms. Die Latenz seit Beginn der Chemotherapie betrug 27 Monate. Nach der Therapie mit Cytarabin und Mercaptopurin erfolgte die Vorbereitung des Patienten auf eine Stammzelltransplantation. Hierbei kamen Fludarabin, Busulfan, Anti-Thrombozyten-Globulin und Ciclosporin zum Einsatz.

Der Patient verstarb vier Monate nach der Transplantation im Multiorganversagen mit insbesondere schwerem Lungenversagen, dessen Ursache sich letztlich nicht abschließend klären ließ.

3.3.7 Patienten mit hämatologischen Zweitmalignomen innerhalb des ersten Jahres nach Behandlungsbeginn

Die folgenden zwei Patienten entwickelten innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn des hochgradigen Glioms ein hämatologisches Malignom. Aufgrund der kurzen Latenz waren nicht alle Einschlusskriterien erfüllt und die Kausalität zur Chemotherapie ist fraglich. Dennoch werden sie an dieser Stelle kurz charakterisiert.

3.3.7.1 Patient 7

Tabelle 8: *Eigenschaften Patient 7*

Geschlecht	weiblich
Alter bei Therapiebeginn	12 ² / ₁₂ Jahre
Bekannte Tumorprädisposition	vermutet bei positiver Familienanamnese
Primärtumor	Glioblastom (WHO Grad IV)
p53-Akkumulation im Tumor	nicht bekannt
Therapiegruppe	nicht eingeteilt
Therapieprotokoll	HIT-HGG-2007
Hämatotoxizität unter Chemotherapie	Grad III-IV unter TMZ
Hämatologisches Zweitmalignom	common ALL
Zytogenetik Zweitmalignom	keine klonale chromosomale Aberration nachgewiesen
Latenz Therapiebeginn - Zweitmalignom	sechs Monate
Therapie Zweitmalignom	Chemotherapie

Outcome und Beobachtungszeit	Tod durch HGG, 26 Monate
-------------------------------------	--------------------------

Die Patientin litt zeitgleich unter einem Glioblastom WHO Grad IV links parietookzipital und einem pilozytischen Astrozytom WHO Grad I im Bereich des Kleinhirns. Nach der Tumorextirpation beider Tumoren in einer Sitzung begann die simultane Radiochemotherapie mit 59,4 à 1,8 Gy und Temozolomid. Es schlossen sich fünf Zyklen Erhaltungstherapie mit Temozolomid an.

Nach dem fünften Zyklus musste die Therapie bei transfusionspflichtiger Thrombozytopenie und im Verlauf Panzytopenie beendet werden. Es wurde eine akute lymphoblastische Leukämie vom Typ common ALL diagnostiziert. Die Latenz seit Beginn der Chemotherapie betrug sechs Monate. Die Patientin erhielt eine intensive Chemotherapie nach dem AIEOP-BFM ALL 2009-Protokoll, die die Substanzen Prednisolon, Vincristin, Daunorubicin, pegylierte Asparaginase, Cyclophosphamid, Cytarabin, Mercaptopurin, Methotrexat, Dexamethason, Doxorubicin und Thioguanin enthielt.

Parallel dazu erfolgte die Fortführung der Therapie des Glioblastoms mit Temozolomid als Dauertherapie an fünf von 28 Tagen für weitere 22 Monate. Es folgte bei zunehmender neurologischer Symptomatik nach erneuter Bildgebung die Diagnose eines diffus intrinsischen Ponsglioms. Die Therapie bestand aus der erneuten simultanen Radiochemotherapie und anschließender Therapie nach dem COMBAT-Schema bestehend aus Celecoxib, Etoposid, Temozolomid und Isotretinoin.

Die Patientin verstarb drei Monate später an den Folgen des DIPG.

Da das sekundäre hämatologische Malignom zeitnah nach Beginn der Chemotherapie auftrat und die Familienanamnese positiv für maligne Neoplasien war - unter anderem war auch der Bruder der Patientin an einem Glioblastom erkrankt und verstorben - wird ein Tumorprädispositionssyndrom vermutet, das bisher jedoch nicht identifiziert werden konnte.

3.3.7.2 Patient 8

Tabelle 9: *Eigenschaften Patient 8*

Geschlecht	männlich
Alter bei Therapiebeginn	6 ⁵ / ₁₂ Jahre
Bekannte Tumorprädisposition	nein
Primärtumor	anaplastisches Astrozytom (WHO Grad III)
p53-Akkumulation im Tumor	ja
Therapiegruppe	nicht eingeteilt
Therapieprotokoll	HIT-HGG-2007

Hämatotoxizität unter Chemotherapie	nicht bekannt
Hämatologisches Zweitmalignom	T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
Zytogenetik Zweitmalignom	nicht bekannt
Latenz Therapiebeginn - Zweitmalignom	zwei Monate
Therapie Zweitmalignom	Chemotherapie
Outcome und Beobachtungszeit	lebt, 32 Monate

An die Operation zur Resektion des anaplastischen Astrozytoms schloss sich eine achtwöchige strahlentherapeutische Behandlung bis zu einer Gesamtdosis von 59,4 Gy an. Über die Durchführung der geplanten simultanen Chemotherapie mit Temozolomid gemäß HIT-HGG-2007 liegen keine Informationen vor.

Noch während der Radiotherapie wurde bei dem Patienten die Diagnose eines T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms gestellt. Die Behandlung erfolgte mit einer Chemotherapie gemäß eines modifizierten Plans des NHL-BFM90-Protokolls. Weitere Informationen hierzu liegen nicht vor.

Sieben Monate nach Ende der Strahlentherapie wurde die Therapie des Astrozytoms in Form einer Chemotherapie nach HIT-GBM-B/HIT-Rez 2005 mit Trofosamid und Etoposid wieder aufgenommen. Bei Tumorprogress erfolgte die Umstellung der Therapie auf Temozolomid 150 mg/m²/d sieben Tage on/off. Zur Durchführung der geplanten simultanen Radiochemotherapie mit hypofraktionierter Radiatio mit 36 à 3 Gy und Temozolomid liegt keine Dokumentation vor.

Die letzte Beobachtung des Patienten fand 32 Monate nach Auftreten des hämatologischen Zweitmalignoms statt. Zu diesem Zeitpunkt lebte der Patient.

3.4 Typen von hämatologischen Zweitmalignomen

In der Kohorte der sechs identifizierten Patienten trat bei zwei Patienten eine AML auf dem Boden eines sekundären MDS auf, bei jeweils einem Kind ein sekundäres MDS (RAEB), eine sekundäre AML, eine biphänotypische akute Leukämie auf dem Boden eines sekundären MDS sowie ein sekundäres diffus großzelliges B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (NHL). Zusammengefasst handelt es sich um fünf Fälle eines sekundären MDS/akute Leukämie und ein sekundäres B-Zell-NHL. Die beiden therapieassoziierten akuten myeloischen Leukämien auf dem Boden eines MDS traten dabei bei Kindern auf, die in Therapiegruppe B eingeteilt wurden, die anderen hämatologischen Zweitmalignome bei Kindern der Therapiegruppe C.

3.5 Kumulative Inzidenz sekundärer hämatologischer Malignome

Mittels Kaplan-Meier-Analyse erfolgte die Schätzung des Risikos der überlebenden Patienten, ein sekundäres hämatologisches Malignom zu entwickeln. Es lag fünf Jahre nach Behandlungsbeginn bei $2,8 \pm 1,7 \%$ und zehn Jahre nach Behandlungsbeginn bei $7,7 \pm 3,2 \%$ (Abbildung 17).

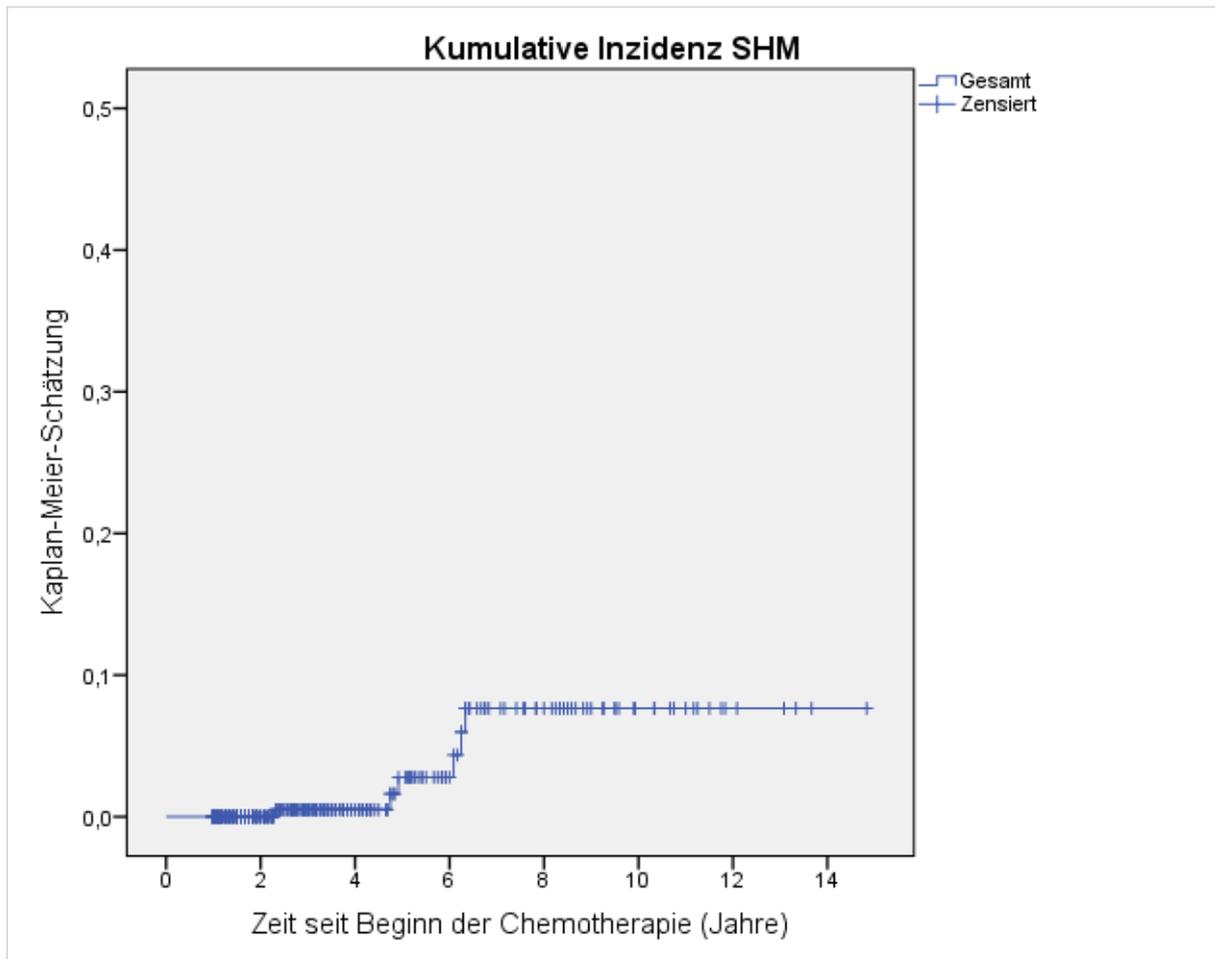


Abbildung 17: **Kumulative Inzidenz SHM (gesamt)**

Die hämatologischen Zweitmalignome traten mit einer medianen Latenz von 5,5 Jahren (2,3 bis 6,3 Jahre) nach Beginn der Chemotherapie auf (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: **Latenz Therapiebeginn - hämatologisches Zweitmalignom**

	Latenz Therapiebeginn - hämatologisches Zweitmalignom
Patient 1	6,3 Jahre
Patient 2	4,8 Jahre
Patient 3	4,9 Jahre
Patient 4	6,1 Jahre
Patient 5	6,3 Jahre
Patient 6	2,3 Jahre

Die Behandlungsstrategien der sekundären hämatologischen Malignome unterschieden sich voneinander. Es kamen sowohl palliative Maßnahmen (zwei Patienten) als auch kurativ intendierte Therapien (vier Patienten) zum Einsatz.

3.6 Einflussfaktoren

3.6.1 Therapieregime

Im Cox-Regressionsmodell zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Therapiegruppe auf das Auftreten eines sekundären hämatologischen Malignoms ($p = 0,006$). Die Patienten in Therapiegruppe C hatten im Vergleich zu Patienten der Therapiegruppe B ein fast 17-fach erhöhtes Risiko, ein hämatologisches Zweitmalignom zu entwickeln (Hazard Ratio = 16,809).

