

Diplomarbeit

**Behandlungsergebnisse der an der Grazer Kinderklinik
nach den Therapieoptimierungsstudien AML-BFM 87,
AML-BFM 93, AML-BFM 98 und AML-BFM 04 in den
Jahren 1987-2017 behandelten Patientinnen und
Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) unter
besonderer Berücksichtigung der Art der durchgeführten
ZNS-Rezidivprophylaxe – eine retrospektive Studie**

eingereicht von

Hannah Knoll

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr.ⁱⁿ med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Martin Benesch

Graz, 12. April 2022

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 12. April 2022

Hannah Knoll eh.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei einigen ausgewählten Personen bedanken, die mich im Rahmen der Erstellung dieser Diplomarbeit sowie im Laufe meiner gesamten Studienzeit tatkräftig unterstützt haben.

Mein erster Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Martin Benesch, der, neben seiner ausgezeichneten Betreuung, diese Arbeit überhaupt erst möglich gemacht und mir mit seinem Wissen und viel Geduld das wissenschaftliche Arbeiten nähergebracht hat. Ich bin sehr dankbar für die Zeit, die mir Prof. Benesch für Besprechungen gewidmet hat und insbesondere für die zahlreichen produktiven Diskussionen, im Rahmen welcher er mich motiviert hat, meine eigenen Ideen und Vorstellungen in diese Arbeit miteinzubringen.

Weiters möchte ich mich herzlichst beim gesamten Team der Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie der Grazer Kinderklinik bedanken, das mich im Rahmen zahlreicher Famulaturen und des Klinisch Praktischen Jahres in einer stets angenehmen Arbeitsatmosphäre an das Fachgebiet der pädiatrischen Hämato-Onkologie sowie das Arbeiten mit an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen herangeführt hat.

In diesem Sinne möchte ich Frau Cornelia Gleichweit einen gesonderten Dank aussprechen, die mich mit ihrer stets freundlichen Art im Rahmen der Datenerhebung sowie bei administrativen Fragestellungen erheblich entlastet hat.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Familie sowie meinen Freunden einen ganz besonderen Dank aussprechen. Über die gesamte Dauer meiner Ausbildung konnte ich mir deren bedingungslosen und unaufhörlichen Bemühungen, mich bestmöglich zu unterstützen und mir stets mit Rat und Tat zur Seite zu stehen, sicher sein. Namentlich erwähnen möchte ich an diesem Punkt meine Eltern Sigrid und Robert, meinen Bruder Florian und meinen Lebensgefährten Daniel sowie meine beste Freundin und langjährige Studienkollegin Elisabeth.

KERNAUSSAGEN

- Sowohl die Mortalitäts- als auch die Morbiditätsrate von Kindern und Jugendlichen mit AML verbesserte sich ab dem Jahr 2001 deutlich (<2001: 23 Todesfälle; ≥2001: 7 Todesfälle).
- Kinder und Jugendliche, die eine Therapie gemäß AML-BFM 2004 [n=26 (OS sowie RFS 76,9% ± 7%)] und AML-BFM 98 [n=14 (OS 71,4% ± 10%; RFS 76,9% ± 10%)] erhielten, wiesen ein signifikant höheres kumulatives 5-Jahres-Überleben und nicht signifikant höheres rezidivfreies Überleben auf als Patientinnen und Patienten, die nach früheren Therapieoptimierungsstudien behandelt wurden (OS: p=0,001; RFS: p=0,070).
- Bei Patientinnen und Patienten nach Schädelbestrahlung [n=12 (OS sowie RFS 100,0%)] zeigte sich ein nicht signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu Kindern, die eine intrathekale Chemotherapie als ZNS-Prophylaxe erhielten [n=26 (OS 88,5% ± 6%; RFS 88,5% ± 5%)] (OS: p=0,204; RFS: p=0,210).
- Während sich nur bei zwei bestrahlten Kindern keine Spätkomplikationen fanden (16,7%), war dies bei mehr als der Hälfte der Kinder, die eine intrathekale Chemotherapie erhielten, der Fall (53,8%).
- Für die Gruppe der Patientinnen und Patienten, die mit ≥18 Gy bestrahlt wurden, zeigte sich eine signifikante Häufung an Spätfolgen ($t_{10}=2,864$; p=0,017), insbesondere an endokrinologischen Defiziten. Die beiden Kinder ohne Spätfolgen wurden mit 12 Gy bestrahlt.
- Neuropsychologische Spätkomplikationen waren in der Gruppe der bestrahlten Patientinnen und Patienten häufiger als bei nicht bestrahlten Kindern und Jugendlichen [nach Bestrahlung: n=4 (33,3%), nach Chemotherapie: n=4 (15,4%)].

INHALTSVERZEICHNIS

1	ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG	8
2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	12
3	TABELLENVERZEICHNIS	14
4	ZUSAMMENFASSUNG	15
5	ABSTRACT	17
6	EINLEITUNG	19
6.1	KREBSERKRANKUNGEN IM KINDESALTER IN ÖSTERREICH.....	19
6.2	LEUKÄMIEN – EINLEITUNG UND EPIDEMIOLOGIE.....	20
6.3	DIE AML IM KINDESALTER	21
6.3.1	Basisinformationen und Pathogenese.....	21
6.3.2	Risikofaktoren, welche eine AML im Kindesalter begünstigen können.....	26
6.3.2.1	Genetische Faktoren	26
6.3.2.2	Umweltfaktoren	28
6.3.3	Klassifikation	29
6.3.4	Symptomatik.....	31
6.3.4.1	Anämie	31
6.3.4.2	Periphere Leukozytose bei relativer Neutropenie	31
6.3.4.3	Thrombozytopenie und Störungen der plasmatischen Gerinnung.....	32
6.3.4.4	Organmanifestationen	32
6.3.5	Diagnostische Kriterien.....	33
6.3.5.1	Anamnese und physikalische Statuserhebung.....	33
6.3.5.2	Blutuntersuchung.....	33
6.3.5.3	Knochenmarkuntersuchung.....	34
6.3.5.4	Lumbalpunktion	39
6.3.5.5	Bildgebende Verfahren	39
6.3.6	Therapie der AML	39
6.3.6.1	Ablauf.....	39
6.3.6.1.1	Chemotherapie und Schädelbestrahlung.....	40
6.3.6.1.2	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT).....	41
6.3.6.1.3	Therapieanpassung im Rahmen der APL.....	42
6.3.6.2	Therapieoptimierungsstudien.....	42
6.3.6.2.1	Das AML-BFM 78 Protokoll	42
6.3.6.2.2	Das AML-BFM 83 Protokoll	43
6.3.6.2.3	Das AML-IGCI 84 Protokoll	43
6.3.6.2.4	Das AML-BFM 87 Protokoll und Risikostratifizierung.....	44
6.3.6.2.5	Das AML-IGCI 90 Protokoll	46
6.3.6.2.6	Das AML-BFM 93 Protokoll	47
6.3.6.2.7	Das AML-BFM 98 Protokoll	48

6.3.6.2.8	Das AML-BFM 2004 Protokoll	50
6.3.6.2.9	Das AML-BFM 2012 Protokoll	53
6.3.6.3	Prophylaktische Schädelbestrahlung	56
6.3.7	Verlauf und Prognose	57
6.3.7.1	Spätfolgen der akuten Leukämien im Kindes- und Jugendalter.....	58
6.3.7.1.1	Sekundärmalignome	59
6.3.7.1.2	Kardiotoxizität	59
6.3.7.1.3	Endokrine Dysregulation	60
6.3.7.1.4	Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit bzw. Infertilität	61
6.3.7.1.5	Adipositas.....	63
6.3.7.1.6	Neurotoxizität	63
6.3.7.1.7	Gastrointestinale und renale Spätfolgen	65
6.3.7.2	Nachsorgeprogramme	66
7	MATERIAL UND METHODEN	69
7.1	KERNFRAGE UND STUDIENHYPOTHESE	69
7.2	METHODE.....	69
7.2.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien	70
7.2.2	Haupt- und Nebenzielgrößen	70
8	ERGEBNISSE	71
8.1	STUDIENKOLLEKTIV	71
8.1.1	Prognostische Merkmale.....	72
8.1.2	Todesfälle	74
8.2	SUBPOPULATION ZUR ANALYSE DES KUMULATIVEN ÜBERLEBENS SOWIE DER SPÄTFOLGEN	75
8.2.1	ZNS-Rezidivprophylaxe	76
8.3	ANALYSE DES KUMULATIVEN UND REZIDIVFREIEN ÜBERLEBENS	77
8.4	ANALYSE DER SPÄTFOLGEN.....	82
8.4.1	Spätfolgen in der Gruppe der bestrahlten Patientinnen und Patienten	83
8.4.1.1	Endokrinologische Defizite.....	83
8.4.1.2	Neuropsychologische Defizite.....	83
8.4.1.3	Sonstige Defizite.....	84
8.4.1.4	Spätfolgen in Abhängigkeit von der Strahlendosis	84
8.4.2	Spätfolgen in der Gruppe der nicht bestrahlten Patientinnen und Patienten	86
8.4.2.1	Endokrinologische Defizite.....	86
8.4.2.2	Neuropsychologische Defizite.....	86
8.4.2.3	Sonstige Defizite.....	86
8.5	AKUTKOMPLIKATIONEN NACH INTRATHEKALER TRIPLE-THERAPIE UND INTRATHEKALEM LIPOSOMALEM CYTARABIN IM VERGLEICH	89
9	DISKUSSION	90
9.1	WERTIGKEIT DER STUDIE UND DATENQUALITÄT.....	90

9.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	91
9.2.1	Prognostische Merkmale.....	91
9.2.2	Überlebensanalysen.....	92
9.2.3	Spätfolgen.....	95
9.2.3.1	Intrathekale Tripletherapie vs. intrathekales liposomales Cytarabin.....	98
10	SCHLUSSFOLGERUNGEN	99
11	LITERATURVERZEICHNIS	100
12	ANHANG	113

1 ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG

Abb.	Abbildung
ABL	c-abl Onkogen
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AD	autosomal dominant
ADE	Chemotherapie mit Cytarabin, Daunorubicin und Etoposid
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADxE	Chemotherapie mit Cytarabin, liposomalem Daunorubicin und Etoposid
aGvHD	akute Graft-versus-Host Disease
AI	Chemotherapie mit Cytarabin und Idarubicin
AI/2-CDA	Chemotherapie mit Cytarabin, Idarubicin und 2-Chloro-2-Deoxyadenosin
AIE	Chemotherapie mit Cytarabin, Idarubicin und Etoposid
ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
AMH	Anti-Müller-Hormon
AML	Akute myeloische Leukämie
AML1-ETO	Fusionsgen; Produkt der chromosomalen Translokation t(8;21)(q22;q22)
AMML	Akute myelomonozytäre Leukämie
APL	Akute Promyelozyten-Leukämie
AR	autosomal rezessiv
ARA-C	Cytarabin
ASXL1	additional sex combs-like 1
ATO	Arsentrioxid
ATRA	All-trans-Retinsäure
B-ALL	B-Zell akute lymphoblastische Leukämie
BMI	body mass index
BCR	breakpoint cluster region
bFGF	basic fibroblast growth factor
BMF	bone marrow failure
bzw.	beziehungsweise
C-ALL	Common-ALL

CBF	core binding factor
CBFB-MYH11	Fusionsgen von inv(16) oder t(16;16)
CCSS	Childhood Cancer Survivor Study
CDxA	Chemotherapie mit Cytarabin, liposomalem Daunorubicin und Clofarabin
CEBPA	CAAT/enhancer binding protein alpha
cGvHD	chronische Graft-versus-Host Disease
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CR	komplette Remission
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNMT3A	DNA (Cytosine-5)-Methyltransferase 3A
EVI1	ecotropic viral integration site 1
FAB-Klassifikation	French-American-British Klassifikation
FACS	fluorescence-activated cell sorting; Synonym: Durchflusszytometrie
FLT3	FMS-like tyrosine kinase 3
FPD	familial platelet disorder
FSH	follikelstimulierendes Hormon
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GHRH	Growth-Hormone-Releasing-Hormone
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
GvHD	Graft-versus-Host Disease
GvL	Graft-versus-Leukemia
Gy	Gray
HAE	Chemotherapie mit Hochdosis-Cytarabin und Etoposid
HAM	Chemotherapie mit Hochdosis-Cytarabin und Mitoxantron
HGH	human growth hormone
HLA	human leukocyte antigen
HPA-Achse	hypothalamic-pituitary-adrenal axis; Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HR	high risk
inkl.	inklusive

i.th.	intrathekal
inv(16)	Inversion 16
IQ	Intelligenzquotient
KIT	Rezeptor-Tyrosinkinase
KRAS	kirsten rat sarcoma 2 vital oncogene
LH	luteinisierendes Hormon
LJ	Lebensjahr
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Mb.	Morbus
MECOM	MDS1 and EVI1 complex locus
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MDS1	myelodysplasia syndrome 1
MKL1	megakaryoblastic leukemia 1
ML-DS	myeloid leukemia of Down Syndrome
MLL	Mixed Lineage Leukemia; Synonym: KMT2A
MPO	Myeloperoxidase
MRC	Medical Research Council
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NPM1	Nukleophosmin 1 Onkogen
NRAS	Neuroblastoma RAS viral oncogene
OS	overall survival
PCR	Polymerase Chain Reaction
PML	Promyelozytenleukämie
PML-RARA	Retinoic acid receptor alpha (onkogenes Fusionsprotein)
PNP	Polyneuropathie
RAS	rasberry Gen aus der Familie der RAS-Protoonkogene
RBM15	RNA binding motif protein 15
RFS	relapse-free survival
RNA	Ribonukleinsäure
RT-PCR	reverse Transkriptions-PCR
RUNX1	runt-related transcription factor 1; Synonym AML1
RUNX1T1	runt-related transcription factor 1; translocated to, 1 (Fusionstranskript)
SE	standard error

SR	standard risk
STH	Somatotropin
SZT	Stammzelltransplantation
t(8;21)	Translokation (8;21)
Tab.	Tabelle
TBI	total body irradiation
UE	unspezifische Esterase
v.a.	vor allem
vs.	versus
VEGF	vascular endothelial growth factor
XLR	X-chromosomal rezessiv
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
≥	größer gleich als
≤	kleiner gleich als
>	größer/mehr als
<	kleiner/weniger als
%	Prozent

2 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Geschlechtsspezifische Verteilung der an das deutsche Kinderkrebsregister gemeldeten malignen Erkrankungsbilder bei unter 18-Jährigen, Diagnosejahre 2009-2017.	19
Abb. 2: Häufigkeit der an das Deutsche Kinderkrebsregister gemeldeten Erkrankungsfälle nach Tumorentität, Diagnosejahre 2009-2017, 0 bis vollendetes 17. Lebensjahr sowie die Häufigkeit der Leukämien nach Verlaufsform im Kindesalter.	20
Abb. 3: Hämatopoese.....	21
Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der Typ-I- und Typ-II-Mutationen bei pädiatrischen AML mit zytogenetischen Veränderungen.	24
Abb. 5: Häufigkeitsverteilung der Typ-I- und Typ-II-Mutationen bei zytogenetisch normalen pädiatrischen AML.....	25
Abb. 6: Blutausstrich mit Myeloblasten bei akuter myeloischer Leukämie.	33
Abb. 7: Knochenmarkausstrich mit Infiltration durch pathologische Promyelozyten mit prominenter Granulation und Blasten mit typischen Bündeln von Auerstäbchen (Akute Promyelozytenleukämie – AML M3).	35
Abb. 8: Knochenmarkausstrich bei AML M3 (Myeloperoxidase-Färbung; Akute Promyelozytenleukämie).....	35
Abb. 9: Knochenmarkausstrich bei AML M4.....	36
Abb. 10: Knochenmarkausstrich bei AML M6 (Akute Erythroleukämie).	37
Abb. 11: Übersicht über das AML-IGCI 84 Protokoll.	44
Abb. 12: Geschätzte Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens nach fünf Jahren bei randomisierten Patientinnen und Patienten mit und ohne prophylaktischer Schädelbestrahlung innerhalb des AML-BFM 87 Protokolls.	45
Abb. 13: Risikoklassifikation anhand der Morphologie, des Therapieansprechen an Tag 15 und zytogenetischer Merkmale.....	46

Abb. 14: Übersicht über das AML-IGCI 90 Protokoll.....	47
Abb. 15: Geschätzte 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Erkrankten in der Hochrisikogruppe bei Behandlung mit/ohne HAM-Block.....	48
Abb. 16: Entwicklung der Therapie nach der AML-BFM Therapieoptimierungsstudien von 1978 bis 1998.....	50
Abb. 17: Therapieschema gemäß AML-BFM 2004.....	52
Abb. 18: Überblick über die Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 2012.....	53
Abb. 19: Entwicklung der Therapie nach der AML-BFM Therapieoptimierungsstudien von 1987 bis 2012.....	56
Abb. 20: Kumulative Inzidenz ausgewählter neurokognitiver Langzeitkomplikationen bei Überlebenden einer ALL.....	65
Abb. 21: Protokoll des Nachsorgeregimes der Therapieoptimierungsstudien AML-BFM 2004 sowie AML-BFM 2012.....	68
Abb. 22: Flussdiagramm des Studienkollektivs.....	71
Abb. 23: Anzahl der in den Jahren ≤ 1990 , 1991-2000, 2001-2010 und ≥ 2011 verstorbenen Patientinnen und Patienten.	74
Abb. 24: Flussdiagramm des gesamten Studienkollektivs sowie der Subpopulation.....	75
Abb. 25: Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben nach Therapieprotokoll sowie nach Art der ZNS-Rezidivprophylaxe.....	78
Abb. 26: Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben nach Subtyp sowie nach Vorliegen molekulargenetischer Aberrationen.	79

3 TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Rearrangements mit dazugehörigen Fusionsgenen und die jeweilige Häufigkeit nach Altersklasse.....	22
Tab. 2: Übersicht über die relevantesten genetischen Prädispositionssyndrome.	27
Tab. 3: FAB-Klassifikation.	30
Tab. 4: WHO-Klassifikation.....	30
Tab. 5: Korrelation zwischen Antigenexpression, zytogenetischen Befunden und FAB-Subtypen.....	38
Tab. 6: Zyto- bzw. molekulargenetische Kriterien für die Zuordnung zur Hochrisikogruppe.	55
Tab. 7: Häufige Therapieelemente und assoziierte Spätfolgen.....	66
Tab. 8: Altersverteilung, Geschlechterverteilung, FAB-Subtyp, molekulargenetische Charakteristika, numerische Chromosomenaberrationen sowie Therapieprotokoll.	73
Tab. 9: Bestrahlte und nicht bestrahlte Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit vom Therapieprotokoll.....	76
Tab. 10: Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben sowie Anzahl der Überlebenden und Todesfälle nach Subtyp, Vorliegen molekulargenetischer Aberrationen, Therapieprotokoll und der ZNS-Rezidivprophylaxe.	80
Tab. 11: Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben sowie Anzahl der Überlebenden und Todesfälle hinsichtlich des Vorliegens eines Down-Syndroms, einer MDS-AML sowie im Hinblick auf das Geschlecht und die Altersgruppe.....	81
Tab. 12: Häufigkeit von Spätfolgen nach betroffenen Organsystemen.....	82
Tab. 13: Spätfolgenkategorien bei bestrahlten Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit von der Strahlendosis.	84
Tab. 14: Spätfolgen der bestrahlten Patientinnen und Patienten im Detail.	85
Tab. 15: Spätfolgen der nicht bestrahlten Patientinnen und Patienten im Detail.	88

4 ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung

Leukämien sind mit rund 30% die häufigsten onkologischen Entitäten im Kindes- und Jugendalter, wobei die akute myeloische Leukämie (AML) mit 15-20% die zweithäufigste Leukämieform darstellt. Sowohl der Verlauf als auch die Prognose der AML sind nach wie vor ungünstiger als die bei akuter lymphoblastischer Leukämie. Die Heilungsaussichten bei Patientinnen und Patienten mit AML-Ersterkrankung verbesserten sich jedoch dank der in den vergangenen drei Jahrzehnten erzielten Therapiefortschritte deutlich. Die 5-Jahres-Überlebensrate stieg von $49 \pm 3\%$ (1987-1992) auf $76 \pm 4\%$ (2010-2012) an. Aufgrund von Nebenwirkungen, die im Rahmen der ZNS-Rezidivprophylaxe durch eine Schädelbestrahlung zu erwarten sind, hat die intrathekale Chemotherapie die kraniale Radiatio als ZNS-Prophylaxe weitgehend ersetzt. Auch an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde wird seit 2004 auf die prophylaktische Schädelbestrahlung verzichtet.

Methodik

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von 79 Patientinnen und Patienten, die in den vergangenen 30 Jahren (1987-2017) aufgrund einer AML an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde behandelt wurden. Ziel dieser Studie ist die Untersuchung potentieller prognostischer Faktoren (Alter, Geschlecht, Subtyp, molekulargenetische Aberrationen, MDS-AML sowie Therapieprotokoll) auf das kumulative sowie rezidivfreie Überleben. Weiters soll insbesondere der Einfluss der ZNS-Prophylaxe (Schädelbestrahlung vs. Chemotherapie) im Hinblick auf das Gesamtüberleben, rezidivfreie Überleben und Spätfolgen untersucht werden. Die Auswertung dieser Faktoren erfolgt mittels deskriptiver Statistik und Überlebenskurven nach der Kaplan-Meier-Methode. Die Erkenntnisse der Analyse sollen für die Behandlungsoptimierung bei Kindern und Jugendlichen mit AML herangezogen werden.

Ergebnisse

Das kumulative sowie rezidivfreie Überleben verbesserte sich im Laufe der letzten Jahrzehnte von $50,0\% \pm 35\%$ (AML-IGCI 87) auf $76,9\% \pm 7\%$ (AML-BFM 2004). Das

kumulative sowie rezidivfreie Überleben war bei schädelbestrahlten Kindern höher (100,0%) als nach intrathekaler Chemotherapie (OS: 88,5% ± 6%; RFS: 88,5% ± 5%). Das höchste Gesamtüberleben sowie rezidivfreie Überleben zeigten Kinder mit dem Subtyp FAB M3 und M4eo (100,0%), Kinder mit FAB M6 das niedrigste (0,0%). Bei AML mit zytogenetischen Veränderungen war das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben im Mittel länger (OS: 76,2% ± 7%; RFS: 76,2% ± 8%) als bei einer AML ohne Aberrationen (OS: 44,4% ± 6%; RFS: 51,3% ± 7%). Kinder mit MDS-AML zeigten ein höheres kumulatives sowie rezidivfreies Überleben (60,0% ± 20%) als Kinder mit de-novo AML (OS: 54,1% ± 5%; RFS: 60,0% ± 5%). Patienten überlebten im Mittel länger (OS: 60,7% ± 8%; RFS: 70,8% ± 7%) als Patientinnen (OS: 50,0% ± 7%; RFS: 52,8% ± 7%). Das höchste kumulative 5-Jahres-Überleben zeigten Jugendliche zwischen dem 16. und vollendeten 18. Lebensjahr (61,1% ± 9%), das höchste rezidivfreie Überleben Kinder zwischen dem 6. und vollendeten 10. Lebensjahr (61,1% ± 10%). 17 Kinder [nach Bestrahlung: n=7 (58,3%), nach Chemotherapie: n=10 (38,5%)] entwickelten endokrinologische Spätfolgen, acht neuropsychologische Defizite (nach Bestrahlung: 33,3%, nach Chemotherapie: 15,4%). Andere Spätkomplikationen traten seltener oder gar nicht auf.

Zusammenfassung

Die in den vergangenen Jahrzehnten erzielten Therapiefortschritte im Rahmen der AML-BFM Therapieoptimierungsstudien spiegeln sich auch in den Ergebnissen dieser Arbeit wider. Auch wenn die Durchführung einer prophylaktischen Schädelbestrahlung einen günstigen Einfluss auf die Heilungsaussichten von Patientinnen und Patienten mit AML zu haben scheint, gibt es Anzeichen für eine Häufung von – insbesondere endokrinologischen sowie neuropsychologischen – Langzeitkomplikationen nach Radiotherapie.

5 ABSTRACT

Introduction

With an average of 30%, leukemia is the most common oncological entity in childhood, with acute myeloid leukemia (AML) being the second most common form (15-20%). While prognosis in AML patients, are still less favorable than in patients suffering from ALL, treatment of patients with AML remarkably improved during the recent decades with current long-term survival rates of about 76%. Due to possible long-term consequences associated with cranial radiotherapy, intrathecal chemotherapy has largely replaced cranial irradiation in terms of CNS prophylaxis. Since 2004 prophylactic cranial radiotherapy was replaced by intrathecal chemotherapy at the Division of Pediatric Hematooncology, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine Graz.

Methods

This diploma thesis represents a retrospective analysis of 79 patients suffering from AML, who have been treated at the Division of Pediatric Hematooncology, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine Graz between 1987 and 2017. The aim of this retrospective study is to analyze potential prognostic factors – age, gender, subtype, genetic aberrations, MDS transformation, and treatment protocol – and their impact on cumulative overall survival as well as relapse-free survival. Furthermore, the impact of CNS prophylaxis (cranial irradiation vs intrathecal chemotherapy) on cumulative overall survival, relapse-free survival as well as possible long-term effects will be analyzed in detail. Descriptive statistics and Kaplan-Meier survival curves are used to analyze and describe survival data. The analysis' findings are supposed to have an impact on therapy optimization in children suffering from AML.

Results

Prognosis in AML patients has improved significantly through various treatment protocols during the recent decades from 50,0% ± 35% (AML-IGCI 87) to 76,9% ± 7% (AML-BFM 2004). Overall survival as well as relapse-free survival after five years were better in children who received cranial irradiation (100,0%) than in patients after intrathecal chemotherapy (OS: 88,5% ± 6%; RFS: 88,5% ± 5%). Children with subtype FAB M3 as well as FAB M4eo showed best survival rates (100,0%). None of the patients with FAB M6 survived. For AML with

genetic aberrations overall survival and relapse-free survival were $76,2\% \pm 7\%$ and $76,2\% \pm 8\%$, respectively and better than for AML without genetic aberrations (OS: $44,4\% \pm 6\%$; RFS: $51,3\% \pm 7\%$). Overall survival as well as relapse-free survival were more favorable in children with secondary AML ($60,0\% \pm 20\%$) than in patients with de novo AML (OS: $54,1\% \pm 5\%$; RFS: $60,0\% \pm 5\%$). Survival probability was better in male patients (OS: $60,7\% \pm 8\%$; RFS: $70,8\% \pm 7\%$) than in females (OS: $50,0\% \pm 7\%$; RFS: $52,8\% \pm 7\%$). Adolescents between 16 and 18 years of age presented with the most favorable overall survival ($61,1\% \pm 9\%$), whereas children between 6 and 10 years of age showed the best relapse-free survival ($61,1\% \pm 10\%$). Long-term endocrine sequelae were detected in seven ($58,3\%$ after irradiation) and ten ($38,5\%$ after chemotherapy) children, respectively. In both groups four children developed neurocognitive long-term sequelae [$33,3\%$ after irradiation, $15,4\%$ after chemotherapy, respectively]. Other late effects occurred rarely or not at all in both groups.

Conclusion

Studies conducted in recent decades by the AML-BFM study group lead to advancements in therapy and prognosis, which is reflected in the results of this thesis. Even though cranial radiation therapy as CNS prophylaxis showed only a minor influence on treatment outcomes of patients suffering from AML, a correlation between long-term sequelae (especially endocrine and neuropsychological) and radiotherapy was found.

6 EINLEITUNG

6.1 Krebserkrankungen im Kindesalter in Österreich

Während in Österreich bei etwa 200 Kindern bis zum vollendeten 14. Lebensjahr jährlich Krebs diagnostiziert wird, sind es bei Jugendlichen (15. bis zum vollendeten 19. Lebensjahr) in etwa 100 Betroffene, wo bei rund 25 Kinder und Jugendliche jährlich an den Folgen ihrer Krebserkrankung versterben. Insgesamt machen Kinder und Jugendliche <1% aller Krebskranken in Österreich aus. (1)

Generell ist eine Unterscheidung der Altersgruppen hinsichtlich der Häufigkeit bestimmter Tumorentitäten vorzunehmen. Während bei Erwachsenen Neoplasien der Brust, Prostata, des Colon sowie Bronchial-Karzinome vorherrschen (2), dominieren im Kindesalter (bis zum vollendeten 18. Lebensjahr) Leukämien (30,2%), gefolgt von Neoplasien des zentralen Nervensystems (23,8%) und Lymphomen (14,4%). Somit machen diese gemeinsam rund 70% aller malignen Erkrankungen bei unter 18-Jährigen aus. Bezüglich der Geschlechterverteilung sind Knaben in etwa 20% häufiger von einer Leukämie betroffen als Mädchen. (1,3)

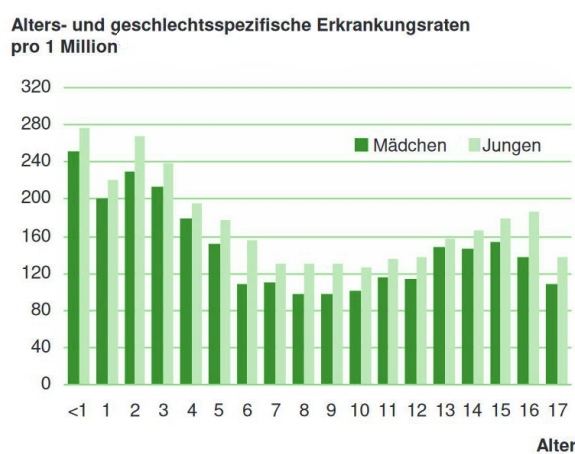


Abb. 1: Geschlechtsspezifische Verteilung der an das deutsche Kinderkrebsregister gemeldeten malignen Erkrankungsbilder bei unter 18-Jährigen, Diagnosejahre 2009-2017. Modifiziert nach (3).