Die Inzidenz sekundärer hämatologischer Malignome variierte abhängig vom Behandlungsregime. Während in Gruppe C vier von 131 Patienten (vier Ereignisse in 389 Personenjahren) ein hämatologisches Zweitmalignom entwickelten, konnte nur bei zwei der 162 Patienten in Gruppe B ein hämatologisches Zweitmalignom festgestellt werden (zwei Ereignisse in 660 Personenjahren) und keines in Gruppe A (null Ereignisse in 429 Personenjahren). Entsprechend war das Risiko, ein sekundäres hämatologisches Malignom zu entwickeln, bei der Kaplan-Meier-Berechnung in Gruppe C (20 % in zehn Jahren) im Vergleich zu Gruppe A und B (0 % und 4,1 % in zehn Jahren) signifikant erhöht ($p = 0,041$) (Abbildung 18).

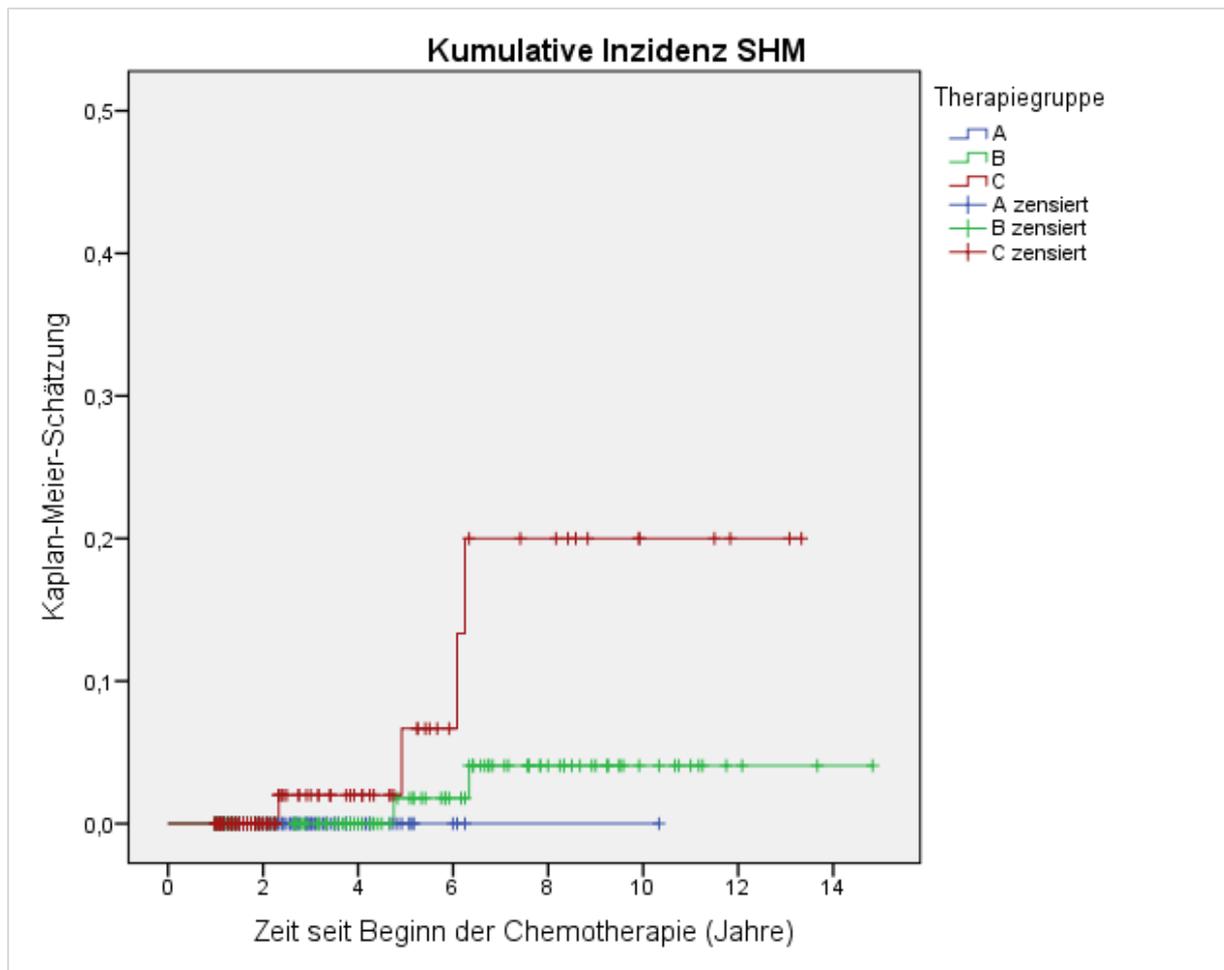


Abbildung 18: Kumulative Inzidenz SHM (nach Therapiegruppen)

3.6.2 Dauer der Temozolomid-Therapie

Aus dieser Kohorte nahmen 39 von 194 Patienten in Gruppe A Temozolomid länger als ein Jahr ein (Spanne 1,1 bis 7,4 Jahre). Sieben Patienten davon wiesen eine Therapiedauer von mehr als zwei Jahren auf. Unter diesen Patienten mit prolongierter Temozolomid-Therapie entwickelte kein einziger ein sekundäres hämatologisches Malignom.

3.6.3 Geschlecht

Jeweils drei Mädchen und Jungen entwickelten ein hämatologisches Zweitmalignom. Das Cox-Modell zeigt keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf das Auftreten eines hämatologischen Zweitmalignoms ($p = 0,9549$).

3.6.4 Alter bei Therapiebeginn

Das Auftreten hämatologischer Zweitmalignome war nicht mit dem Alter der Patienten bei Beginn der Chemotherapie (Altersgruppen 1 bis 3) assoziiert. In der Cox Regression zeigte sich lediglich eine Tendenz für ein erhöhtes Risiko in Gruppe 2 (7-11 Jahre), jedoch ohne Signifikanz ($p = 0,077$).

3.6.5 Schwere Hämatotoxizität unter Therapie

Eine schwere Hämatotoxizität (Grad III oder IV) unter der Chemotherapie wirkte sich nicht auf die Inzidenz sekundärer hämatologischer Malignome aus ($p = 0,2661$).

3.7 Überleben nach SHM

Insgesamt verstarben drei der sechs Kinder mit einem sekundären hämatologischen Malignom. Das mediane Überleben nach der Diagnose des sekundären hämatologischen Malignoms lag bei 7 Monaten (95 % Konfidenzintervall 0,0-18,8). Das Auftreten eines hämatologischen Zweitmalignoms erhöhte das Risiko der Patienten zu versterben nicht signifikant (Odds Ratio 0,57).

4 DISKUSSION

Das Hauptziel dieser Untersuchung bestand in der Ermittlung der Inzidenz sekundärer hämatologischer Malignome nach Temozolomidbehandlung hochgradiger Gliome bei Kindern und Jugendlichen. Daneben galt es, potentielle Risikofaktoren für das Auftreten sekundärer hämatologischer Malignome zu identifizieren. Die Seltenheit hämatologischer Zweitmalignome und das kurze Überleben von Patienten mit hochgradigen Gliomen erfordern eine vorsichtige Interpretation der Ergebnisse. Die vorliegenden Statistiken sind hypothesenbildend, Kausalzusammenhänge können nicht endgültig geklärt werden.

4.1 Epidemiologie und Charakterisierung der Therapiegruppen

Insgesamt zeigen sich die Therapiegruppen weitgehend homogen bzgl. der epidemiologischen Charakteristika. Bei der Altersverteilung in den unterschiedlichen Therapiegruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit den meisten Kindern < 7 Jahren bei Therapiebeginn in Therapiegruppe B (vgl. 3.1.2). Das lässt sich damit erklären, dass junge Patienten < 3 Jahren mit Polychemotherapie nach HIT-SKK behandelt wurden und somit alle der Therapiegruppe B zugeordnet werden.

Die Therapiegruppen unterschieden sich zudem signifikant im Ausmaß der Resektion (vgl. 3.1.6). In Therapiegruppe B wurden vermehrt Kinder nach kompletter Resektion eingeschlossen, entsprechend weniger mit partieller Resektion. Der Grund dafür lässt sich retrospektiv anhand der vorliegenden Daten nicht eruieren. Hierin könnte jedoch eine mögliche Erklärung für das längere Überleben der Patienten in der Therapiegruppe B im Vergleich zu den anderen beiden Therapiegruppe liegen (vgl. 3.2). Eine andere Erklärung hierfür könnte sein, dass in Therapiegruppe B die Kinder < 3 Jahren eingeschlossen sind, die per se eine bessere Prognose haben (Adamski et al., 2014). Die kürzere Beobachtungszeit der überlebenden Patienten in Therapiegruppe A lässt sich damit erklären, dass es sich bei der Therapie mit Temozolomid um die jüngste der untersuchten Therapien handelt und erst kürzlich diagnostizierte Patienten entsprechend weniger Follow-up haben.

Dass in Therapiegruppe C am Ende der Beobachtungszeit der größte Anteil der Patienten verstorben war (vgl. 3.1.7), könnte dadurch erklärt werden, dass sich in dieser

Gruppe Patienten befanden, welche eine sekundäre Temozolomidtherapie nach initialer Polychemotherapie bekamen, in der Regel aufgrund eines Progresses bzw. Rezidivs der HGG-Erkrankung.

Der signifikante Unterschied hinsichtlich hochgradiger Toxizität unter der Chemotherapie (vgl. 3.1.8) könnte dem günstigen Nebenwirkungsprofil von Temozolomid zu verdanken sein. Es lagen jedoch nur bei ca. 75 % der Patienten Daten zur Hämatotoxizität vor.

Dass die Gesamtdauer der chemotherapeutischen Behandlung (vgl. 3.1.9) in Therapiegruppe C länger war, liegt möglicherweise daran, dass zusätzlich zur Initialtherapie eine zweite Therapie bei Progress oder Rezidiv hinzukam. In Therapiegruppe A gab es im Vergleich zu Therapiegruppe B ebenfalls mehr Patienten mit einer Therapiedauer von über einem Jahr, was dadurch erklärt werden kann, dass eine prolongierte Gabe aufgrund der ambulanten Applikation und des günstigen Nebenwirkungsprofils von Temozolomid im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika hier eher gewagt wird.

4.2 Inzidenz sekundärer hämatologischer Malignome

Die meisten Studien zur Inzidenz sekundärer hämatologischer Malignome untersuchten andere Tumoren des zentralen Nervensystems als diese Arbeit. Zu hochgradigen Gliomen liegen wenige Daten vor, da diese per se eine schlechte Prognose haben. Aus diesem Grund ist die Auswertung einer großen Kohorte nötig, wozu diese Arbeit dient. Trotz unterschiedlicher den Studien zugrunde liegender Ein- und Ausschlusskriterien sowie Endpunkte zeigen sich in der Literatur ähnliche Tendenzen bezüglich der kumulativen Inzidenz von Zweitmalignomen, insbesondere von hämatologischen Zweitmalignomen.

So berichteten Ingram et al. 1987 über ein Zweitmalignomrisiko bei Kindern von 7,8 % nach sieben Jahren. Bei sechs der acht aufgetretenen sekundären Neoplasien handelte es sich um hämatologische Zweitmalignome (Ingram et al., 1987). Dies ist vergleichbar mit der geschätzten Inzidenz für hämatologische Zweitmalignome von 7,7 % in der HIT-HGG-Kohorte.

Pedersen-Bjergaard et al. berichteten 1991 von einem kumulativen Risiko für ein t-MDS sowie eine t-AML nach der Therapie mit Etoposid von 4,7 % (Standardfehler 2,3) nach 5,7 Jahren, wobei das Risiko ab 15 Monate nach Beginn der Chemotherapie

stetig anstieg. Patienten mit einer Hochdosis-Etoposid-Therapie hatten ein kumulatives Risiko für sekundäre Leukämien von 11,3 % in 5,7 Jahren, welches stark dosisabhängig war (Pedersen-Bjergaard et al., 1991).

Duffner et al. veranschlagten 1998 die Inzidenz sekundärer Malignome nach Hirntumoren bei Kindern mittels Kaplan-Meier-Schätzung auf 11,3 % in acht Jahren. Hierbei wurden auch nichthämatologische Zweitmalignome berücksichtigt, wobei es sich dennoch bei der Mehrheit der aufgetretenen Zweitmalignome um sekundäre hämatologische Malignome handelte. Die Inzidenz war bei Kindern, die bei Diagnosestellung des Primärtumors jünger als zwei Jahre alt waren, deutlich höher (18,9 % in acht Jahren) als bei Kindern im Alter von 24 bis 36 Monaten bei Diagnosestellung (4,8 % in acht Jahren). Die jüngere Altersgruppe wurde in dieser Studie 24 Monate lang chemotherapiert, die ältere Gruppe nur zwölf Monate. Der Unterschied in der Inzidenz zwischen den beiden Altersgruppen kam nach Duffners Ansicht eher durch die höhere kumulative Dosis als durch das niedrigere Alter zustande (Duffner et al., 1998).