Hinsichtlich der Mortalität aller onkologischen pädiatrischen Patientinnen und Patienten unter 15 Jahren konnte in Österreich im Zeitraum zwischen 2004 und 2013 eine kumulative 5-Jahres-Überlebensrate von 85,4% beobachtet werden, welche dank multizentrischer Therapieoptimierungsstudien und multimodaler Behandlungskonzepte in den letzten Jahrzehnten stetig anstieg. Generell sind Leukämien und Tumoren des zentralen Nervensystems gemeinsam die Hauptursache für krebsbedingte Sterbefälle von Kindern und Jugendlichen. (4)

6.2 Leukämien – Einleitung und Epidemiologie

Unter dem Begriff Leukämien werden bösartige Erkrankungen des blutbildenden Systems zusammengefasst, die auf eine maligne Entartung bestimmter Vorläuferzellen im Knochenmark zurückzuführen sind und in weiterer Folge zur Funktionsunfähigkeit und ungehemmter Proliferation dieser Zellen mit entsprechenden Symptomen und Komplikationen führen. Während diese Erkrankungen im Erwachsenenalter nur 3% aller malignen Neuerkrankungen ausmachen (5), stellen sie im Kindesalter rund 30% und somit eine der häufigsten Krebserkrankungen in dieser Altersgruppe dar. Der Gipfel des Erkrankungsalters für Leukämien liegt im Kleinkindalter (Median: rund 5 Jahre), Jungen sind in etwa 20% häufiger von einer Leukämie betroffen als Mädchen. (3,6,7)

Die Klassifikation der Leukämieformen erfolgt einerseits anhand der betroffenen Progenitorzellen und erlaubt so eine Einteilung in lymphatische oder myeloische Leukämien, wohingegen anhand der Verlaufsform akute von chronischen Leukämien unterschieden werden. Es ergeben sich folgende mögliche Konstellationen: die akute lymphoblastische Leukämie (ALL), die akute myeloische Leukämie (AML), die chronische lymphoblastische Leukämie (CLL) und die chronische myeloische Leukämie (CML). Grundsätzlich kann eine altersspezifische Häufigkeitsverteilung bezüglich der Verlaufsform beobachtet werden: Während im Kindesalter fast ausschließlich (95%) akute Leukämien auftreten, dominieren im Erwachsenenalter überwiegend chronische Formen. Im Kindesalter treten rund 80% aller Leukämien als ALL auf, die somit die häufigste Form darstellt, wohingegen die AML zwischen 15% und 20% aller Leukämien ausmacht. Sehr selten (2%-3%) findet sich im Kindesalter eine CML, die CLL kommt im Kindesalter praktisch nicht vor. Als weiteres Krankheitsbild kann das myelodysplastische Syndrom (MDS) genannt werden, das im Rahmen einer malignen Transformation in eine AML übergehen kann. (3,7-10)

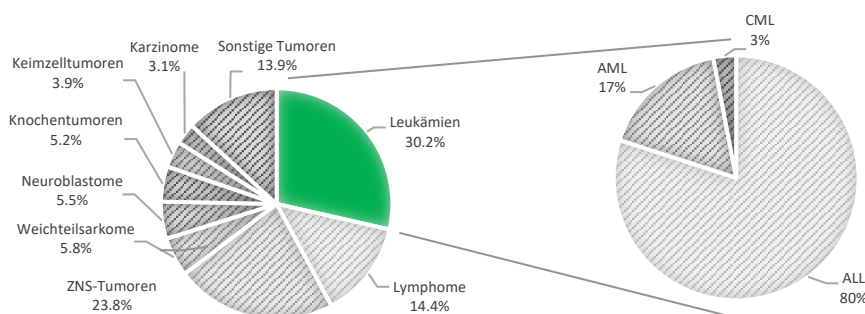


Abb. 2: Links: Häufigkeit der an das Deutsche Kinderkrebsregister gemeldeten Erkrankungsfälle nach Tumorentität, Diagnosejahre 2009-2017, 0 bis vollendetes 17. Lebensjahr. Rechts: Häufigkeit der Leukämien nach Verlaufsform im Kindesalter. (3)

6.3 Die AML im Kindesalter

6.3.1 Basisinformationen und Pathogenese

Die akute myeloische Leukämie, die auch als akute nicht-lymphoblastische Leukämie bezeichnet werden kann, ist mit einer Häufigkeit von 0,7 Erkrankungen/100.000 Personen unter 15 Jahren selten und steht mit bis zu 20% aller Leukämieformen im Kindesalter an zweiter Stelle. Das Erkrankungsalter liegt im Median bei rund 6,3 Jahren. Weiters zeigt die Altersverteilung bei der AML einen geringfügigen Häufigkeitsgipfel in den ersten beiden Lebensjahren, danach ist ein leichter Anstieg der Inzidenz ab dem 13. Lebensjahr zu verzeichnen. (11) Jungen sind etwas häufiger betroffen (1,1:1). (12)

Ursächlich für die Pathogenese einer AML ist eine, die myeloischen Zellbildungsabläufe betreffende und auf genetischer Ebene liegende Störung, die eine pathologisch ablaufende Hämatopoese und konsekutiv das klinische Bild einer Leukämie zur Folge hat. Während gemeinhin leukozytäre Vorläuferzellen, die Myeloblasten, betroffen sind, kann eine Entartung gleichfalls auf Ebene unreifer Progenitorzellen sowohl der roten Zellreihe als auch der Thrombozyten auftreten. (13)

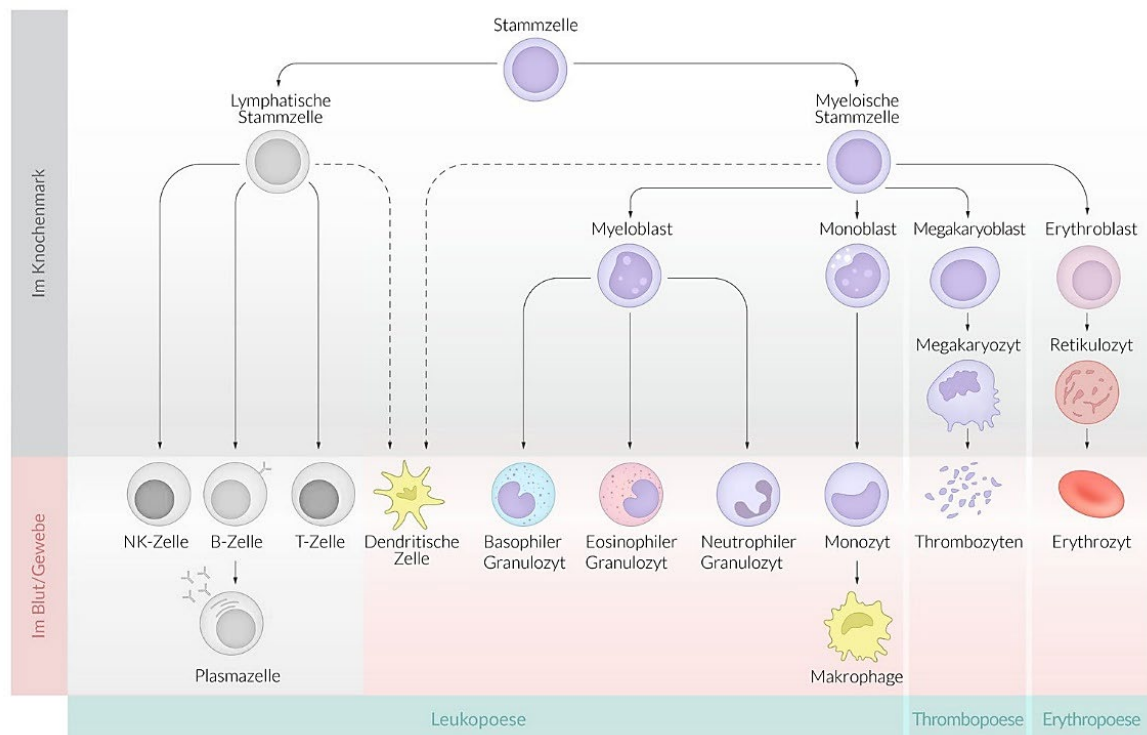


Abb. 3: Hämatopoese. Rechts: Relevant für die AML ist die myeloische Zellreihe (farbig). Links: lymphatische Zellreihe (grau). (14)

Die genetischen zugrundeliegenden Mechanismen sind vielfältig. (15,16) Generell sind genetische Aberrationen im Rahmen einer AML im Erwachsenenalter häufiger vorhanden

als im Kindes- und Jugendalter, was auf eine höhere Wahrscheinlichkeit für genetische Mutationen im höheren Alter zurückzuführen ist. Bezüglich des Auftretens von Fusionsgenen und Punktmutationen kann eine Häufung im Kindesalter beobachtet werden, wohingegen kleinere Sequenzvariationen bei älteren Individuen vorherrschen. (17)

Es können zwei funktionelle Gruppen von Mutationen in den leukämischen Blasten unterschieden werden (18-20): 1) Typ-I-Mutationen: Mutationen, die Signaltransduktionswege aktivieren und folglich für die erhöhte Proliferation und den Überlebensvorteil der Leukämiezellen verantwortlich sind. Dazu zählen unter anderem Mutationen, die zu einer Aktivierung der Tyrosinkinase BCR-ABL, FLT3, KIT oder des KRAS- bzw. NRAS-Signalweges führen. 2) Typ-II-Mutationen: Mutationen, die die Regulation der Transkription beeinflussen, was die charakteristische eingeschränkte Fähigkeit zur Differenzierung (Differenzierungsblock) der leukämischen Blasten zur Folge hat. Als Vertreter dieser Gruppe können rekurrente genetische Aberrationen wie eine t(8;21)(q22;q22), t(15;17)(q24;q21) oder eine inv(16)(p13q22), die mit insgesamt rund 50% aller Fälle pädiatrischer AML zu den häufigsten reziproken Translokationen zählen und auf molekularer Ebene zur Bildung der Fusionsgene RUNX1/RUNX1T1, PML-RARA sowie CBFβ-MYH11 führen, genannt werden. Während diese auch bei der adulten AML auftreten, sind Translokationen wie t(1;22)(p13;q13), t(7;12)(q36;p13) oder t(11;12)(p15;p13) nahezu ausschließlich bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten zu finden. Bis zu 85% der Kinder und Jugendlichen mit AML weisen klonale Chromosomenveränderungen auf. Zudem sind in dieser Gruppe Mutationen in CEBPA, MLL, MECOM, RBM15-MKL1 oder NPM1 zu finden. Typ-II-Mutationen können in rund 70% der Fälle identifiziert werden, 20%-25% der AML im Kindesalter sind zytogenetisch normal. (18,19,21-23)

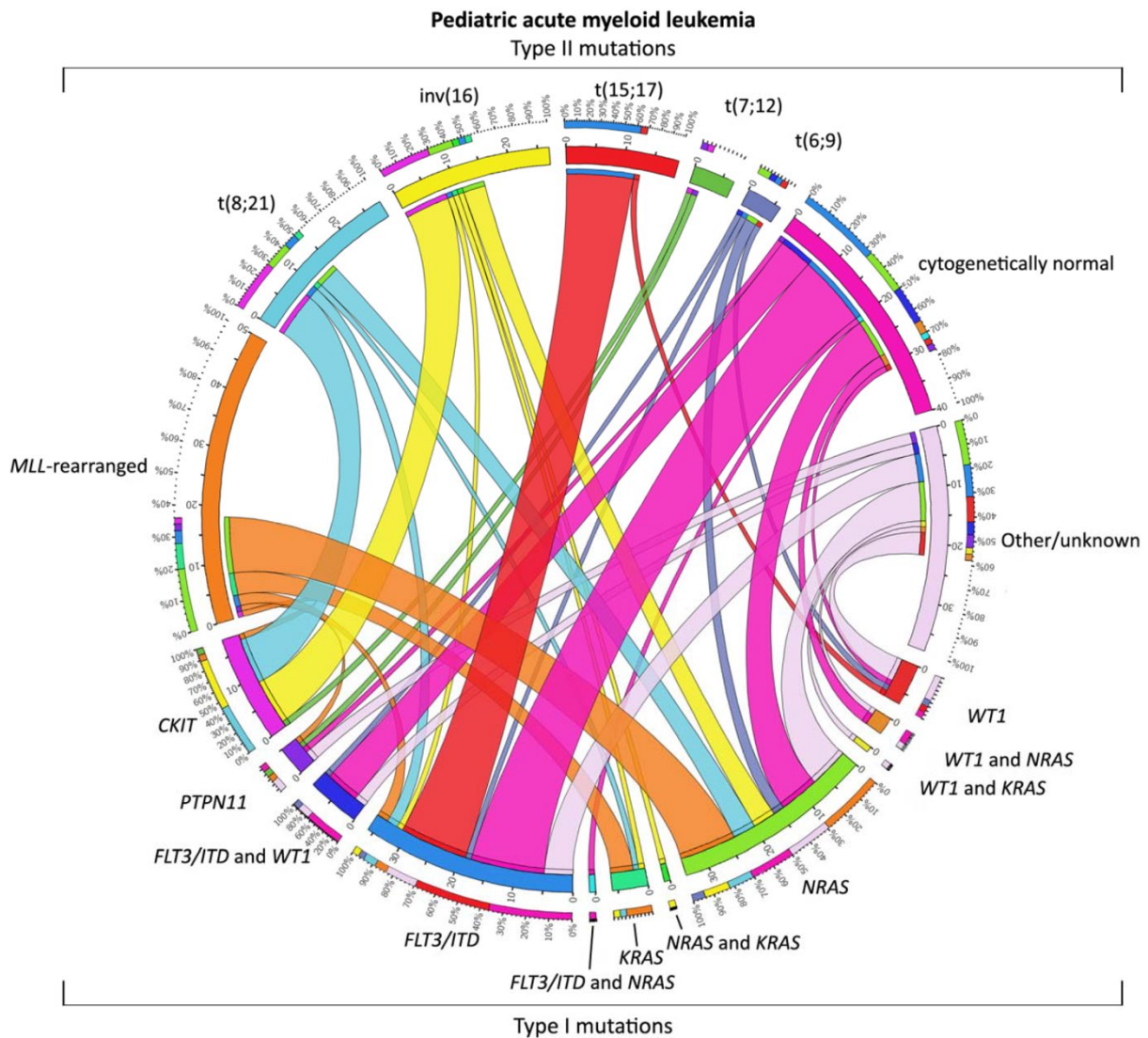
Tab. 1: Rearrangements mit dazugehörigen Fusionsgenen und die jeweilige Häufigkeit nach Altersklasse. (22)

Zytogenetik	Fusionsgen	Häufigkeit	
		Kinder	Erwachsene
t(8;21)(q22;q22)	<i>RUNX1-RUNX1T1</i>	10%-15%	8%-12%
inv(16)(p13q22)	<i>CBFB-MYH11</i>	6%-12%	8%-12%
t(15;17)(q24;q21)	<i>PML-RARA</i>	8%-15%	8%-10%
t(6;11)(q27;q23)	<i>KMT2A-MLLT4</i>	2%-5%	<1%
t(9;11)(p21;q23)	<i>KMT2A-MLLT3</i>	8%-10%	1%-2%
t(1;22)(p13;q13)	<i>RBM15-MKL1</i>	2%	–

Sowohl Typ I- als auch Typ II-Mutationen können für die Entstehung einer AML verantwortlich sein. Isolierte Mutationen in einer der beiden Gruppen spielen, bei an AML Erkrankten, in Bezug auf die Häufigkeit eine untergeordnete Rolle. Weitaus häufiger können jedoch Kombinationen genetischer Veränderungen aus beiden Gruppen bei Patientinnen und Patienten identifiziert werden. (15-17,24-26) Es kann von einer höheren Prävalenz spezifischer Kombinationen ausgegangen werden. Dazu zählen unter anderem Mutationen des RAS-Signalweges, häufig gepaart mit MLL-Rearrangements oder KIT-Mutationen, und genetische Veränderungen von FLT3, die oftmals mit PML-RARA- oder NPM1-Mutationen einhergehen. (23)

Im Rahmen eines neuen Modells zur molekularen Leukämogenese kann eine Einteilung und Definition der mutierten Gene in 9 funktionelle Klassen vorgenommen werden: 1) Transkriptionsfaktoren, die maßgeblich an der Bildung von Genfusionen beteiligt sind. Dies sind unter anderem PML-RARA, CFBF-MYH11 oder RUNX1 bzw. RUNX1T1, 2) NPM1-Mutationen, 3) Mutationen, die Tumorsuppressorgene betreffen (z.B. TP53), 4) Tyrosinkinase-aktivierende Genmutationen (z.B. BCR-ABL, FLT3, KIT oder KRAS/NRAS), 5) Mutationen von myeloischen Transkriptionsfaktoren (z.B. CEBPA oder RUNX1/RUNX1T1), 6) Genmutationen, die bei der DNA-Methylierung eine wichtige Rolle spielen (z.B. DNMT3A), 7) Mutationen, die Chromatin-modifizierende Gene betreffen (z.B. ASXL1 oder MLL-Fusionen), und weiters Genmutationen des 8) Spliceosom- bzw. 9) Cohesin-Komplexes. (20,21)

Aus allen genetischen Veränderungen resultiert ein Verlust der Eigenschaft zur Differenzierung bei unkontrollierter Proliferation und konsekutiver Ausbreitung im gesamten Organismus. Einerseits ist dies auf die oben genannten genetischen Aberrationen zurückzuführen. Weiters kann von einer zusätzlichen Stimulation der blastären Teilungs- und Wachstumsfähigkeit über autokrine Stimulation durch verschiedene Wachstumsfaktoren wie VEGF oder bFGF ausgegangen werden. Weiters verlieren die Blasten ihre Fähigkeit zur Apoptose, wodurch sich deren Lebensspanne verlängert. (15-17,24-26)



(A)

Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der Typ-I- und Typ-II-Mutationen bei pädiatrischen AML mit zytogenetischen Veränderungen. Die Bögen repräsentieren verschiedene Varianten des Co-Auftretens zwischen den beiden Mutationsklassen, die Breite der Bögen die jeweilige Häufigkeit der Kombinationen. (23)

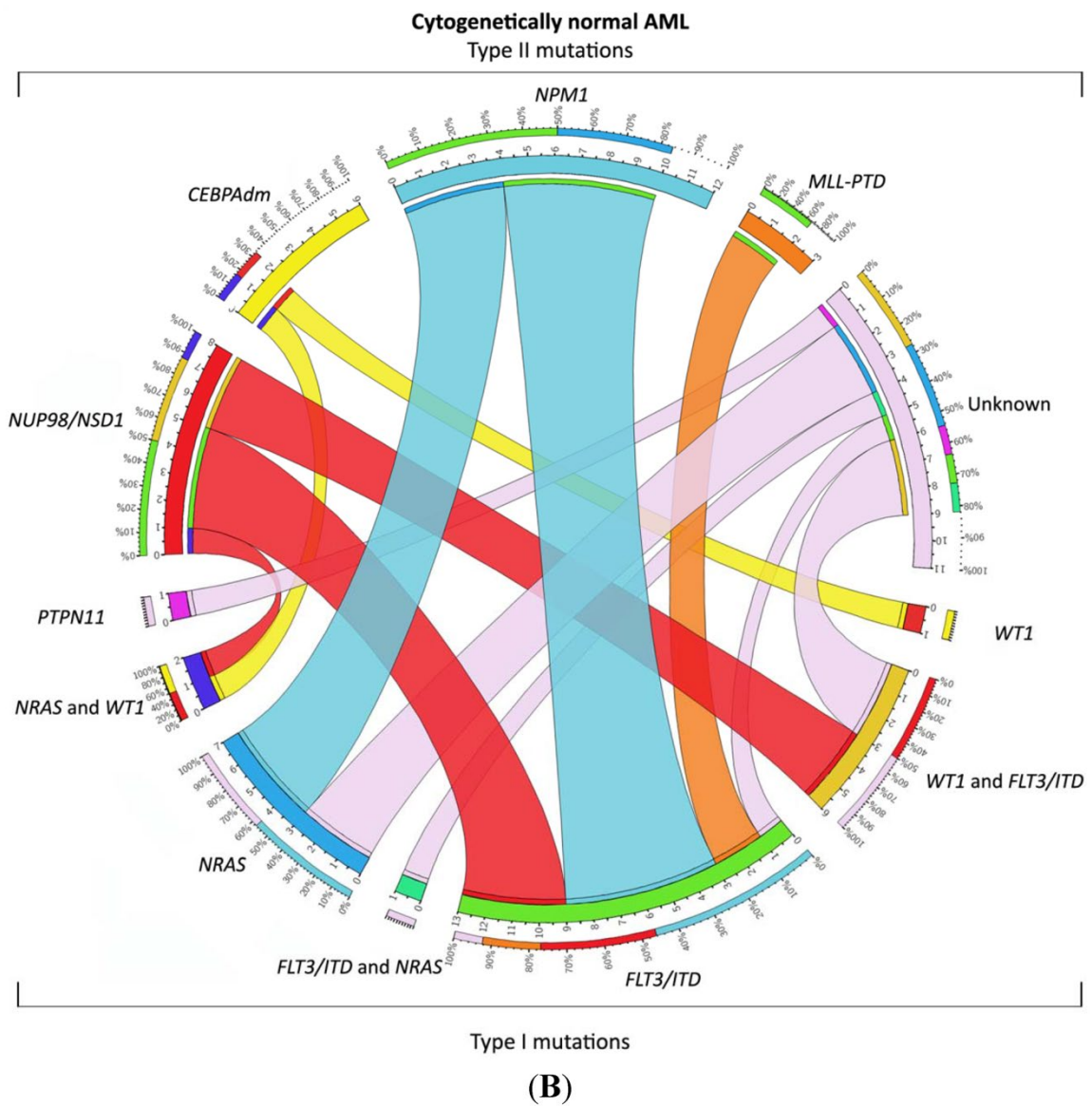


Abb. 5: Häufigkeitsverteilung der Typ-I- und Typ-II-Mutationen bei zytogenetisch normalen pädiatrischen AML. Die Bögen repräsentieren verschiedene Varianten des Co-Auftretens zwischen den beiden Mutationsklassen, die Breite der Bögen die jeweilige Häufigkeit der Kombinationen. (23)

6.3.2 *Risikofaktoren, welche eine AML im Kindesalter begünstigen können*

Während vornehmlich Lebensstil-beeinflussende Risikofaktoren, wie z.B. Nikotinkonsum, Adipositas, Ernährungsgewohnheiten oder der Grad der körperlichen Aktivität maßgeblich zur Entstehung eines Malignoms im Erwachsenenalter beitragen können, konnten bei Leukämien im Kindesalter v.a. genetische Prädisposition und Umweltfaktoren gefunden werden, welche die Entstehung einer AML begünstigen können. Ein eindeutiger kausaler Zusammenhang kann jedoch nicht sicher belegt werden. (27)

6.3.2.1 *Genetische Faktoren*

Die Bedeutung genetischer Risikofaktoren konnte im Rahmen der Zwillingsforschung bewiesen werden: Bei monozygoten Zwillingen, von denen ein Zwillingkind innerhalb der ersten sieben Lebensjahre an einer AML erkrankt, ist die Wahrscheinlichkeit, dass der zweite Zwilling ebenfalls eine AML ausbildet, mit etwa 15% erhöht. Ursächlich wird eine transplazentare Übertragung einzelner Leukämiezellen vermutet. (6,7) Kein Risiko konnte hingegen bei Zwillingen gefunden werden, bei denen bis zum 15. Lebensjahr keine AML aufgetreten ist. (6)

Obgleich Komorbiditäten mit genetischen Syndromen nur bei einem geringen Anteil der an AML erkrankten Kinder und Jugendlichen zu finden ist, können bestimmte Krankheitsbilder mit einem erhöhten Risiko, eine AML zu entwickeln, in Verbindung gebracht werden. Eine funktionelle Einteilung dieser Prädispositionssyndrome kann in vier Kategorien erfolgen: Die erste relevante Gruppe umfasst die der numerischen chromosomalen Aberrationen, zu der beispielsweise das Krankheitsbild der Trisomie 21 (Down-Syndrom) zu zählen ist, bei dem eine zusätzliche Kopie des Chromosoms 21 in der Altersklasse der unter 5-Jährigen zu einem bis zu 20-100 Mal höheren Risiko für die Entstehung einer AML führen kann. (6,27,28) Bemerkenswerterweise deuten Studien darauf hin, dass die ML-DS mit einer signifikant verbesserten Prognose assoziiert ist: Bei Kindern mit Down-Syndrom und AML werden Gesamtüberlebensraten von bis zu 80% erreicht, wohingegen bei Fehlen einer Trisomie 21 bei ähnlichen AML-Subtypen die Gesamtüberlebensrate in etwa bei <35% liegt. Die ML-DS weist meist zusätzliche zytogenetische Veränderungen auf, was zu genetisch unterschiedlichen Subtypen führt. Betroffene mit normalem Karyotyp neben bestehender Trisomie 21 weisen eine höhere Rezidivrate von rund 21% auf, während bei zusätzlichem, aberrantem Karyotyp Rückfälle nur in 9% der Fälle auftreten. (29,30)

Weiters ist die Kategorie der klassischen BMF-Syndrome zu nennen, zu der die Fanconi Anämie, die Dyskeratosis congenita (DC) und das Shwachman-Diamond Syndrom gehören. Abzugrenzen von der Gruppe der numerischen Chromosomenaberrationen und der BMF-Syndrome sind zudem andere syndromale Prädispositionen, zu denen z.B. das Li-Fraumeni Syndrom, Bloom Syndrom, Wiskott-Aldrich Syndrom und die Neurofibromatose Typ I zählen. Schließlich können die sehr seltenen familiären AML-Syndrome genannt werden, zu denen unter anderem die familiäre AML mit CEBPA-Mutation und die familiäre FPD-AML, bei der Betroffene neben einer Thrombozytenfunktionsstörung ein erhöhtes Leukämierisiko aufweisen, zu zählen sind. (6,27,28)

Tab. 2: Übersicht über die relevantesten genetischen Prädispositionssyndrome. (28)

Syndrom	Pathogenetischer Mechanismus	Erbgang	Risiko für AML
<i>Numerische Chromosomenaberrationen</i>			
Down-Syndrom	Trisomie 21	–	20-100x höher
<i>Klassische vererbte BMF-Syndrome</i>			
Fanconi Anämie	DNA-Reparatur	AR, XLR	40%
Dyskeratosis congenita	Telomeropathie	XLR, AD, AR	30%
Shwachman-Diamond Syndrom	Störung des Zusammenbaus von Ribosomen	AR	20%-30%
<i>Andere vererbte syndromale Prädispositionen</i>			
Li-Fraumeni Syndrom	Mutation des Tumorsuppressorgens p53	AD	8%
Bloom Syndrom	DNA-Reparatur	AR	15%-25%
Wiskott-Aldrich Syndrom	Zytoskelettales Protein	XLR	unbekannt
Neurofibromatose Typ I	Störung des RAS-Signalweges	AD	<1%
<i>Familiäre AML-Syndrome</i>			
Familiäre AML mit CEBPA-Mutation	Störung der CEBPA-Transkription	AD	100%
Familiäre FPD-AML (RUNX1-Mutation)	Störung der RUNX1-Transkription	AD	20%-60%

6.3.2.2 Umweltfaktoren

Die Evidenz verschiedenster risikofördernder Umweltfaktoren für die Entstehung einer AML ist schwach. (6,27)

Der ionisierenden Strahlung kann ein besonders hoher Stellenwert zugeschrieben werden, da sie den bedeutendsten Umweltfaktor für die Entstehung einer akuten Leukämie (besonders einer AML) darstellt. Eine wichtige Rolle spielen dabei sowohl die auf den Organismus einwirkende effektive Dosis, die Dauer der Exposition als auch das Alter zum Zeitpunkt der Strahlenexposition. Während die Studienlage bisher noch keine eindeutigen Ergebnisse in Bezug auf das Ausmaß einer fetalen Strahlenexposition innerhalb der ersten Schwangerschaftsmonate liefert, kann von einer signifikanten Risikoerhöhung im Rahmen einer postnatalen Exposition gesprochen werden. Ob von einer mit Strahlenbelastung verbundenen diagnostischen Maßnahmen, wie z.B. Röntgen oder Computertomografie, ein bedeutsamer Risikofaktor ausgeht, bleibt nach wie vor umstritten. Weiters kann eine 5 bis 10 Jahre zuvor erhaltene Chemo- oder Strahlentherapie im Rahmen anderer durchgemachter maligner Erkrankungen – z.B. nach Behandlung einer ALL oder eines Mb. Hodgkin – eine nicht zu vernachlässigende Rolle in der Entstehung einer AML als Sekundärmalignom spielen. Zu nennen sind hier vor allem die Chemotherapeutika Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid und Teniposid, die mit einer erhöhten Rate an AML-Sekundärmalignomen in Verbindung gebracht werden können. Obgleich sich die AML im Kindes- und Jugendalter in den meisten Fällen als *de novo* Entität manifestiert, gehört die therapieinduzierte AML zu den häufigsten Zweitkrebskrankungen. (6,23,27,31,32)

Weitere Umweltfaktoren, die eine Leukämogenese begünstigen, stellen unter anderem die Exposition gegenüber Benzol, die vor allem mit der Entstehung einer AML assoziiert werden kann, und der Konsum von Marihuana während der Schwangerschaft dar. (6,7) Einige Studien konnten weiters eine Verbindung sowohl zwischen der Exposition gegenüber Pestiziden als auch maternalem bzw. paternalem Nikotinkonsum vor und während der Schwangerschaft und der Ausbildung einer Leukämie zeigen. Umfassende epidemiologische Studien sind erforderlich, um diese Zusammenhänge zu be- oder widerlegen. (6,27)

6.3.3 *Klassifikation*

Die Einteilung und Diagnostik der AML erfolgt nach zwei Klassifikationssystemen. Bis vor einigen Jahren erfolgte dies ausschließlich nach der sogenannten French-American-British (FAB) Klassifikation. Diese teilt die AML sowohl anhand zytomorphologischer Kriterien als auch unter Berücksichtigung zytochemischer Aspekte in unterschiedliche Subtypen (M0 bis M7) ein. Das Vorliegen von Blasten, der Nachweis intrazellulärer Strukturen wie Auerstäbchen (morphologisch) sowie die Expression der Myeloperoxidase oder unspezifischen Esterase (zytochemisch) stellen die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale dar. Um spezifische Krankheitsentitäten definieren zu können, wurde die FAB-Klassifikation im Jahr 2001 mit Einführung der WHO-Klassifikation weitgehend abgelöst. Diese berücksichtigt zudem das Vorkommen spezifischer genetischer Aberrationen sowie den möglichen Zusammenhang zu myelodysplastischen Syndromen oder Trisomie 21. Eine Einteilung anhand zytogenetischer sowie molekulargenetischer Charakteristika wird auf diese Weise ermöglicht. Ein zweites wesentliches Unterscheidungsmerkmal stellt die Senkung der Blastengrenze im Blut oder Knochenmark von 30% auf 20% zur Diagnose einer AML dar. Im Rahmen der Überarbeitung im Jahr 2016 ergaben sich Verfeinerungen im Bereich der Nomenklatur rekurrent involvierter Gene (MLL wird als KMT2A bezeichnet). Neu hinzugefügt wurde die AML mit BCR-ABL1-Mutation. (32-36)

Die folgenden Tabellen zeigen eine Übersicht der FAB- sowie der WHO-Klassifikation:

Tab. 3: FAB-Klassifikation modifiziert nach (37).

FAB-Subtyp	Differenzierungsgrad	Morphologie	Auerstäbe	MPO	UE
M0	Akute myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung	Myeloblasten ohne Granula	-	-	-
M1	Akute myeloische Leukämie ohne Ausreifung	Myeloblasten +/- Granula	+/-	+	-
M2	Akute myeloische Leukämie mit Ausreifung	Myeloblasten mit Granula, einzelne Myelozyten	+	+	-
M3	Akute Promyelozyten-Leukämie (APL)	Promyelozyten, deutlich granuliert	++	+	-
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie (AMML)	Myeloblasten und Promyelozyten >20%	+/-	+	+
M5a	Akute Monozyten-Leukämie ohne Ausreifung (Akute Monoblasten-Leukämie)	Große Monoblasten	-	-	+
M5b	Akute Monozyten-Leukämie mit Ausreifung	Monoblasten, Promonozyten und Monozyten; Monozytose im peripheren Blut	-	-	+
M6	Akute Erythroleukämie	Megaloblastäre Erythropoese >50%, Myeloblasten >30%	+	+	+/-
M7	Akute Megakaryoblasten-Leukämie	Megakaryoblasten	-	-	+/-

Tab. 4: WHO-Klassifikation modifiziert und übersetzt nach (33). Sie ersetzt die FAB-Klassifikation mit der Ausnahme, dass die FAB-Subtypen in der WHO-Klassifikation unter der Kategorie „AML, nicht anderweitig klassifiziert“ enthalten.

AML mit rekurrenter zytogenetischer Anomalie	<ul style="list-style-type: none"> • AML mit t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 • AML mit inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 • APL mit t(15;17)(q22;q12); PML-RARA • AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A • AML mit t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 • AML mit inv(3)(q21.3;q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2-MECOM • AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1 • Provisorische Entität: AML mit BCR-ABL1 • AML mit mutiertem NPM1 • AML mit biallelischer Mutation von CEBPA • Provisorische Entität: AML mit mutiertem RUNX1
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen	
Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien	
AML, nicht anderweitig klassifiziert (not otherwise specified, NOS)	Analog der FAB-Klassifikation inklusive der akuten basophilen Leukämie und der akuten Panmyelose mit Myelofibrose.
Myeloisches Sarkom (Syn.: extramedullärer myeloischer Tumor, granulozytäres Sarkom, Chlorom)	
Myeloische Proliferationen bei Down-Syndrom	
BPDCN – Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm	

6.3.4 *Symptomatik*

Innerhalb weniger Wochen manifestiert sich, bedingt durch die klonale Expansion maligner, entarteter Zellen sowohl im Knochenmark als auch im gesamten Organismus, die typische Klinik der Leukämie. Die ungehemmte Proliferation im Knochenmark führt außerdem zu einer zunehmenden Beeinträchtigung der physiologischen Hämatopoese, die vom klassischen Bild einer Leukämie im Sinne einer Anämie, Thrombozytopenie und peripheren Leukozytose gekennzeichnet ist. (38,39) Das isolierte Auftreten der folgenden Krankheitssymptome muss nicht grundsätzlich für das Vorliegen eines malignen Prozesses sprechen. Für eine definitive Diagnosestellung ist die im Rahmen der weiterführenden Diagnostik durchgeführte maßgebliche Blut- und Knochenmarkuntersuchung obligat. (38,40)

6.3.4.1 *Anämie*

Verursacht durch die verminderte Anzahl an Erythrozyten und einem daraus resultierenden Sauerstoffmangel in allen Körperzellen, präsentieren sich Patientinnen und Patienten mit einem häufigen klinischen Bild, das durch generalisierte Müdigkeit bzw. Abgeschlagenheit, Spielunlust und Blässe gekennzeichnet ist. (38,39,41)

6.3.4.2 *Periphere Leukozytose bei relativer Neutropenie*

Durch die periphere Leukozytose bei gleichzeitigem Mangel an funktionsfähigen neutrophilen Granulozyten und der daraus resultierenden eingeschränkten Fähigkeit schädigende Einflüsse durch pathogene Keime zu kompensieren, wird das klinische Bild sehr häufig von erhöhter Infektanfälligkeit dominiert. Die Patientinnen und Patienten präsentieren sich mit einer primär nicht erklärbaren Häufung vorwiegend pulmorespiratorischer Infekte (Otitiden, Pneumonien), die auch oft therapierefraktär sind. Zu beachten ist, dass nur bei einem Drittel aller Leukämien eine initiale Leukozytose besteht. Eine ausgeprägte Hyperleukozytose, wie sie bei rund 20% aller AML-Patientinnen und -Patienten auftritt, stellt eine akute Notfallsituation dar, da sie einerseits Hyperviskosität des Blutes, Leukostase, ein Tumorlysesyndrom oder eine Blutung infolge von Gerinnungsstörungen bedingen kann. Folgende Risikofaktoren werden in der Literatur für ein Hyperleukozytose-Syndrom genannt: eine absolute Leukozytenzahl von $>100.000/\mu\text{l}$, das Vorliegen des Subtyps FAB M5 und ein extramedullärer Befall. (7,38,39,41,42)

6.3.4.3 *Thrombozytopenie und Störungen der plasmatischen Gerinnung*

Durch einen absoluten Mangel an funktionstüchtigen Thrombozyten kommt es im Rahmen einer erhöhten Blutungsneigung zu Haut- und Schleimhautblutungen im Sinne von Hämatomen, kleinen punktförmigen Hautblutungen (Petechien), schwer stillbarem Nasenbluten und/oder Zahnfleischbluten. Ein häufiges Phänomen stellt die Störung der plasmatischen Gerinnung, im Sinne einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC), dar, der pathophysiologisch eine Freisetzung sowohl gerinnungsaktivierender Substanzen (z.B. Tissue-Factor) als auch Faktoren, die zu einer Aktivierung des Fibrinolyse-Systems führen (Plasminogenaktivatoren), aus den Blasten zugrunde liegt. Bei vermehrter Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems resultiert demnach eine Verbrauchskoagulopathie, bei Überwiegen gerinnungsinhibierender Substanzen eine Hyperfibrinolyse. Die klinische Unterscheidung der Ursache der DIC und einer Hyperfibrinolyse ist schwierig. Die DIC ist durch ein Nebeneinander von Blutungskomplikationen sowie Mikrothromben in der Endstrombahn, eine Hyperfibrinolyse insbesondere durch eine diffuse Blutungsneigung gekennzeichnet. Zur eindeutigen Differenzierung ist die Kombination aus Klinik und Labordiagnostik essentiell. Eine Störung der plasmatischen Gerinnung tritt besonders gehäuft bei einer AML vom Subtyp M3 sowie M5 auf, kann jedoch ebenso im Rahmen von anderen Subtypen auftreten. (7,38,39,41,43)

6.3.4.4 *Organmanifestationen*

In rund 20%-30% weisen Patientinnen und Patienten extramedulläre Manifestationen auf. Das ungehemmte Wachstum der malignen Zellen im Knochenmark führt sowohl direkt, im Sinne einer Symptomatik im skelettalen Bereich, die sich als Knochenschmerzen präsentieren, wie indirekt zu spezifischen Organsymptomen. Aufgrund der Infiltration und Ansammlung der Leukämiezellen in Leber, Milz und Lymphknoten kommt es sehr häufig zu Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit mit nachfolgendem Gewichtsverlust, bedingt durch eine Hepatosplenomegalie, sowie cervikale, axilläre und inguinale Lymphadenopathie. Geschwollene Hals- und mediastinale Lymphknoten können Atembeschwerden mit inspiratorischem Stridor zur Folge haben. Selten – bei 5%-10% der Patientinnen und Patienten – tritt eine zentralnervöse Beteiligung der Hirnhäute (Meningeosis leukaemica) mit Kopfschmerzen, Gesichtslähmungen, Sehstörungen und Erbrechen auf. (7,38,39,41,44)

6.3.5 Diagnostische Kriterien

6.3.5.1 Anamnese und physikalische Statuserhebung

Bei Verdacht auf eine akute Leukämie sollte am Beginn der diagnostischen Abklärung eine ausführliche aktuelle Anamnese, Langzeitanamnese sowie Familien- und Sozialanamnese stehen (45). Im Rahmen der physikalischen Statuserhebung ist auf die Untersuchung von Leber, Milz, Lymphknotenregionen und Zahnfleisch besonderen Wert zu legen. Die gesamte Haut und Schleimhäute sind auf Hämatome, Petechien und Schleimhautblutungen zu untersuchen. Weiters muss ein Abtasten der Hoden erfolgen, da sich diese im Rahmen eines leukämischen Prozesses ebenfalls vergrößert und damit als leukämisch befallen präsentieren können. (7,15,40,46)

6.3.5.2 Blutuntersuchung

Im Rahmen der weiterführenden diagnostischen Abklärung stehen Blutbild, Differentialblutbild und mikroskopische Beurteilung eines Blutausstrichs an erster Stelle. Das Blutbild zeigt eine, in der Regel normochrome, normozytäre Anämie, eine Thrombozytopenie und Leukopenie oder (Hyper-)Leukozytose. Blasten werden heute bereits sehr präzise im technischen Differentialblutbild differenziert und quantifiziert. Diese können einen Anteil von bis zu 100% ausmachen. Weiters lässt sich durch einen Blutausstrich die prozentuale Verteilung und der Leukämiesubtyp bestimmen, was für die Differenzierung von einer ALL einen maßgeblichen Aspekt darstellt. (7,15,47) Finden sich in mindestens 2 von 3 Zellreihen pathologische Veränderungen, weist dies häufig auf ein malignes Geschehen im Knochenmark hin. Die Serumchemie zeigt in der Regel erhöhte Zellumsatzparameter (LDH, Harnsäure, Kalzium und Phosphat). (7) Da sich durch die Blutuntersuchung jedoch nur der Verdacht auf eine akute Leukämie stellen lässt, ist eine nachfolgende Untersuchung des Knochenmarks unerlässlich. (47)

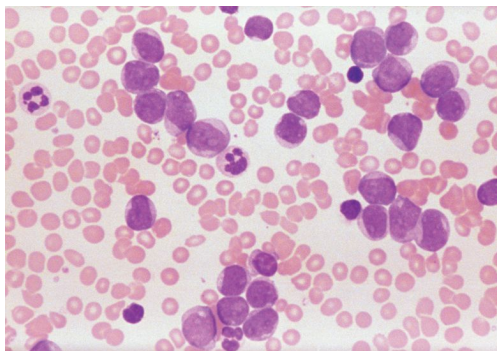


Abb. 6: Blutausstrich mit Myeloblasten bei akuter myeloischer Leukämie. (48)

6.3.5.3 Knochenmarkuntersuchung

Die Knochenmarkaspiration und/oder -biopsie mit nachfolgendem Ausstrich dient sowohl der exakten Diagnosestellung, der Bestimmung der Leukämieform und des AML-Subtyps als auch der Abgrenzung von nicht-malignen Krankheitsbildern, wie z.B. Viruserkrankungen (Mononukleose) oder anderen Hämopathologien, wie der aplastischen Anämie. (47,49) Zur Untersuchung des gewonnenen Materials stehen neben zytomorphologischen und zytochemischen auch immunphänotypisierende (FACS-Analyse) und zyto- bzw. molekulargenetische Verfahren zur Verfügung. (15,32)

Zytomorphologisch findet sich ein typischerweise hyperzelluläres Knochenmark mit monomorphem Zellbild und überwiegenden Blasten. Die definitive Diagnose einer akuten Leukämie kann bei einem Blastenanteil von >20% (WHO-Klassifikation) im Knochenmark gestellt werden. Weiters wird auf das Vorliegen von Auerstäbchen, bei denen es sich um stäbchenförmige Granula oder große, ovale Einschlüsse (Auer-Körper) im Zytoplasma handelt, untersucht. Diese finden sich typischerweise bei einer AML vom Subtyp FAB M3, aber auch bei FAB M2. Weiters wird auf die Expression der neutrophilen Myeloperoxidase und unspezifischen Esterase mithilfe der Zytochemie untersucht, um eine eindeutige Zuordnung der Blasten zur myeloischen Reihe zu ermöglichen. (7,15,49)

Da keine exakte mikroskopische Beurteilung leukämischer Zellen im peripheren Blut und Knochenmark anhand üblicher Färbemethoden (Pappenheim- oder Giemsa-Färbung) möglich ist, müssen spezifische zytochemische Färbungen durchgeführt werden. Dazu zählen die Alkalische Leukozytenphosphatase-Färbung (ALP), die Saure-Phosphatase-Färbung und die Perjodsäure-Schiff (PAS)-Färbung, die zu einer feingranulären Anfärbung des Zytoplasmas (M6-Subtyp: grobgranulär) führt. Weitere Vertreter sind die Sudanschwarz-Färbung, die Myeloperoxidase (MPO)-Färbung sowie die Alpha-Naphthylacetat-Esterase (unspezifische Esterase)-Färbung. Seit den späten 1980er Jahren treten die zytochemischen Färbungen jedoch immer mehr in den Hintergrund und sind heute durch immunologische Methoden (FACS-Analyse) weitgehend ersetzt. Die MPO-Färbung und die Sudanschwarz-Färbung, zum Nachweis spezifischer Granula (myeloische und monoblastäre Differenzierung), sowie die unspezifische Esterase-Färbung, mithilfe derer eine monozytäre Differenzierung nachgewiesen wird, finden heute allerdings in ausgewählten Fällen akuter Leukämien weiterhin Anwendung. (50,51)

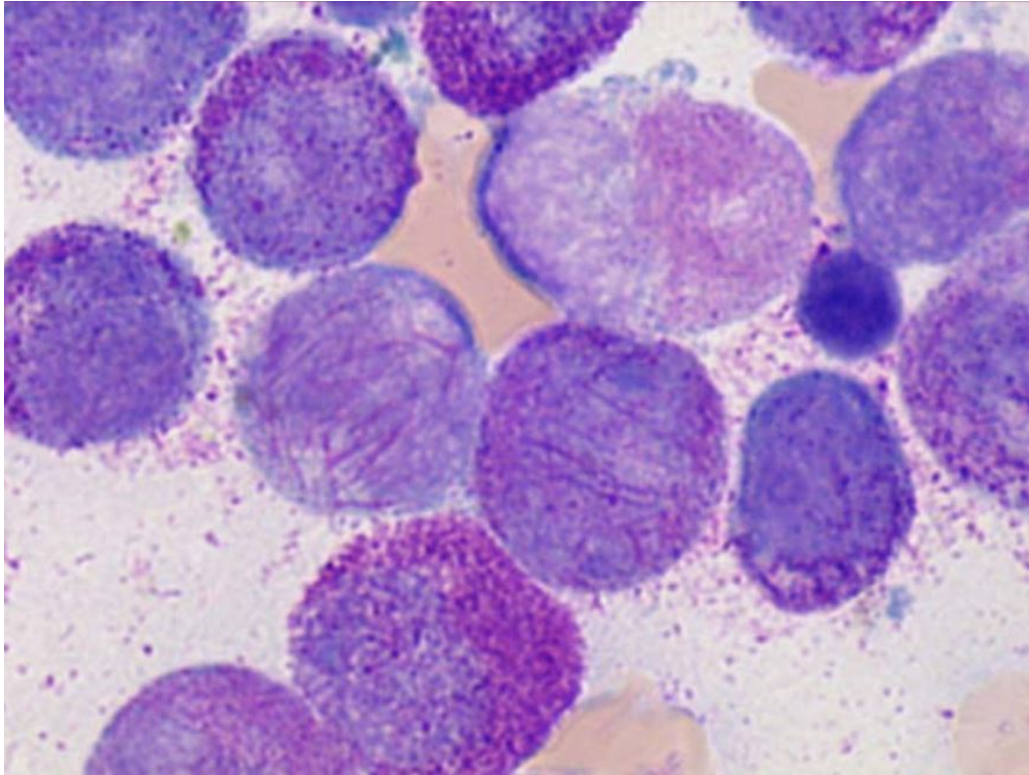


Abb. 7: Knochenmarkausstrich mit Infiltration durch pathologische Promyelozyten mit prominenter Granulation und Blasten mit typischen Bündeln von Auerstäbchen (Akute Promyelozytenleukämie – AML M3). (52)

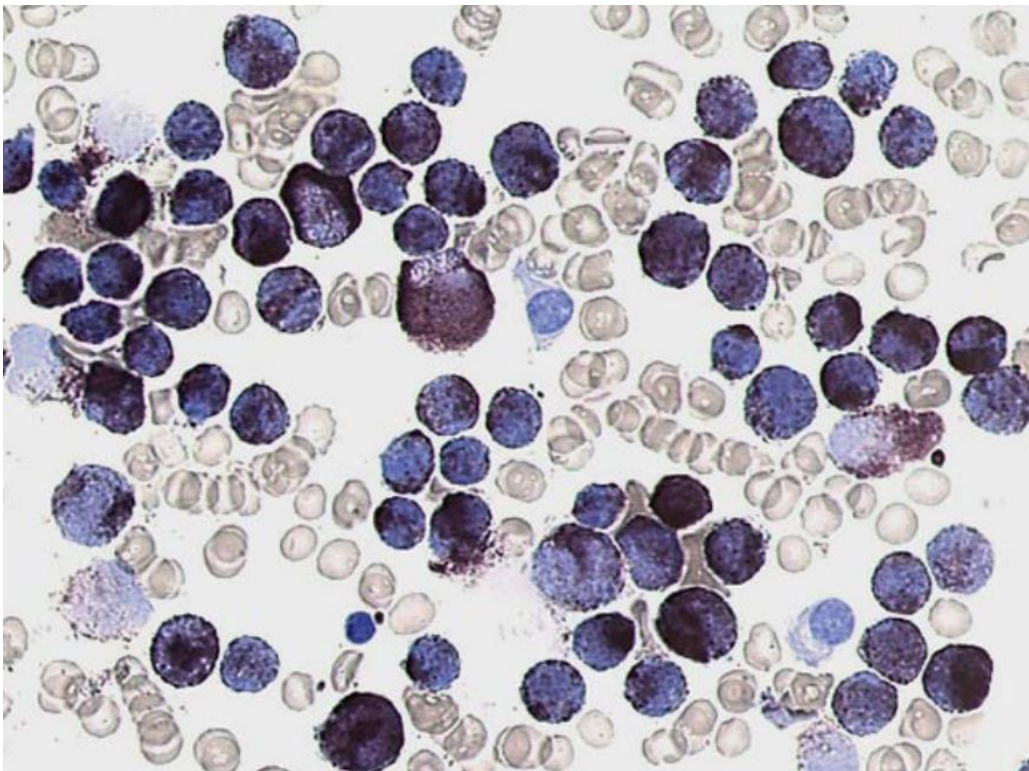


Abb. 8: Knochenmarkausstrich (Myeloperoxidase-Färbung; Akute Promyelozytenleukämie – AML M3). (52)

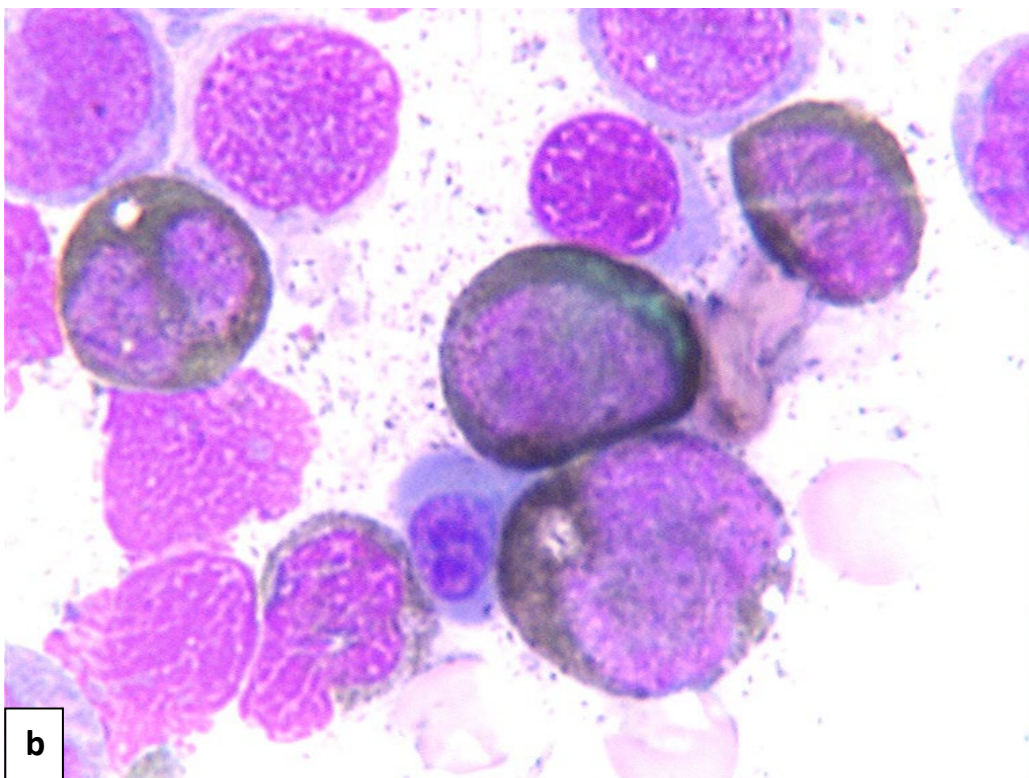
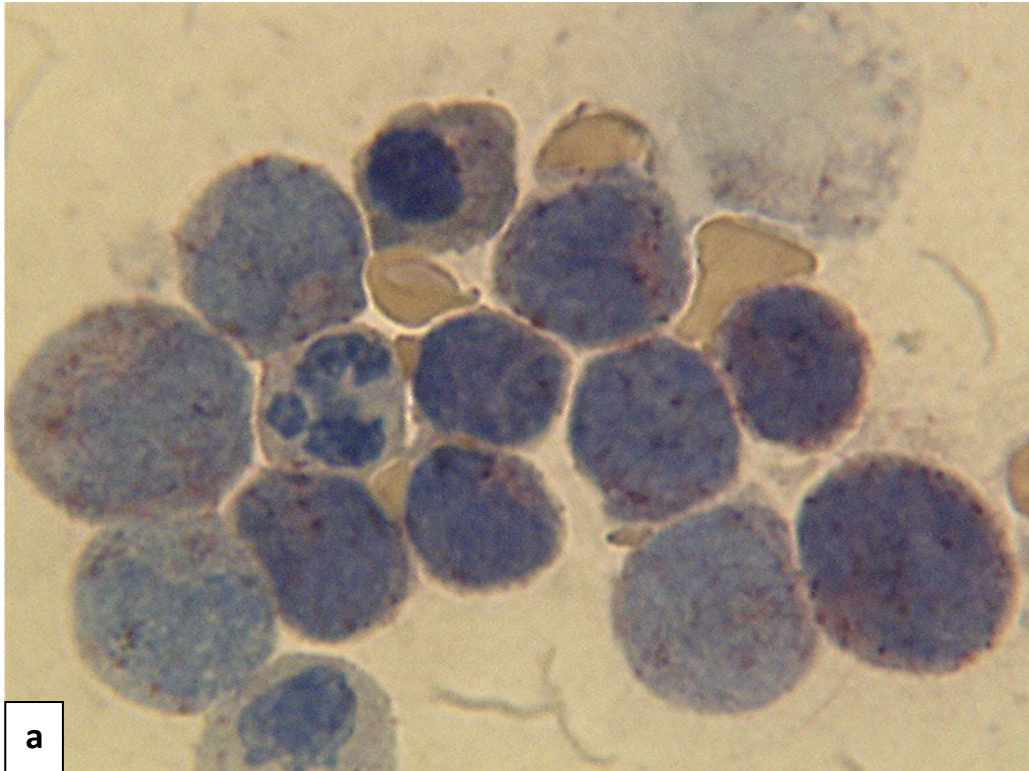


Abb. 9: Knochenmarkausstrich bei AML M4 (a) mit orange-braunem Reaktionsprodukt (unspezifische Esterase-Färbung); (b) mit schwarz gefärbten Granula (Sudanswarz-Färbung). (53)

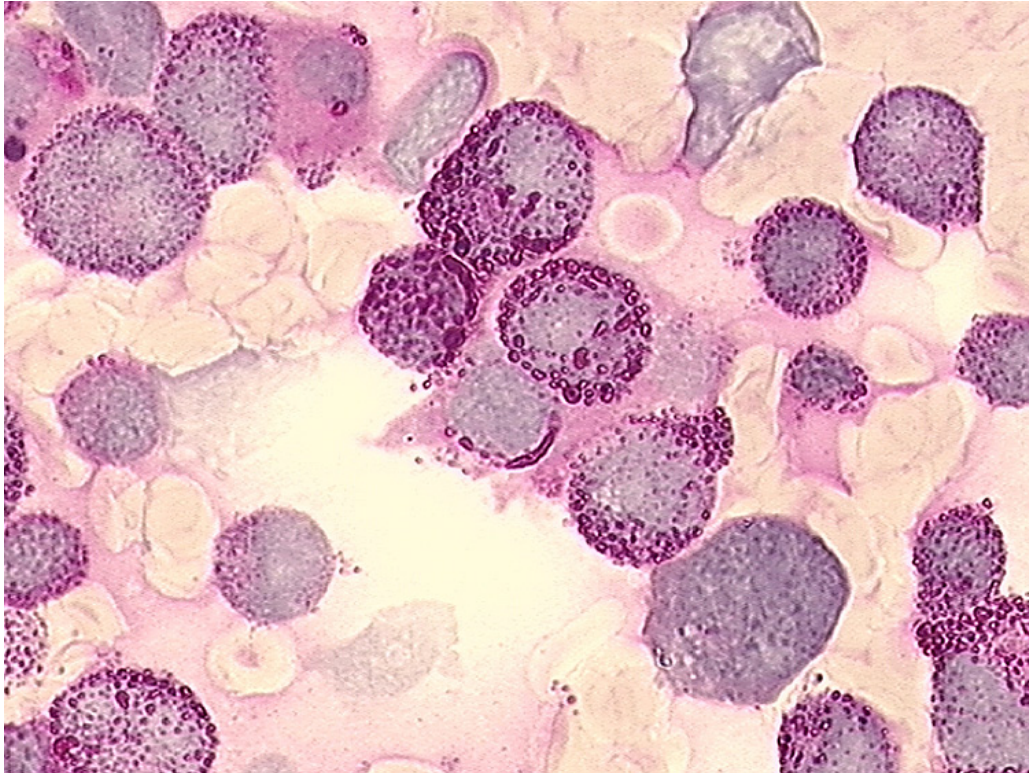


Abb. 10: Knochenmarksausstrich mit groben, roten Schollen im Zytoplasma von Erythroblasten (PAS-Färbung; Akute Erythroleukämie – AML M6). (54)

Gewisse genetische Veränderungen sind pathognomisch mit bestimmten FAB-Subtypen vergesellschaftet, weshalb der Einsatz immunologischer und genetischer Untersuchungsverfahren unerlässlich ist, da diese eine zuverlässige Subtypisierung anhand bestimmter Zellmerkmale erlauben. Während die AML grundsätzlich auf Basis der Zytomorphologie und Zytochemie diagnostiziert werden kann, kann die Diagnose einer AML mit minimaler Differenzierung (AML-FAB M0) oder einer akuten megakaryozytären Leukämie (AML-FAB M7) schwierig sein und bedarf der Immunphänotypisierung und molekularen Diagnostik, da bei diesen Unterformen weder eine Expression der Myeloperoxidase noch der unspezifischen Esterase vorkommt. Die Immunphänotypisierung erlaubt jedoch den Nachweis einer Expression von CD13, CD33 und CD117 (M0, M3) bzw. CD41 und CD61 (M7), wodurch eine eindeutige Zuordnung zur myeloischen Reihe und dadurch eine Abgrenzung von der ALL sichergestellt wird. (7,15,22,49) Der Immunphänotyp der akuten myelomonozytären AML (AML-FAB M4) hingegen korreliert mit einer Positivität für CD2 sowie einer Co-Expression von CD15 und CD34. (22)

Chromosomale Aberrationen werden durch zytogenetische und molekulargenetische Verfahren detektiert. Diese erlauben unter anderem den Nachweis von Translokationen (M3: t(15;17)), Inversionen (M4Eo: inv(16)), den daraus resultierenden Fusionsgenen sowie die Bestimmung anderer molekularer Mutationen, wie z.B. NPM1- oder FLT3-Mutationen. Grundsätzlich können in 80%-85% aller Fälle zelluläre Anomalien auf chromosomaler Ebene gefunden werden. (7,15,22,49)

Tab. 5: Korrelation zwischen Antigenexpression, zytogenetischen Befunden und FAB-Subtypen. Modifiziert nach (51,55).

	FAB-Subtypen								
Antigene	M0	M1	M2	M3	M4	M4Eo	M5	M6	M7
Progenitorzellantigene									
HLA-DR	+	+	+/-	-	+	+	+	+/-	+/-
CD34	+	+/-	+/-	-	+/-	+	+/-	+/-	+/-
CD117	+	+	+	+/-	+/-	+	-	+	+
Panmyeloische Antigene									
CD33	+/-	+	+/-	+	+	+	+	+/-	+/-
CD13	+/-	+	++	+/-	+	+	+/-	+/-	+/-
CDw65	+/-	+	+	+/-	+	+	+	+/-	+/-
Linienassoziierte myeloische Antigene									
CD15	-	-	+	-	+	+	+/-	+/-	-
CD14	-	-	-	-	+	+	+/-	-	-
CD11b	-	-	-	-	+	+	-	-	-
CD41/CD61	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Zytochemische Befunde									
Myelo-peroxidase	-	+	+	+	+	+	+	+	-
Sudanschwarz	-	+	+	+	+	+	+	+	-
Unspezifische Esterase	-	-	-	-	+	+	+	+/-	+/-
Perjodsäure-Schiff (PAS)	-	+	+	+	+	+	+	+	-
Zytogenetische Befunde									
	-	-	t(8;21)	t(15;17)	t(11q23)	inv(16)	t(11q23)	-	t(1;22)

6.3.5.4 *Lumbalpunktion*

Eine besondere Stellung nimmt die Untersuchung des Liquors nach einer Lumbalpunktion ein. Diese dient dem Ausschluss eines Befalls des Zentralnervensystems und muss in jedem Fall erfolgen. (15,40,44) Sie muss initial unterbleiben, wenn eine Hyperleukozytose oder die Gefahr einer ZNS-Blutung besteht. Während die Symptomatik im Rahmen einer pädiatrischen AML zum Großteil der einer AML im Erwachsenenalter entspricht, ist eine Beteiligung des ZNS häufiger bei Kindern und Jugendlichen zu finden. 5%-10% aller Fälle einer AML im Kindesalter weisen einen ZNS-Befall auf, welcher durch >5 leukämische Blasten/ μl Liquor bzw. durch entsprechende klinische oder radiologische Zeichen definiert wird. Anschließend erfolgt die Untersuchung des Liquors auf Leukämiezellen. Anhand des Befunds wird festgelegt, ob im Rahmen der Therapie eine ZNS-Bestrahlung oder eine andere Form der intensivierten Behandlung notwendig wird. (44,56)

6.3.5.5 *Bildgebende Verfahren*

Sobald die AML im Rahmen der Knochenmarkuntersuchung bestätigt wurde, trägt die Untersuchung möglicher extramedullärer Manifestationen maßgeblich zu einer adäquaten Behandlungsplanung und nachfolgend zu einer erfolgreichen Therapie bei, weswegen ebenfalls bildgebende Verfahren, wie Sonografie und Röntgen im Rahmen der Abklärung Anwendung finden sollten. Im Bedarfsfall können die Untersuchungen auch durch MRT, CT oder Skelettszintigraphie ergänzt werden, mit denen unter anderem spezifisch auf einen ZNS-Befall oder Veränderungen an den Knochen untersucht wird. (15,23,40)

6.3.6 *Therapie der AML*

6.3.6.1 *Ablauf*

Die Therapie von Patientinnen und Patienten mit AML verläuft heute grundsätzlich anhand fünf essentieller Behandlungsphasen, die sich sowohl in ihrer Dauer als auch hinsichtlich der eingesetzten Medikamentenkombinationen sowie der Intensität unterscheiden: die 1) Vortherapie (zytoreduktive Vorphase), 2) Induktionstherapie, 3) Konsolidierungs- und Intensivierungstherapie, 4) Erhaltungs- und Dauertherapie sowie 5) ZNS-Therapie. Die zytoreduktive Vortherapie kommt jedoch ausschließlich bei Patientinnen und Patienten zum Einsatz, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Leukozytenzahlen $>50.000/\mu\text{l}$ (abhängig vom AML-Subtyp) im Blut oder eine ausgeprägte Organomegalie, bedingt durch

den Befall mit Leukämiezellen, aufweisen. Diese Phase setzt sich aus einer kurzen Chemotherapie aus ein bis zwei Medikamenten zusammen und soll einen zu raschen Zerfall leukämischer Blasten und folglich ein Tumorlysesyndrom verhindern. Die durchschnittliche Gesamttherapiedauer beträgt, bei Ausbleiben eines Rezidivs, rund eineinhalb Jahre. (57,58)

6.3.6.1.1 *Chemotherapie und Schädelbestrahlung*

Die Induktionsphase besteht aus einer intensiven, hochdosierten Polychemotherapie und umfasst zwei Behandlungsblöcke, die mit einer dazwischenliegenden Erholungspause rund zwei Monate dauert. Cytarabin, Anthrazykline (z.B. Idarubicin oder Daunorubicin) sowie Etoposid und Mitoxantron stellen die Zytostatika der Wahl dar. Ziel dieser ersten Behandlungsphase ist das Erreichen einer Remission, von der definitionsgemäß bei Vorliegen von <5% Leukämiezellen im Knochenmark gesprochen werden kann. Der Zerstörung noch verbliebener Leukämiezellen dient die anschließende 3- bis 4-monatige Konsolidierungs- bzw. Intensivierungsphase. Diese besteht aus drei Blöcken, wovon jeder in der Regel sechs bis acht Tage dauert. Es werden zwei bis drei Zytostatika gleichzeitig verabreicht. Den Therapieabschluss bildet die einjährige Erhaltungs- bzw. Dauertherapie mit Thioguanin und Cytarabin. Die Zerstörung jener Leukämiezellen, die sich zum Zeitpunkt der Induktion sowie Konsolidierung in der Ruhephase befanden und so außerhalb des Wirkspektrums der Zytostatika lagen, wird durch diese abschließende Behandlungsphase sichergestellt und dient dem Remissionserhalt. Ein weiterer wichtiger Bestandteil stellt die ZNS-Rezidivprophylaxe, die zu elf bis zwölf im Protokoll festgelegten Zeitpunkten während der Induktions- und Konsolidierungsphase sowie zu Beginn der Erhaltungstherapie intrathekal appliziert wird. Sie soll so einer ZNS-Beteiligung (Meningeosis leukaemica) vorbeugen. (32,59-62) Während für die ALL die ZNS-Prophylaxe weitgehend etabliert ist, bedarf es bei der AML für eine optimale ZNS-Prophylaxe noch der Auswertung aktueller und abgeschlossener Therapieoptimierungsstudien. Klinischer Beobachtungen aus dem Jahr 2008 zufolge konnte jedoch gezeigt werden, dass bei Applikation einer Triple-Therapie, bestehend aus Cytarabin, Prednison und Methotrexat, ein signifikanter Vorteil gegenüber der alleinigen Verabreichung von Cytarabin erzielt werden konnte. (63,64)

Die exakte Abfolge sowie Dauer und Intensität der Chemotherapie erfolgt nach individueller patientenorientierter Risikoklassifizierung und richtet sich nach der jeweils aktuell gültigen Therapieoptimierungsstudie, in die der Patient bzw. die Patientin rekrutiert wurde. (60)

Eine zusätzliche Erweiterung der ZNS-Rezidivprophylaxe stellt die zwei- bis dreiwöchige kraniale Bestrahlung dar. Diese beginnt rund vier Wochen nach Abschluss der Konsolidierungsphase. Säuglinge unter 15 Monaten sind von einer therapeutischen Schädelbestrahlung ausgenommen. (62,65)

6.3.6.1.2 *Hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT)*

Bei Patientinnen und Patienten mit nachgewiesenem AML-Rezidiv oder bei unzureichendem Ansprechen auf die Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie stellt die Stammzelltransplantation (SZT) eine weitere Therapieoption dar. Sie setzt sich aus einer initialen Hochdosis-Chemoradiotherapie (Konditionierung), die der Zerstörung des Knochenmarks und der Unterdrückung der körpereigenen Abwehr dient, und der anschließenden Transplantation hämatopoetischer Spenderstammzellen aus Knochenmark oder peripherem Blut zusammen. Größtmögliche Spenderübereinstimmungen bezüglich der leukozytären HLA-Merkmale (HLA-Match) werden nach wie vor gegenüber haploidenten Spendern (zu 50% passender Familienspender) priorisiert. Während HLA-kompatible Transplantationen zwischen Geschwistern bzw. bei Fremdspendern vergleichbare Ergebnisse lieferten, ist bei Vorliegen eines HLA-Mismatches eine Transplantation, sowohl bei verwandten als auch unverwandten Spendern, hingegen immer mit einem höheren Risiko für Abstoßungsreaktionen verbunden. Daher wird das Vorliegen von „Matched-Sibling Donors“ (MSD) alleinig nicht mehr zur Indikationsstellung herangezogen. Eine zuvor erreichte Remission durch eine Chemotherapie gilt vor einer SZT als obligate Grundvoraussetzung. (64,66-68)