Friedman et al. werteten 2010 die Daten der Childhood Cancer Survivor Study aus und schätzten die kumulative Inzidenz von Zweitmalignomen nach Krebserkrankungen im Kindesalter auf 7,9 % in 30 Jahren. Auch hier handelte es sich bei der Mehrzahl (62 %) der Zweitmalignome nach Tumoren des zentralen Nervensystems um hämatologische Neoplasien. Zum Untersuchungszeitpunkt lag jedoch im Gegensatz zu den Daten der HIT-HGG-Kohorte das mediane Alter der Kohorte bereits bei 30 Jahren (5-56 Jahre) (Friedman et al., 2010).

Ebenfalls auf Grundlage der Daten der Childhood Cancer Survivor Study berichteten Armstrong et al. 2010 von einer kumulativen Inzidenz sekundärer Neoplasien nach Tumoren des zentralen Nervensystems bei Kindern von 10,7 % nach 25 Jahren. Hierbei wurden jedoch auch benigne sekundäre Neoplasien berücksichtigt, die einen signifikanten Anteil an diesen Zweittumoren ausmachten (Armstrong, 2010).

In einer großen prospektiven Studie mit 1628 Hirntumor-Patienten wurde eine Inzidenz von 0,12 % für therapieassoziierte Leukämien beobachtet (Greene et al., 1985). Momota et al. interpretierten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2013 diese Zahl jedoch als zu niedrig, da nur 10,9 % der Patienten eine Beobachtungszeit von mehr als zwei Jahren aufwiesen, die mediane Latenz zwischen Therapiebeginn und der Diagnose eines t-MDS/AML oder einer t-ALL bei Hirntumor-Patienten aber länger sei (Momota et al., 2013). Diese Einschätzung wird von dem Ergebnis der Analyse der HIT-HGG-Kohorte

sowie von den oben zitierten höheren Inzidenzen gestützt. Auch Chamberlain und Raizer führten 2009 eine geringe Inzidenz von Zweitmalignomen nach Hirntumoren auf das kurze Überleben der Patienten zurück (Chamberlain and Raizer, 2009).

In dieser Arbeit lag das Risiko der überlebenden Patienten, nach Therapie eines hochgradigen Glioms an einer sekundären hämatologischen Neoplasie zu erkranken, fünf Jahre nach Behandlungsbeginn bei $2,8 \pm 1,7 \%$ und zehn Jahre nach Behandlungsbeginn bei $7,7 \pm 3,2 \%$. Diese Zahlen passen gut zu den meisten bislang für andere Tumorentitäten publizierten Schätzungen.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass sekundäre hämatologische Malignome nach der Therapie hochgradiger Gliome möglicherweise aufgrund der per se schlechten Prognose und somit kurzen Überlebenszeit dieser Primärtumoren selten auftreten. Jedoch ist möglicherweise eine Zunahme zu erwarten, wenn durch neue Therapiemöglichkeiten eine längere Überlebenszeit der Patienten erreicht werden kann.

4.3 Latenzzeit

Die sekundären hämatologischen Malignome traten in der HIT-HGG-Kohorte mit einer medianen Latenz von 5,5 Jahren (2,3 bis 6,3 Jahre) nach Therapiebeginn auf.

Dies deckt sich mit den Angaben von Roddy und Müller, die von einer medianen Latenz von 5 Jahren von der Diagnose eines Primärtumors des zentralen Nervensystems bei Kindern bis zum Auftreten einer Chemotherapie-induzierten Leukämie berichteten (Roddy and Mueller, 2016).

Hunger et al. veröffentlichten 1992 drei Fälle einer ALL als sekundäres hämatologisches Malignom nach einer Krebserkrankung bei Kindern unter 16 Jahren. Zusätzlich wurden 15 Fälle aus der Literatur beschrieben. Hierbei betrug die Latenzzeit im Mittel 5,2 Jahre (Hunger et al., 1992). Dagegen berichteten Friedman et al. 2010 nach einer Analyse der Childhood Cancer Survivor Study von einer medianen Latenz von Krebserkrankungen im Kindesalter bis zum Auftreten einer sekundären Leukämie von 8,9 Jahren (Friedman et al., 2010). In beide Analysen gingen jedoch nicht nur Fälle mit primären Tumoren des zentralen Nervensystems ein, sondern es wurden auch Fälle mit anderen Tumorentitäten berücksichtigt. Smith et al. untersuchten 2003 306 Patienten mit therapieassoziiert Myelodysplasie und myeloischer Leukämie nach Primärtumoren verschiedener Entitäten bei Kindern und Erwachsenen. In der Kohorte lag die mediane Latenz von der Primärtherapie bis zum Auftreten des Zweitmalignoms bei soliden Primärtumoren bei 55 Monaten (Smith et al., 2003).

Rihani et al. errechneten 2010 anhand der Daten des Surveillance, Epidemiology, and End Results 9 Registers (SEER-9) eine mediane Latenz für sekundäre hämatologische Malignome nach Krebserkrankungen im Kindesalter von 3,7 Jahren. Das Risiko für hämatologische Zweitmalignome erreichte ein bis fünf Jahre nach der Diagnose des Primärtumors einen Gipfel (Rihani et al., 2010). Auch hier wurden alle Entitäten von Primärtumoren zusammengefasst.

Laut Cai et al. 2012 besteht das höchste Risiko für Zweitmalignome jeder Art nach Hirntumoren im Kindesalter in den ersten fünf Jahren nach Diagnosestellung des Primärtumors. Das mediane Intervall vom Primärtumor bis zum Auftreten einer sekundären Leukämie lag bei 3,6 Jahren. Leukämien zeigten die kürzeste Latenz der Zweitmalignome; wurden auch solide Zweittumoren berücksichtigt, so lag die mediane Latenz bei 8,5 Jahren (Cai et al., 2012). Dies weist darauf hin, dass solide Zweittumoren später auftreten als hämatologische Zweitmalignome. Auch Perkins et al. beobachteten 2013, dass Leukämien unter allen Zweitmalignomen nach Hirntumoren im Kindesalter die kürzeste Latenz aufweisen, im Median 4,3 Jahre (Perkins et al., 2013). In der Auswertung der HIT-HGG-Kohorte wurden solide Zweittumoren nicht berücksichtigt. Lediglich in einem Fall wurde das Auftreten eines Osteosarkoms erfasst, da es sich hierbei um einen der sechs eingehender betrachteten Fälle mit der Diagnose eines sekundären hämatologischen Malignoms handelt (Patient 1). Das Osteosarkom trat nach 5,58 Jahren auf, die Latenz war somit geringfügig länger als die mediane Latenz der hämatologischen Zweitmalignome, wobei bei Betrachtung dieses Falles das Osteosarkom noch vor Diagnosestellung des sekundären hämatologischen Malignoms auftrat. Eine Schlussfolgerung lässt sich aufgrund der geringen Fallzahl hieraus nicht ableiten.

Aguilera et al. berichteten 2009 von einer medianen Latenz bis zum Auftreten eines t-MDS/AML bei Kindern von 7,75 Jahren nach Diagnosestellung eines Glioblastoms (Aguilera et al., 2009). Hierbei spielt möglicherweise die Art der Therapie des Primärtumors eine Rolle. Nach der Therapie mit Alkylanzien berichteten Leone et al. 1999 von einer Latenz von drei bis acht Jahren bis zum Auftreten des sekundären hämatologischen Malignoms, wohingegen die Latenz nach der Therapie mit Topoisomerase-II-Inhibitoren bei zwei bis drei Jahren lag (Leone et al., 1999). Ebenso zeigte sich bei einer Analyse von Sandoval et al. 1993 eine Latenz von nur 3,3 Jahren bis zur Entstehung einer t-AML bei Kindern nach der Therapie mit dem Topoisomerase-II-Inhibitor

Etoposid (Sandoval et al., 1993). Auch Hijiya et al. bezifferten 2009 nach einer Literaturrecherche die Latenzzeit für die Entstehung einer t-AML bei Heranwachsenden nach Therapie mit Epipodophyllotoxinen mit zwei bis drei Jahren, wohingegen die t-AML nach Alkylanzien-Therapie erst nach fünf bis sieben Jahren auftritt (Hijiya et al., 2009). Seedhouse und Russell veröffentlichten 2007 in einer Metaanalyse Latenzzeiten bis zum Auftreten einer t-AML von fünf bis zehn Jahren für Alkylanzien und circa zwei Jahren für Topoisomerase-II-Inhibitoren, wobei hier keine Angabe über das Alter der Patienten gemacht wurde, sodass vermutet werden muss, dass sowohl Daten von Kindern als auch von Erwachsenen in die Analyse eingegangen sein können (Seedhouse and Russell, 2007). In einer Übersichtsarbeit berichteten Scaringi et al. 2013 hingegen von einer Zeitspanne von zwei bis fünf Jahren von Beginn einer Therapie mit Alkylanzien bis zum Auftreten eines sekundären MDS oder einer t-AML bei einem gemischten Patientenkollektiv aus Kindern und Erwachsenen (Scaringi et al., 2013).

Nach einer Untersuchung von Ogura et al. 2011 beträgt die mediane Latenz zwischen dem Beginn einer Therapie mit Temozolomid und dem Auftreten einer sekundären ALL bei Patienten im Alter von zwölf bis 49 Jahren 15 Monate (Ogura et al., 2011) und ist somit deutlich geringer als die oben genannten Zahlen für die Latenzzeit zwischen dem Therapiebeginn mit traditionellen Alkylanzien und der Diagnose eines sekundären hämatologischen Malignoms. Liu et al. berichteten 2018 ebenfalls von einem Fall einer sekundären ALL nach Temozolomid-Therapie bei einem elfjährigen Jungen mit Glioblastom, die bereits sechs Monate nach Ende des letzten Temozolomid-Zyklus auftrat, circa ein Jahr nach Beginn der Chemotherapie (Liu et al., 2018). Dufour et al. berichteten nach einer Literaturrecherche im Jahr 2008 von einer Latenzzeit zwischen Temozolomid-Therapie und t-MDS von 8,4 und 26 Monaten bei zwei Erwachsenen. Die Latenz bei Patienten, die eine andere Chemotherapie als Temozolomid erhielten, lag nach Dufours Recherche zwischen zwei und neun Jahren. Auch in Dufours eigenem Fallbericht, in dem es sich um ein Kind handelte, zeigte sich eine kurze Latenz nach der Therapie mit Temozolomid (Dufour et al., 2008). Auch Kosugi et al. vermuten nach einer Literaturrecherche eine kürzere Latenzzeit bis zur Entstehung eines t-MDS/AML nach der Therapie mit Temozolomid im Vergleich zu anderen Medikamenten (Kosugi et al., 2017).

In der HIT-HGG-Kohorte war die mediane Beobachtungszeit der überlebenden Patienten mit Temozolomid als einzigem Chemotherapeutikum am kürzesten, weshalb die

Wahrscheinlichkeit, dass während des Beobachtungszeitraums ein hämatologisches Zweitmalignom auftritt, im Vergleich zu den beiden anderen Therapiegruppen geringer ist. Dies würde jedoch relativiert werden, sollte die Latenz sekundärer hämatologischer Malignome nach Temozolomid tatsächlich deutlich kürzer sein als nach anderen Chemotherapeutika. Die mediane Beobachtungszeit der überlebenden Patienten in der Therapiegruppe A lag bei 2,9 Jahren und somit länger als die mediane Latenz bis zur Entstehung eines hämatologischen Zweitmalignoms nach Temozolomid in den oben genannten Fallberichten. Da es sich hierbei jedoch nicht um die Auswertung größerer Kohorten handelte, kann hieraus keine abschließende Schlussfolgerung gezogen werden.

4.4 Arten von sekundären hämatologischen Malignomen

In der HIT-HGG-Kohorte war die häufigste Diagnose unter den sekundären hämatologischen Malignomen die akute Leukämie, teilweise auf dem Boden eines MDS, bei fünf der sechs Patienten. Ein Patient erkrankte an einem diffus-großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom.