Obwohl die Durchführung einer SZT bei initial schlechtem Ansprechen auf die Chemotherapie nachweislich Rezidiven vorbeugen kann, bedarf es weiterer Studien zur Klärung der Fragestellung, ob die allogene SZT einer konventionellen Chemotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit einer AML-Erstdiagnose überlegen ist. Dies ist nach wie vor als kontrovers zu betrachten, da laut Studien rund zehn Transplantationen notwendig sind, um ein Rezidiv zu verhindern. Es konnte unter anderem gezeigt werden, dass bei der AML für das Auftreten einer Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD) stärkere Evidenz besteht als bei der ALL. Auch Spätkomplikationen im Sinne von Sekundärmalignomen treten nach Durchführung einer SZT bei AML häufiger auf als bei alleiniger Verabreichung einer Chemotherapie. Daher gilt es stets den potentiellen Benefit, der mit der Durchführung

einer allogenen SZT verbunden sein kann, gegenüber möglichen Komplikationen in Folge der SZT sorgfältig abzuwägen. (32,64,66,69,70)

6.3.6.1.3 *Therapieanpassung im Rahmen der APL*

Die Therapie der APL (AML M3) weicht grundlegend von der anderer AML-Subtypen ab. Da dieser Subtyp, bedingt durch das hohe Risiko für plasmatische Gerinnungsstörungen, mit schweren Blutungskomplikationen einhergeht, basiert initial nach Diagnosestellung und im Verlauf die Therapie auf einer Kombination aus All-trans-Retinsäure (ATRA) und Arsentrioxid (ATO). Diese Kombinationstherapie vermeidet Blutungskomplikationen und trägt zur Ausreifung der Leukämiezellen bei. Weiters gelten besondere Regeln hinsichtlich des Therapiemonitorings: Um eine minimale Resterkrankung rechtzeitig erkennen und somit einem Erkrankungsrezidiv vorbeugen zu können, werden in den ersten 12 (Standardrisikogruppe) bzw. 18 Monaten (Hochrisikogruppe) nach Therapiebeginn regelmäßige Knochenmarkuntersuchungen empfohlen. (32,71-75)

6.3.6.2 *Therapieoptimierungsstudien*

Die Therapie der Patientinnen und Patienten erfolgt gemäß verschiedener multizentrischer Therapieoptimierungsstudien, die von der BFM-Gruppe (B: Berlin, F: Frankfurt, M: Münster) entwickelt und, angelehnt an die Behandlungsstrategien der ALL, ab 1978 eine wirksame Therapie gegen die AML etablierte. Das Prinzip dieser Studien stützt sich unter anderem auf die Verabreichung von Polychemotherapien und eine optimierte Supportivtherapie. Über die folgenden Jahrzehnte wurde die Behandlung der AML durch weiterentwickelte Folgestudien laufend optimiert. (58,75-77)

6.3.6.2.1 *Das AML-BFM 78 Protokoll*

Zentrale Aspekte dieses Therapieschemas, das im Rahmen der ersten kooperativen AML-BFM Studie 1978 entwickelt und den Behandlungsstrategien der ALL nachempfunden wurde, stellten Modifikationen der Polychemotherapie im Sinne einer intensiveren Verwendung von Cytarabin und Anthrazyklinen dar. Die 8-wöchige Induktion/Konsolidierung bestand in der ersten Phase aus 6-Thioguanin, Prednison, Vincristin, Doxorubicin und Cytarabin. In der zweiten Phase kamen ausschließlich Doxorubicin, Cytarabin und Cyclophosphamid zum Einsatz. Eine prophylaktische ZNS-Bestrahlung im Rahmen der Konsolidierung, eine intrathekale Verabreichung von

Methotrexat sowie eine 2-jährige Erhaltungstherapie nach Remissionseintritt, der durch dieses Protokoll in 80% erreicht werden konnte, erweiterten den Therapieplan. Die Erhaltungstherapie bestand aus einer täglichen Gabe von 6-Thioguanin und Cytarabin. Doxorubicin erhielten die Patientinnen und Patienten alle 8 Wochen innerhalb des ersten Jahres nach Remission. Während die 5-Jahres-Überlebensrate vor 1970 weniger als 10% betrug, konnte durch diese Maßnahmen eine Steigerung auf rund 40% erzielt werden, weshalb diese Therapiestrategie als Grundlage für nachfolgende Studienprotokolle diente. (75-78)

6.3.6.2.2 *Das AML-BFM 83 Protokoll*

Zu Beginn der 1980er Jahre folgte die Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 83 dem AML-BFM 78 Schema. Die erstmalige Einführung des sogenannten ADE-Blockes (Cytarabin, Daunorubicin und Etoposid) stellt den wichtigsten Unterschied im Therapieablauf im Vergleich zum vorangegangenen AML-BFM 78 Protokoll dar. Dieser wurde als 8-tägige Induktionstherapie verabreicht. Anschließend folgte die 8-wöchige Konsolidierung gemäß AML-BFM 78 Protokoll. Man verzichtete in der zweiten Phase jedoch auf die Verwendung von Doxorubicin. Weiters wurde im Rahmen der intrathekalen Chemotherapie Cytarabin anstelle von Methotrexat eingesetzt. Eine Erhaltungstherapie nach dem AML-BFM 78 Protokoll stellte den Abschluss des Therapieprotokolls dar. Im Vergleich zum AML-BFM 78 Protokoll konnte die 5-Jahres-Überlebensrate dank der Intensivierung der Induktionstherapie auf fast 50% angehoben werden, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit einer AML FAB M1/2 und Auerstäbchen, AML FAB M3 und AML FAB M4eo. In den Folgestudien wurden diese AML-Subtypen als Standardrisikogruppen klassifiziert. Die Gesamtdauer der Therapie nach dem AML-BFM 83 Protokoll betrug rund 24 Monate. (75-78)

6.3.6.2.3 *Das AML-IGCI 84 Protokoll*

Während die BFM-Gruppe mit den AML-BFM 78 und AML-BFM 83 Protokollen erste signifikante Verbesserungen in der Therapie der pädiatrischen AML erzielte, wurden von einer österreichisch-ungarischen Studiengruppe eigene Therapieoptimierungsstudien (AML-IGCI 84 und AML-IGCI 90 Protokoll) durchgeführt, die sich jedoch größtenteils an die Vorgaben der AML-BFM Protokolle hielten. Remissions- (IGCI 84-Daten: 80,0%; BFM 83-Daten: 82,2%) sowie Langzeitüberlebensraten waren vergleichbar mit denen der AML-BFM

83 und AML-BFM 87 Protokolle. Während das AML-IGCI 84 Protokoll Parallelen zum AML-BFM 83 Schema zeigte, war das AML-IGCI 90 Protokoll an das AML-BFM 87 Schema angelehnt. Am Beginn des AML-IGCI 84 Protokolls stand eine Induktionstherapie 1, welche sich aus einer Kombination aus Etoposid und Aclarubicin zusammensetzte. Daunorubicin wurde aufgrund höherer Kardiotoxizität von Aclarubicin abgelöst. Konnte so eine komplette Remission (CR) erreicht werden, wurde eine Konsolidierungstherapie nach Vorgaben des AML-BFM 83 Schemas angeschlossen. Enthielt das Knochenmark am Tag 21 >5% Blasten, wurde nach der Induktionstherapie 1 eine Induktionstherapie 2 im Sinne eines ADE-Blockes gemäß des AML-BFM 83 Studienprotokolls angeschlossen. Danach wurden sämtliche Patientinnen und Patienten einer Konsolidierungstherapie unterzogen, die ebenfalls identisch mit der Konsolidierungsphase des AML-BFM 83 Protokolls war. Diese beinhaltete 6-Thioguanin, Prednison, Vincristin, Doxorubicin und Cytarabin. Zusätzlich erfolgte die Verabreichung von Cyclophosphamid und – je nach Alter – eine intrathekale Chemotherapie mit Cytarabin. Die ZNS-Rezidivprophylaxe beinhaltete im Rahmen der Konsolidierung zudem eine Schädelbestrahlung mit altersabhängiger Dosierung zwischen 12 und 18 Gy. Die Erhaltungstherapie folgte ebenfalls den Vorgaben des AML-BFM 83 Protokolls. Ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug die Therapiedauer ebenfalls rund 24 Monate. (79,80)

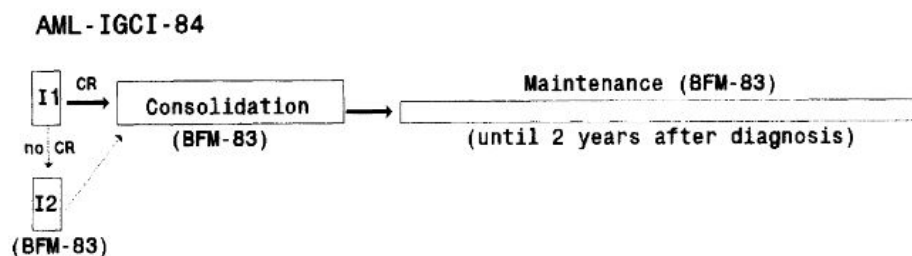


Abb. 11: Übersicht über das AML-IGCI 84 Protokoll. (79)

6.3.6.2.4 Das AML-BFM 87 Protokoll und Risikostratifizierung

Die Kombination aus intrathekaler Chemotherapie mit Methotrexat bzw. Cytarabin und prophylaktischer Schädelbestrahlung galt in den vorangegangenen Therapieschemata als etablierter Standard für die ZNS-Therapie. Da ein signifikanter Benefit durch eine Schädelbestrahlung zum damaligen Zeitpunkt jedoch noch nicht untersucht worden war, widmete sich die AML-BFM 87 Therapieoptimierungsstudie vorrangig der Fragestellung um die Bedeutung der prophylaktischen Radiatio. ZNS-negative Patientinnen und Patienten

wurden randomisiert einer prophylaktischen Strahlentherapie mit altersabhängiger Dosierung zwischen 12 und 18 Gy inklusive intrathekaler ZNS-Therapie mit Cytarabin und Etoposid oder einer alleinigen intrathekalen Chemotherapie ohne Strahlentherapie zugeführt. Die Schädelbestrahlung wurde zu Beginn der Erhaltungstherapie durchgeführt. Letztlich zeigten die Ergebnisse einen signifikanten Risikozuwachs für ZNS- sowie systemische Rezidive innerhalb der Gruppe der nicht bestrahlten Patientinnen und Patienten, weshalb von einer Überlegenheit der Radiatio gegenüber der intrathekalen Therapie ausgegangen wurde. Es erfolgte die Aufnahme der prophylaktischen Radiatio als fester Bestandteil in die nachfolgenden Therapieprotokolle. Da jedoch nicht alle Patientinnen und Patienten randomisiert worden waren, sollten diese Ergebnisse im Rahmen der BFM-Nachfolgestudien bestätigt werden. Da internationale Daten jedoch kein erhöhtes Risiko innerhalb der Gruppe der nicht bestrahlten Patientinnen und Patienten für ein ZNS-Rezidiv gezeigt hatten, wurde die Randomisierung der Schädelbestrahlung unterbrochen. (75,77,78,81)

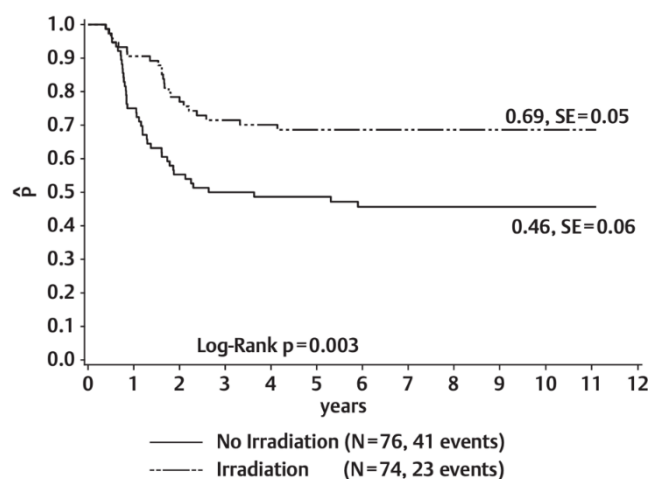


Abb. 12: Geschätzte Wahrscheinlichkeit des krankheitsfreien Überlebens nach fünf Jahren bei randomisierten Patientinnen und Patienten mit und ohne prophylaktischer Schädelbestrahlung innerhalb des AML-BFM 87 Protokolls, SE = standard error. (75)

Die Induktion glich vorangegangenen Studienprotokollen (ADE-Block). In der Konsolidierungsphase, welche aufgrund von Komplikationen in der zweiten Phase des vorangegangenen Protokolls von acht auf sechs Wochen reduziert wurde, wurden 6-Thioguanin, Prednison, Vincristin, Doxorubicin, Cytarabin und Cyclophosphamid verabreicht. Anschließend erfolgte erstmals eine Intensivierungstherapie mit einer Kombination aus Hochdosis-Cytarabin und Etoposid über zwei Zyklen (HAE-Block). Hinsichtlich der Erhaltungstherapie verzichtete man auf die Verabreichung von

Doxorubicin. Weiters wurde die Dauer dieser Behandlungsphase auf 12 Monate reduziert. Dadurch verkürzte sich die Gesamtdauer der Therapie auf rund 18 Monate. (75,77,78)

Das AML-BFM 87 Protokoll wurde auf Basis der bisherigen Studiendaten zusätzlich um eine Risikoklassifizierung nach Morphologie und Ansprechen am Tag 15 der Therapie erweitert, wodurch zwei verschiedene Risikogruppen definiert werden konnten (Standardrisiko- und Hochrisikogruppe). Die Integration zytogenetischer Merkmale in die Risikostratifizierung erfolgte im Rahmen der Folgestudie AML-BFM 93. Die Subtypen FAB M1/2 mit Vorliegen von Auerstäbchen, FAB M3 und FAB M4eo, sowie molekulargenetische Aberrationen wie z.B. t(8;21), t(15;17) oder inv(16), galten als Kriterien für die Zuordnung zur Standardrisikogruppe. Ein prozentualer Blastenanteil <5% am Tag 15 der Therapie sowie das Fehlen einer FLT3-Tyrosinkinasemutation galten als weitere Voraussetzungen. Alle anderen wurden als Hochrisikopatientinnen/-patienten klassifiziert. Für Patientinnen und Patienten der Hochrisikogruppe wurde die Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation in erster Remission empfohlen. Durch die erstmalige Berücksichtigung von Risikofaktoren und die damit einhergehende Zuordnung zu Risikogruppen konnte eine individuellere Therapie erreicht werden. (75,77,78,81)

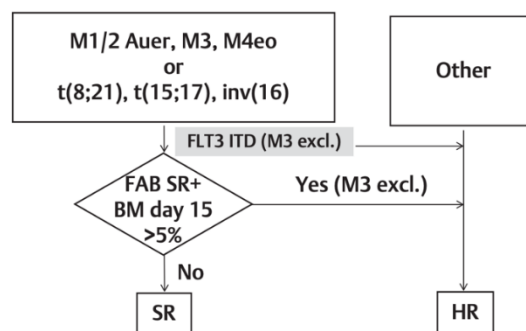


Abb. 13: Risikoklassifikation anhand der Morphologie, des Therapieansprechen an Tag 15 und zytogenetischer Merkmale. (75)

6.3.6.2.5 Das AML-IGCI 90 Protokoll

Das AML-IGCI 90 Therapieprotokoll bestand aus drei möglichen Induktionstherapieblöcken mit einer anschließenden Konsolidierungs- sowie Erhaltungstherapie. Auf eine ZNS-Bestrahlung wurde, im Gegensatz zum AML-IGCI 84 Protokoll, verzichtet. Der Induktionstherapieblock 1 wurde mit einer erhöhten Dosis von Doxorubicin durchgeführt. Anschließend erfolgte die Verabreichung eines zweiten Induktionstherapieblockes. Dieser setzte sich aus Cytarabin sowie Idarubicin zusammen. Der dritte Block umfasst die Gabe von Cytarabin und Mitoxantron. Im Rahmen der Erhaltungstherapie erhielten die

Patientinnen und Patienten niedrig dosiertes 6-Thioguanin sowie Cytarabin. Die Gesamtdauer der Therapie betrug rund 18 Monate. Im Vergleich zur AML-IGCI 84 Vorgängerstudie konnte kein signifikanter Benefit erzielt werden: Die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens konnte lediglich von 30% (AML-IGCI 84) auf 37% (AML-IGCI 90) angehoben werden. Die Remissionsrate hingegen stieg von 67% (AML-IGCI 84) auf 77% (AML-IGCI 90) an, während die Remissionsdauer nicht verbessert werden konnte. Eine vergleichsweise hohe Anzahl an verstorbenen Patientinnen und Patienten, die sich in Remission befanden, sowie der Verzicht auf eine kraniale Bestrahlungstherapie könnten für das Ausbleiben von Verbesserungen hinsichtlich der Prognose ausschlaggebend gewesen sein. (79)

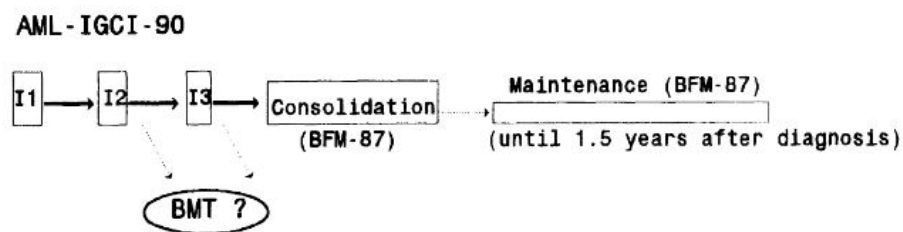


Abb. 14: Übersicht über das AML-IGCI 90 Protokoll. (79)

6.3.6.2.6 Das AML-BFM 93 Protokoll

Für die 8-tägige Induktionstherapie erfolgte eine Randomisierung der Erkrankten in zwei Gruppen. Eine Gruppe erhielt eine Induktionstherapie mit einem ADE-Block. Die andere Gruppe wurde mit dem AIE-Block [Cytarabin, Etoposid und Idarubicin (statt Daunorubicin)] behandelt. Da präklinische Studien bei Idarubicin neben einer geringeren Toxizität gegenüber Daunorubicin auf eine raschere zelluläre Aufnahme sowie einen antileukämischen Effekt im Liquor durch den Metaboliten Idarubicinol hingewiesen hatten, sollte durch die Verabreichung des AIE-Blockes die Wirksamkeit sowie Toxizität dieser beiden Medikamente verglichen werden. Mit der Einführung des AIE-Blockes konnte im Rahmen der AML-BFM 93 Studie eine signifikant verbesserte Blastenreduktion im Knochenmark am Tag 15 der Therapie im Vergleich zu dem in vorangegangenen Therapieprotokollen verabreichten ADE-Block erreicht werden. Anschließend erfolgte die Therapie gemäß der im AML-BFM 87 Schema etablierten Risikoklassifizierung (Standard- und Hochrisikogruppe). Im Rahmen des AML-BFM 93 Protokolls erfolgte die erstmalige Verabreichung von Hochdosis-Cytarabin mit Mitoxantron (HAM-Block). Die Standardrisikogruppe erhielt eine Konsolidierung ohne HAM-Block gemäß des AML-BFM 87 Protokolls. Hochrisikopatientinnen und -patienten erhielten nach erneuter

Randomisierung entweder den neu eingeführten HAM-Block mit anschließender Konsolidierung oder zuerst eine 6-wöchige Konsolidierungstherapie mit darauffolgendem HAM-Block. Dieser war aufgrund eines erhöhten Toxizitätsrisikos der Hochrisikogruppe vorbehalten. Eine Intensivierung mit einem HAE-Zyklus, den alle Patientinnen und Patienten unabhängig von der Risikoklassifizierung erhielten, sowie eine abschließende Erhaltungstherapie gemäß dem Vorgängerprotokoll schlossen das Therapieregime ab. Hinsichtlich der prophylaktischen Radiatio sollten Säuglinge (<1 Jahr) keine Strahlentherapie erhalten. Die Empfehlungen für eine SZT bei Hochrisikopatientinnen und -patienten in Remission waren dieselben wie im AML-BFM 87 Protokoll. Im AML-BFM 93 Protokoll konnte jedoch gezeigt werden, dass mit einer SZT mit einem HLA-identen verwandten Spender im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie kein signifikanter Benefit zu erzielen war. Das Ziel dieser Therapieoptimierungsstudie bestand in einer Verbesserung der Prognose für Hochrisikopatientinnen und -patienten. Mit der Einführung einer Induktion mit Idarubicin sowie der Integration des HAM-Intensivierungsblockes konnte das 5-Jahres-Überleben erheblich verbessert werden ($62\% \pm 3\%$). Das 10-Jahres-Überleben stieg durch den HAM-Block auf $41\% \pm 3\%$ an. Ein weiteres Ziel bestand in der Klärung der Fragestellung, ob sich der Zeitpunkt der Verabreichung des HAM-Blockes auf die Prognose auswirkte. (75-78)

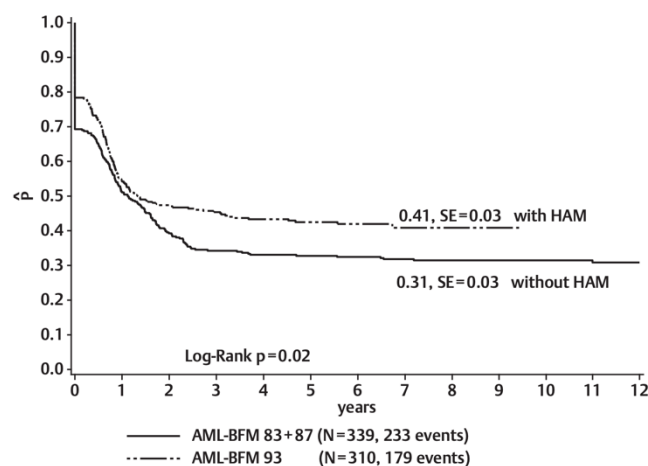


Abb. 15: Geschätzte 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Erkrankten in der Hochrisikogruppe bei Behandlung mit/ohne HAM-Block, SE = standard error. (75)

6.3.6.2.7 Das AML-BFM 98 Protokoll

Nachdem in der AML-BFM 93 Studie durch die Einführung der Induktionstherapie mit Cytarabin, Idarubicin und Etoposid sowie des Intensivierungsblockes mit Hochdosis-

Cytarabin und Mitoxantron eine verbesserte Prognose erzielt werden konnte, wurden auch im Rahmen der AML-BFM 98 Nachfolgestudie alle Patientinnen und Patienten mit einem AIE-Block (Induktionstherapie) sowie einem anschließenden HAM-Block (Intensivierungstherapie) behandelt. Patientinnen und Patienten der Standardrisikogruppe, mit Ausnahme des Vorliegens eines FAB M3 Subtyps, erhielten ebenfalls einen HAM-Block. Dieser war nicht mehr ausschließlich der Hochrisikogruppe vorbehalten. Ziel dieser Studie war es einerseits zu evaluieren, ob im Rahmen der Konsolidierungstherapie die Verabreichung zweier kürzerer Therapiezyklen mit Cytarabin, Idarubicin und einer intrathekalen Cytarabinapplikation (AI-Block) sowie eine anschließende Verabreichung von niedriger dosiertem Cytarabin in Kombination mit Mitoxantron und intrathekalem Cytarabin (haM-Block) einen prognostischen Vorteil bringen würde. Dazu wurden die Patientinnen und Patienten randomisiert entweder einer Therapie mit dem AI- sowie dem haM-Block oder einer Behandlung mit der ursprünglichen 6-wöchigen Konsolidierung vorangegangener Studienprotokolle, bestehend aus 6-Thioguanin, Prednison, Vincristin, Idarubicin, Cytarabin sowie Cyclophosphamid, zugeführt. Während die Rate des ereignisfreien Überlebens gleich blieb, war eine Toxizität deutlich geringer. (60,70,75,82,83)

Weiters sollte geprüft werden, ob eine Stimulation mit G-CSF zu einer reduzierten Inzidenz an schweren Infektionen führen würde. Dafür wurden Patientinnen und Patientin, die am Tag 15 nach erfolgter Induktions- sowie Intensivierungstherapie einen prozentualen Blastenanteil <5% im Knochenmark aufwiesen, randomisiert entweder einer zusätzlichen Therapie mit G-CSF zugeführt oder nicht. Erkrankte mit einem Blastenanteil >5% oder einem FAB M3 Subtyp wurden aufgrund potentieller unerwünschter Ereignisse ausgeschlossen. Da die Verabreichung von G-CSF lediglich zu einer verkürzten Dauer der Neutropeniephase, jedoch nicht zu einer generellen Reduktion von schweren Infektionen führte, konnte hinsichtlich der Verabreichung von G-CSF keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen werden. Da die Wirksamkeit der allogenen SZT für Hochrisikopatientinnen und -patienten zum damaligen Zeitpunkt umstritten war, widmete sich die AML-BFM 98 Studie der Fragestellung um einen potentiellen prognostischen Vorteil für diese Patientinnen und Patienten. Dazu wurde im Anschluss an die Konsolidierungsphase in der Hochrisikogruppe bei Vorliegen einer Remission sowie der Verfügbarkeit eines HLA-identen Spenders eine allogene SZT durchgeführt. Anschließend wurde sowohl in der Standardrisiko- als auch in der Hochrisikogruppe der HAE-Block (Intensivierungstherapie) mit anschließender intrathekaler Chemotherapie eingesetzt. Bei Fehlen einer initialen ZNS-

Beteiligung wurde zusätzlich eine prophylaktische Schädelbestrahlung mit 12 oder 18 Gy randomisiert geprüft. Die 12-monatige Erhaltungstherapie erfolgte für alle Erkrankten mit 6-Thioguanin, Cytarabin sowie intrathekalen Cytarabingaben. (75,82-84)

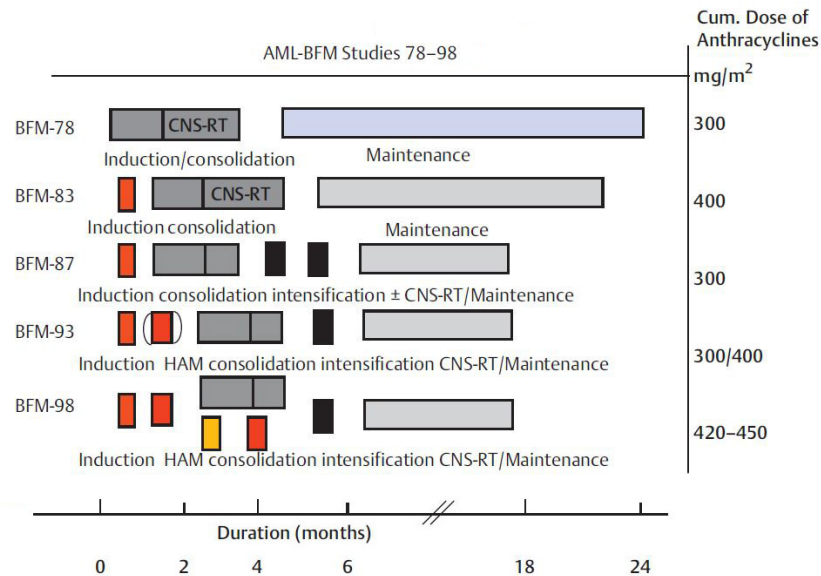


Abb. 16: Entwicklung der Therapie nach der AML-BFM Therapieoptimierungsstudien von 1978 bis 1998. Modifiziert nach (75).

6.3.6.2.8 Das AML-BFM 2004 Protokoll

Das Outcome bei Kindern und Jugendlichen mit HR-AML war zum Zeitpunkt der Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 98 hinsichtlich des kumulativen Gesamt- sowie ereignisfreien Überlebens nach wie vor ungünstig. Im Rahmen der Nachfolgestudie AML-BFM 2004, die zwischen März 2004 und April 2010 rekrutierte, sollte durch die Adaptierung im Sinne einer Intensivierung der Induktions- sowie Konsolidierungstherapie eine verbesserte Prognose für diese Risikogruppe erreicht werden. Dies sollte durch eine maximale Therapieintensität, jedoch ohne konsekutiv steigende Toxizität sichergestellt werden. Es galt insbesondere das Outcome für Patientinnen und Patienten mit den Subtypen FAB M4, FAB M5 sowie dem MLL-Fusionsgen zu verbessern, da diese die größte Subgruppe der Hochrisikopatientinnen und -patienten repräsentieren. Im Übrigen war das AML-BFM 2004 Protokoll mit dem Vorläuferprotokoll AML-BFM 98 ident. Im Rahmen der intensivierten Induktionstherapie des AML-BFM 2004 Protokolls wurde erstmals liposomales Daunorubicin (Induktion 1) eingeführt, das, bedingt durch das geringere kardiotoxische Risiko und verbesserte Ansprechbarkeit, statt Idarubin zum Einsatz kam. Zudem erfolgte eine Anthrazyklin-Dosissteigerung auf 80 mg/m²/Tag im Vergleich zur

Äquivalenzdosis der Standardinduktion (Idarubicin 12 mg/m²/Tag). (59,75,78,85,86) Dabei wurden die Patientinnen und Patienten randomisiert (R1) entweder dem neuen Therapieblock, bestehend aus Cytarabin, liposomalem Daunorubicin sowie Etoposid (ADxE-Block), oder der etablierten Kombination aus Cytarabin und Idarubicin sowie Etoposid (AIE-Block) zugeordnet. An die erste Induktionsphase schloss sich eine Stratifizierung in die bekannten Risikogruppen an. Analog dem Vorgehen vorangegangener Therapieprotokolle erfolgte diese in eine Standard- (SR) sowie eine Hochrisikogruppe (HR). Die Standardrisikogruppe wurde wie folgt definiert: FAB M1 und M2 mit Auerstäbchen, FAB M3, FAB M4Eo oder spezifische molekulargenetische Aberrationen [t(8;21)/AML1-ETO oder inv(16) oder t(16;16) und/oder CBFβ/MYH1]. Zudem sollte am Behandlungstag 15 der Blastenanteil im Knochenmark <5% betragen. Alle anderen Subtypen wurden der Hochrisikogruppe zugeordnet. Bei Vorliegen einer FLT3-Tyrosinkinasemutation wurden Patientinnen und Patienten der Standardrisikogruppe noch während der Induktion der Hochrisikogruppe zugeordnet. Das Ziel der ersten Randomisierung war eine Verbesserung des Outcome durch die erhöhte Dosis an Anthrazyklinen, die die Betroffenen im Rahmen der Intensivierung der Induktionstherapie erhielten. Der Zusammenhang zwischen der gesteigerten Anthrazyklindosis und einem Auftreten kardiotoxischer Akut- und Langzeiteffekten sollte ebenfalls überprüft werden. Im Rahmen einer zweiten Induktionsphase wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten, die der Hochrisikogruppe zugeordnet waren, mit Hochdosis-Cytarabin und Mitoxantron behandelt (HAM-Block). Die Standardrisikogruppe erhielt Cytarabin sowie Idarubicin (AI-Block). Dies stellt, im Vergleich zum vorangegangenen Protokoll, eine der wichtigsten Neuerungen im Rahmen des AML-BFM 2004 Therapieprotokolls dar. In der Vorgängerstudie erhielten sowohl die Patientinnen und Patienten der Standard- als auch der Hochrisikogruppe im Rahmen der zweiten Induktionsphase einen HAM-Block. Im AML-BFM 2004 Protokoll wurde die Hochrisikogruppe für die Konsolidierungsphase einer erneuten Randomisierung (R2) unterzogen: Es wurde entweder eine neue Kombination, bestehend aus Cytarabin, Idarubicin sowie 2-Chloro-2-Deoxyadenosin (AI/2-CDA-Block), oder Cytarabin und Idarubicin (AI-Block) verabreicht. Die Standardrisikogruppe erhielt Mitoxantron und niedrigdosiert Cytarabin (haM-Block) sowie im Rahmen der Intensivierung Hochdosis-Cytarabin und Etoposid (HAE-Block). Bei persistierendem Blastenanteil >5% nach abgeschlossener zweiter Induktionsphase wurde Hochrisikopatientinnen- und -patienten zusätzlich eine Stammzelltransplantation empfohlen. Lag der Anteil an Blasten im Knochenmark zu diesem Zeitpunkt bereits bei <5%, wurde die Therapie mit einem haM-

sowie einem anschließenden HAE-Block weitergeführt. Die 12-monatige Erhaltungstherapie erfolgte sowohl für die Standard- als auch die Hochrisikogruppe mit 6-Thioguanin, Cytarabin sowie sechs intrathekalen Cytarabingaben. Zusätzlich erfolgte eine erneute Randomisierung (R3) hinsichtlich einer prophylaktischen Schädelbestrahlung: Patientinnen und Patienten der ersten Gruppe wurden mit 12 Gy bestrahlt, die anderen mit 18 Gy. Diese Randomisierung wurde über zwei Studienperioden durchgeführt und schlussendlich im Mai 2009 beendet. (59,75,78,85)