Auch in der Literatur wird die Diagnose therapieassoziiertes MDS/AML als häufigstes sekundäres hämatologisches Malignom und meistgefürchtete Langzeitkomplikation der Krebstherapie angesehen (Pedersen-Bjergaard et al., 1991; Sandoval et al., 1993). Nach der Therapie mit Alkylanzien entsteht die AML oft nach einer prodromalen myelodysplastischen Phase (Hijiya et al., 2009; Leone et al., 1999; Seedhouse and Russell, 2007). Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen aus der HIT-HGG-Kohorte. Geht ein sekundäres MDS in eine t-AML über, so geschieht dies im Median nach vier Monaten (Smith et al., 2003).

Die Unterteilung myeloischer Neoplasien und akuter Leukämien erfolgt nach der WHO-Klassifikation 2016 anhand zytogenetischer, molekulargenetischer und morphologischer Merkmale. Hierbei werden die Diagnosen t-MDS und t-AML unter dem Überbegriff therapieassoziierte myeloische Neoplasien zusammengefasst (Arber et al., 2016). Dies kann dadurch begründet werden, dass es zwischen den beiden Ausprägungen keinen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit der Patienten gibt, wie Aguilera et al. bereits 2009 berichteten (Aguilera et al., 2009).

Obwohl als primäre Neoplasie die ALL bei Kindern deutlich häufiger vorkommt als die AML, macht die t-ALL nur etwa fünf bis zehn Prozent aller sekundären hämatologischen Malignome bei Kindern aus (Hunger et al., 1992). In der HIT-HGG-Kohorte wies keines der Kinder mit einem hämatologischen Zweitmalignom eine t-ALL auf. Dennoch

haben Patienten mit primären soliden und Tumoren des zentralen Nervensystems ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant höheres Risiko, eine sekundäre ALL zu entwickeln (Rihani et al., 2010).

Eine Literaturrecherche von Ogura et al. aus dem Jahr 2011 ergab, dass Temozolomid-vermittelte Leukämien eher dem lymphoblastischen Phänotyp angehören, während viele andere alkylierende Substanzen zu hämatologischen Zweitmalignomen der myeloischen Reihe führen (Ogura et al., 2011). Hierbei wurden jedoch nicht speziell die Daten pädiatrischer Patienten ausgewertet, bei denen sich die Sachlage möglicherweise anders darstellen würde. So trat in der HIT-HGG-Kohorte unter den sechs Fällen lediglich eine biphänotypische Leukämie auf und keine rein lymphoblastische, obwohl vier der Patienten bei Progress bzw. Rezidiv Temozolomid erhielten. Hierbei lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, ob die sekundären hämatologischen Malignome auf die vorangegangene Polychemotherapie oder auf die nachfolgende Therapie mit Temozolomid oder eine Kombination aus beiden zurückzuführen sind. Diesbezüglich bedarf es weiterer Forschung.

4.5 Zytogenetik

Die alkylanzienbedingte AML ist assoziiert mit einer Monosomie der Chromosomen 5 oder 7 oder einem Verlust der langen Arme dieser Chromosomen (Chamberlain and Raizer, 2009; Mauritzson et al., 2002; Sandoval et al., 1993; Smith et al., 2003). Die Zytogenetik lag bei drei Patienten der HIT-HGG-Kohorte mit einem MDS oder einer akuten Leukämie als Zweitmalignom vor und zeigte in allen Fällen eine Deletion des langen Arms von Chromosom 7, was die Vermutung stützt, dass es sich hierbei um therapieassoziierte Formen der hämatologischen Malignome handelt. Diese für die t-AML nach Alkylanzien charakteristischen chromosomalen Veränderungen können jedoch auch bei 15-20 % der Patienten mit de novo AML beobachtet werden (Pedersen-Bjergaard et al., 1998), allerdings sind sie bei den therapieassoziierten Formen des MDS und der AML deutlich häufiger als bei den de novo Formen (Mauritzson et al., 2002). Laut Smith et al. haben Patienten mit Abnormalitäten in Chromosom 5 und/oder 7 ein schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zu Patienten mit anderen zytogenetischen Veränderungen (Smith et al., 2003).

Topoisomerase-II-Inhibitoren führen dagegen eher zu Leukämien mit Veränderungen des 11q23-Lokus im Rahmen von balancierten Translokationen wie z. B. t(9;11) oder

t(19;11) (Mauritzson et al., 2002; Pedersen-Bjergaard et al., 1991). Auch diese zytogenetischen Veränderungen sind bei therapieassoziiertes AML häufiger zu finden als bei de novo AML (Mauritzson et al., 2002).

In der HIT-HGG-Kohorte wurde bei keinem der Patienten eine der für Topoisomerase-II-Inhibitoren typischen zytogenetischen Veränderungen beschrieben. Dies kann bei der kleinen Fallzahl (nur bei drei Patienten liegen zytogenetische Analysen vor) dem Zufall geschuldet sein. Jedoch wäre auch denkbar, dass die sekundären hämatologischen Malignome allein durch die Gabe der alkylierenden Substanzen ausgelöst und nicht durch die Therapie mit Etoposid beeinflusst wurden. Unbekannt ist, ob bei den drei Patienten ohne Information zur Zytogenetik entsprechende Veränderungen vorliegen.

4.6 Einfluss der Therapiegruppe

Keines der sekundären hämatologischen Malignome trat bei den Patienten nach Erstlinientherapie mit Temozolomid auf. Hingegen entwickelten vier der Patienten mit Temozolomid als Zweitlinientherapie nach vorangegangener Polychemotherapie und zwei der Patienten mit alleiniger Polychemotherapie ohne Temozolomid ein hämatologisches Zweitmalignom. Daher lässt sich vermuten, dass Temozolomid alleine das Risiko für sekundäre hämatologische Neoplasien nicht in relevantem Maße erhöht, jedoch bei vorausgegangener Therapie mit anderen Chemotherapeutika ein kumulativer Effekt der Toxizität besteht, der zu dem signifikant häufigeren Auftreten hämatologischer Zweitmalignome in dieser Therapiegruppe führte.

Auch andere Autoren stellten ein erhöhtes Risiko für Hämatotoxizität und hämatologische Zweitmalignome fest, wenn Temozolomid Patienten mit vorheriger konventioneller Chemotherapie verabreicht wurde. Momota et al. untersuchten 359 Patienten mit Gliomen WHO-Grad I-IV auf hämatologische Zweitmalignome. Die Patienten wurden in drei Therapiegruppen eingeteilt: Nimustin (ACNU) oder Nimustin plus andere Chemotherapie, Temozolomid oder Temozolomid plus andere Chemotherapie und Nimustin gefolgt von Temozolomid. Hierbei zeigten sich zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede, jedoch deutete sich ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung hämatologischer Zweitmalignome in der Therapiegruppe Nimustin gefolgt von Temozolomid an. In der Literatur fanden Momota et al. weitere Hinweise dafür, dass die leukämogene Aktivität von Temozolomid sich insbesondere dann manifestiert, wenn die Substanz anderen Alkylanzien nachfolgend verabreicht wurde (Momota et al., 2013). Alle vier

Patienten der HIT-HGG-Kohorte, die das Zweitmalignom nach konventioneller Chemotherapie gefolgt von Temozolomid entwickelten, erhielten im Rahmen der primären Chemotherapie unter anderem verschiedene Alkylanzien, was diese Theorie stützt.

Cai et al. untersuchten 9075 pädiatrische Patienten aus der SEER-Datenbank mit hochgradigem Tumor des zentralen Nervensystems, von denen 106 ein sekundäres Malignom nach der Therapie des Primärtumors entwickelten, 14 davon eine Leukämie. Wenngleich sich keine statistische Signifikanz zeigte, so deuteten der Vergleich der Latenzzeiten einer Gruppe mit Therapiebeginn vor 1990 mit einer Gruppe mit Therapiebeginn nach 1990 sowie eine weiterführende Literaturrecherche darauf hin, dass das Risiko für die Entwicklung eines Zweitmalignoms in der Vergangenheit mit Einführung kombinierter Behandlungsmodalitäten sowie intensiverer Chemotherapie angestiegen sein könnte (Cai et al., 2012). Hierbei könnte jedoch auch die verbesserte Prognose und somit die größere Zahl an Patienten, die dem Risiko von Langzeitnebenwirkungen einschließlich Zweitmalignomen ausgesetzt sind, eine Rolle spielen.

Bereits 1991 vermuteten Pedersen-Bjergaard et al., dass Topoisomerase-II-Hemmer bezüglich der Leukämogenese additive oder synergistische Effekte mit Substanzen haben könnten, die direkt mit der DNA reagieren, wie z. B. Alkylanzien oder Cisplatin (Pedersen-Bjergaard et al., 1991). Sandoval et al. schrieben 1993, dass interkalierende Substanzen wie Acridine, Anthrazykline und Eliptizine ein onkogenes Potential haben, das aber wegen dosislimitierender Kardiotoxizität nicht klinisch manifest werde. Der Zusatz von Alkylanzien (auch in niedrigen Dosen) oder Strahlentherapie könne jedoch einen kumulativen DNA-Schaden hervorrufen, der ausreicht um eine Leukämie auszulösen (Sandoval et al., 1993).

Chamberlain und Raizer veröffentlichten 2009 eine Serie von sieben erwachsenen Patienten mit t-MDS/AML nach Temozolomid-Therapie wegen Hirntumoren. Nur zwei der sieben Patienten erhielten Temozolomid als alleinige Chemotherapie, die anderen fünf Patienten wurden vor der Diagnose des sekundären hämatologischen Malignoms auch mit anderen Alkylanzien (Procarbazin, CCNU) und Vincristin behandelt (Chamberlain and Raizer, 2009).

Kim et al. berichteten 2009 zusätzlich zu den sieben Patienten von Chamberlain und Raizer von drei weiteren Fällen aus der Literatur und einem eigenen Patienten mit therapieassoziiertem MDS oder akuter Leukämie nach Temozolomid-Therapie. Auch hierunter fand sich nur ein Patient mit alleiniger Temozolomid-Chemotherapie (Kim et al., 2009).

Baehring und Marks führten 2012 eine PubMed-Recherche durch und fanden 44 pädiatrische und erwachsene Patienten mit sekundären hämatologischen Malignomen nach der Therapie primärer Tumoren des zentralen Nervensystems (Baehring and Marks, 2012). Die Fallsammlung beinhaltet auch die sieben Patienten von Chamberlain und Raizer 2009. Betrachtet man bezüglich der Therapie der primären Tumoren die beiden Substanzklassen Alkylanzien und Topoisomerase-II-Inhibitoren, so findet man zwei Patienten, die nur Topoisomerase-II-Inhibitoren erhielten, 32 Patienten mit alleiniger Alkylanzien-Therapie, neun Patienten, die Chemotherapeutika aus beiden Substanzklassen erhielten und einen Patienten mit Chemotherapie aus keiner der beiden Gruppen. Unter den Patienten mit alleiniger Alkylanzien-Therapie waren nur zwei Fälle, die ausschließlich mit Temozolomid behandelt wurden, sieben erhielten Temozolomid zusätzlich zu einem anderen Alkylanz. Unter den Patienten mit Alkylanzien- und Topoisomerase-II-Inhibitor-Therapie fand sich ein Patient mit Temozolomid. Die Tatsache, dass von den 44 Patienten mit einem hämatologischen Zweitmalignom nach chemotherapeutischer Behandlung eines primären Tumors des zentralen Nervensystems lediglich zwei Patienten Temozolomid als alleinige Therapie erhielten, stützt die These, dass Temozolomid alleine ein geringes Risiko für sekundäre hämatologische Malignome birgt. Jedoch ist zu bedenken, dass weniger als ein Sechstel der beschriebenen Patienten überhaupt mit Temozolomid behandelt wurden und es sich zudem nicht um ein rein pädiatrisches Patientengut handelt. Des Weiteren kann keine Aussage darüber getroffen werden, wie hoch der Anteil der Patienten mit hämatologischen Zweitmalignomen an allen mit Temozolomid behandelten Patienten ist. Die Anzahl der Patienten mit alleiniger Temozolomid-Therapie könnte in Anbetracht der hohen Progress- und Rezidivrate von Gliomen deutlich niedriger sein als die Anzahl der Patienten, die mit weiteren Chemotherapeutika behandelt wurden, was ebenfalls eine Erklärung für den geringen Anteil von Patienten mit alleiniger Temozolomid-Therapie an den beschriebenen Fällen mit sekundären hämatologischen Malignomen sein könnte.