Die Ergebnisse dieser Therapieoptimierungsstudie zeigten, dass das kumulative 5-Jahresüberleben in der Gesamtheit der Patientinnen und Patienten im Vergleich zur Vorläuferstudie AML-BFM 98 deutlich verbessert werden konnte: Die 5-Jahres-Überlebensrate stieg von $65 \pm 2\%$ auf $73 \pm 2\%$ an. Diese Verbesserungen begründeten sich insbesondere auf das intensiverte Therapieregime im Rahmen der Induktionsphase (liposomales Daunorubicin anstatt Idarubicin), vor allem im Hinblick auf Patientinnen und Patienten mit initial unzureichendem oder fehlendem Therapieansprechen. Ein weiterer Grund für das verbesserte Outcome stellten verbesserte supportivtherapeutische Maßnahmen dar. Hinsichtlich der Fragestellung zu potentiellen Spätfolgen im Rahmen der Anthrazyklintherapie sollte eine Evaluierung in den darauffolgenden Jahren erfolgen, da sich eine kardiotoxische Wirkung mitunter erst nach Jahren manifestieren kann. Da im Rahmen der AML-BFM 2004 Therapieoptimierungsstudie keine erhöhte kardiotoxische Belastung durch die Verabreichung von $80 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ liposomalem Daunorubicin aufgezeigt werden konnte, wurde dieses Vorgehen für nachfolgende Therapieprotokolle beibehalten. Für die Konsolidierungstherapie wurde die Hochrisikogruppe randomisiert (R2). Die Etablierung von 2-Chloro-2-Desoxyadenosin in Kombination mit Cytarabin und Idarubicin konnte, im Vergleich zur alleinigen Verabreichung eines AI-Blocks, keine signifikante Verbesserung der Prognose erzielen. (59,75,87)

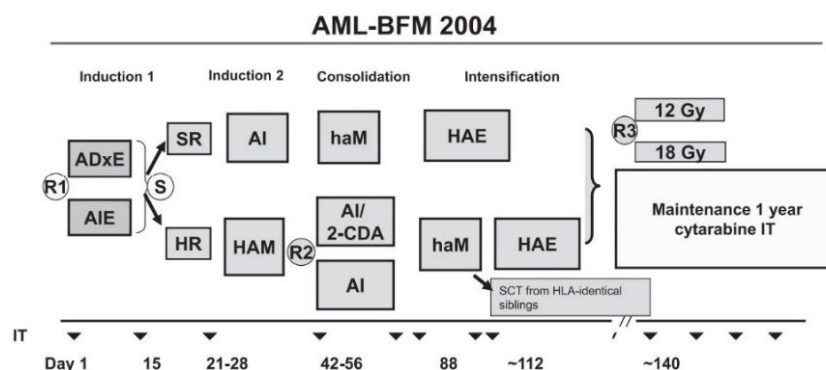


Abb. 17: Therapieschema gemäß AML-BFM 2004. (59)

6.3.6.2.9 Das AML-BFM 2012 Protokoll

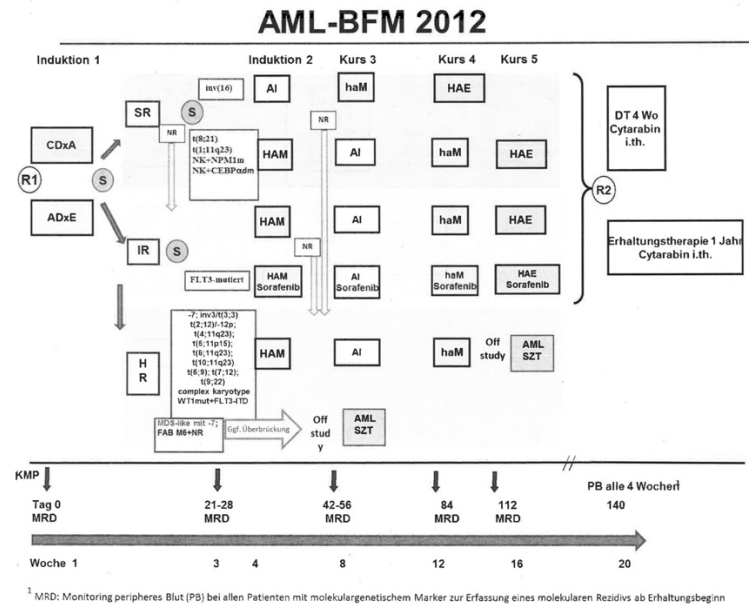


Abb. 18: Überblick über die Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 2012. (88)

Da die Resultate der vorangegangenen Studie AML-BFM 2004 (5-Jahres-Überlebensrate >70%) mit den Ergebnissen anderer Studiengruppen hinsichtlich eines möglichen Benefits durch eine zusätzliche Therapieintensivierung übereinstimmten, sollte mit der Nachfolgestudie AML-BFM 2012 eine weitere Verbesserung der Prognose erzielt werden. Die Studie startete am 31.12.2014 und schloss in einem Zeitraum von fünf Jahren insgesamt über 500 Patientinnen und Patienten europaweit ein. Eine Verbesserung des Outcome sollte erstmals durch die Etablierung von Clofarabin in Kombination mit Cytarabin und liposomalem Daunorubicin (Induktionstherapie) erfolgen. Zudem wurde ein zweites primäres Studienziel definiert: Unter Wahrung des zum damaligen Zeitpunkt herrschenden prognostischen Standards sollte eine Verringerung der Therapietoxizität sowie eine Verbesserung der Lebensqualität durch eine Verkürzung der Erhaltungstherapie erzielt werden. Zur weiteren Optimierung der Überlebensraten erfolgte anhand zyto- bzw. molekulargenetischer Verfahren eine umfassende genetische Charakterisierung der AML. Individualisiertere Therapieoptionen wurden so ermöglicht. Im Rahmen der Therapiestratifizierung konnten folglich anhand zyto- bzw. molekulargenetischer Gegebenheiten drei Risikogruppen definiert werden: Die Standardrisikogruppe, eine intermediäre Risikogruppe sowie eine Hochrisikogruppe. Zur Untersuchung, ob sich die Effizienz der Induktionstherapie durch die Verabreichung von Clofarabin verbessern lässt, wurden alle im Protokoll eingeschlossenen Patientinnen und Patienten initial randomisiert.

Die Betroffenen wurden im Rahmen der ersten Induktionsphase entweder mit einem konventionellen ADxE-Block (Etoposid, Cytarabin und liposomales Daunorubicin) oder einem CDxA-Block (Clofarabin, Cytarabin und liposomales Daunorubicin) behandelt. Betroffene mit dem Subtyp der APL wurden von der Randomisierung ausgeschlossen und erhielten ein ADxE-Element.

Die Standardrisikogruppe beinhaltete folgende Subtypen: inv(16) bzw. AML vom Subtyp FAB M4eo oder Translokationen wie t(16;16), t(8;21) oder t(1;11), ein normaler Karyotyp und eine NPM1-Mutation/CEBPA-Mutation. Anschließend erfolgte eine Folgestratifizierung mit der Unterscheidung in die zwei Subgruppen SR-AML inv(16)/t(16;16) und SR-AML t(8;21), t(1;11), NPM1-/CEBPA-Mutation. Bei schlechtem Therapieansprechen (Blastennachweis vor der zweiten Induktionsphase am Tag 21-28) oder Vorliegen einer FLT3-ITD-Tyrosinkinase Mutation erfolgte eine Umstratifizierung in die intermediäre Risikogruppe. In der Standardrisikogruppe wurde bei Vorliegen einer inv(16) bzw. einer AML vom Subtyp FAB M4eo (Subgruppe 1) in der ersten Induktionsphase gemäß der zuvor beschriebenen Randomisierung entweder ein ADxE-Block oder ein CDxA-Block verabreicht. Der zweite Therapieblock (Induktion 2) bestand aus einer kombinierten Gabe von Idarubicin sowie Cytarabin (AI-Block). Anschließend erhielten die Betroffenen einen hAM-Block (dritter Block) und einen HAE-Block (vierter Block). Patientinnen und Patienten, bei denen eine t(8;21), t(1;11), NPM1-/CEBPA-Mutation oder ein normaler Karyotyp und somit eine Folgestratifizierung in die Subgruppe 2 vorlag, erhielten dieselbe erste Induktionsphase (ADxE oder CDxA), jedoch im weiteren Verlauf einen HAM-Block (Induktion 2), gefolgt von einem AI-, hAM- sowie einem HAE-Block. Die Erhaltungstherapie wurde sowohl in der Standard- als auch der Intermediärrisikogruppe randomisiert. Es bestand eine Veränderung hinsichtlich der Dauer der Erhaltungstherapie, wobei eine Gruppe einer längeren und die andere einer kürzer andauernden Erhaltungstherapie unterzogen wurde.

Alle Patientinnen und Patienten, die die Kriterien für die Standard- bzw. Hochrisikogruppe nicht erfüllten, wurden der Intermediärrisikogruppe zugeordnet. Analog zur Standardrisikogruppe konnte auch hier bei sehr schlechtem Therapieansprechen eine Umstratifizierung erfolgen, in diesem Fall in die Hochrisikogruppe. Das Therapieschema für die intermediäre Risikogruppe sah für die erste Induktionsphase je nach Randomisierung einen ADxE- oder CDxA-Block vor, für die Induktion 2 einen HAM-Block, gefolgt von einem AI-, hAM- und HAE-Block. Auch hier erfolgte die Zuteilung zu den zwei verschiedenen Formen der Erhaltungstherapie randomisiert.

Um der Hochrisikogruppe zugeordnet werden zu können, musste mindestens eine der nachfolgenden zyto- bzw. molekulargenetischen Aberrationen vorliegen.

Tab. 6: Zyto- bzw. molekulargenetische Kriterien für die Zuordnung zur Hochrisikogruppe. Modifiziert nach (89).

Translokationen
inv(3)/t(3;3)(q21q26.2)
t(6;9)(p23;q34)
t(7;12)(q36;p13)
t(4;11)(q21;q23)
t(5;11)(q35.3;p15)
t(6;11)(q27;q23)
t(10;11)(p12;q23)
t(9;22)(q34;q11)
Monosomie 7 (bei Fehlen von anderen günstigen genetischen Aberrationen)
12p-Aberration
Komplexer Karyotyp mit >3 Aberrationen, wobei mindestens eine strukturelle Aberration, jedoch keine rekurrente Translokation vorliegen darf

Das Therapieschema umfasste für die Induktion 1 einen ADxE- oder CDxA-Block, für die zweite Induktionsphase war ein HAM-Block vorgesehen, der dritte und vierte Chemotherapieblock umfassten je einen AI- und einen hAM-Block. Dieses Therapieregime sowie eine anschließende allogene Stammzelltransplantation waren Betroffenen der Hochrisikogruppe vorbehalten. Die SZT sollte durchgeführt werden, sobald sich die Betroffenen in erster Remission befanden.

Abweichende Therapieschemata galten bei Vorliegen folgender molekulargenetischer Besonderheiten: AML vom Subtyp FAB M6, AML mit isolierter Monosomie 7, AML vom Subtyp FAB M7 in Kombination mit einer GATA1-Mutation. Sobald nachgewiesen werden konnte, dass eine GATA1-Mutation vorlag, sollte zur Verringerung der Toxizität gemäß ML-DS Register therapiert werden. Dasselbe galt für Patientinnen und Patienten mit Trisomie 21. Die Rekrutierung in die AML-BFM 2012 Therapieoptimierungsstudie wurde im Februar 2019 beendet. (87-89)

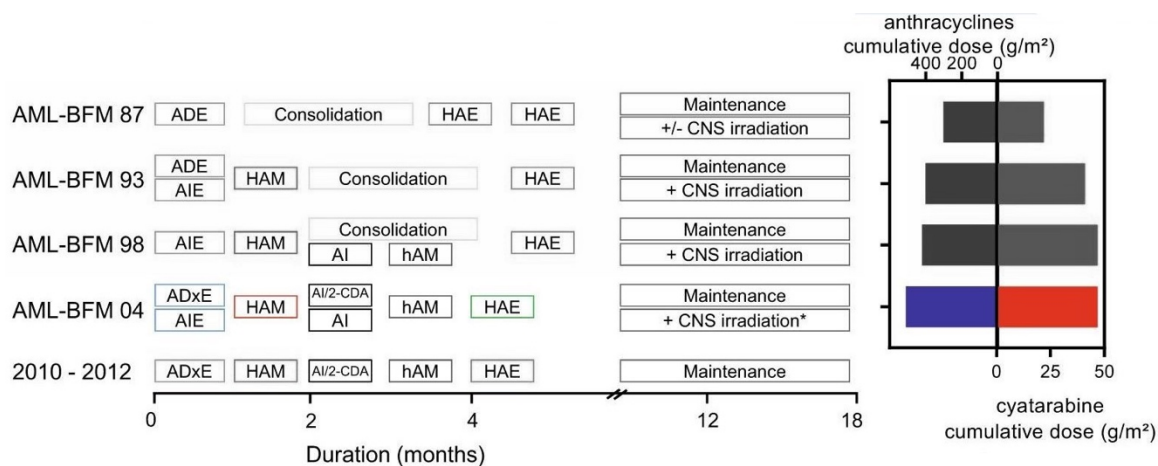


Abb. 19: Entwicklung der Therapie nach der AML-BFM Therapieoptimierungsstudien von 1987 bis 2012. Modifiziert nach (78).

6.3.6.3 Prophylaktische Schädelbestrahlung

Die AML-BFM Studiengruppe war die erste, die den potentiellen Nutzen einer prophylaktischen Schädelbestrahlung untersuchte. Sie wurde bereits im Rahmen des AML-BFM 78 Protokolls in Kombination mit einer intrathekalen Chemotherapie mit Methotrexat etabliert. Doch erst mit der Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 87 wurde die Wirkung einer prophylaktischen Schädelbestrahlung prospektiv untersucht. Hierbei wurden Patientinnen und Patienten mit einer initialen Leukozytenanzahl von $>70.000/\mu\text{l}$ randomisiert einer intrathekalen Chemotherapie mit Cytarabin und Etoposid oder einer kranialen Radiatio zugeführt: <1 -Jährige wurden mit 12 Gy, 1- bis 2-Jährige mit 15 Gy und >2 -Jährige mit 18 Gy bestrahlt. Die Studie konnte zeigen, dass Patientinnen und Patienten, die keiner prophylaktischen Strahlentherapie zugeführt wurden, ein erhöhtes Risiko aufwiesen, sowohl ZNS- als auch Knochenmarkrezidive zu erleiden. (75,77)

Im Jahr 2005 konnte das Medical Research Council in Großbritannien im Rahmen eigens durchgeführter Studien zeigen, dass der Verzicht auf eine kraniale Radiotherapie zur ZNS-Rezidivprophylaxe keine Nachteile im Hinblick auf das Auftreten von Rezidiven mit sich bringt. Im Rahmen des MRC-Protokolls setzte man ausschließlich auf die Verabreichung einer intrathekalen Chemotherapie, wobei Cytarabin, Prednison und Methotrexat (Triple-Therapie) zum Einsatz kam. (90)

Im Rahmen der AML-BFM 98 sowie AML-BFM 2004 Studienprotokolle sollte die Wirksamkeit einer reduzierten Strahlendosis (12 Gy), und einer damit einhergehenden Reduktion potentieller Spätfolgen, im Vergleich zur ursprünglichen Dosis von 18 Gy untersucht werden. (75,77) Im Rahmen der Auswertung dieser beiden Studien konnte kein

Nachteil bei Bestrahlung mit 12 Gy gegenüber der Bestrahlung mit 18 Gy im Hinblick auf das Outcome als auch die Inzidenzrate an Rezidiven gezeigt werden. (78,91) Aufgrund der vorzeitigen Unterbrechung der Randomisierung (Mai 2009) im Laufe der Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 2004 konnte nicht eindeutig geschlussfolgert werden, dass eine kraniale Radiotherapie das Gesamtüberleben verbessern könnte. In den darauffolgenden Untersuchungen wurde allerdings beobachtet, dass Betroffene, die einer prophylaktischen Schädelbestrahlung zugeführt wurden, ein niedrigeres Risiko für Rezidive aufwiesen als Patientinnen und Patienten, die keine Bestrahlung erhielten. Da es sich jedoch nur um eine geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten handelte, die in die Randomisierung eingeschlossen wurden, und die definitive Bestrahlungsdosis nicht evaluiert worden war, sollten Nachfolgestudien weitere Erkenntnisse liefern. (75,77)

Da mit einer kranialen Radiotherapie zahlreiche akute sowie Spätfolgen vergesellschaftet sein können, wurde die prophylaktische Schädelbestrahlung weitgehend durch die intrathekale sowie systemische Chemotherapie ersetzt. Die Schädelbestrahlung ist insbesondere Erkrankten mit initialer ZNS-Positivität sowie Patientinnen und Patienten der Hochrisikogruppe, die ein hohes Risiko für ein ZNS-Rezidiv aufweisen, vorbehalten. Zu potentiellen Spätfolgen einer Radiotherapie zählen u.a. Sekundärmalignome, endokrine Störungen, neurokognitive Defizite sowie Störungen des Wachstums. (81,92)

6.3.7 *Verlauf und Prognose*

Bei Ausbleiben einer rechtzeitigen sowie adäquaten Therapie droht innerhalb weniger Wochen oder Monate ein letaler Ausgang. Die Heilungsaussichten bei Patientinnen und Patienten mit AML-Ersterkrankung haben sich dank der in den vergangenen drei Jahrzehnten erzielten Fortschritte in der Therapie deutlich verbessert. Die 5-Jahres-Überlebensrate stieg von $49 \pm 3\%$ (1987-1992) auf $76 \pm 4\%$ (2010-2012) an. Bei ungünstigen Prognosefaktoren und schlechtem Therapieansprechen können sie jedoch deutlich unter 70% liegen.

Etwa 30% der an AML erkrankten Kinder und Jugendlichen erleiden nach erfolgreichem Therapieabschluss einen Krankheitsrückfall (Rezidiv), der mit ungünstigeren Heilungsaussichten von derzeit etwa 40% (5-Jahres-Überlebensrate) einhergeht. Hierbei spielen sowohl der Zeitpunkt als auch das Therapieansprechen des Rezidivs eine entscheidende Rolle: Patientinnen und Patienten mit einem Frührezidiv, das innerhalb

eines Jahres nach Abschluss der Behandlung auftritt, haben eine deutlich ungünstigere Prognose als Erkrankte mit einem Spätrezidiv.

In etwa 10% liegt eine primär refraktäre Erkrankung vor, wobei keine Erst-Remission erreicht werden kann. In diesen Fällen sind die Heilungsaussichten besonders ungünstig. Eine offene Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung dieser Patientinnen und Patienten steht im deutschen Sprachraum derzeit nicht zur Verfügung. (15,78,93-95)

6.3.7.1 *Spätfolgen der akuten Leukämien im Kindes- und Jugendalter*

Man unterscheidet akute Nebenwirkungen von Spätfolgen. Akute Nebenwirkungen, wie beispielsweise Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall sowie erhöhte Infektanfälligkeit sind durch die intensive Therapie bedingt und bilden sich nach Therapieabschluss zurück. Komplikationen, die erst nach Jahren in Erscheinung treten, werden als Spätfolgen bezeichnet. Das Risiko für das Auftreten therapiebedingter Spätfolgen hängt insbesondere von der Intensität der Therapie ab. (96) Nachdem sich die Überlebensraten von Kindern und Jugendlichen, die aufgrund einer akuten Leukämie behandelt werden, über die vergangenen Jahrzehnte dank stetiger Therapieoptimierungen signifikant verbesserten, rücken potentielle therapieassoziierte Spätfolgen und deren Vorbeugung in den Vordergrund. Obwohl die Bedeutung hinsichtlich der Reduktion von Folgeerscheinungen in aktuellen Therapieschemata eine immer wichtigere Position einnimmt, stellt auch ein gründliches Nachsorgeprotokoll einen festen Bestandteil in der posttherapeutischen Betreuung von Patientinnen und Patienten dar. Sowohl Chemo- als auch Strahlentherapie können mit charakteristischen Spätfolgen assoziiert sein. Bei Durchführung einer SZT sind Betroffene verstärkt mit Spätfolgen belastet. Zu den häufigsten Spätfolgen einer antileukämischen Therapie zählen unter anderem Kardiotoxizität, Adipositas, neuroendokrine Störungen, Veränderungen des Reproduktionssystems bzw. Infertilität sowie neurokognitive bzw. -psychologische Folgeerscheinungen. Zu den seltenen Spätfolgen zählen gastrointestinale sowie renale Störungen. Von großer Bedeutung ist insbesondere das Auftreten einer sekundären Neoplasie. Vom Großteil dieser Spätfolgen, insbesondere jenen, die nach Schädelbestrahlung auftreten (neurokognitive Defizite, Wachstumshormonmangel sowie sekundäre ZNS-Tumoren), sind überwiegend jüngere Patientinnen und Patienten betroffen. Da die Zahl der Betroffenen mit AML weitaus geringer ist als jener mit ALL, stellt die Erfassung von Spätfolgen eine besondere Herausforderung dar. Dies beruht auf fehlender Homogenität hinsichtlich der Therapie sowie auf uneinheitlichem und unterschiedlich langem Follow-Up. (88,92,96)

6.3.7.1.1 *Sekundärmalignome*

Sekundäre Neoplasien stellen die gravierendsten Spätfolgen einer antileukämischen Therapie dar. Während die kumulative 15-Jahres-Inzidenz bei Patientinnen und Patienten mit ALL ca. 2%-3% beträgt, sind Daten zu Sekundärmalignomen nach Behandlung einer AML selten: Hier beträgt die Kumulativinzidenz rund 1% (AML-BFM-Studien). Der Entwicklungszeitraum von sekundären Neoplasien umfasst ein Jahr nach Diagnosestellung bis zu über 20 Jahre nach abgeschlossener Therapie. Bei Patientinnen und Patienten, die zwischen 1993 und 2010 im Rahmen von AML-BFM Studienprotokollen behandelt wurden, betrug die kumulative 10-Jahres-Inzidenz 1,5%. Für Patientinnen und Patienten, die zusätzlich einer SZT unterzogen wurden, ist das Risiko ein Zweitmalignom zu entwickeln zusätzlich erhöht. (88,97) Bei Patientinnen und Patienten mit ALL konnte gezeigt werden, dass insbesondere die prophylaktische Schädelbestrahlung mit dem Auftreten sekundärer Neoplasien vergesellschaftet ist. Das Risiko ZNS-Tumoren zu entwickeln, vor allem hochmaligne Gliome, ist hier besonders hoch. Hinsichtlich der Chemotherapie besteht insbesondere bei den Wirkstoffgruppen der Alkylantien, Anthrazykline und bei Etoposid ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Sekundärmalignoms. Das Entitätenspektrum reicht vom neuerlichen Auftreten einer AML über das myelodysplastische Syndrom (MSD) bis hin zu Tumoren der Schilddrüse, Brust, des ZNS sowie Melanomen. Die Einhaltung einer adäquaten Nachsorge mit strikter Einhaltung regelmäßiger Kontrolluntersuchungen über viele Jahre nach Therapieabschluss stellt einen signifikanten Faktor hinsichtlich der Vorbeugung etwaiger sekundärer Neoplasien dar. (97)

6.3.7.1.2 *Kardiotoxizität*

Hierbei spielt die Medikamentengruppe der Anthrazykline die entscheidende Rolle. Es muss zwischen der akuten sowie der chronischen Form der Kardiotoxizität unterschieden werden. Während im Rahmen des akuten Nebenwirkungsprofils vorwiegend Arrhythmien auftreten, definiert sich die chronische Form insbesondere durch die Herzinsuffizienz mit einer verminderten LVEF, die sich sogar noch nach Jahrzehnten (bis zu 30 Jahre nach abgeschlossener Therapie) entwickeln kann. (98) Neben dem Auftreten von Arrhythmien, Perikarditis, Myokarditis sowie Myokardinfarkten stellt die Herzinsuffizienz im Rahmen der chronischen Kardiotoxizität die häufigste klinische Manifestation dar. Hinsichtlich der Dosierung, die den größten Risikofaktor für die Entwicklung von Spätkomplikationen darstellt, konnte gezeigt werden, dass sich eine Dosisreduktion im Hinblick auf eine

potentielle Kardiotoxizität positiv auswirken kann. Jedoch können auch bereits geringe Kumulativdosen mit einer gestörten linksventrikulären Funktion vergesellschaftet sein. Neben der Kumulativdosis sowie kardialen Vorerkrankungen stellt auch das Alter einen wesentlichen Risikofaktor dar: Das größte Risiko für eine kardial bedingte Mortalität für Patientinnen und Patienten besteht vor dem vollendeten 7. Lebensjahr. (92) Eine Studie der BFM-Studiengruppe (99) untersuchte die potentielle kardiotoxische Wirkung bei 1207 Patientinnen und Patienten (<18 Jahre), die zwischen 1993 und 2003 im Rahmen der Therapieoptimierungsstudien AML-BFM 93 sowie AML-BFM 98 mit einer Kumulativdosis von 300 mg/m² behandelt wurden: Während bei 4,3% der Betroffenen eine Kardiomyopathie als Frühkomplikation (<1 Jahr nach abgeschlossener Anthrazyklin-Therapie) diagnostiziert wurde, trat sie mit einer kumulativen Inzidenz von 5% ± 1% als Spätfolge auf (11 Jahre nach abgeschlossener Therapie).

6.3.7.1.3 *Endokrine Dysregulation*

Bei neuroendokrinen Störungen spielt besonders die ZNS-Radiotherapie eine entscheidende Rolle. Hierbei kommt es zu einer Störung der hypothalamischen-hypophysären Regulationsachse im Sinne einer Dysfunktion des Hypothalamus und des vorderen Anteils der Hypophyse (Adenohypophyse), woraus in weiterer Folge ein Mangel an Wachstumshormonen (HGH-Mangel) mit vermindertem Körperwachstum oder eine Schilddrüsendysfunktion resultieren kann. Das Risiko wird bei Durchführung einer spinalen Bestrahlung zusätzlich erhöht. Ausschlaggebend ist hier insbesondere die kumulative Strahlendosis. Da die Wachstumshormonproduktion am empfindlichsten auf strahlentoxische Einflüsse reagiert, stellt der HGH-Mangel die häufigste neuroendokrine Spätfolge dar: Ein Wachstumshormondefizit kann bei 40% der Patientinnen und Patienten auftreten, die einer niedrig dosierten Bestrahlung (10 Gy) im Rahmen einer Ganzkörperbestrahlung (TBI) oder einer prophylaktischen Schädelbestrahlung (18 oder 24 Gy) unterzogen wurden. Die Schäden, die durch eine Bestrahlung verursacht werden, induzieren eine konstante hypothalamische Überstimulation, um eine physiologische GHRH- und in weiterer Folge STH-Sekretion einerseits durch den Hypothalamus sowie die Hypophyse gewährleisten zu können. Da mit Eintritt in die Pubertät ein hoher Bedarf an Wachstumshormonen bei gleichzeitiger hypophysärer Überstimulation vorliegt, kann eine weitere Verstärkung der STH-Produktion durch die Hypophyse nicht erfolgen. Daraus resultiert ein Hormonmangel mit konsekutiver Störung des Wachstums. (88,92) Andere Studien belegen, dass auch die alleinige Verabreichung einer Chemotherapie einen HGH-

Mangel verursachen kann: Hochdosis-Prednison oder Dexamethason scheinen sich ebenfalls negativ auf das Körperwachstum auszuwirken. Ein Alter unter 4 Jahren bei Diagnosestellung sowie die kraniale Radiotherapie gelten als Hochrisikofaktoren im Hinblick auf ein Defizit in der physiologischen Wachstumsentwicklung. So kann es bei unbehandeltem HGH-Mangel im Erwachsenenalter zu anderen metabolischen Dysfunktionen kommen: Eine Dyslipidämie, ein metabolisches Syndrom, eine verminderte Knochenmineralisierung oder eine kardiovaskuläre Dysfunktion stellen mögliche Folgen dar. Weiters kann es, bedingt durch die direkte Strahlenexposition der Schilddrüse im Rahmen einer kranialen, kraniospinalen oder Ganzkörperbestrahlung, zu einer Dysregulation im Sinne einer primären Hypothyreose kommen. Dies kann schon bei niedrigen Dosen auftreten (≤ 10 Gy). In 3%-5% konnte als Ursache einer Schilddrüsenunterfunktion eine strahlenbedingte Dysfunktion der hypothalamischen-hypophysären Achse identifiziert werden. Während die HPA- bzw. Stressachse weitgehend unempfindlich gegenüber strahlentoxischen Einflüssen reagiert, konnte bei ALL-Überlebenden gezeigt werden, dass es durch andauernde Substitution im Rahmen einer Hochdosis-Glukokortikoidtherapie zu einer anhaltenden Nebennierenrindensuppression kommen kann. Da im Rahmen der neuroendokrinen Dysregulation auch die GnRH-Produktion beeinträchtigt sein kann, kann es aufgrund verminderter LH- sowie FSH-Sekretion in weiterer Folge zu einem Mangel an Sexualhormonen kommen. Dies kann zu einem verspäteten Einsetzen der Pubertät und einem primären hypogonadotropen Hypogonadismus führen. Weiters kann es durch die kraniale Radiotherapie über diverse Mechanismen zur Entwicklung einer Adipositas kommen. (92) Diese Langzeitfolgen werden gesondert in den nachfolgenden Kapiteln behandelt. Zusammenfassend ist das Risiko einer endokrinen Dysregulation bei AML-Überlebenden, die ausschließlich eine Chemotherapie und keine Strahlentherapie erhalten, relativ niedrig. Dieses Risiko erhöht sich jedoch signifikant bei Durchführung einer SZT. (88)

6.3.7.1.4 *Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit bzw. Infertilität*

Eine Chemotherapie hat prinzipiell eine schädigende Wirkung sowohl auf die männlichen als auch auf die weiblichen Keimzellen. Während Eizellen jedoch grundsätzlich resistenter gegenüber äußeren Einflüssen sind, reagieren Spermien weitaus empfindlicher. Mit Beginn der Pubertät werden diese fortwährend neu produziert und bei Einwirken toxischer Einflüsse im Rahmen einer Chemotherapie in ihren Zellteilungsprozessen behindert. Eine Bestrahlung des Schädels im Rahmen der ZNS-Rezidivprophylaxe kann durch Störung der

physiologischen Hormonproduktion in Hypothalamus sowie Hypophyse mitunter einen Grund für eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit darstellen. Dies kann zu einer Funktionseinschränkung der Keimdrüsen mit einer konsekutiven Störung der Keimzellbildung führen. (97) Erfolgt die Radiotherapie vor oder zu Beginn der Pubertät, kann die Geschlechtsentwicklung verzögert eintreten oder sogar ganz ausbleiben. Bei Männern kommt es prinzipiell zur Ausbildung eines primären bzw. sekundären Hypogonadismus, der in weiterer Folge zum Vollbild einer Infertilität führen kann. Sowohl die Bestimmung der Hormonparameter LH, FSH, Testosteron sowie Inhibin B als auch die Untersuchung der Spermienkonzentration sowie deren Motilität zählen zu den entscheidenden Markern im Rahmen der Abklärung einer potentiellen Fruchtbarkeitseinschränkung. Im Rahmen der CCSS konnte bei 14,4% (ALL) bzw. 5,6% (AML) der weiblichen Überlebenden einer antileukämischen Therapie schon während oder kurz nach Abschluss der Therapie eine akute Ovarialinsuffizienz bzw. ein Ausbleiben der Menarche festgestellt werden. Auch im Hinblick auf die Radiotherapie bestünde bei weiblichen Überlebenden ein erhöhtes Risiko für ein verspätetes Einsetzen der Menstruationsblutung. (92) Das Risiko zur Entwicklung einer Ovarialinsuffizienz ist insbesondere durch hohe Dosen von alkylierenden Substanzen signifikant erhöht. Bei Patientinnen, die nach Eintreten der Pubertät einer Schädelbestrahlung unterzogen wurden, konnte eine sekundäre Amenorrhoe beobachtet werden. (97) Ein erhöhtes Risiko für ein Climacterium praecox, also das frühzeitige Auftreten der Menopause vor dem 40. Lebensjahr, konnte in einem Follow-Up im Rahmen der CCSS nicht sicher nachgewiesen werden. Für Patientinnen, die einer Bestrahlung des Hypothalamus inklusive Hypophyse, der Ovarien bzw. des Uterus sowie einer Chemotherapie mit hohen Dosen an Alkylantien unterzogen wurden, bestand eine geringere Wahrscheinlichkeit für den Eintritt einer Schwangerschaft. Weiters konnte ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Frühgeburt bzw. eines Aborts nachgewiesen werden. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass geschlechtsunabhängig drei Risikofaktoren für eine Begünstigung einer Infertilität existieren: eine prophylaktische Schädelbestrahlung, eine Radiotherapie der Geschlechtsorgane sowie eine Hochdosis-Chemotherapie mit Alkylantien. (92) Eine Studie von Molgaard-Hansen et al. (100) konnte bei Patientinnen und Patienten nach AML-Therapie, die keinen der oben genannten Risikofaktoren aufwiesen und ausschließlich eine Chemotherapie erhielten, keine signifikante Beeinträchtigung der physiologischen Pubertätsentwicklung sowie Fruchtbarkeit zeigen. Bei weiblichen Überlebenden wurden lediglich verminderte AMH-Werte gefunden. 137 Kinder erfüllten die Einschlusskriterien

für diese Studie. Diese wurden nach den Therapieprotokollen AML 84, AML 88 sowie AML 93 der Nordic Pediatric Hematology and Oncology Studiengruppe behandelt.