Villano et al. untersuchten 2012 die gemeldeten hämatologischen Nebenwirkungen unter Temozolomid-Therapie bei Kindern und Erwachsenen. Unter den 112 gemeldeten Fällen hämatologischer Nebenwirkungen ereigneten sich 29 Malignome. Es fanden sich 17 Leukämien (drei davon auf dem Boden eines MDS), fünf Lymphome und sieben Mal wurde ein MDS ohne Übergang in eine Leukämie gemeldet. Acht der 29 Patienten mit hämatologischen Zweitmalignomen wurden zusätzlich zu Temozolomid

mit anderen Alkylanzien therapiert. Unter den übrigen 83 gemeldeten Fällen hämatologischer Nebenwirkungen (z. B. Agranulozytose, Panzytopenie) bestand in sechs Fällen eine zusätzliche Therapie mit anderen Alkylanzien. Insgesamt seien unter Temozolomid weniger schwere hämatotoxische Nebenwirkungen berichtet worden als unter anderen Alkylanzien, wobei hier auch die spätere Einführung von Temozolomid in die Therapiekonzepte sowie die schlechte Prognose und somit meist kürzere Überlebenszeit der mit Temozolomid behandelten Tumoren des zentralen Nervensystems eine Rolle spielen dürfte (Villano et al., 2012).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bisher nur wenige Fälle sekundärer hämatologischer Malignome nach alleiniger Therapie mit Temozolomid berichtet wurden; in der HIT-HGG-Datenbank ereignete sich kein einziger. Jedoch ist die Zahl der Patienten, die nur mit Temozolomid behandelt wurden, im Vergleich zu kombinierten Therapien relativ gering. Das liegt zum einen daran, dass Temozolomid weniger lang Bestandteil der Therapie hochgradiger Gliome ist als die früher durchgeführte Polychemotherapie. Zum anderen zeigen diese Primärtumoren häufig frühzeitig einen Progress oder ein Rezidiv, was eine Therapieumstellung erfordert.

4.7 Dauer der Temozolomid-Behandlung

In den aktuellen pädiatrischen Protokollen wird in der Regel die Konsolidierungstherapie mit Temozolomid über zwölf Zyklen empfohlen. Jedoch neigen die Patienten, deren Eltern und die Ärzte insbesondere im Falle einer stabilen Erkrankung nach einem Jahr dazu, die Therapie mit Temozolomid fortzusetzen. In der HIT-HGG-Kohorte wurden 39 Patienten mit primärer Temozolomid-Therapie über ein Jahr hinaus und bis zu 7,4 Jahre lang behandelt. Gäbe es einen kumulativen Effekt auf die Tumorgenese, so wären diese Patienten einem noch größeren Risiko ausgesetzt, ein sekundäres hämatologisches Malignom zu entwickeln (Chamberlain and Raizer, 2009; Natelson and Pyatt, 2010). Obwohl nach der Auswertung der Daten der HIT-HGG-Kohorte diese Hypothese nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden kann, wird sie dennoch nicht von den Ergebnissen der Auswertung gestützt.

Entsprechend wurde auch von anderen Autoren über erwachsene Patienten mit verlängerter Temozolomid-Behandlung von bis zu acht Jahren ohne signifikante Toxizität, insbesondere Zweitmalignome, berichtet. Mannas et al. berichteten 2014 von fünf Patienten mit hochgradigen Gliomen mit Temozolomid-Therapie von 45 bis 85 Zyklen

Dauer ohne höhergradige hämatologische Toxizität oder hämatologische Zweitmalignome (Mannas et al., 2014). Khasraw et al. berichteten 2009 von drei Patienten, die die prolongierte Temozolomid-Therapie über 62, 94 und 98 Monate ohne bedeutende Hämatotoxizität erhielten. Bei dem Tumor des Patienten mit der 94-monatigen Therapiedauer handelte es sich jedoch nicht um ein hochgradiges Gliom, sondern um ein rezidivierendes pilozytisches Astrozytom WHO Grad I (Khasraw et al., 2009).

Temozolomid abzusetzen könnte hingegen, vor allem im Falle einer stabilen Erkrankung, das Risiko eines Fortschreitens der Krankheit steigern. So kam es in zwei der von Khasraw et al. beschriebenen Fällen zum Progress der Erkrankung nach Absetzen von Temozolomid nach einer Therapiedauer von eineinhalb beziehungsweise drei Jahren. Beide Patienten sprachen außergewöhnlich gut auf das Wiederansetzen von Temozolomid an (Khasraw et al., 2009).

In der Vergangenheit gab es zunächst zunehmend Anhaltspunkte für ein verlängertes Überleben erwachsener Patienten bei akzeptabler Toxizität unter prolongierter Therapie mit Temozolomid über ein Jahr hinaus. So verglichen Barbagallo et al. 19 erwachsene Glioblastom-Patienten, die Temozolomid länger als sechs Monate einnahmen (bis hin zu 101 Zyklen) mit 18 erwachsenen Patienten mit Temozolomid-Therapie für maximal sechs Monate. Außer einem Patienten überlebten alle mit Langzeiteinnahme mindestens 18 Monate. Aus der Gruppe der Patienten, die Temozolomid nach sechs Monaten absetzten, überlebte keiner länger als 17 Monate. Sowohl das Gesamtüberleben als auch das progressionsfreie Überleben waren bei Einnahme von Temozolomid über sechs Monate hinaus signifikant höher. Die Anzahl der Temozolomid-Zyklen war ein signifikanter Prädiktor für das progressionsfreie und das Gesamtüberleben der Patienten, bei Langzeit-Therapie mit Temozolomid traten Rezidive signifikant später auf als bei der sechsmonatigen Einnahme. Es wurde keine kumulative Toxizität beobachtet, lediglich leichtgradige Nebenwirkungen (Barbagallo et al., 2014). Die Kausalität ist nicht abschließend zu eruieren. So kann auch das kürzere Überleben der Patienten dazu beigetragen haben, dass sie die Therapie mit Temozolomid über einen kürzeren Zeitraum erhielten.

Neuere Daten erwachsener Patienten mit hochgradigen Gliomen weisen mittlerweile darauf hin, dass sich eine prolongierte Therapie mit Temozolomid nicht signifikant auf das Überleben der Patienten auswirkt. Blumenthal et al. evaluierten den Nutzen einer Therapie mit Temozolomid für mehr als sechs Monate. Hierzu wurde eine Literatur-

recherche durchgeführt und vier prospektive Studien untersucht. Es wurden 333 Patienten mit sechs Zyklen Temozolomid mit 291 Patienten mit mehr als sechs Zyklen Temozolomid verglichen. Das Gesamtüberleben war hier in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Blumenthal et al., 2017). Auch Skardelly et al. konnten 2017 keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben der Patienten mit mehr als sechs Zyklen Erhaltungstherapie mit Temozolomid im Vergleich zu Patienten mit genau sechs Zyklen zeigen (Skardelly et al., 2017). Zum selben Ergebnis kamen Gramatzki et al. 2017 im Rahmen einer Untersuchung von 142 Patienten (Gramatzki et al., 2017). In allen drei Untersuchungen konnte lediglich ein längeres progressionsfreies Überleben gezeigt werden.

Im Gegensatz zu Erwachsenen ist die Bedeutung einer verlängerten adjuvanten Behandlung mit Temozolomid über ein Jahr hinaus für das pädiatrische Patientengut noch ungeklärt. So lange die therapeutische Signifikanz des Absetzens von Temozolomid nach einem Jahr noch unklar ist, kann die verlängerte Erhaltungstherapie im individuellen Fall diskutiert werden. Basierend auf den Ergebnissen der HIT-HGG-Daten ist das Risiko, ein sekundäres hämatologisches Malignom zu induzieren, gering und sollte nicht überschätzt werden.

4.8 Tumorprädispositionssyndrome

Bei einem der sechs Patienten mit hämatologischem Zweitmalignom lag ein Li-Fraumeni-Syndrom vor, ein hereditäres Tumorprädispositionssyndrom. Aufgrund von Keimbahnmutationen im *TP53*-Gen haben Patienten mit Li-Fraumeni-Syndrom ein erhöhtes Risiko für Malignome wie z. B. gliale Hirntumoren und akute Leukämien (Nichols et al., 2001). Es ist anzunehmen, dass die genetische Prädisposition in diesem Fall an der Entstehung des sekundären hämatologischen Malignoms mitgewirkt hat. Ebenso wenig kann ausgeschlossen werden, dass auch bei den anderen Patienten mit hämatologischem Zweitmalignom eine nicht diagnostizierte genetische Tumorprädisposition vorlag. In diesem Fall wäre die Relevanz einer Chemotherapie einschließlich Temozolomid für die Entstehung hämatologischer Zweitmalignome nach pädiatrischen hochgradigen Gliomen geringer.

4.9 Andere Einflussfaktoren

In der HIT-HGG-Kohorte konnte kein signifikanter Einfluss von Geschlecht, Alter bei Therapiebeginn und schwerer Myelosuppression unter der Chemotherapie auf die Inzidenz sekundärer hämatologischer Malignome festgestellt werden.

In einer Untersuchung von Perkins et al. 2013 wurden die Faktoren Alter bei Erstdiagnose, Geschlecht, ethnische Abstammung, Einsatz von Radiotherapie und Typ des primären Hirntumors auf ihren Einfluss auf die Entstehung von Zweitmalignomen bei Kindern mit bösartigen Hirntumoren untersucht. Mit einem erhöhten Risiko war lediglich die Diagnose „Medulloblastom/primitiver neuroektodermaler Tumor“ assoziiert (Perkins et al., 2013), ein Einflussfaktor der in der HIT-HGG-Kohorte nicht untersucht wurde. Eine mögliche Erklärung für das erhöhte Risiko bei entsprechender Diagnose des Ersttumors ist die günstigere Prognose und das meist längere Überleben der Patienten im Vergleich zu anderen hochgradigen Tumorentitäten des zentralen Nervensystems, wie beispielsweise dem Glioblastom. Durch das längere Überleben können sich häufiger Zweitmalignome manifestieren als bei frühem Versterben am Primärtumor (vgl. 4.2). Zudem scheint beim pädiatrischen Medulloblastom das Risiko für eine genetische Tumorprädisposition größer zu sein als bislang vermutet (Waszak et al., 2018).

Duffner et al. berichteten 1998 nach Auswertung der Daten einer Kohorte von 198 Kindern unter drei Jahren von einem Risiko für die Entwicklung eines Zweitmalignoms jeder Art nach Hirntumoren von 18,9 % in acht Jahren in der Gruppe der unter 24 Monate alten Kinder und 4,8 % in acht Jahren in der Gruppe der Kinder im Alter von 24 bis 36 Monaten. Jedoch wurden die Kinder der jüngeren Altersgruppe zwei Jahre lang chemotherapiert, wohingegen die Kinder der älteren Gruppe nur ein Jahr lang Chemotherapie erhielten. So ist nicht auszuschließen, dass die kumulative Dosis den primären Risikofaktor darstellt und nicht das jüngere Alter der Patienten in dieser Gruppe (Duffner et al., 1998). In der HIT-HGG-Kohorte wurde nicht zwischen dem Alter von unter und über 24 Monaten unterschieden, diese Patienten wurden alle der Altersgruppe bis sieben Jahre zugeteilt.

Rihani et al. stellten 2010 fest, dass Patienten mit sekundären hämatologischen Malignomen nach Krebserkrankungen im Kindesalter bei Diagnosestellung signifikant häufiger älter als zehn Jahre alt seien und signifikant häufiger eine Bestrahlung zur Therapie des Erstmalignoms erhielten als Patienten, bei denen im Verlauf kein häma-

tologisches Zweitmalignom auftrat (Rihani et al., 2010). Cai et al. fanden 2012 ein altersabhängiges und bei männlichen Patienten erhöhtes Risiko für Zweitmalignome bei Kindern mit Hirntumoren. Zudem sei das Risiko nach Bestrahlung etwa doppelt so hoch wie ohne die Strahlentherapie (Cai et al., 2012). Jedoch wurden hierbei alle Zweitmalignome berücksichtigt, nicht nur die hämatologischen Zweitmalignome.

Bei der Entstehung sekundärer hämatologischer Malignome scheint die Strahlentherapie eine untergeordnete Rolle zu spielen. Sie erhöht eher das Risiko für sekundäre solide Tumoren des zentralen Nervensystems, Weichgewebs- und Knochensarkome sowie für Schilddrüsenkarzinome (Friedman et al., 2010). Im Vergleich zur Chemotherapie birgt die Strahlentherapie ein circa halb so hohes Risiko, hämatologische Zweitmalignome zu verursachen, das zudem von der Strahlendosis und der Menge des bestrahlten Knochenmarks abhängt (Travis, 2006). Nach einer Literaturrecherche schlussfolgerten Ogura et al., dass die kraniale Strahlentherapie einen geringen Einfluss auf die Entstehung hämatologischer Zweitmalignome habe und dass die Therapie mit Temozolomid hierbei eine dominantere Rolle spiele (Ogura et al., 2011).

Insgesamt zeigten die verschiedenen Studien zu den einzelnen möglichen Risikofaktoren unterschiedlich großen Einfluss auf die Entstehung von Zweitmalignomen. Eine mögliche Ursache hierfür ist die schlechte Prognose hochgradiger Gliome. Hierdurch ist die Fallzahl der Patienten, deren Gesamtüberleben länger ist als die Latenzzeit bis zum Auftreten eines sekundären hämatologischen Malignoms, relativ gering.

4.10 Prognose sekundärer hämatologischer Malignome

Das mediane Überleben nach Diagnosestellung des sekundären hämatologischen Malignoms beträgt in der HIT-HGG-Kohorte sieben Monate.

In der Literatur wird von medianen Überlebenszeiten hämatologischer Zweitmalignome von vier bis acht Monaten berichtet (Mauritzson et al., 2002; Smith et al., 2003). Hierbei ist zu beachten, dass nicht nur Patienten mit hochgradigen Gliomen als Primärmalignome für die Analyse berücksichtigt wurden, sondern auch Patienten mit primären Krebserkrankungen mit wesentlich längerem Gesamtüberleben. Somit wird die Überlebenszeit weniger stark durch den Primärtumor beeinflusst und mehr durch das sekundäre hämatologische Malignom, was die Prognose desselben schlechter erscheinen lässt als bei Patienten mit Primärtumoren mit kürzerer Überlebenszeit.

Für die Prognose des hämatologischen Zweitmalignoms scheinen zytogenetische Veränderungen eine Rolle zu spielen. So berichteten Smith et al. 2003, dass Patienten

mit Abnormalitäten in Chromosom 5 und 7 ein schlechtestes Gesamtüberleben haben (Smith et al., 2003). Kern et al. kamen 2004 zu dem Schluss, dass das Überleben der Patienten mit t-MDS/AML nicht per se schlechter sei als bei Patienten mit de novo MDS oder AML, sondern vom Karyotyp abhängige (Kern et al., 2004). Bei Aguilera et al., die 2009 eine geringere Rate an kompletten Remissionen und ein geringeres Überleben bei t-MDS/AML als bei de novo MDS und AML festgestellt hatten, wurde nicht nach zytogenetischen Merkmalen unterschieden (Aguilera et al., 2009).

Brown et al. konnten 2018 eine signifikant höhere Fünfjahresüberlebensrate bei Kindern nachweisen, die zur Therapie einer t-AML eine Stammzelltransplantation erhielten (Brown et al., 2018). Auch Imamura et al. berichteten 2018 von einem signifikant höheren Gesamtüberleben nach fünf Jahren bei Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation bei Kindern mit therapieassoziiierter Leukämie (Imamura et al., 2018). Daher erscheint eine intensive Therapie dieser Patienten inklusive Stammzelltransplantation möglich, insbesondere im Falle einer zugrundeliegenden myelodysplastischen Erkrankung.

Im Gegensatz zu hämatologischen Zweitmalignomen haben solide Zweitmalignome nach der Behandlung hochgradiger Gliome eine verheerende Prognose. So zeigte sich anhand einer Auswertung der HIT-HGG-Kohorte aus dem Jahr 2015 ein signifikant erhöhtes Risiko, im Falle eines soliden Zweittumors zu versterben (Karremann et al., 2015).

In der HIT-HGG-Kohorte ergab sich kein Hinweis darauf, dass das Auftreten eines sekundären hämatologischen Malignoms das Risiko zu versterben bei Patienten mit hochgradigen Gliomen signifikant steigern würde (Odds Ratio 0,57). Dies spiegelt das sowieso geringe Überleben bei hochgradigen Gliomen wider. Zudem konnte das aufgetretene Zweitmalignom in zwei von sechs Fällen erfolgreich behandelt werden, ein weiterer Patient war zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung zwei Monate nach Diagnosestellung des Zweitmalignoms noch am Leben und hat die Chance auf eine erfolgreiche Therapie desselben. Dies bedeutet, dass ein kurativ intendierter Therapieansatz auch bei Auftreten eines hämatologischen Zweitmalignoms vertretbar ist und nicht primär eine Palliation angestrebt werden muss. Dennoch sollte das Therapieziel immer individuell und auf den Einzelfall abgestimmt festgelegt werden.

4.11 Schlussfolgerung

Zusammengefasst zeigen die vorliegenden Daten kein erhöhtes Risiko für sekundäre hämatologische Malignome nach Temozolomid-Behandlung bei pädiatrischen hochgradigen Gliomen im Vergleich zu vorherigen Chemotherapie-Konzepten an. Auch die prolongierte Gabe von Temozolomid über einen Zeitraum von zwölf Monaten hinaus scheint das Risiko nicht deutlich zu steigern. Wird Temozolomid jedoch als Zweitlinientherapie nach konventioneller Chemotherapie verabreicht, scheint das Risiko überproportional auf 20 % zehn Jahre nach Beginn der initialen Chemotherapie zu steigen. Ein signifikanter Einfluss von Geschlecht, Alter bei Beginn der Chemotherapie oder schwerer Hämatotoxizität während der Chemotherapie konnte nicht festgestellt werden.

Es handelt sich hierbei um Hypothesen im Rahmen der retrospektiven Auswertung, Kausalzusammenhänge können hieraus nicht abgeleitet werden. Obwohl die Auswertung die bislang größte Kohorte pädiatrischer Patienten umfasst, sind die Fallzahlen der Patienten mit sekundären hämatologischen Malignomen gering, was zu einer geringeren statistischen Aussagekraft führt. Zudem können fehlerhafte Daten in der Datenbank sowie fehlende Meldungen von Änderungen im Therapiekonzept, aufgetretenen Nebenwirkungen oder gar Zweitmalignomen nicht ausgeschlossen werden.

Dennoch weisen die ausgewerteten Daten in Zusammenschau mit der verfügbaren Literatur darauf hin, dass die Erstlinienbehandlung mit Temozolomid eine vergleichsweise gut verträgliche Therapieoption darstellt, die die Prognose hochgradiger Gliome zu verbessern scheint, ohne dabei das Risiko für sekundäre hämatologische Malignome signifikant zu steigern.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Therapie der hochgradigen Gliome bei Kindern besteht aus der möglichst radikalen Tumorsektion, Strahlentherapie und Chemotherapie. Als primäre Chemotherapie wird aktuell meist Temozolomid verwendet. Temozolomid hat das Behandlungskonzept der hochgradigen Gliome grundlegend verändert. Es ist gut verträglich und ermöglicht eine weitgehend ambulante Behandlung. Jedoch steht Temozolomid unter dem Verdacht, ein erhöhtes Risiko für sekundäre hämatologische Malignome zu bergen.

Deshalb wurden 487 pädiatrische Patienten mit einer Beobachtungszeit von mindestens einem Jahr aus der HIT-HGG-Datenbank bezüglich der Inzidenz sekundärer hämatologischer Malignome nach chemotherapeutischer Behandlung hochgradiger Gliome analysiert und potentielle Risikofaktoren identifiziert. Hierbei wurde insbesondere Augenmerk auf drei Therapiegruppen gelegt: Patienten mit alleiniger Temozolomid-Therapie, Patienten mit alleiniger Polychemotherapie und Patienten mit Polychemotherapie gefolgt von Temozolomid bei Rezidiv oder Progress.

Von den 487 Patienten entwickelten sechs ein sekundäres hämatologisches Malignom. Die mediane Latenz lag bei 5,5 Jahren nach Beginn der Chemotherapie. Die Patienten mit initialer Polychemotherapie gefolgt von Temozolomid hatten im Vergleich zu den Patienten mit alleiniger Temozolomid-Therapie und denen mit alleiniger Polychemotherapie ohne Temozolomid ein signifikant erhöhtes Risiko, ein sekundäres hämatologisches Malignom zu entwickeln (20 % vs. 0 % und 4,1 % in zehn Jahren, $p = 0,041$). Das Geschlecht, das Alter bei Therapiebeginn und eine schwere Hämatotoxizität unter der Chemotherapie zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung sekundärer hämatologischer Malignome. Auch bei prolongierter Temozolomid-Therapie über ein Jahr hinaus gab es keinen Hinweis für ein gesteigertes Risiko für die Entwicklung von hämatologischen Zweitmalignomen.

Die Diagnose therapieassoziiertes myelodysplastisches Syndrom oder akute myeloische Leukämie wird als häufigstes hämatologisches Zweitmalignom und gefürchtete Langzeitkomplikation der Krebstherapie angesehen. Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko für sekundäre hämatologische Malignome nach Temozolomid-Behandlung bei pädiatrischen hochgradigen Gliomen im Vergleich zu vorherigen Chemotherapie-Konzepten. Auch die prolongierte Gabe von Temozolomid über einen Zeitraum von zwölf

Monaten hinaus scheint das Risiko nicht deutlich zu steigern. Wird Temozolomid jedoch als Zweitlinientherapie nach konventioneller Chemotherapie verabreicht, scheint ein kumulativer Effekt der Toxizität zu bestehen, der zum gehäuften Auftreten sekundärer hämatologischer Malignome in dieser Therapiegruppe führte.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Adamski, J., Tabori, U. und Bouffet, E. (2014). Advances in the management of paediatric high-grade glioma. *Curr Oncol Rep* 16, 414. <https://doi.org/10.1007/s11912-014-0414-0>

Aguilera, D.G., Vaklavas, C., Tsimberidou, A.M., Wen, S., Medeiros, L.J. und Corey, S.J. (2009). Pediatric therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia: the MD Anderson Cancer Center experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 31, 803-811. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181ba43dc>

Albright, A.L., Sposto, R., Holmes, E., Zeltzer, P.M., Finlay, J.L., Wisoff, J.H., Berger, M.S., Packer, R.J. und Pollack, I.F. (2000). Correlation of neurosurgical subspecialization with outcomes in children with malignant brain tumors. *Neurosurgery* 47, 879-885; discussion 885-877. <https://doi.org/10.1097/00006123-200010000-00018>

Alnahhas, I., Alsawas, M., Rayi, A., Palmer, J.D., Raval, R., Ong, S., Giglio, P., Murad, H.M. und Puduvali, V. (2020). Characterizing benefit from temozolomide in MGMT promoter unmethylated and methylated glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Neurooncol Adv* 2, vdaa082. <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdaa082>

Arber, D.A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M.J., Le Beau, M.M., Bloomfield, C.D., Cazzola, M. und Vardiman, J.W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127, 2391-2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>

Armstrong, G.T. (2010). Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study. *Eur J Paediatr Neurol* 14, 298-303. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.12.006>

Athanassiou, H., Synodinou, M., Maragoudakis, E., Paraskevaidis, M., Verigos, C., Misailidou, D., Antonadou, D., Saris, G., Beroukas, K. und Karageorgis, P. (2005). Randomized phase II study of temozolomide and radiotherapy compared with radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 23, 2372-2377. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.00.331>

Bae, S.H., Park, M.J., Lee, M.M., Kim, T.M., Lee, S.H., Cho, S.Y., Kim, Y.H., Kim, Y.J., Park, C.K. und Kim, C.Y. (2014). Toxicity profile of temozolomide in the treatment of 300 malignant glioma patients in Korea. *J Korean Med Sci* 29, 980-984. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.7.980>

Baehring, J.M. und Marks, P.W. (2012). Treatment-related myelodysplasia in patients with primary brain tumors. *Neuro Oncol* 14, 529-540. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos068>

Baer, J.C., Freeman, A.A., Newlands, E.S., Watson, A.J., Rafferty, J.A. und Margison, G.P. (1993). Depletion of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase correlates with potentiation of temozolomide and CCNU toxicity in human tumour cells. *Br J Cancer* 67, 1299-1302. <https://doi.org/10.1038/bjc.1993.241>

Barbagallo, G.M., Paratore, S., Caltabiano, R., Palmucci, S., Parra, H.S., Privitera, G., Motta, F., Lanzafame, S., Scaglione, G., Longo, A., *et al.* (2014). Long-term therapy with temozolomide is a feasible option for newly diagnosed glioblastoma: a single-institution experience with as many as 101 temozolomide cycles. *Neurosurg Focus* 37, E4. <https://doi.org/10.3171/2014.9.FOCUS14502>