6.3.7.1.5 *Adipositas*

Eine weitere therapeutische Spätfolge, die durch eine Dysregulation endokriner Stoffwechselmechanismen verursacht wird, stellt die Entwicklung einer Adipositas dar. Laut einer Studie von Gurney et al. (101) entwickelten 11%-48% der Kinder und Jugendlichen Übergewicht, 6%-48% waren adipös. Diese ist vor allem bedingt durch die oftmals langjährige Therapiedauer, die mit einer maßgeblichen Einschränkung der physischen Aktivität einhergeht. Während in einigen Studien ein erhöhtes Risiko zur Fettleibigkeit bei Patientinnen und Patienten, die keiner Radiotherapie unterzogen wurden, gezeigt werden konnte, spricht der Großteil der Studien für ein signifikant erhöhtes Risiko für bestrahlte Individuen. Ein Mangel an Wachstumshormonen (HGH) sowie eine Leptinresistenz, die auf einen, durch die Radiotherapie bedingten, Rezeptorpolymorphismus zurückzuführen ist, werden als mögliche Mechanismen in der Entstehung einer postradiogenen Fettleibigkeit diskutiert. Dieser genetische Polymorphismus trat bei weiblichen Überlebenden auf, die mit mindestens 20 Gy bestrahlt wurden. Der HGH-Mangel verursacht ein vermindertes Körperwachstum und schließlich einen erhöhten BMI. Andere Faktoren, die zu einer Gewichtszunahme beitragen können, stellen eine Langzeitsteroidtherapie mit konsekutiver Myopathie sowie eine Vincristin-induzierte Neuropathie dar. (92) Gofman et al. (102) untersuchten die Signifikanz möglicher Risikofaktoren bei Überlebenden einer ALL oder eines NHL: Während einerseits das Alter der Patientinnen und Patienten eine entscheidende Rolle in der Entwicklung einer Adipositas zu spielen schien (je jünger, desto wahrscheinlicher), konnte hinsichtlich des Geschlechts, der Strahlendosis, der Therapiedauer sowie einer positiven Familienanamnese für ein metabolisches Syndrom keine Korrelation festgestellt werden. Lowas et al. (103) schlossen, dass ein erhöhter BMI, in Konkordanz zum Risiko der Normalbevölkerung, mit demselben erhöhten Risiko zur Entwicklung einer Insulinresistenz und folglich eines metabolischen Syndroms einhergeht.

6.3.7.1.6 *Neurotoxizität*

Im Rahmen der ZNS-Therapie galt die kraniale Radiotherapie vor der Jahrtausendwende als Goldstandard zur Prophylaxe von ZNS-Rezidiven. Resultate der

Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 87 ergaben, dass die Rezidivrate unter Verabreichung einer prophylaktischen Schädelbestrahlung geringer war als bei den Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der ZNS-Prophylaxe ausschließlich mit intrathekal sowie intravenös appliziertem Cytarabin behandelt wurden. (92,104) Insbesondere im Hinblick auf therapieassoziierte, vor allem neurokognitive, Langzeitkomplikationen spielt die Radiotherapie in ihrer Gesamtheit jedoch eine maßgebliche Rolle. Auch wenn die Radiotherapie weitgehend durch die intrathekale Chemotherapie ersetzt wurde, findet die Schädelbestrahlung nach wie vor Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit initialer ZNS-Positivität sowie bei Betroffenen mit hohem Risiko, ein ZNS-Rezidiv zu erleiden. Cousens et al. (105) zeigten, dass das Risiko für neurokognitive Defizite vorwiegend bei Patientinnen und Patienten jüngeren Alters, die eine prophylaktische Schädelbestrahlung erhielten, erhöht ist. In einer weiteren Untersuchung von Silber et al. (106) wurde zudem der Einfluss der Bestrahlungsdosis auf das Auftreten neurokognitiver Langzeitkomplikationen untersucht: Die Resultate zeigten, dass das intellektuelle Leistungsvermögen maßgeblich mit steigender Bestrahlungsdosis abnimmt. Langzeitkomplikationen, die mit einer Schädelbestrahlung assoziiert sein können, stellen vorwiegend Beeinträchtigungen des Konzentrationsvermögens, der Aufmerksamkeit sowie der Merk- und Lernfähigkeit dar. (97) In der Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 87 konnte gezeigt werden, dass sich Patientinnen und Patienten, die eine prophylaktische Schädelbestrahlung erhielten, mit keiner signifikanten intellektuellen Beeinträchtigung präsentierten. Die Betroffenen gaben im Vergleich zu nicht bestrahlten Patientinnen und Patienten häufiger subjektive Einschränkungen in der Lernfähigkeit sowie des Konzentrationsvermögens an. (104) Weitere neurokognitive Spät komplikationen umfassen unter anderem Defizite des Auditivvestibularorgans und Sehvermögens, Dysfunktionen im Bereich der Koordinationsfähigkeit und Motorik, Krampfanfälle und Cephalaea sowie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Insulten. (92,107) Allgemein gilt, dass die Durchführung einer kranialen Radiotherapie mit einem höheren Risiko für neurokognitive Defizite und andere neuropsychologische Langzeitkomplikationen assoziiert ist als bei alleiniger Verabreichung einer Chemotherapie. Bestimmte chemotherapeutische Substanzen können ebenfalls zur Neurotoxizität beitragen. Insbesondere die Verabreichung hoher Dosen von Methotrexat oder Glukokortikoiden sowie die Applikation intrathekaler Therapieelemente zählen zu potentiellen Risikofaktoren. Die häufigsten Defizite stellen hierbei Rechenschwäche, visuell-motorische Beeinträchtigungen sowie Aufmerksamkeitsdefizite und eine

verminderte Gedächtnisleistung dar. Die Verabreichung von hohen kumulativen Vincristin-Dosen ist zudem mit einem erhöhten Risiko für periphere Neuropathien vergesellschaftet. (92,108) Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine erhöhte Inzidenz neurokognitiver Defizite mit der Durchführung einer Schädelbestrahlung im Rahmen der ZNS-Rezidivprophylaxe, einem jungen Alter zum Zeitpunkt der Radio- oder Chemotherapie, dem weiblichen Geschlecht sowie hohen Bestrahlungsdosen korreliert. (92,107) Dem Großteil der von neurologischen Defiziten betroffenen Überlebenden ist es jedoch möglich, Defizite durch gezielte Förderung sowie individuelle Kompensationsmechanismen auszugleichen. (97)

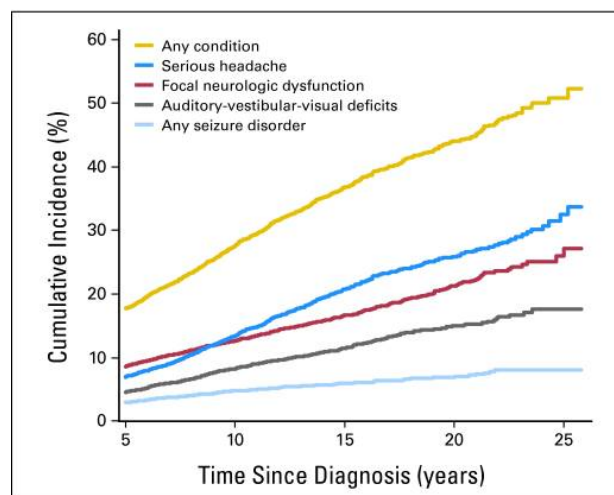


Abb. 20: Kumulative Inzidenz ausgewählter neurokognitiver Langzeitkomplikationen bei Überlebenden einer ALL. (107)

6.3.7.1.7 Gastrointestinale und renale Spätfolgen

In einer Studie der Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) (109) wurden 138 Kinder und Jugendliche, die im Rahmen der Therapieoptimierungsstudien NOPHO-AML-84, -88 und -93 eine antileukämische Therapie erhielten, auf gastrointestinale, renale sowie hepatische Spätfolgen untersucht. Einschlusskriterien umfassten das Fehlen eines Rezidivs sowie die ausschließliche Verabreichung einer Chemotherapie. Die Resultate ergaben keine signifikant gehäufte Inzidenz gastrointestinaler, renaler oder hepatischer Störungen im Vergleich zur Kontrollgruppe. In 21% der Untersuchten konnten erhöhte Ferritinwerte nachgewiesen werden, jedoch bestand kein Hinweis auf hepatische Schäden. Virale Hepatitiden, Cholelithiasis sowie geringfügige Auffälligkeiten der Elektrolytkonzentrationen zählten ebenfalls zu den erhobenen Spätfolgen. Da gastrointestinale und renale Langzeitkomplikationen zu den

seltene Spätfolgen nach antileukämischer Therapie zählen und folglich wenig Daten zu Inzidenzen vorliegen, bedarf es in diesem Bereich weiterer Untersuchungen.

Tab. 7: Häufige Therapieelemente und assoziierte Spätfolgen. Modifiziert nach (92,110-112).

Therapieelement	Assoziierte Spätfolgen
Anthrazykline (erhöhtes Risiko bei Dosierungen >300 mg/m ²)	Herzinsuffizienz
Hochdosis-Cyclophosphamid	Einschränkungen der Fruchtbarkeit, Infertilität sowie Sekundärneoplasien
Strahlentherapie	
Ganzkörperbestrahlung	HGH-Mangel, Sekundärneoplasien sowie neurokognitive Defizite
Schädelbestrahlung	Neurokognitive Defizite, verfrühtes oder verspätetes Einsetzen der Pubertät, hypogonadotroper Hypogonadismus, HGH-Mangel, Schilddrüsendysfunktion, ACTH-Mangel sowie Sekundärneoplasien
Kraniospinale Bestrahlung	Verminderte Körpergröße, verminderte Knochenmineralisierung sowie Spätfolgen der Schädelbestrahlung
Hodenbestrahlung	Hypogonadotroper Hypogonadismus sowie Infertilität
Etoposid	Sekundärneoplasien
Glukokortikoide	Suppression des Wachstums, Adipositas sowie verminderte Knochenmineralisierung
Methotrexat (Hochdosis)	
Vincristin (Hochdosis)	Neurokognitive Defizite
Intrathekale Chemotherapie	
Stammzelltransplantation (SZT)	cGvHD, Sekundärneoplasien, endokrine Störungen, Nierenfunktionsstörungen, Leberschäden, kardiale und pulmonale Veränderungen, muskuloskelettale Probleme, neurokognitive Defizite, Kataraktentstehung, Störung der Blutzuckerregulation sowie Ageusie

6.3.7.2 Nachsorgeprogramme

Die Therapie der pädiatrischen AML erfordert intensive Therapieregime, die fast ausschließlich auf dem Einsatz von hochdosierten Chemotherapien basieren. Durch die verbesserten Langzeitüberlebensraten bei Kindern und Jugendlichen mit AML rückt die Etablierung adäquater Nachsorgeprogramme zu Früherkennung und Behandlung von Spätfolgen zunehmend in den Vordergrund. Dabei nimmt die psychosoziale Nachbetreuung der Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörigen eine ebenso wichtige Rolle ein wie das adäquate Management organischer Spätfolgen. Zudem können spezielle interdisziplinäre Rehabilitationsmaßnahmen zu einem beschleunigten Genesungsprozess beitragen. Die Bandbreite reicht von physio- sowie ergotherapeutischen Programmen über die Erlernung individueller Techniken zur Bewältigung des Alltags.

(113,114) Um einen optimalen posttherapeutischen Verlauf gewährleisten zu können, sind daher regelmäßige ärztliche Konsultationen im Rahmen der Nachsorge vorgesehen. Physikalische Untersuchungen sowie Blutbildkontrollen sollten in den ersten beiden Jahren nach Abschluss der Therapie alle drei Monate durchgeführt werden. Drei bis fünf Jahre nach Therapieende verkürzt sich das Intervall auf halbjährliche, anschließend auf jährliche Konsultationstermine. Eine Echokardiographie zur Beurteilung der kardialen Funktion, ein Hormonstatus zur Beurteilung der Hormonachsen sowie eine orientierende Hörprüfung im Rahmen einer HNO-ärztlichen Kontrolluntersuchung stellen zudem wichtige Kernpunkte der jährlichen Nachsorgetermine dar. (115) Das Protokoll des Nachsorgeregimes der Therapieoptimierungsstudien AML-BFM 2004 sowie AML-BFM 2012 sind in Abb. 21 exemplarisch dargestellt.

Empfehlungen zur Tumor- und Spätfolgenachsorge Akute myeloische Leukämie: Therapie nach AML-BFM 2004 / 2012															
Patient:															
Therapieende:															
Risikogruppe:															
nach Therapieende		Datum:	Allgemein ¹	Blutbild + Differential-BB	erweiterte Blutentnahme ²	Urin ³	Serologie/Impfiter ⁴	Endokrinologie ⁵	Herz ⁶	Gehör ⁷	ZNS ⁸	Auge ⁷ (Katarakt?)	Lunge	Nachsorge Bestrahlung ⁹	Lebensqualität
Jahr	Monat														
Abschlussuntersuchung:										*		*		*	*
1	3														
	6														
	9														
	12									*				*	
2	3														
	6														
	9														
	12									*				*	*
3	6														
	12													*	
4	6														
	12									*				*	
5	6														
	12									*		*		*	*
ab 6	12													*	*

obligatorisch fakultativ

Plan bei Auffälligkeiten entsprechend der klinischen Indikation anpassen.

- 1 klin. und neurol. Untersuchung (einschl. lymph. Organe, Hoden), zunächst 2x/Jahr Körperlänge, Körpergewicht, Perzentilen, Tanner, Zyklusanamnese, RR, HF (einmalig nach Therapieende: Körperlänge und -gewicht der Eltern)
- 2 Na, K, Ca, Kreatinin, GPT, Bilirubin; einmalig nach Therapieende: Ferritin, IgG
- 3 Urinstatus, Glucose, Eiweiß, Kreatinin, Phosphat
- 4 HBV, HCV, HIV; Impfiter (einmalig nach Therapieende): Diphtherie, Tetanus, Masern, Mumps, Röteln ggf. Nachimpfen: frühestens 3 (Totimpfstoffe) bzw. 6 (Lebendimpfstoffe) Monate nach Therapieende
- 5 entsprechend des endokrinologischen Nachsorgeplans gemäß der evidenzbasierten Empfehlungen der AWMF-S3-Leitlinie Nr. 025-030
- 6 EKG und Echokardiographie: alle 2 Jahre, kürzere Intervalle für Patienten im 1. LJ bei Diagnosestellung
- 7 Patienten nach ZNS-Bestrahlung
- 8 ausführliche neurologische Untersuchung, neuropsychologische Testung nach dem 4.-6. LJ, ggf. EEG
- 9 Nachsorge nach APRO-Richtlinien bei Patienten nach Bestrahlung

Abb. 21: Protokoll des Nachsorgeregimes der Therapieoptimierungsstudien AML-BFM 2004 sowie AML-BFM 2012. (116)

7 MATERIAL UND METHODEN

7.1 Kernfrage und Studienhypothese

In dieser retrospektiven Studie wurden potentielle prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben bei Kindern und Jugendlichen mit AML, die zwischen 1987-2017 an der Grazer Kinderklinik behandelt wurden, untersucht. Weiters wurde der Einfluss der ZNS-Prophylaxe (Schädelbestrahlung vs. Chemotherapie) im Hinblick auf das Überleben und Spätfolgen evaluiert. Die Studie sollte die Frage beantworten, ob Spätfolgen nach prophylaktischer Schädelbestrahlung oder prophylaktischer intrathekaler Chemotherapie häufiger sind.

7.2 Methode

Nach Erhalt eines positiven Votums durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz im Mai 2019 wurden die Daten aus Kranken- sowie Ambulanzakten (Aufnahmedekurse, Verlaufsdekurse sowie Arztbriefe), welche einerseits digitalisiert am lokalen Abteilungsserver (1993-2003) sowie im medizinisch-pflegerischen Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk (openMEDOCS) der Steiermärkischen Krankenanstalten (KAGes) (ab 2003) oder im Ambulanzarchiv verfügbar waren, extrahiert. Nach Extraktion wurden die Daten manuell in eine Excel-Datei übertragen. Für die Erstellung der Tabellen wurde Microsoft Word 2016 verwendet. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 27. Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Zur Überprüfung der Gleichheit der Überlebensverteilungen wurden Log Rank-Test, Breslow-Test sowie Tarone-Ware-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Für numerische Daten wurden – abhängig von der Verteilung – Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane und Quartile berechnet. Kategorische Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten mit Kreuz- und Häufigkeitstabellen dargestellt. Als Streuungsmaß dienten Spannweiten und Interquartilsabstände.

7.2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patientinnen und Patienten, die in den Jahren 1987 bis 2017 aufgrund einer AML behandelt wurden. Als Stichtag für den Beobachtungszeitraum wurde der 18.5.2017, das Höchstalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf das vollendete 18. Lebensjahr festgelegt. Patientinnen und Patienten, die nicht nach einer BFM-Therapieoptimierungsstudie behandelt wurden; mit sekundärer AML; bei denen aufgrund fulminanter Krankheitsverläufe keine Behandlung oder Subtypisierung erfolgte oder die Daten insuffizient waren, wurden ausgeschlossen. Zur Analyse des Einflusses der ZNS-Rezidivprophylaxe auf kumulatives und rezidivfreies Überleben sowie Spätfolgen wurden ebenfalls jene Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die vor Therapieende an der Grunderkrankung oder therapieassoziierten Komplikationen verstarben. Nicht beschrieben wurden GvHD-assoziierte Spätfolgen im Rahmen von Komplikationen nach Stammzelltransplantation.

7.2.2 Haupt- und Nebenzielgrößen

Als Hauptzielgröße wurde die Art der durchgeführten ZNS-Rezidivprophylaxe (Schädelbestrahlung oder intrathekale Chemotherapie) festgelegt. Diese wurde anhand des kumulativen sowie rezidivfreien Überlebens analysiert. Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, Geschlecht, Subtyp der Erkrankung bzw. Vorliegen genetischer Merkmale sowie das Therapieregime wurden als Nebenzielgrößen definiert.

8 ERGEBNISSE

8.1 Studienkollektiv

Von 73 Kindern und Jugendlichen wurden drei Patientinnen und Patienten aufgrund insuffizienter Datenlage ausgeschlossen. Vier Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose das vollendete 18. Lebensjahr überschritten hatten, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Die verbleibenden 66 Patientinnen und Patienten bilden das Studienkollektiv.

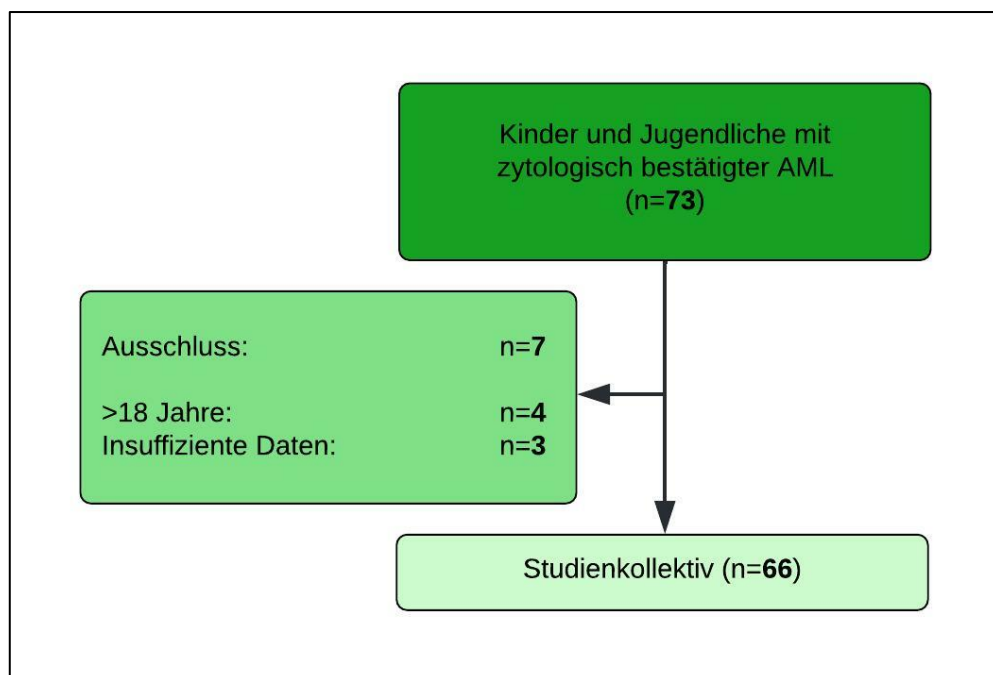


Abb. 22: Flussdiagramm des Studienkollektivs.

8.1.1 *Prognostische Merkmale*

Als Basis nachfolgender Analysen diente das gesamte Studienkollektiv, das 66 Patientinnen und Patienten umfasst. Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten (Tab. 8) wurden hinsichtlich der Überlebensanalysen separat ausgewertet.

33 Patientinnen und Patienten (50,0%) waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ≤ 10 Jahre alt. Das mediane Erkrankungsalter lag bei rund 10,1 Jahren (Interquartilsabstand 2,03 – 15,18 Jahre), ein Häufigkeitsgipfel bei rund 1,1 Jahren. 28 Kinder und Jugendliche (42,4%) waren männlich, 38 (57,6%) weiblich. Bei elf Patientinnen und Patienten (16,7%) fand sich der Subtyp FAB M2, gefolgt vom Subtyp FAB M5a (n=10; 15,2%). An dritter Stelle stand der Subtyp FAB M1 (n=8; 12,1%). Alle übrigen FAB-Subtypen fanden sich bei jeweils < 6 Patientinnen und Patienten. Fünf Patientinnen und Patienten (7,6%) mit MDS-AML wurden gesondert analysiert. 21 AML (31,8%) zeigten molekulargenetische Aberrationen. 45 AML (68,2%) hatten einen normalen Karyotyp. Bei sieben Patientinnen und Patienten (10,6%) bestand ein Down-Syndrom. Insgesamt wurden 26 Patientinnen und Patienten (39,4%) gemäß Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 2004 behandelt. 15 Kinder und Jugendliche (22,7%) erhielten eine Therapie nach dem AML-BFM 93 Protokoll, elf (16,7%) nach AML-BFM 98. Bei vier Kindern und Jugendlichen (6,1%) erfolgte die Therapie nach AML-IGCI 90, bei drei (4,5%) nach dem AML-BFM 98 Interimsprotokoll. Zwei Patientinnen (3,0%) wurden gemäß AML-BFM 87 behandelt, eine (1,5%) nach AML-IGCI 84. Zwei Patientinnen und Patienten (3,0%) erhielten eine Kombinationstherapie aus zwei verschiedenen Therapieprotokollen. Davon erhielt eine Patientin eine Induktionstherapie gemäß AML-IGCI 84 sowie eine Konsolidierung nach AML-BFM 83. Der zweite Patient AML-IGCI 90 und AML-BFM 93.

Tab. 8: Altersverteilung, Geschlechterverteilung, FAB-Subtyp, molekulargenetische Charakteristika, numerische Chromosomenaberrationen sowie Therapieprotokoll.

Studienkollektiv (n=66)		
Merkmal	Absolute Häufigkeit	Prozent
Altersgruppe		
0. bis vollendetes 5. Lebensjahr	23	34,8
6. bis vollendetes 10. Lebensjahr	10	15,2
11. bis vollendetes 15. Lebensjahr	15	22,7
16. bis vollendetes 18. Lebensjahr	18	27,3
Geschlecht		
Männlich	28	42,4
Weiblich	38	57,6
Subtyp (FAB-Klassifikation)		
FAB M0	4	6,1
FAB M1	8	12,1
FAB M2	11	16,7
FAB M3 (APL)	5	7,6
FAB M4	5	7,6
FAB M4eo	4	6,1
FAB M5a	10	15,2
FAB M5b	3	4,5
FAB M6	2	3,0
FAB M7	6	9,1
MDS-AML	5	7,6
Zuordnung nicht möglich	3	4,5
Molekulargenetische Aberration		
t(8;21)(q22;q22) (RUNX1-RUNX1T1 Fusionsgen)	5	7,6
t(9;11)(p22;q23) (KMT2A-MLLT3 Fusionsgen)	4	6,1
t(15;17)(q24;q21) (PML-RARA Fusionsgen)	1	1,5
inv(16)(p13;q22) (CBFB-MYH11 Fusionsgen)	3	4,5
FLT3-ITD Mutation	2	3,0
Partielle Trisomie 8	2	3,0
Monosomie 7	1	1,5
Komplexer Karyotyp (≥2 Aberrationen)	3	4,5
Normaler Karyotyp	45	68,2
Trisomie 21 (Down-Syndrom)		
Ja	7	10,6
Nein	59	89,4
Therapieprotokoll		
AML-BFM 2004	26	39,4
AML-BFM 98 Interimsprotokoll	3	4,5
AML-BFM 98	11	16,7
AML-BFM 93	15	22,7
AML-IGCI 90	4	6,1
AML-BFM 87	2	3,0
AML-IGCI 84	1	1,5
Zwei verschiedene Therapieprotokolle	2	3,0
Vor Therapiebeginn verstorben	2	3,0

8.1.2 Todesfälle

Im Gesamtkollektiv traten 30 Todesfälle auf (45,5%). Insgesamt verstarben sechs Patientinnen und Patienten (9,1%) aufgrund fulminanter Verläufe im Rahmen der Grunderkrankung, elf (16,7%) aufgrund therapieassoziierter Komplikationen sowie 13 (19,7%) an einem Rezidiv. Während 27 Patientinnen und Patienten vor Therapieende verstarben [initial an der Grunderkrankung: n=6, therapieassoziiert: n=11, Rezidiv: n=10; (31,8%)], verstarben drei Kinder nach Therapieabschluss [therapieassoziiert: n=0, Rezidiv: n=3; (4,5%)].

Der Großteil der Patientinnen und Patienten verstarb in den Jahren 1991-2000 (n=19; 28,8%), davon neun aufgrund von Rezidiven (Abb. 23).

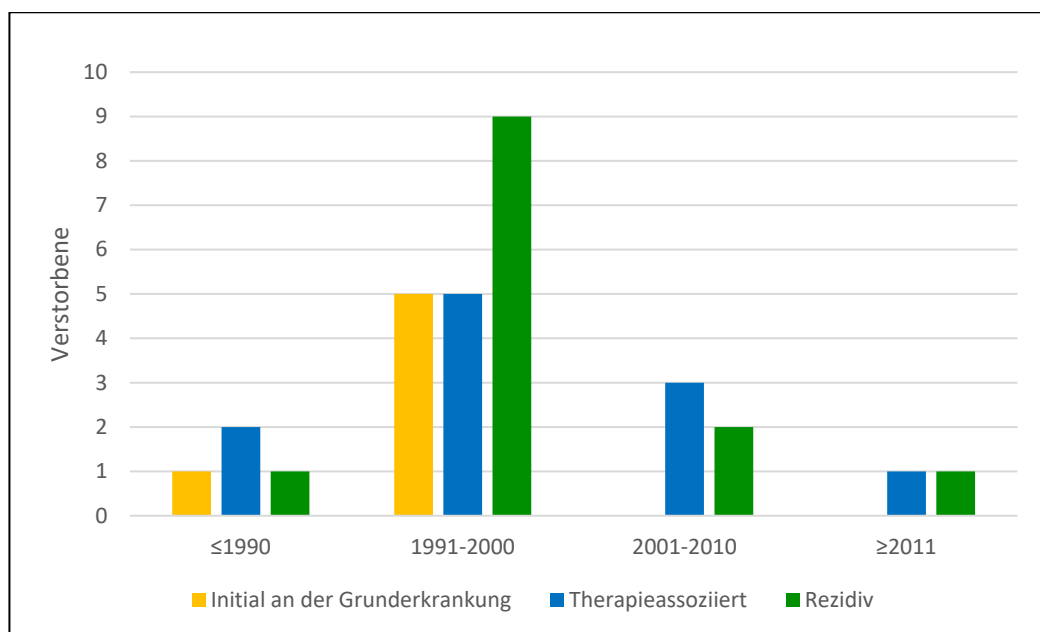


Abb. 23: Anzahl der in den Jahren ≤1990, 1991-2000, 2001-2010 und ≥2011 verstorbenen Patientinnen und Patienten.

8.2 Subpopulation zur Analyse des kumulativen Überlebens sowie der Spätfolgen

Von den 66 Patientinnen und Patienten des Studienkollektivs wurden weitere 28 Patientinnen und Patienten ausgeschlossen. Neben den Kindern und Jugendlichen, die bereits vor Therapieabschluss bzw. -beginn verstarben, wurde eine Patientin mit initialer ZNS-Positivität ausgeschlossen. Die verbleibenden 38 Patientinnen und Patienten bilden die Subpopulation zur Evaluierung des Einflusses der ZNS-Prophylaxe im Hinblick auf das kumulative Überleben sowie der Spätfolgen. Im Rahmen der ZNS-Rezidivprophylaxe erhielten insgesamt 12 Kinder und Jugendliche (31,6%) eine Schädelbestrahlung, 26 (68,4%) eine intrathekale Chemotherapie.

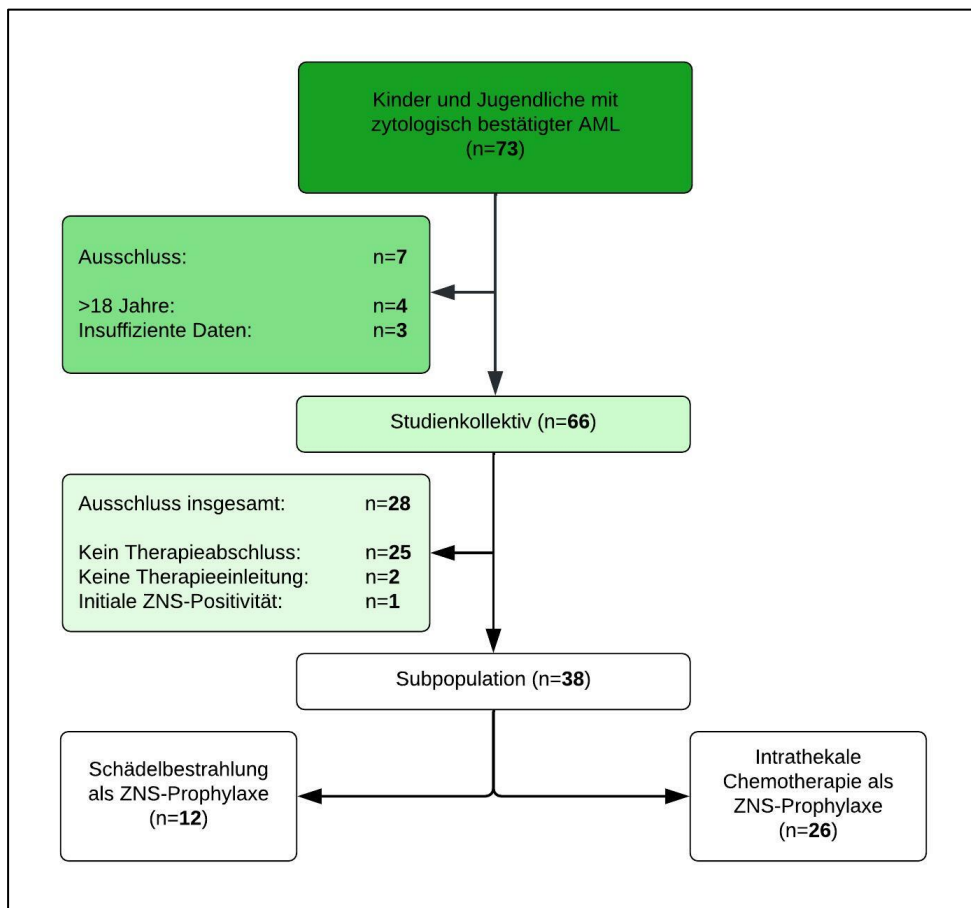


Abb. 24: Flussdiagramm des gesamten Studienkollektivs sowie der Subpopulation.