Benesch, M., Wagner, S., Berthold, F. und Wolff, J.E. (2005). Primary dissemination of high-grade gliomas in children: experiences from four studies of the Pediatric Oncology and Hematology Society of the German Language Group (GPOH). *J Neurooncol* 72, 179-183. <https://doi.org/10.1007/s11060-004-3546-5>

Blumenthal, D.T., Gorlia, T., Gilbert, M.R., Kim, M.M., Burt Nabors, L., Mason, W.P., Hegi, M.E., Zhang, P., Golfopoulos, V., Perry, J.R., *et al.* (2017). Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro Oncol.* <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox025>

Brown, C.A., Youlden, D.R., Aitken, J.F. und Moore, A.S. (2018). Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment for cancer in childhood: A population-based registry study. *Pediatr Blood Cancer* 65, e27410. <https://doi.org/10.1002/pbc.27410>

Cai, Y., Cao, L., Bao, X. und Xie, L. (2012). Second malignant neoplasms in childhood malignant brain tumour: a long-term population-based study. *J Paediatr Child Health* 48, 990-996. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2012.02583.x>

Chamberlain, M.C. und Raizer, J. (2009). Extended exposure to alkylator chemotherapy: delayed appearance of myelodysplasia. *J Neurooncol* 93, 229-232. <https://doi.org/10.1007/s11060-008-9764-5>

Chatwin, H.V., Cruz Cruz, J. und Green, A.L. (2021). Pediatric high-grade glioma: moving toward subtype-specific multimodal therapy. *FEBS J.* <https://doi.org/10.1111/febs.15739>

Cohen, K.J., Pollack, I.F., Zhou, T., Buxton, A., Holmes, E.J., Burger, P.C., Brat, D.J., Rosenblum, M.K., Hamilton, R.L., Lavey, R.S., *et al.* (2011). Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol* 13, 317-323. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noq191>

Coleman, C., Stoller, S., Grotzer, M., Stucklin, A.G., Nazarian, J. und Mueller, S. (2020). Pediatric hemispheric high-grade glioma: targeting the future. *Cancer Metastasis Rev* 39, 245-260. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09850-5>

Donson, A.M., Addo-Yobo, S.O., Handler, M.H., Gore, L. und Foreman, N.K. (2007). MGMT promoter methylation correlates with survival benefit and sensitivity to temozolomide in pediatric glioblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 48, 403-407. <https://doi.org/10.1002/pbc.20803>

Dorai, Z., Sawaya, R. und Alfred Yung, W.K. (2006). Brain Metastasis. In Neuro-Oncology of CNS Tumors, J.-C. Tonn, S.A. Grossman, J.T. Rutka, and M. Westphal, Hrsg. (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg), S. 303-323.

Duffner, P.K., Krischer, J.P., Horowitz, M.E., Cohen, M.E., Burger, P.C., Friedman, H.S. und Kun, L.E. (1998). 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* 44, 313-316. <https://doi.org/10.1002/ana.410440305>

Dufour, C., Da Costa, L., Auger, N., Jullien, M., Bhangoo, R. und Grill, J. (2008). Treatment-related myelodysplastic syndrome after temozolomide use in a child: first report. *J Pediatr Hematol Oncol* 30, 857-859. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e318182e74f>

Estlin, E.J., Lashford, L., Ablett, S., Price, L., Gowing, R., Gholkar, A., Kohler, J., Lewis, I.J., Morland, B., Pinkerton, C.R., *et al.* (1998). Phase I study of temozolomide in paediatric patients with advanced cancer. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Br J Cancer* 78, 652-661. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.555>

Fangusaro, J. und Warren, K.E. (2013). Unclear standard of care for pediatric high grade glioma patients. *J Neurooncol* 113, 341-342. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1104-8>

Fattal-Valevski, A., Nissan, N., Kramer, U. und Constantini, S. (2013). Seizures as the Clinical Presenting Symptom in Children with Brain Tumors. *J Child Neurol* 28, 292-296. <https://doi.org/10.1177/0883073812445786>

Friedman, D.L., Whitton, J., Leisenring, W., Mertens, A.C., Hammond, S., Stovall, M., Donaldson, S.S., Meadows, A.T., Robison, L.L. und Neglia, J.P. (2010). Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 102, 1083-1095. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq238>

Gerson, S.L., Miller, K. und Berger, N.A. (1985). O6 alkylguanine-DNA alkyltransferase activity in human myeloid cells. *J Clin Invest* 76, 2106-2114. <https://doi.org/10.1172/JCI112215>

Gramatzki, D., Kickingreder, P., Hentschel, B., Felsberg, J., Herrlinger, U., Schackert, G., Tonn, J.C., Westphal, M., Sabel, M., Schlegel, U., *et al.* (2017). Limited role for extended maintenance temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Neurology* 88, 1422-1430. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003809>

Greene, M.H., Boice, J.D., Jr. und Strike, T.A. (1985). Carmustine as a cause of acute nonlymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 313, 579.

Guerra-Garcia, P., Marshall, L.V., Cockle, J.V., Ramachandran, P.V., Saran, F.H., Jones, C. und Carceller, F. (2020). Challenging the indiscriminate use of temozolomide in pediatric high-grade gliomas: A review of past, current, and emerging therapies. *Pediatr Blood Cancer* 67, e28011. <https://doi.org/10.1002/psc.28011>

Hart, M.G., Garside, R., Rogers, G., Stein, K. und Grant, R. (2013). Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev*, CD007415. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007415.pub2>

Hassan, H., Pinches, A., Picton, S.V. und Phillips, R.S. (2017). Survival rates and prognostic predictors of high grade brain stem gliomas in childhood: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol* 135, 13-20. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2546-1>

Hegi, M.E., Dierens, A.C., Gorlia, T., Hamou, M.F., de Tribolet, N., Weller, M., Kros, J.M., Hainfellner, J.A., Mason, W., Mariani, L., *et al.* (2005). MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352, 997-1003. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043331>

Hijjiya, N., Ness, K.K., Ribeiro, R.C. und Hudson, M.M. (2009). Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: current findings and issues. *Cancer* 115, 23-35. <https://doi.org/10.1002/cncr.23988>

Hunger, S.P., Sklar, J. und Link, M.P. (1992). Acute lymphoblastic leukemia occurring as a second malignant neoplasm in childhood: report of three cases and review of the literature. *J Clin Oncol* 10, 156-163. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.1.156>

Imamura, T., Taga, T., Takagi, M., Kawasaki, H., Koh, K., Taki, T., Adachi, S., Manabe, A., Ishida, Y., Leukemia/Lymphoma, C., *et al.* (2018). Nationwide survey of therapy-related leukemia in childhood in Japan. *Int J Hematol* 108, 91-97. <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2439-x>

Ingram, L., Mott, M.G., Mann, J.R., Raafat, F., Darbyshire, P.J. und Morris Jones, P.H. (1987). Second malignancies in children treated for non-Hodgkin's lymphoma and T-cell leukaemia with the UKCCSG regimens. *Br J Cancer* 55, 463-466. <https://doi.org/10.1038/bjc.1987.91>

Janjua, T.I., Rewatkar, P., Ahmed-Cox, A., Saeed, I., Mansfeld, F.M., Kulshreshtha, R., Kumeria, T., Ziegler, D.S., Kavallaris, M., Mazziere, R., *et al.* (2021). Frontiers in the treatment of glioblastoma: Past, present and emerging. *Adv Drug Deliv Rev* 171, 108-138. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.012>

Juhnke, B.-O., Bison, B., Frühwald, M.C., Kortmann, R.-D., Witt, H. und Rutkowski, S. (2016). Hirntumoren im Kindes- und Jugendalter. *Der Onkologe* 22, 908-922. <https://doi.org/10.1007/s00761-016-0127-0>

Kaatsch, P., Grabow, D. und Spix, C. (2019). German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2018 (1980-2017). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2019.

Karremann, M., Gielen, G.H., Hoffmann, M., Wiese, M., Colditz, N., Warmuth-Metz, M., Bison, B., Claviez, A., van Vuurden, D.G., von Bueren, A.O., *et al.* (2018). Diffuse high-grade gliomas with H3 K27M mutations carry a dismal prognosis independent of tumor location. *Neuro Oncol* 20, 123-131. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox149>

Karremann, M., Hoffmann, M., Benesch, M., Kwiecien, R., von Bueren, A.O. und Kramm, C.M. (2015). Secondary Solid Malignancies After High-Grade Glioma Treatment in Pediatric Patients. *Pediatr Hematol Oncol* 32, 467-473. <https://doi.org/10.3109/08880018.2015.1050615>

Karremann, M., Kramer, N., Hoffmann, M., Wiese, M., Beilken, A., Corbacioglu, S., Dilloo, D., Driever, P.H., Scheurlen, W., Kulozik, A., *et al.* (2017). Haematological malignancies following temozolomide treatment for paediatric high-grade glioma. *Eur J Cancer* 81, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.04.023>

Kern, W., Haferlach, T., Schnittger, S., Hiddemann, W. und Schoch, C. (2004). Prognosis in therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype. *J Clin Oncol* 22, 2510-2511. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.99.301>

Khasraw, M., Bell, D. und Wheeler, H. (2009). Long-term use of temozolomide: could you use temozolomide safely for life in gliomas? *J Clin Neurosci* 16, 854-855. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2008.09.005>

Kim, S.J., Park, T.S., Lee, S.T., Song, J., Suh, B., Kim, S.H., Jang, S.J., Lee, C.H. und Choi, J.R. (2009). Therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia after treatment with temozolomide in a patient with glioblastoma multiforme. *Ann Clin Lab Sci* 39, 392-398.

Kosugi, K., Saito, K., Takahashi, W., Tokuda, Y. und Tomita, H. (2017). A Case of Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia Associated with Adjuvant Temozolomide Chemotherapy for Anaplastic Astrocytoma. *World Neurosurg.* <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.02.068>

Kramm, C.M., Wagner, S., Van Gool, S., Schmid, H., Strater, R., Gnekow, A., Rutkowski, S. und Wolff, J.E. (2006). Improved survival after gross total resection of malignant gliomas in pediatric patients from the HIT-GBM studies. *Anticancer Res* 26, 3773-3779.

Kurzen, H., Schmitt, S., Naher, H. und Mohler, T. (2003). Inhibition of angiogenesis by non-toxic doses of temozolomide. *Anticancer Drugs* 14, 515-522. <https://doi.org/10.1097/01.cad.0000086842.52271.ae>

Leone, G., Mele, L., Pulsoni, A., Equitani, F. und Pagano, L. (1999). The incidence of secondary leukemias. *Haematologica* 84, 937-945.

Liu, P., Li, P., Lei, T., Qu, L., Huang, H. und Mu, Q. (2018). Acute lymphoblastic leukemia following temozolomide treatment in a patient with glioblastoma: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 15, 8663-8668. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8422>

Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K., Burger, P.C., Jouvet, A., Scheithauer, B.W. und Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114, 97-109. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>

Louis, D.N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W.K., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Kleihues, P. und Ellison, D.W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131, 803-820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>

Louis, D.N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D.J., Cree, I.A., Figarella-Branger, D., Hawkins, C., Ng, H.K., Pfister, S.M., Reifenberger, G., *et al.* (2021). The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 23, 1231-1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>

MacDonald, T.J., Aguilera, D. und Kramm, C.M. (2011). Treatment of high-grade glioma in children and adolescents. *Neuro Oncol* 13, 1049-1058. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor092>

Mannas, J.P., Lightner, D.D., Defrates, S.R., Pittman, T. und Villano, J.L. (2014). Long-term treatment with temozolomide in malignant glioma. *J Clin Neurosci* 21, 121-123. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.03.039>

Mauritzson, N., Albin, M., Rylander, L., Billstrom, R., Ahlgren, T., Mikoczy, Z., Bjork, J., Stromberg, U., Nilsson, P.G., Mitelman, F., *et al.* (2002). Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and de novo adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1976-1993 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974-2001. *Leukemia* 16, 2366-2378. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402713>

Momota, H., Narita, Y., Miyakita, Y. und Shibui, S. (2013). Secondary hematological malignancies associated with temozolomide in patients with glioma. *Neuro Oncol* 15, 1445-1450. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not036>

Natelson, E.A. und Pyatt, D. (2010). Temozolomide-induced myelodysplasia. *Adv Hematol* 2010, 760402. <https://doi.org/10.1155/2010/760402>

Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft (2017): Primäre Tumoren von Gehirn und Rückenmark. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/hirntumor/definition-und-haeufigkeit.html>. Abgerufen 16 Oct.