8.2.1 ZNS-Rezidivprophylaxe

Weiters erfolgte eine Analyse der Art der durchgeführten ZNS-Prophylaxe in Abhängigkeit vom Therapieprotokoll (Tab. 9). Ab dem Jahr 2004 wurde hinsichtlich der Empfehlung zur ZNS-Prophylaxe von der Protokollvorgabe abgewichen und im Rahmen der Erhaltungstherapie auf die prophylaktische Schädelbestrahlung verzichtet und diese durch eine intrathekale Chemotherapie ersetzt. Eine Ausnahme bildeten Patientinnen und Patienten mit initialer ZNS-Positivität. Innerhalb der Subpopulation umfasste die Gruppe der Kinder, die gemäß AML-BFM 2004 sowie AML-IGCI 84 behandelt wurden, nur nicht bestrahlte Kinder und Jugendliche. Sieben Bestrahlte (58,3%) erhielten eine Therapie gemäß AML-BFM 98 und AML-BFM 98 Interimsprotokoll, vier (33,3%) nach AML-BFM 93 sowie ein Patient (8,3%) nach AML-IGCI 90. Die beiden Kinder, die nach AML-BFM 87 behandelt wurden, waren nicht in die zu analysierende Subpopulation inkludiert.

Tab. 9: Bestrahlte und nicht bestrahlte Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit vom Therapieprotokoll.

Subpopulation (n=38)		Schädelbestrahlung durchgeführt	
		ja	nein
Therapieprotokoll		ja	nein
AML-BFM 2004	Absolute Anzahl	0	21
	% aller Bestrahlten/nicht Bestrahlten	0,0	80,8
AML-BFM 98 Interimsprotokoll	Absolute Anzahl	3	0
	% aller Bestrahlten/nicht Bestrahlten	25,0	0,0
AML-BFM 98	Absolute Anzahl	4	4
	% aller Bestrahlten/nicht Bestrahlten	33,3	15,4
AML-BFM 93	Absolute Anzahl	4	0
	% aller Bestrahlten/nicht Bestrahlten	33,3	0,0
AML-IGCI 90	Absolute Anzahl	1	0
	% aller Bestrahlten/nicht Bestrahlten	8,3	0,0
AML-BFM 87	Absolute Anzahl	0	0
	% aller Bestrahlten/nicht Bestrahlten	0,0	0,0
AML-IGCI 84	Absolute Anzahl	0	1
	% aller Bestrahlten/nicht Bestrahlten	0,0	3,8
Gesamt	Absolute Anzahl	12	26
	% aller Bestrahlten/nicht Bestrahlten	100,0	100,0

8.3 Analyse des kumulativen und rezidivfreien Überlebens

Das Gesamtüberleben und rezidivfreie Überleben für die gesamte Kohorte (n=66) lagen nach fünf Jahren bei $54,5\% \pm 6\%$ und $60,0\% \pm 7\%$.

Kinder und Jugendliche, die eine Therapie gemäß AML-BFM 2004 [n=26 (OS sowie RFS $76,9\% \pm 7\%$)] und AML-BFM 98 [n=14 (OS $71,4\% \pm 10\%$; RFS $76,9\% \pm 10\%$)] erhielten, wiesen ein signifikant höheres kumulatives 5-Jahres-Überleben und nicht signifikant höheres rezidivfreies Überleben auf als Patientinnen und Patienten, die nach früheren Therapieoptimierungsstudien behandelt wurden (OS: $p=0,001$; RFS: $p=0,070$) (Abb. 25A und B). Nicht berücksichtigt für die Überlebensanalyse nach Therapieprotokoll wurden Patientinnen und Patienten mit fulminanten Krankheitsverläufen (n=2) sowie jene mit einer Kombinationstherapie (n=2). Für die Überlebensanalysen im Hinblick auf die Art der ZNS-Rezidivprophylaxe wurde die Subpopulation (n=38) analysiert. Bei Patientinnen und Patienten nach Schädelbestrahlung [n=12 (OS sowie RFS $100,0\%$)] zeigte sich ein nicht signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu Kindern, die eine intrathekale Chemotherapie erhielten [n=26 (OS $88,5\% \pm 6\%$; RFS $88,5\% \pm 5\%$)] (OS: $p=0,204$; RFS: $p=0,210$) (Abb. 25C und D). Im Hinblick auf den Subtyp zeigten Patientinnen und Patienten mit FAB M3 (n=5) und FAB M4eo (n=4) das höchste kumulative 5-Jahres- sowie rezidivfreie Überleben (OS sowie RFS $100,0\%$), gefolgt von Kindern mit Subtyp FAB M2 [n=11 (OS sowie RFS $72,2\% \pm 12\%$)] und FAB M5a [n=10 (OS sowie RFS $70,0\% \pm 12\%$)]. Alle Kinder mit FAB M6 verstarben (n=2). Die Überprüfung auf Gleichheit der drei Überlebensverteilungen war statistisch signifikant (OS: $p=0,003$; RFS: $p=0,001$) (Abb. 26A, B, C und D). Nicht berücksichtigt für die Überlebensanalysen wurden jene Patientinnen und Patienten ohne Subtypisierung aufgrund fulminanter Krankheitsverläufe (n=3). Patientinnen und Patienten mit MDS-AML wurden ebenfalls gesondert analysiert (n=5). Hinsichtlich des Vorliegens molekulargenetischer Aberrationen zeigte sich ein signifikant höheres 5-Jahres-Gesamtüberleben sowie rezidivfreies Überleben für AML mit zytogenetischen Veränderungen [n=21 (OS $76,2\% \pm 7\%$; RFS $76,2\% \pm 8\%$)] als für AML ohne molekulargenetische Aberrationen [n=45 (OS $44,4\% \pm 6\%$; RFS $51,3\% \pm 7\%$)] (OS: $p=0,012$; RFS: $p=0,052$) (Abb. 26E und F). Bei Patientinnen und Patienten mit Trisomie 21 [n=7 (OS $57,1\% \pm 18\%$; RFS $80,0\% \pm 18\%$)] fand sich eine nicht signifikant höhere kumulative sowie rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit als für Kinder ohne Down-Syndrom [n=59 (OS $54,2\% \pm 5\%$; RFS $58,2\% \pm 5\%$)] (OS: $p=0,772$; RFS: $p=0,461$). Dies galt auch für Patientinnen und Patienten mit MDS-AML [n=5 (OS sowie RFS $60,0\% \pm 20\%$)] im Vergleich zu Kindern mit

primärer AML [n=61 (OS 54,1% ± 5%; RFS 60,0% ± 5%)] (OS: p=0,734; RFS: p=0,870). Bei Patienten [n=28 (OS 60,7% ± 8%; RFS 70,8% ± 7%)] zeigte sich ein nicht signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu Patientinnen [n=38 (OS 50,0% ± 7%; RFS 52,8% ± 7%)] (OS: p=0,511; RFS: p=0,169). Während im Hinblick auf die Altersgruppe das höchste kumulative 5-Jahres Überleben bei Patientinnen und Patienten zwischen dem 16. und vollendeten 18. Lebensjahr lag [n=18 (OS 61,1% ± 9%)], wiesen Kinder zwischen dem 6. und vollendeten 10. Lebensjahr das höchste rezidivfreie Überleben nach fünf Jahren auf [n=10 (RFS 66,7% ± 13%)]. Die Überprüfung auf Gleichheit der drei Überlebensverteilungen war statistisch nicht signifikant (OS: p=0,674; RFS: p=0,951).

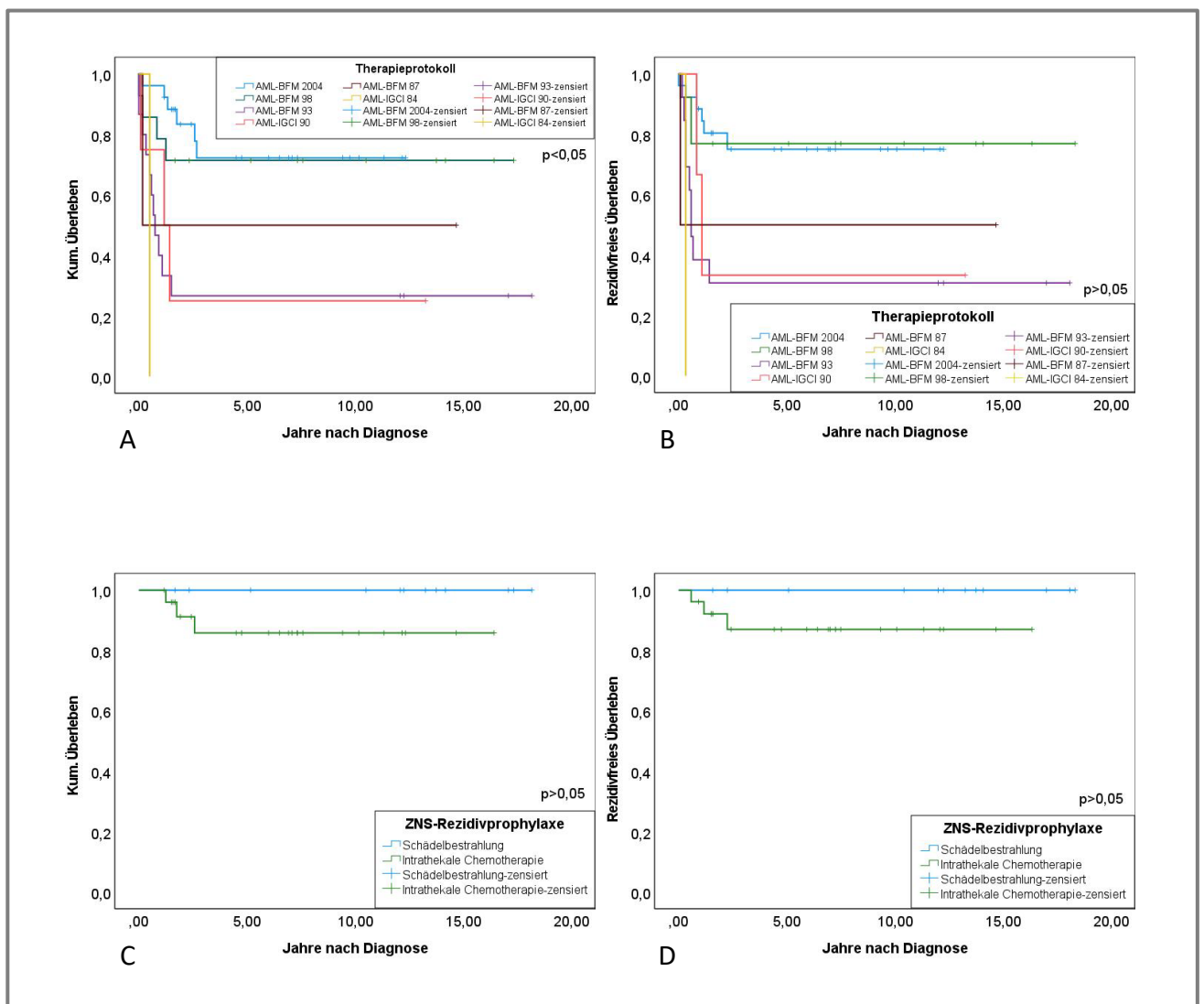


Abb. 25: Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (RFS). (A) OS und (B) RFS nach Therapieprotokoll; (C) OS und (D) RFS nach Art der ZNS-Rezidivprophylaxe.

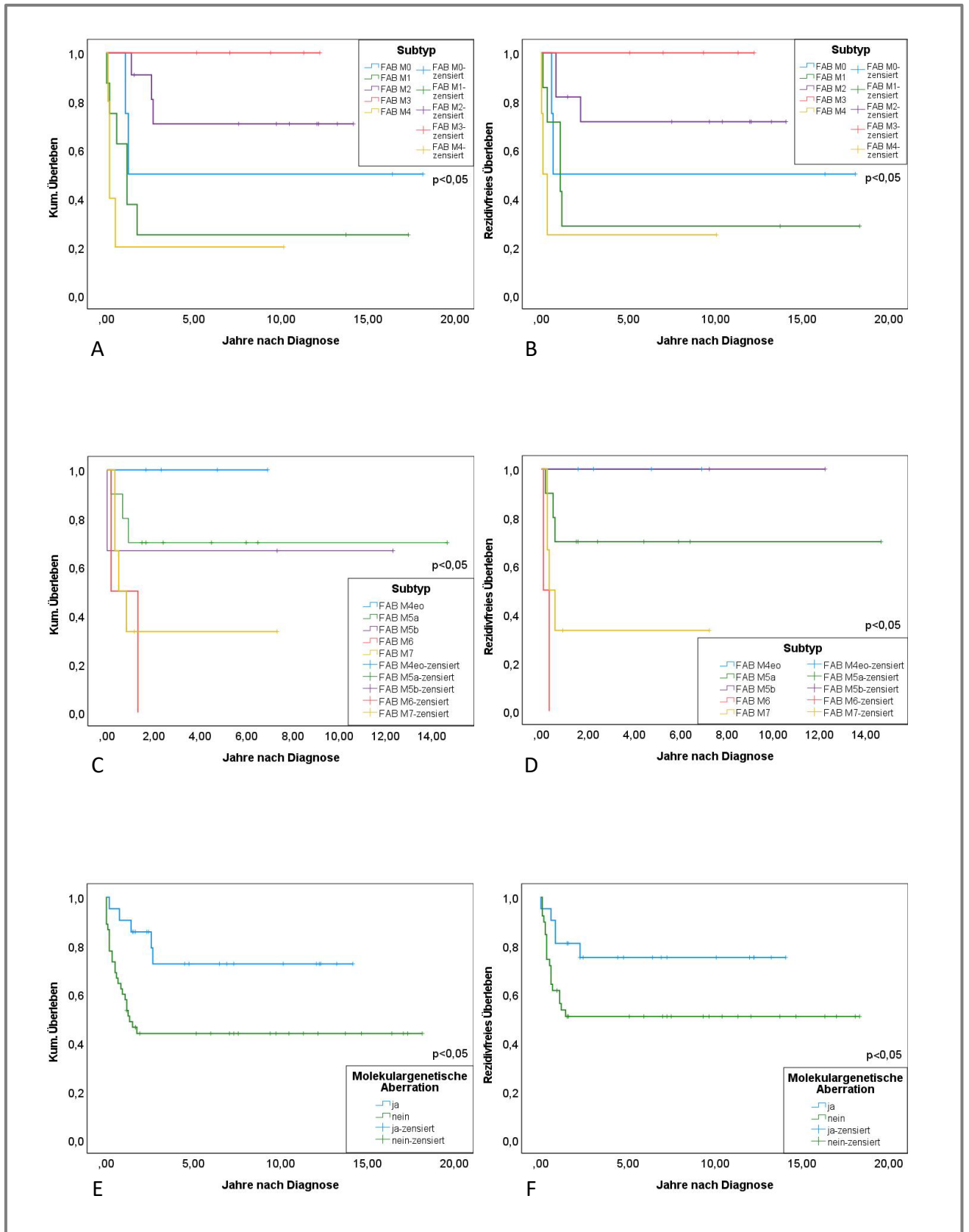


Abb. 26: Gesamtüberleben (OS) und rezidivfreies Überleben (RFS). (A, C) OS und (B, D) RFS nach Subtyp; (E) OS und (F) RFS nach Vorliegen molekulargenetischer Aberrationen.

Tab. 10: Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben sowie Anzahl der Überlebenden und Todesfälle nach Subtyp, Vorliegen molekulargenetischer Aberrationen, Therapieprotokoll und der ZNS-Rezidivprophylaxe.

Prognostisches Merkmal	Gesamtüberleben	Rezidivfreies Überleben	Überlebende	Todesfälle		
				Primär Therapie-refraktär	Therapie-assoziiert ¹	Rezidiv
Subtyp						
FAB M0 n=4	50,0% ± 23%	50,0% ± 23%	2	0	0	2
FAB M1 n=8	25,0% ± 16%	28,6% ± 17%	2	1	3	2
FAB M2 n=11	72,7% ± 12%	72,2% ± 12%	8	0	0	3
FAB M3 n=5	100,0%	100,0%	5	0	0	0
FAB M4 n=5	20,0% ± 20%	25,0% ± 23%	1	1	2	1
FAB M4eo n=4	100,0%	100,0%	4	0	0	0
FAB M5a n=10	70,0% ± 12%	70,0% ± 12%	7	0	1	2
FAB M5b n=3	66,7% ± 27%	100,0%	2	1	0	0
FAB M6 n=2	0,0%	0,0%	0	0	2	0
FAB M7 n=6	33,3% ± 20%	33,3% ± 20%	2	0	2	2
Gesamtüberleben (Log Rank: p=0,003; Breslow: p=0,002; Tarone-Ware: p=0,002); Rezidivfreies Überleben (Log Rank: p=0,001; Breslow: p=0,001; Tarone-Ware: p=0,001)						
Molekulargenetische Aberration						
Ja n=21	76,2% ± 7%	76,2% ± 8%	16	1	4	0
Nein n=45	44,4% ± 6%	51,3% ± 7%	20	10	9	6
Gesamtüberleben (Log Rank: p=0,012; Breslow: p=0,006; Tarone-Ware: p=0,008); Rezidivfreies Überleben (Log Rank: p=0,052; Breslow: p=0,041; Tarone-Ware: p=0,045)						
Therapieprotokoll						
AML-BFM 2004 n=26	76,9% ± 7%	76,9% ± 7%	20	0	3	3
AML-BFM 98 n=14	71,4% ± 10%	76,9% ± 10%	10	1	1	2
AML-BFM 93 n=15	26,7% ± 11%	30,8% ± 12%	4	2	3	6
AML-IGCI 90 n=4	25,0% ± 23%	33,3% ± 27%	1	1	1	1
AML-BFM 87 n=2	50,0% ± 35%	50,0% ± 35%	1	0	0	1
AML-IGCI 84 n=1	0,0%	0,0%	0	0	1	0
Gesamtüberleben (Log Rank: p=0,001; Breslow: p=0,001; Tarone-Ware: p=0,001); Rezidivfreies Überleben (Log Rank: p=0,070; Breslow: p=0,028; Tarone-Ware: p=0,043)						
ZNS-Rezidivprophylaxe						
Schädelbestrahlung n=12	100,0%	100,0%	12	0	0	0
I.th. Chemotherapie n=26	88,5% ± 6%	88,5% ± 5%	23	0	3	0
Gesamtüberleben (Log Rank: p=0,204; Breslow: p=0,209; Tarone-Ware: p=0,205); Rezidivfreies Überleben (Log Rank: p=0,210; Breslow: p=0,215; Tarone-Ware: p=0,212)						
¹ Schließt auch Todesfälle nach Stammzelltransplantation ein.						

Tab. 11: Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben sowie Anzahl der Überlebenden und Todesfälle hinsichtlich des Vorliegens eines Down-Syndroms, einer MDS-AML sowie im Hinblick auf das Geschlecht und die Altersgruppe.

Prognostisches Merkmal	Gesamtüberleben	Rezidivfreies Überleben	Überlebende	Todesfälle		
				Primär Therapie-refraktär	Therapie-assoziiert ¹	Rezidiv
Trisomie 21 (Down-Syndrom)						
Ja n=7	57,1% ± 18%	80,0% ± 18%	4	1	0	2
Nein n=59	54,2% ± 5%	58,2% ± 5%	32	10	13	4
Gesamtüberleben (Log Rank: p=0,772; Breslow: p=0,508; Tarone-Ware: p=0,630); Rezidivfreies Überleben (Log Rank: p=0,461; Breslow: p=0,523; Tarone-Ware: p=0,491)						
MDS-AML						
Ja n=5	60,0% ± 20%	60,0% ± 20%	3	1	1	0
Nein n=61	54,1% ± 5%	60,0% ± 5%	33	10	12	6
Gesamtüberleben (Log Rank: p=0,734; Breslow: p=0,593; Tarone-Ware: p=0,660); Rezidivfreies Überleben (Log Rank: p=0,870; Breslow: p=0,728; Tarone-Ware: p=0,796)						
Geschlecht						
Männlich n=28	60,7% ± 8%	70,8% ± 7%	17	3	4	4
Weiblich n=38	50,0% ± 7%	52,8% ± 7%	19	8	9	2
Gesamtüberleben (Log Rank: p=0,511; Breslow: p=0,682; Tarone-Ware: p=0,592); Rezidivfreies Überleben (Log Rank: p=0,169; Breslow: p=0,170; Tarone-Ware: p=0,167)						
Altersgruppe						
0. bis vollendetes 5. LJ n=23	47,8% ± 9%	61,1% ± 10%	11	5	3	4
6. bis vollendetes 10. LJ n=10	60,0% ± 13%	66,7% ± 13%	6	1	2	1
11. bis vollendetes 15. LJ n=15	53,3% ± 11%	53,3% ± 12%	8	0	2	5
16. bis vollendetes 18. LJ n=18	61,1% ± 9%	61,1% ± 10%	11	0	4	3
Gesamtüberleben (Log Rank: p=0,674; Breslow: p=0,472; Tarone-Ware: p=0,569); Rezidivfreies Überleben (Log Rank: p=0,951; Breslow: p=0,974; Tarone-Ware: p=0,965)						
¹ Schließt auch Todesfälle nach Stammzelltransplantation ein.						

8.4 Analyse der Spätfolgen

Tab. 12 zeigt eine Übersicht der Spätfolgen der Patientinnen und Patienten nach Bestrahlung (n=12) sowie nach intrathekaler Chemotherapie (n=26).

Das am häufigsten betroffene Organsystem war das endokrinologische System [nach Bestrahlung: n=7 (58,3%); nach Chemotherapie: n=10 (38,5%)], gefolgt vom Nervensystem [nach Bestrahlung: n=4 (33,3%); nach Chemotherapie: n=4 (15,4%)]. Kardiovaskuläre Spätfolgen fanden sich bei fünf Kindern (19,2%) ohne Schädelbestrahlung. Bei einem bestrahlten Kind (8,3%) traten hepatobiliäre Spätkomplikationen auf. Dermatologische Spätfolgen fanden sich bei drei, ophthalmologische Spätfolgen bei zwei Patientinnen und Patienten. Spätkomplikationen, den Bewegungsapparat, die Nieren, die Lunge sowie den HNO-Bereich betreffend fanden sich insgesamt bei jeweils ≤ 2 Patientinnen und Patienten. Fünf Patientinnen und Patienten litten unter Spätfolgen, die den oben genannten Organsystemen nicht zugeordnet werden konnten. Während sich nur bei zwei bestrahlten Kindern (16,7%) keine Spätkomplikationen fanden, war dies bei mehr als der Hälfte der Kinder (53,8%), die eine intrathekale Chemotherapie erhielten, der Fall.

Tab. 12: Häufigkeit von Spätfolgen nach betroffenen Organsystemen.

Organsystem	Nach Bestrahlung (n=12)		Nach Chemotherapie (n=26)		Gesamt
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent	Absolut
Endokrinologisch	7	58,3	10	38,5	17
Neuropsychologisch	4	33,3	4	15,4	8
Hepatobiliär	1	8,3	0	0,0	1
Nephrologisch	0	0,0	1	3,8	1
HNO	1	8,3	2	7,7	3
Dermatologisch	2	16,7	1	3,8	3
Ophthalmologisch	0	0,0	2	7,7	2
Orthopädisch	0	0,0	2	7,7	2
Kardiovaskulär	0	0,0	5	19,2	5
Pulmonal	0	0,0	2	7,7	2
Sonstiges	3	25,0	2	7,7	5
Keine Spätfolgen	2	16,7	14	53,8	16

8.4.1 *Spätfolgen in der Gruppe der bestrahlten Patientinnen und Patienten*

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 135 Monaten (Interquartilsabstand 60,25 – 178,00) fanden sich in der Gruppe der bestrahlten Patientinnen und Patienten (n=12) bei insgesamt zehn Kindern und Jugendlichen Spätfolgen. Zwei Patientinnen und Patienten zeigten keine Langzeitkomplikationen (16,7%). Tab. 14 zeigt eine detaillierte Übersicht der Spätfolgen.

8.4.1.1 *Endokrinologische Defizite*

Sieben Kinder und Jugendliche (58,3%) hatten endokrinologische Defizite. Zumeist waren mehrere Hormonachsen betroffen (71,4%).

Bei fünf Patientinnen und Patienten (41,7%) trat ein Wachstumshormonmangel auf. Bei einem Patienten war eine Substitution erforderlich. Bei vier Kindern (33,3%) lag eine primäre Hypothyreose vor. Davon war eine substitutionsbedürftig. Ein Mädchen (8,3%) litt unter einem therapiebedürftigen PCO-Syndrom mit Hyperandrogenämie, Hirsutismus und sekundärer Amenorrhoe (Metformin-Therapie bei gleichzeitigem Vorliegen einer Adipositas permagna mit Insulinresistenz). Bei einem Patienten (16,7%) wurde eine Adipositas festgestellt. Eine Patientin (8,3%) litt an einer primären ovariellen Insuffizienz sowie einem hypogonadotropen Hypogonadismus, bei einer weiteren (8,3%) lag ein hypergonadotroper Hypogonadismus vor. Bei beiden Patientinnen war eine Östrogensubstitution erforderlich. Ein Bub und ein Mädchen (16,7%) litten an einer Hypertriglyceridämie.

8.4.1.2 *Neuropsychologische Defizite*

Vier Patientinnen und Patienten (33,3%) wiesen neuropsychologische Spätkomplikationen auf (Mehrfachdefizite, n=2).

Zwei Patientinnen (16,7%) gaben eine Beeinträchtigung der Merkfähigkeit an. Eine davon berichtete zudem von einer Konzentrationschwäche, die andere gab anamnestisch zusätzlich eine Wortfindungsstörung an (jeweils 8,3%). Fünf Jahre nach Therapieabschluss konnte bei diesen beiden Patientinnen eine Verbesserung der beschriebenen Defizite festgestellt werden. Bei einem Patienten (8,3%) wurden in der Bildgebung intrakranielle Verkalkungen beschrieben, bei einem (8,3%) bestand eine toxische Cauda Equina-Symptomatik im Sinne eines partiellen Querschnitts aufgrund serieller Lumbalpunktionen.

8.4.1.3 Sonstige Defizite

Nur in Einzelfällen besteht bei diesen Spätfolgen ein Zusammenhang mit der prophylaktischen Schädelbestrahlung. Je ein Bub und ein Mädchen (16,7%) entwickelten eine Steatosis hepatis. Das Mädchen litt zudem unter einer Cholezystolithiasis. Zwei Patientinnen (16,2%) waren von dermatologischen Spätkomplikationen betroffen: Eine litt an einer geringgradig ausgeprägten atopischen Dermatitis, die andere an vermehrtem Haarausfall. Spätfolgen im HNO-Bereich traten nur bei einem Patienten (8,3%) im Sinne einer Schallleitungsschwerhörigkeit des rechten Ohres auf. Ansonsten wurde bei zwei Patientinnen und einem Patienten (25,0%) ein Vitamin D3-Mangel festgestellt. Ein Mädchen (8,3%) litt an einer Hyperurikämie.

8.4.1.4 Spätfolgen in Abhängigkeit von der Strahlendosis

Insgesamt erhielten sechs Patientinnen und Patienten (50,0%) eine kraniale Radiatio mit einer Strahlendosis von 18 Gy. Vier Kinder (33,3%) wurden mit 12 Gy, jeweils ein Patient (8,3%) mit 15 Gy bzw. 24 Gy bestrahlt. Für die Gruppe der Patientinnen und Patienten, die mit ≥ 18 Gy bestrahlt wurden, zeigte sich eine signifikante Häufung an Spätfolgen ($t_{10}=2,864$; $p=0,017$), insbesondere an endokrinologischen Defiziten. Die beiden Kinder ohne Spätfolgen wurden mit 12 Gy bestrahlt.

Tab. 13: Spätfolgenkategorien bei bestrahlten Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit von der Strahlendosis.

Patientinnen und Patienten mit prophylaktischer Schädelbestrahlung (n=12)	<18 Gy (n=5)		≥ 18 Gy (n=7)	
	Absolut	Prozent	Absolut	Prozent
Endokrinologisch	2	40,0	6	85,7
Neuropsychologisch	1	20,0	3	42,9
Hepatobiliär	0	0,0	2	28,6
HNO	1	20,0	0	0,0
Dermatologisch	0	0,0	2	28,6
Sonstiges	1	20,0	2	28,6
Keine Spätfolgen	2	40,0	0	0,0

Tab. 14: Spätfolgen der bestrahlten Patientinnen und Patienten nach Organsystem im Detail.¹

Patientinnen und Patienten mit prophylaktischer Schädelbestrahlung (n=12)			
Organsystem	Diagnosen	Absolut	Prozent
Endokrinologisch	Somatotropinmangel	5	41,7
	Primäre Hypothyreose	4	33,3
	Primäre ovarielle Insuffizienz	1	8,3
	Polyzystisches Ovarsyndrom	1	8,3
	Hypogonadotroper Hypogonadismus	1	8,3
	Hypergonadotroper Hypogonadismus	1	8,3
	Adipositas	2	16,7
	Hypertriglyceridämie	2	16,7
Neuropsychologisch	Beeinträchtigung der Merkfähigkeit	2	16,7
	Konzentrationschwäche	1	8,3
	Wortfindungsstörungen	1	8,3
	Intrakranielle Verkalkungen	1	8,3
	Toxische Cauda Equina-Symptomatik	1	8,3
Hepatobiliär	Steatosis hepatis	2	16,7
	Cholezystolithiasis	1	8,3
Gastrointestinal	-	-	-
Nephrologisch	-	-	-
HNO	Schallleitungsschwerhörigkeit	1	8,3
Dermatologisch	Atopische Dermatitis	1	8,3
	Verstärkter Haarausfall	1	8,3
Ophthalmologisch	-	-	-
Orthopädisch	-	-	-
Kardiovaskulär	-	-	-
Pulmonal	-	-	-
Sonstiges	Vitamin D3-Mangel	3	25,0
	Hyperurikämie	1	8,3

¹ Mehrfachnennungen möglich.

8.4.2 Spätfolgen in der Gruppe der nicht bestrahlten Patientinnen und Patienten

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten (Interquartilsabstand 2,75 – 99,25) entwickelten in der Gruppe der nicht bestrahlten Patientinnen und Patienten (n=26) insgesamt zwölf Kinder und Jugendliche (46,2%) Spätfolgen. Bei 14 Patientinnen und Patienten (53,8%) zeigten sich keine Langzeitkomplikationen. Tab. 15 zeigt eine detaillierte Ansicht der Spätfolgen.

8.4.2.1 Endokrinologische Defizite

Auch bei den nicht Bestrahlten fanden sich in erster Linie endokrinologische Spätfolgen (n=10; 38,5%). Die meisten Patientinnen und Patienten zeigten ein isoliertes endokrinologisches Defizit (80,0%).

Bei sechs Patientinnen und Patienten (23,1%) wurde eine primäre Hypothyreose diagnostiziert (Substitution in zwei Fällen erforderlich), bei zwei (7,7%) eine Adipositas. Eine Patientin (3,8%) litt an einem Somatotropinmangel und einem hypergonadotropen Hypogonadismus. Es waren sowohl eine STH- als auch eine Östrogensubstitution für drei bzw. vier Jahre erforderlich. Bei einem Patienten (3,8%) wurde ein substituitionsbedürftiger Hypocortisolismus festgestellt. Bei einem Patienten (3,8%) wurde eine Hypertriglyceridämie beobachtet.

8.4.2.2 Neuropsychologische Defizite

Neuropsychologische Spätkomplikationen wurden bei vier Patientinnen und Patienten beobachtet (15,4%). Alle Kinder zeigten ein isoliertes neurologisches Defizit.

Zwei Patienten (7,7%) gaben anamnestisch ein Aufmerksamkeitsdefizit an. Ein Patient (3,8%) litt an einer sensomotorischen axonalen Polyneuropathie der distalen unteren Extremität, ein Patient (3,8%) an einer Facialisparesie. Fünf Jahre nach Therapieabschluss konnte bei diesen Kindern eine Verbesserung der beschriebenen Defizite festgestellt werden.