Newlands, E.S., Blackledge, G.R., Slack, J.A., Rustin, G.J., Smith, D.B., Stuart, N.S., Quarterman, C.P., Hoffman, R., Stevens, M.F., Brampton, M.H., *et al.* (1992). Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045: M&B 39831: NSC 362856). *Br J Cancer* 65, 287-291. <https://doi.org/10.1038/bjc.1992.57>

Newlands, E.S., Stevens, M.F., Wedge, S.R., Wheelhouse, R.T. und Brock, C. (1997). Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treat Rev* 23, 35-61. [https://doi.org/10.1016/s0305-7372\(97\)90019-0](https://doi.org/10.1016/s0305-7372(97)90019-0)

Nichols, K.E., Malkin, D., Garber, J.E., Fraumeni, J.F., Jr. und Li, F.P. (2001). Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10, 83-87.

Ogura, M., Todo, T., Tanaka, M., Nannya, Y., Ichikawa, M., Nakamura, F. und Kurokawa, M. (2011). Temozolomide may induce therapy-related acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 154, 663-665. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08641.x>

Patel, M., McCully, C., Godwin, K. und Balis, F.M. (2003). Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of intravenous temozolomide in non-human primates. *J Neurooncol* 61, 203-207. <https://doi.org/10.1023/a:1022592913323>

Pedersen-Bjergaard, J., Andersen, M.K. und Johansson, B. (1998). Balanced chromosome aberrations in leukemias following chemotherapy with DNA-topoisomerase II inhibitors. *J Clin Oncol* 16, 1897-1898. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.5.1897>

Pedersen-Bjergaard, J., Daugaard, G., Hansen, S.W., Philip, P., Larsen, S.O. und Rorth, M. (1991). Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours. *Lancet* 338, 359-363. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90490-g](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90490-g)

Perkins, S.M., Fei, W., Mitra, N. und Shinohara, E.T. (2013). Late causes of death in children treated for CNS malignancies. *J Neurooncol* 115, 79-85. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1197-0>

Petersen, C.T. und Krenciute, G. (2019). Next Generation CAR T Cells for the Immunotherapy of High-Grade Glioma. *Front Oncol* 9, 69. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00069>

Pollack, I.F. (1994). Brain tumors in children. *N Engl J Med* 331, 1500-1507. <https://doi.org/10.1056/NEJM199412013312207>

Rihani, R., Bazzeh, F., Faqih, N. und Sultan, I. (2010). Secondary hematopoietic malignancies in survivors of childhood cancer: an analysis of 111 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Result-9 registry. *Cancer* 116, 4385-4394. <https://doi.org/10.1002/cncr.25313>

Roddy, E. und Mueller, S. (2016). Late Effects of Treatment of Pediatric Central Nervous System Tumors. *J Child Neurol* 31, 237-254. <https://doi.org/10.1177/0883073815587944>

Sandoval, C., Pui, C.H., Bowman, L.C., Heaton, D., Hurwitz, C.A., Raimondi, S.C., Behm, F.G. und Head, D.R. (1993). Secondary acute myeloid leukemia in children previously treated with alkylating agents, intercalating topoisomerase II inhibitors, and irradiation. *J Clin Oncol* 11, 1039-1045. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.6.1039>

Scaringi, C., De Sanctis, V., Minniti, G. und Enrici, R.M. (2013). Temozolomide-related hematologic toxicity. *Onkologie* 36, 444-449. <https://doi.org/10.1159/000353752>

Seedhouse, C. und Russell, N. (2007). Advances in the understanding of susceptibility to treatment-related acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 137, 513-529. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06613.x>

Sheline, G.E. (1977). Radiation therapy of brain tumors. *Cancer* 39, 873-881. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197702\)39:2+<873::aid-cncr2820390725>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197702)39:2+<873::aid-cncr2820390725>3.0.co;2-y)

Skardelly, M., Dangel, E., Gohde, J., Noell, S., Behling, F., Lepski, G., Borchers, C., Koch, M., Schittenhelm, J., Bisdas, S., *et al.* (2017). Prolonged Temozolomide Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Glioblastoma. *Oncologist* 22, 570-575. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0347>

Smith, S.M., Le Beau, M.M., Huo, D., Karrison, T., Sobecks, R.M., Anastasi, J., Vardiman, J.W., Rowley, J.D. und Larson, R.A. (2003). Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood* 102, 43-52. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-11-3343>

Sorge, C., Li, R., Singh, S., Reddy, A.T., Solomon, D.A., Perry, A. und Friedman, G.K. (2017). Complete durable response of a pediatric anaplastic oligodendroglioma to temozolomide alone: Case report and review of literature. *Pediatr Blood Cancer* 64. <https://doi.org/10.1002/pbc.26708>

Stevens, M.F., Hickman, J.A., Langdon, S.P., Chubb, D., Vickers, L., Stone, R., Baig, G., Goddard, C., Gibson, N.W., Slack, J.A., *et al.* (1987). Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Res* 47, 5846-5852.

Stevens, M.F., Hickman, J.A., Stone, R., Gibson, N.W., Baig, G.U., Lunt, E. und Newton, C.G. (1984). Antitumor imidazotetrazines. 1. Synthesis and chemistry of 8-carbamoyl-3-(2-chloroethyl)imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3 H)-one , a novel broad-spectrum antitumor agent. *J Med Chem* 27, 196-201. <https://doi.org/10.1021/jm00368a016>

Stupp, R., Mason, W.P., van den Bent, M.J., Weller, M., Fisher, B., Taphoorn, M.J., Belanger, K., Brandes, A.A., Marosi, C., Bogdahn, U., *et al.* (2005). Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352, 987-996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>

Su, Y.W., Chang, M.C., Chiang, M.F. und Hsieh, R.K. (2005). Treatment-related myelodysplastic syndrome after temozolomide for recurrent high-grade glioma. *J Neurooncol* 71, 315-318. <https://doi.org/10.1007/s11060-004-2028-0>

Taillibert, S. und Le Rhun, E. (2015). [Epidemiology of brain metastases]. *Cancer Radiother* 19, 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2014.11.001>

Tisdale, M.J. (1987). Antitumor imidazotetrazines--XV. Role of guanine O6 alkylation in the mechanism of cytotoxicity of imidazotetrazinones. *Biochem Pharmacol* 36, 457-462. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(87\)90351-0](https://doi.org/10.1016/0006-2952(87)90351-0)

Travis, L.B. (2006). The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15, 2020-2026. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0414>

van Genugten, J.A., Leffers, P., Baumert, B.G., Tjon, A.F.H. und Twijnstra, A. (2010). Effectiveness of temozolomide for primary glioblastoma multiforme in routine clinical practice. *J Neurooncol* 96, 249-257. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9956-7>

Vaupel, P., Kallinowski, F. und Okunieff, P. (1989). Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Res* 49, 6449-6465.

Villano, J.L., Letarte, N., Yu, J.M., Abdur, S. und Bressler, L.R. (2012). Hematologic adverse events associated with temozolomide. *Cancer Chemother Pharmacol* 69, 107-113. <https://doi.org/10.1007/s00280-011-1679-8>

von Bueren, A.O., von Hoff, K., Pietsch, T., Gerber, N.U., Warmuth-Metz, M., Deinlein, F., Zwiener, I., Faldum, A., Fleischhack, G., Benesch, M., *et al.* (2011). Treatment of young children with localized medulloblastoma by chemotherapy alone: results of the prospective, multicenter trial HIT 2000 confirming the prognostic impact of histology. *Neuro Oncol* 13, 669-679. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor025>

Walker, M.D., Green, S.B., Byar, D.P., Alexander, E., Jr., Batzdorf, U., Brooks, W.H., Hunt, W.E., MacCarty, C.S., Mahaley, M.S., Jr., Mealey, J., Jr., *et al.* (1980). Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303, 1323-1329. <https://doi.org/10.1056/NEJM198012043032303>

Waszak, S.M., Northcott, P.A., Buchhalter, I., Robinson, G.W., Sutter, C., Groebner, S., Grund, K.B., Brugieres, L., Jones, D.T.W., Pajtler, K.W., *et al.* (2018). Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol* 19, 785-798. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30242-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30242-0)

Wick, W. und Platten, M. (2014). CMV infection and glioma, a highly controversial concept struggling in the clinical arena. *Neuro Oncol* 16, 332-333. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou002>

Wolff, J.E., Driever, P.H., Erdlenbruch, B., Kortmann, R.D., Rutkowski, S., Pietsch, T., Parker, C., Metz, M.W., Gnekow, A. und Kramm, C.M. (2010). Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol. *Cancer* 116, 705-712. <https://doi.org/10.1002/cncr.24730>

Wolff, J.E., Kortmann, R.D., Wolff, B., Pietsch, T., Peters, O., Schmid, H.J., Rutkowski, S., Warmuth-Metz, M. und Kramm, C. (2011). High dose methotrexate for pediatric high grade glioma: results of the HIT-GBM-D pilot study. *J Neurooncol* 102, 433-442. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0334-2>

Wolff, J.E., Molenkamp, G., Westphal, S., Pietsch, T., Gnekow, A., Kortmann, R.D. und Kuehl, J. (2000). Oral trofosfamide and etoposide in pediatric patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 89, 2131-2137. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20001115\)89:10<2131::aid-cncr14>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20001115)89:10<2131::aid-cncr14>3.0.co;2-j)

Wolff, J.E., Wagner, S., Reinert, C., Gnekow, A., Kortmann, R.D., Kuhl, J. und Van Gool, S.W. (2006). Maintenance treatment with interferon-gamma and low-dose cyclophosphamide for pediatric high-grade glioma. *J Neurooncol* 79, 315-321. <https://doi.org/10.1007/s11060-006-9147-8>

World Medical Association (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310, 2191-2194. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>

Yang, W.B., Xing, B.Z. und Liang, H. (2014). Comprehensive analysis of temozolomide treatment for patients with glioma. *Asian Pac J Cancer Prev* 15, 8405-8408. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.19.8405>

Yung, W.K., Albright, R.E., Olson, J., Fredericks, R., Fink, K., Prados, M.D., Brada, M., Spence, A., Hohl, R.J., Shapiro, W., *et al.* (2000). A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 83, 588-593. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1316>

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: Karremann, M., Kramer, N., Hoffmann, M., Wiese, M., Beilken, A., Corbacioglu, S., Dilloo, D., Driever, P.H., Scheurlen, W., Kulozik, A., *et al.* (2017). Haematological malignancies following temozolomide treatment for paediatric high-grade glioma. *Eur J Cancer* 81, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.04.023>

7 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Kohl geb. Krämer, Nadja Klara
Geburtsdatum: 11.11.1990
Geburtsort: Zweibrücken
Familienstand: verheiratet
Vater: Krämer, Franz-Josef
Mutter: Krämer geb. Blacis, Ursula Maria

SCHULISCHER WERDEGANG

1997 - 2001 Grundschule Kirkel-Neuhäusel
2001 - 2009 Leibniz-Gymnasium St. Ingbert
16.06.2009 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2011/12 Beginn des Studiums (Humanmedizin, Modellstudiengang
MaReCuM) an der Medizinischen Fakultät Mannheim der
Universität Heidelberg
10.09.2013 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
13.10.2016 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
09.11.2017 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

BERUFLICHER WERDEGANG

08/2009 - 09/2010 Freiwilliges Soziales Jahr im Rettungsdienst, DRK-Kreisver-
band St. Ingbert

- | | |
|-------------------|---|
| 11/2010 - 03/2011 | Verkürzte Berufsausbildung zur Rettungsassistentin an der Altenpflege- und Rettungsdienstschule Werdau |
| 06/2011 - 10/2011 | Rettungsassistentin im Rettungsdienst des DRK-Kreisverbandes St. Ingbert |
| 04/2018 - 09/2020 | Ärztin in Weiterbildung an der Medizinischen Klinik des Kreiskrankenhauses St. Ingbert |
| seit 10/2020 | Ärztin in Weiterbildung Allgemeinmedizin in der Praxis Dr. Niedereichholz Saarbrücken, Unterbrechung wegen Mutterschutz und Elternzeit seit 12/2021 |

8 DANKSAGUNG

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

Herrn PD Dr. Matthias Dürken von der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mannheim danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Michael Karremann von der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mannheim für die hervorragende Betreuung, viele wertvolle Anregungen und die stete Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Christof Kramm und dem Team der HIT-HGG-Studienzentrale an der Universitätsmedizin Göttingen für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Frau Sylvia Büttner von der Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Universitätsmedizin Mannheim danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Bei meiner Familie und meinen Freunden möchte ich mich ganz herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während der gesamten Zeit, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.