8.4.2.3 Sonstige Defizite

Hepatobiliäre Spätfolgen wurden bei drei Kindern (12,7%) beobachtet. Diese traten jeweils isoliert auf. Bei einem Buben (3,8%) wurde eine Cholezystolithiasis festgestellt. Bei fünf

Patienten (19,2%) wurden Spätfolgen im kardiovaskulären System diagnostiziert. Alle diese Buben litten an einer arteriellen Hypertonie. Bei einem wurde zudem ein Perikarderguss sowie eine Herzinsuffizienz mit verminderter LVEF diagnostiziert (jeweils 3,8%). Bei einem Patienten (3,8%) kam es zur Ausbildung von Striae distensae. Zwei Patientinnen und Patienten (7,7%) waren von ophthalmologischen Spätfolgen betroffen. Ein Patient sowie eine Patientin (7,7%) litten an einer bilateralen Stauungspapille. Bei zwei Patientinnen (7,7%) fanden sich orthopädische Spätkomplikationen im Sinne aseptischer Osteonekrosen. Nephrologische sowie Spätfolgen im HNO-Bereich zeigten sich bei nur jeweils einem Kind (jeweils 3,8%). Bei einem Buben wurde eine tubuläre Nephropathie, bei einem weiteren eine bilaterale Schallleitungsschwerhörigkeit diagnostiziert (jeweils 3,8%). Zwei Patienten (7,7%) zeigten einen Vitamin D3-Mangel. Einer dieser Buben (3,8%) litt zudem an einer Hyperurikämie.

Tab. 15: Spätfolgen der nicht bestrahlten Patientinnen und Patienten nach Organsystem im Detail.¹

Patientinnen und Patienten ohne prophylaktische Schädelbestrahlung (n=26)		Tripel-Therapie (n=19)	Liposomales Cytarabin (n=7)	Gesamt	
Organsystem	Diagnosen	Absolut	Absolut	Absolut	Prozent
Endokrino- logisch	Somatotropinmangel	1	0	1	3,8
	Primäre Hypothyreose	3	3	6	23,1
	Hypergonadotroper Hypogonadismus	1	0	1	3,8
	Hypocortisolismus	1	0	1	3,8
	Adipositas	2	0	2	7,7
	Hypertriglyceridämie	1	0	1	3,8
Neuro- psychologisch	Aufmerksamkeitsdefizite	2	0	2	7,7
	Sensomotorische axonale PNP	1	0	1	3,8
	Facialisparese	0	1	1	3,8
Hepatobiliär	Cholezystolithiasis	1	0	1	3,8
Nephrologisch	Tubuläre Nephropathie	1	0	1	3,8
HNO	Schallleitungsschwerhörigkeit	1	1	1	3,8
Dermatologisch	Striae distensae	0	1	1	3,8
Ophthalmo- logisch	Bilaterale Stauungspapille	1	1	2	7,7
Orthopädisch	Aseptische Osteonekrose	2	0	2	7,7
Kardiovaskulär	Arterielle Hypertonie	2	3	5	19,2
	Perikarderguss	0	1	1	3,8
	Herzinsuffizienz	0	1	1	3,8
Pulmonal	Interstitielle Fibrose	1	0	1	3,8
	Asthma bronchiale	0	1	1	3,8
Sonstiges	Vitamin D3-Mangel	2	0	2	7,7
	Hyperurikämie	1	0	1	3,8

¹ Mehrfachnennungen möglich.

8.5 Akutkomplikationen nach intrathekaler Tripel-Therapie und intrathekalem liposomalem Cytarabin im Vergleich

Im Rahmen der ZNS-Rezidivprophylaxe erhielten insgesamt sieben Patientinnen und Patienten (26,9%) liposomales Cytarabin. Bei 19 Kindern und Jugendlichen (73,1%) wurde die konventionelle intrathekale Tripel-Therapie, bestehend aus Methotrexat, Cytarabin und Prednison, verabreicht.

Vier der sieben Patientinnen und Patienten entwickelten Akutkomplikationen nach intrathekaler Verabreichung von liposomalem Cytarabin. Bei drei Kindern und Jugendlichen trat eine Arachnoiditis mit Cephalea, Emesis sowie Diplopie auf. Im Rahmen der Arachnoiditis entwickelte ein Patient zusätzlich eine Caudasympptomatik mit Defäkations- und Miktionsstörungen. Bei einer Patientin trat die Arachnoiditis mit einer Latenz von einem Monat mit Cephalea, Emesis, Diplopie, Esophorie sowie einem bilateralen Papillenödem auf. Bei einem Patienten zeigte sich ein postpunktionelles Liquorunterdrucksyndrom. In der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die die konventionelle intrathekale Tripel-Therapie erhielten, fand sich lediglich bei drei Patientinnen und Patienten ein postpunktioneller Kopfschmerz als unmittelbare Punktionsfolge.

9 DISKUSSION

9.1 Wertigkeit der Studie und Datenqualität

Da für diese retrospektive Studie Daten erhoben wurden, die bis 1987 zurückreichten, war nur zum Teil eine unvollständige Datenerhebung möglich. Die Akten der drei Patientinnen und Patienten, die aufgrund insuffizienter Datenlage ausgeschlossen wurden, stammten aus den Jahren 1987 sowie 1989. Zudem bestand mit Einführung des medizinisch-pflegerischen Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerks (openMEDOCS) und einer damit einhergehenden Digitalisierung der Daten ein maßgeblicher Unterschied im Hinblick auf Umfang und Genauigkeit digitalisiert und nicht digitalisiert verfügbarer Informationen. Die geringe Anzahl der in das Gesamtkollektiv eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ($n=66$) und die damit verbundene Heterogenität der Stichprobe beeinträchtigten zudem die statistische Aussagekraft. Die vergleichsweise hohe Mortalitätsrate in den 1990er Jahren – die meisten Patientinnen und Patienten verstarben in dieser Zeit vor Therapieende – hatte eine Reduktion der Kohortengröße für die Analyse der Spätfolgen zur Folge. Die Aufteilung in die Gruppe der bestrahlten bzw. nicht bestrahlten Patientinnen und Patienten reduzierte die zu analysierende Subpopulation erneut, sodass die Gruppe der bestrahlten Kinder und Jugendlichen nur mehr 12 Patientinnen und Patienten umfasste. Dies war zudem dadurch bedingt, dass ab dem Jahr 2004 im Rahmen der ZNS-Rezidivprophylaxe an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie in Graz unter bewusster Inkaufnahme einer Protokollabweichung – diese wurde jedoch stets mit der nationalen Studienleitung abgesprochen – auf eine prophylaktische Schädelbestrahlung verzichtet wurde. Folglich wurde der Großteil ($n=21$; 80,8%) der Kinder und Jugendlichen, die eine intrathekale ZNS-Prophylaxe erhielten ($n=26$), im Zeitraum zwischen 2004 und dem Stichtag im Mai 2017 rekrutiert. Demnach ist im Hinblick auf die Überlebensanalysen zu berücksichtigen, dass diese 21 Patientinnen und Patienten alle gemäß jener Therapieoptimierungsstudie (AML-BFM 2004) behandelt wurden, die mit einem günstigeren Outcome assoziiert ist (75) und somit einen maßgeblichen Einflussfaktor für das Ergebnis der Überlebensfunktionen darstellt. Ein weiterer Aspekt, der zu einer potentiellen Verzerrung der Daten beigetragen haben könnte, ergibt sich aus der Diskrepanz in Bezug auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten in den zu vergleichenden Gruppen der Überlebensanalysen – insbesondere im Hinblick auf das Vorliegen eines Down-Syndroms ($n=7/n=59$) bzw. einer MDS-AML ($n=5/n=61$).

Hinsichtlich neuropsychologischer Defizite ist anzumerken, dass keine neurokognitiven Testungen zur Diagnosesicherung durchgeführt wurden, sondern die anamnestisch erhobene Symptomatik auf der Wahrnehmung der jeweiligen Patientinnen und Patienten beruht. Weiters muss hinterfragt werden, welche Spätkomplikationen durch die ZNS-Rezidivprophylaxe bzw. die Chemotherapie an sich verursacht wurden: Während die ZNS-Prophylaxe überwiegend endokrinologische und neuropsychologische Defizite verursachen, sind Spätkomplikationen, die andere Organsysteme betreffen, auf die Chemotherapie zurückzuführen. (88,92,96)

Teilweise schlechte Datenqualität, die niedrige Fallzahl, die Heterogenität der Stichprobe sowie die zum Teil fehlende diagnostische Sicherung von Spätfolgen stellen demnach bedeutende Faktoren dar, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse beigetragen haben könnten und somit eine Verallgemeinerung der Ergebnisse nur bedingt möglich machen.

9.2 Diskussion der Ergebnisse

9.2.1 Prognostische Merkmale

Es konnte gezeigt werden, dass der größte Anteil (34,8%) der 66 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auf Kleinkinder zwischen dem 0. und vollendeten 5. Lebensjahr entfiel. Ein Häufigkeitsgipfel lag bei rund 1,1 Jahren. Auch in der Literatur (11) findet sich ein geringfügiger Häufigkeitsgipfel in den ersten beiden Lebensjahren. Das mediane Erkrankungsalter dieser Kohorte hingegen lag mit rund 10,1 Jahren deutlich über dem in der Literatur beschriebenen Alter (rund 6,3 Jahre). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung konnten wir ein Überwiegen des männlichen Geschlechts nicht bestätigen. In unserer Studie lag das Geschlechterverhältnis bei 1,4:1 (weiblich:männlich). Eine Häufung der Subtypen FAB M2 sowie FAB M4, wie sie von Bennett et al. (117) beschrieben wurde, fand sich bei unserer Kohorte nicht. Da acht Patientinnen und Patienten der Kohorte (12,1%) bei Vorliegen einer sekundären AML bzw. fehlender Subtypisierung nicht berücksichtigt wurden, kann durch die dadurch bedingte Reduktion der ohnehin bereits niedrigen Fallzahl im Hinblick auf die Häufigkeitsverteilung der Subtypen keine allgemein gültige Aussage getroffen werden. Die deutliche Häufung von Patientinnen und Patienten mit Down-Syndrom (10,6%) stimmt mit der Literatur überein. Auch Belson et al. (6) sowie Babushok et al. (28) stellten bei Vorliegen einer zusätzlichen Kopie des Chromosoms 21 ein signifikant höheres Risiko für die Entstehung einer AML fest. Weitere Publikationen (18,19,23) beschreiben eine Häufung der Fusionsgene RUNX1-

RUNX1T1 (10%-15%), PML-RARA (8%-15%), CBFB-MYH11 (6%-12%) sowie KMT2A-MLL3 (8%-10%), was im Rahmen dieser Arbeit nicht erhoben wurde. Zytogenetisch aberrante AML traten deutlich seltener auf, da 68,2% der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine AML mit normalem Karyotyp aufwiesen. Die Vergleichsliteratur (18,19) beschreibt 20%-25% der im Kindesalter auftretenden AML als zytogenetisch normal.

9.2.2 Überlebensanalysen

In unserer Kohorte hatten weder Alter noch Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Prognose bei Kindern und Jugendlichen mit AML. Während sich in einer aktuellen Studie aus Südkorea (118) hinsichtlich des Geschlechts weder für Patientinnen (59,8%) noch Patienten (58,3%) ein Überlebensvorteil im Gesamtüberleben ergab und sich die Prognose mit steigendem Alter verbesserte, finden sich in der Literatur (119) hinsichtlich des Einflusses des Alters auf die Prognose auch gegenteilige Berichte. Masetti et al. (120) sowie Kalliopi (121) wiesen auf eine mögliche Assoziation zwischen Altersgruppe und Subtyp hin. Während bei Säuglingen und jungen Kleinkindern (<2 Jahre) die prognostisch eher ungünstigeren Subtypen FAB M4, FAB M5 sowie FAB M7 vorherrschen (70%), steigt die Inzidenz von FAB M1, FAB M2, FAB M3 sowie FAB M4eo mit zunehmendem Alter an.

In den Überlebensfunktionen hinsichtlich des Subtyps wurden in der vorliegenden Studie signifikant bessere Überlebensraten für Kinder und Jugendliche mit den Subtypen FAB M3 und FAB M4eo (100%), FAB M2 (72%), sowie FAB M5 festgestellt (68%). Ein allgemein schlechteres Outcome wiesen Patientinnen und Patienten mit den übrigen Subtypen auf (<50%). Dies deckt sich mit den Angaben großer Studien. (118,122)

In der Literatur ist ein signifikanter Überlebensvorteil bei Kindern und Jugendlichen mit Trisomie 21, die eine AML entwickelten, beschrieben. In der Studie von Caldwell et al. (29) lagen die Gesamtüberlebensraten bei Vorliegen eines Down-Syndroms bei bis zu 80%, wohingegen Kinder ohne Trisomie 21 (bei gleichem FAB-Subtyp) ein kumulatives Überleben von lediglich <35% erreichten. Unabhängig vom vorliegenden Subtyp zeigte sich in einer anderen Studie (123) ebenfalls ein günstigeres Outcome für Kinder mit AML und Down-Syndrom (57,1% vs. 45,1%). Entgegen den publizierten Angaben erreichten im Rahmen der vorliegenden Studie Kinder und Jugendliche mit und ohne Down-Syndrom annähernd identische kumulative Überlebensraten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten für Kinder und Jugendliche mit AML und Trisomie 21 jedoch eine höhere Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln als für Patientinnen und Patienten ohne

Down-Syndrom (29% vs. 7%). In der Literatur finden sich jedoch Daten, die unserer Beobachtung widersprechen [mit/ohne Trisomie 21: 14% vs. 55% (124); 7% vs. 29% (125)]. Auch wenn der in der Literatur beschriebene prognostische Vorteil von Kindern mit AML und Trisomie 21 in der vorliegenden Arbeit nicht gesehen wurde, müssen diese Resultate kritisch betrachtet werden, da im Rahmen dieser Studie die Anzahl an Kindern mit Trisomie 21 sehr gering war.

In unserer Arbeit konnte gezeigt werden, dass sekundäre AML nach MDS-Transformation (n=5) mit einer gering höheren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert sind als de novo AML (n=61). Auch dies steht im Widerspruch zur Literatur: Lee et al. (118) zeigten, dass das Vorliegen einer sekundären AML mit einem generell ungünstigeren Outcome (20,0%) hinsichtlich des 5-Jahres-Gesamtüberlebens vergesellschaftet ist (primäre AML: 60,2%).

In Bezug auf das Vorliegen molekulargenetischer Aberrationen konnte im Rahmen dieser Arbeit ein signifikanter Überlebensvorteil für Kinder mit zytogenetisch aberranter AML (76,2% vs. 44,4%) festgestellt werden. Dies steht im Gegensatz zur Arbeit von Chang et al. (126), in der signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeiten bei AML ohne molekulargenetische Aberrationen (43,1%) im Vergleich zu pädiatrischen AML mit zytogenetischen Aberrationen (27,0%) beschrieben wurden. Lediglich das Vorliegen der Fusionsgene RUNX1-RUNX1T1 und CFBF-MYH11 war mit einer günstigeren Prognose vergesellschaftet (49,3%). Eine aktuelle Studie von Quessada et al. (127) beschreibt für zytogenetisch normale AML eine kumulative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 50%-70%. Für molekulargenetisch aberrante AML zeigt sich ein heterogeneres Bild: RUNX1-RUNX1T1, PML-RARA, CFBF-MYH11 gingen mit einer allgemein günstigeren (>70%), KMT2A-MLLT3, FLT3-ITD, Monosomie 7 sowie ein komplexer Karyotyp mit einer generell schlechteren Prognose (<50%) einher. In einer Studie der Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) untersuchten Laursen et al. (128) retrospektiv 609 Patientinnen und Patienten, um den prognostischen Einfluss einer Trisomie 8 in pädiatrischen AML zu ermitteln: Das kumulative Überleben nach fünf Jahren lag bei rund 75%.

Im Hinblick auf das Therapieprotokoll konnte im Rahmen dieser Arbeit für das rezidivfreie sowie Gesamtüberleben ein signifikant besseres Outcome seit der Jahrtausendwende gezeigt werden. Während in den frühen 1990er Jahren (AML-IGCI 90 sowie AML-BFM 93) Patientinnen und Patienten Langzeitüberlebensraten von <40% aufwiesen, konnten im Rahmen der Therapieoptimierungsstudien AML-BFM 98 und AML-BFM 2004 eine

Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate sowie des rezidivfreien Überlebens auf >70% erreicht werden. An dieser Stelle muss jedoch erwähnt werden, dass sich die Anzahl der in die Überlebensanalyse eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in Bezug auf die verschiedenen Therapieprotokolle deutlich unterschied (AML-IGCI 90 n=4; AML-BFM 93 n=15; AML-BFM 98 n=14; AML-BFM 2004 n=26). Der Trend der vergangenen Jahrzehnte, der sich aus den oben beschriebenen Ergebnissen schlussfolgern lässt, wurde im Literaturvergleich bestätigt: Während im Rahmen des Protokolls AML-IGCI 90 der österreichisch-ungarischen Studiengruppe [Fink et al. (79)] ähnlich ungünstige Langzeitüberlebensraten (37%) beschrieben wurden, zeigte sich in den von Creutzig et al. (75,77) sowie Rasche et al. (78) veröffentlichten Daten bereits im Rahmen der Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 93, dass mit der Integration von Idarubicin sowie des HAM-Intensivierungsblockes das kumulative 5-Jahres-Überleben auf rund 62% verbessert werden konnte. Für Kinder und Jugendliche, die nach AML-BFM 2004 behandelt wurden, fanden sich in der Literatur (75) vergleichbare kumulative Überlebensraten (73%). Diese Verbesserungen könnten insbesondere auf das intensivierte Therapieregime im Sinne der erstmaligen Verabreichung von liposomalem Daunorubicin anstelle von Idarubicin im Rahmen der Induktionsphase begründet sein. Eine multizentrische Studie aus Österreich (129), die retrospektiv die Daten von 249 in die Studien 1) AML-BFM 93, 2) AML-BFM 98 sowie 3) AML-BFM 2004 rekrutierten Kindern und Jugendlichen untersuchte, konnte den oben beschriebenen Trend jedoch nicht bestätigen: Die höchste kumulative 5-Jahres-Überlebensrate bestand für Kinder nach Therapie gemäß AML-BFM 98 [1) 57% vs. 2) 75% vs. 3) 62%]. Auch die kumulative 5-Jahres-Rezidivrate war bei Patientinnen und Patienten nach Behandlung gemäß AML-BFM 2004 noch höher als nach Therapie nach dem Vorgängerprotokoll [1) 40% vs. 2) 21% vs. 3) 39%].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten wir zeigen, dass bei Patientinnen und Patienten nach prophylaktischer Schädelbestrahlung im Trend ein höheres kumulatives Gesamt- sowie rezidivfreies Überleben erzielt werden konnte im Vergleich zu Kindern, die eine intrathekale Chemotherapie erhielten. Generell findet sich in Bezug auf die ZNS-Rezidivprophylaxe lediglich eine begrenzte Anzahl an Publikationen – und diese stammen beinahe ausschließlich von der AML-BFM Studiengruppe –, die sich mit der Fragestellung um einen potentiellen Nutzen einer kranialen Strahlentherapie beschäftigt haben. Während die kraniale Radiatio mit der Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 78 – im Rahmen einer Kombinationstherapie mit intrathekalem Methotrexat – erstmalig etabliert wurde, erfolgte die prospektive Untersuchung derselben erst im Rahmen der

Nachfolgestudie AML-BFM 87. (75,77,130) Diese Studie sollte insbesondere die Frage beantworten, ob die kraniale Strahlentherapie durch eine Intensivierungstherapie mit Hochdosis-Cytarabin sowie Etoposid ersetzt werden konnte und inwieweit dieselbe das Risiko für ZNS- sowie Knochenmarkrezidive reduzieren könnte. Es fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil hinsichtlich des rezidivfreien 5-Jahres-Überlebens zugunsten der Patientinnen und Patienten, die eine prophylaktische Schädelbestrahlung erhielten (78% vs. 41%). Zudem wurde bei nicht bestrahlten Kindern eine geringgradig höhere Inzidenz an ZNS-Rezidiven beobachtet. Im Rahmen der Nachfolgestudien AML-BFM 98 sowie AML-BFM 2004 untersuchten Creutzig et al. (91) den potentiellen Nutzen einer reduzierten Strahlendosis (12 Gy) im Hinblick auf eine damit verbundene Minderung von Langzeitfolgen im Vergleich zur ursprünglichen Dosis von 18 Gy. Es fand sich sowohl hinsichtlich des kumulativen Gesamtüberlebens (82% vs. 79%) als auch der Inzidenzrate an Rezidiven (30% vs. 34%) kein Unterschied in der Gruppe der mit 18 Gy im Vergleich zur Gruppe der mit 12 Gy bestrahlten Patientinnen und Patienten. Fünf von insgesamt sechs Rezidiven innerhalb der Kohorte traten sogar nach Bestrahlung mit der ursprünglichen höheren Dosis auf. Letztlich konnte jedoch – einerseits bedingt durch die vorzeitige Unterbrechung der Randomisierung im Jahr 2009, andererseits aufgrund der geringen Anzahl an randomisierten Patientinnen und Patienten – nicht eindeutig auf einen generell günstigen Einfluss der prophylaktischen Schädelbestrahlung geschlossen werden. Publierte Daten aus Großbritannien (90) aus dem Jahr 2005 ließen bei Verzicht auf eine kraniale Radiotherapie auf keinen Nachteil im Hinblick auf das Auftreten von Rezidiven schließen. Abbott et al. (131) zeigten, dass selbst bei Vorliegen einer initialen ZNS-Positivität auf die Schädelbestrahlung verzichtet werden kann und die Kombination aus systemischer und intrathekalen Chemotherapie zu keiner Zunahme an ZNS-Rezidiven führt.

9.2.3 Spätfolgen

Im Rahmen der Analyse der Spätfolgen konnten wir in unserer Kohorte zeigen, dass Patientinnen und Patienten insbesondere von endokrinologischen (44,7%) sowie neuropsychologischen Defiziten (21,1%) betroffen waren. Diese Resultate stehen in Einklang mit den Ergebnissen großer Studien [66% vs. 30% (132); 62% vs. 48% (133)]. In der vorliegenden Arbeit fanden sich sowohl Störungen der Hormonachsen (58,3% vs. 38,5%) als auch neuropsychologische Spätkomplikationen (33,3% vs. 15,4%) häufiger nach Bestrahlung als nach intrathekalen Chemotherapie. Im Hinblick auf die Strahlendosis

konnten wir eine signifikante Korrelation zwischen höherer Dosis und Ausmaß an Defiziten feststellen. Diese Ergebnisse stimmen mit publizierten Angaben (92,106,132,134) überein. In Bezug auf endokrine Dysfunktionen fanden sich in unserer Kohorte in erster Linie Störungen der hypothalamischen-hypophysären Regulationsachse: Während Wachstumshormondefizite gehäuft in der Gruppe der bestrahlten Kinder und Jugendlichen auftraten (41,7% vs. 3,8%), zeigten sich Schilddrüsendysfunktionen in beiden Gruppen annähernd gleich häufig (nach Bestrahlung: 33,3%; nach Chemotherapie: 23,1%). Krankheitsbilder, die mit einer beeinträchtigten Fertilität einhergehen, fanden sich gehäuft bei bestrahlten Kindern und Jugendlichen (33,2% vs. 3,8%). Im Vergleich mit der Literatur zeigt sich bei Patientinnen und Patienten nach prophylaktischer Schädelbestrahlung ein generell gehäuftes Auftreten endokriner Dysfunktionen, unabhängig von der Art des beobachteten Defizits. Während bereits bei geringen Bestrahlungsdosen (≤ 18 Gy) ein erhöhtes Risiko für einen Somatotropinmangel mit einer konsekutiven Störung des Längenwachstums besteht, liegt die kumulative Inzidenz für das Auftreten eines HGH-Mangels mit zunehmender Strahlendosis (≤ 50 Gy) bereits bei 50%-100%. (92) In einer Studie von Darzy (135), die den Effekt der Radiotherapie auf das Outcome bei Kindern und Jugendlichen mit ZNS-Tumoren untersuchte, zeigte sich in 32% ein Wachstumshormonmangel mit Substitutionsbedarf. Andere Studien (136,137) kamen zu dem Schluss, dass sich – wenn auch in weit geringerem Ausmaß – ein HGH-Defizit ebenso nach intrathekaler Therapie, insbesondere mit Prednison, manifestieren kann. Während Wachstumsstörungen nach Radiotherapie mit einem höheren Risiko für eine verminderte Körpergröße im Erwachsenenalter assoziiert sind, scheinen Wachstumsdefizite bei nicht bestrahlten Kindern nach abgeschlossener Therapie reversibel. (136) Hinsichtlich thyroïdaler Dysfunktionen evaluierten Oudin et al. (138) in einer prospektiven Studie die Inzidenz sowie Risikofaktoren für Schilddrüsendysfunktionen bei 588 Überlebenden einer pädiatrischen AML bzw. ALL: Für die Entwicklung postradiogener, substituitionsbedürftiger primärer Hypothyreoididen zeigte sich eine 10-Jahres-Kumulativinzidenz von 17,3%. In einer Studie der CCSS (139) fand sich für bestrahlte und nicht bestrahlte Kinder und Jugendliche eine 15-Jahres-Kumulativinzidenz von 1,6%, was im Hinblick auf die oben genannten Resultate von Oudin et al. eine Häufung dieser Spätkomplikation nach Bestrahlung bestätigt. Auch im Hinblick auf Beeinträchtigungen der physiologischen Pubertätsentwicklung stimmen die Resultate der vorliegenden Arbeit mit publizierten Angaben überein (100,140,141): Bei Patientinnen traten nach Bestrahlung gehäuft primäre ovarielle Insuffizienzen bzw. ein verspätetes Einsetzen der Menarche auf. Unabhängig vom

Geschlecht entwickelten Kinder postradiogen häufig einen primären Hypogonadismus. Bei nicht bestrahlten Kindern konnte keine signifikante Beeinträchtigung der physiologischen Pubertätsentwicklung sowie Fruchtbarkeit festgestellt werden. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Auftreten endokriner Dysregulationen bei AML-Überlebenden ohne Strahlentherapie mit einem vergleichsweise niedrigen Risiko vergesellschaftet ist. (88)

Im Hinblick auf neuropsychologische bzw. -kognitive Langzeitkomplikationen konnten wir in unserer Kohorte keine signifikante Häufung spezifischer Spätfolgen bei Kindern nach Radiotherapie bzw. intrathekaler Chemotherapie feststellen. Während bestrahlte Patientinnen und Patienten insbesondere von einer beeinträchtigten Merkfähigkeit (16,7%) sowie Konzentrationsschwächen und Wortfindungsstörungen (jeweils 8,3%) berichteten, gaben nicht bestrahlte Kinder primär Aufmerksamkeitsdefizite (7,7%) an. Generell lässt sich im Vergleich mit der Literatur darauf schließen, dass die Durchführung einer kranialen Strahlentherapie mit einem signifikant höheren Risiko für neuropsychologische Langzeitkomplikationen vergesellschaftet ist. Im Rahmen der Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 87 untersuchten Reinhardt et al. (104) 53 Patientinnen und Patienten nach prophylaktischer Schädelbestrahlung bzw. intrathekaler Chemotherapie: Während sich bei Kindern nach Schädelbestrahlung keine signifikante intellektuelle Beeinträchtigung im Vergleich zu nicht bestrahlten Kindern und Jugendlichen zeigte, berichteten Patientinnen und Patienten nach kranialer Strahlentherapie häufiger von subjektiven Einschränkungen in der Lernfähigkeit sowie des Konzentrationsvermögens. In einer Studie von Anderson et al. (142), die ALL-Überlebende nach Schädelbestrahlung bzw. intrathekaler Chemotherapie verglich, konnten die Autoren bei bestrahlten Kindern unter anderem einen reduzierten Intellekt, Beeinträchtigungen des Kurzzeitspeichers sowie eine verminderte Reaktions- und Koordinationsfähigkeit feststellen. Nicht bestrahlte Patientinnen und Patienten wiesen lediglich eine geringgradig verlangsamte Informationsverarbeitung auf. Insbesondere hohe Kumulativdosen von intrathekal verabreichtem Methotrexat korrelieren mit einer erhöhten Inzidenzrate an neurokognitiven Langzeitdefiziten, wie beispielsweise Aufmerksamkeitsstörungen, visuell-motorischen Defiziten sowie einer verminderten Gedächtnisleistung. (143,144)

Neben endokrinologischen sowie neuropsychologischen Defiziten stellt das Auftreten sekundärer Neoplasien die wohl gravierendste aller Spätfolgen nach antileukämischer Therapie dar. Während sich in der Literatur für Sekundärmalignome bei Patientinnen und

Patienten mit ALL eine kumulative 10-Jahres-Inzidenz von 2,5% findet, sind Daten zu sekundären Neoplasien nach Behandlung einer AML selten. (145) Bei Kindern und Jugendlichen, die zwischen 1993 und 2010 im Rahmen von AML-BFM Studienprotokollen behandelt wurden, beschrieb Creutzig (88) eine Kumulativinzidenz von 1,5%. In unserer Kohorte entwickelte, unabhängig von der Art der durchgeführten ZNS-Rezidivprophylaxe, keines der Kinder und Jugendlichen ein Zweitmalignom. Da das Auftreten von Sekundärmalignomen insbesondere mit der Durchführung einer kranialen Strahlentherapie vergesellschaftet ist (97), könnte die Tatsache, dass ab dem Jahr 2004 an der Grazer Kinderklinik auf eine Schädelbestrahlung verzichtet wurde, der Grund für das Ausbleiben dieser Spätkomplikation innerhalb der Kohorte gewesen sein.

9.2.3.1 *Intrathekale Tripletherapie vs. intrathekales liposomales Cytarabin*

Seit Beginn der Jahrtausendwende stellt liposomales Cytarabin (Depocyte®) dank seiner weiterentwickelten Darreichungsform als Depotpräparat eine vielversprechende Therapieoption dar. (146) Leider wurde die Produktion von Depocyte® aus kommerziellen Überlegungen vor einigen Jahren eingestellt. An der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-Onkologie in Graz wurde es in den Jahren 2006-2017 sieben Kindern und Jugendlichen mit AML im Rahmen der ZNS-Rezidivprophylaxe verabreicht. Es zeigten sich im Vergleich mit der konventionellen Triple-Therapie sowohl deutlich häufiger als auch schwerwiegendere Akutkomplikationen nach Verabreichung von liposomalem Cytarabin: Während bei drei Patientinnen und Patienten (42,9%) eine Arachnoiditis auftrat, waren in der Gruppe der Kinder, die mit der konventionellen Triple-Therapie behandelt wurden, drei (15,8%) von einem postpunktionellen Kopfschmerz betroffen. In der Literatur finden sich zahlreiche Publikationen, die liposomales ARA-C auf eine verbesserte Wirksamkeit sowie seine Sicherheit in Bezug auf neurologische Komplikationen evaluierten. Glantz et al. (147) beispielsweise stellten ein signifikant besseres therapeutisches Ansprechen (71% vs. 15%) nach liposomalem ARA-C im Vergleich zu konventionellem Cytarabin fest. Auch wenn eine Arachnoiditis nach liposomalem Cytarabin häufiger auftrat (22% vs. 13%), zeigte sich generell kein Hinweis auf eine erhöhte kumulative Toxizität. In einer retrospektiven Studie von Benesch et al. (148), die die Sicherheit und Wirksamkeit von liposomalem ARA-C bei Kindern mit ZNS-Tumoren untersuchte, fanden sich in 42% akute Nebenwirkungen (davon 21% Arachnoiditis). In einer anderen Arbeit der Grazer Kinderklinik (149) wurde gezeigt, dass insbesondere bei simultaner Verabreichung anderer neurotoxischer Substanzen ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende neurologische Akutkomplikationen, wie das toxische

Cauda-Equina-Syndrom, bestand. In einer Publikation von Sancho et al. (150) fanden sich nach Depocyte®-Gabe bei drei von zehn Erwachsenen mit AML Anzeichen einer Arachnoiditis.

10 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich die Resultate der vorliegenden Studie insgesamt gut in den Trend der über die vergangenen Jahrzehnte erzielten Therapiefortschritte im Rahmen der AML-BFM Therapieoptimierungsstudien einfügen. Auch wenn sich in unserer Kohorte für bestrahlte Patientinnen und Patienten günstigere Heilungsaussichten zeigten, ist der Verzicht auf eine prophylaktische Schädelbestrahlung – zur Risikoreduktion potentieller Langzeitkomplikationen – auf Basis der vorliegenden Daten sowie nach eingehendem Vergleich mit der Literatur mittlerweile etabliert.

11 LITERATURVERZEICHNIS

- (1) STATISTIK AUSTRIA. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) im Kindes- und Jugendalter, Österreich 2006-2017. Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebskrankungen/krebs_bei_kindern-und_jugendlichen/index.html. Accessed November/30, 2019.
- (2) STATISTIK AUSTRIA. Krebs im Überblick, Die häufigsten Tumorlokalisationen in Absolutzahlen. 2016; Available at: https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebskrankungen/krebs_im_ueberblick/index.html. Accessed November 30, 2019.
- (3) Deutsches Kinderkrebsregister. 2015; Available at: http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22605/0/2df4719687ba2596d4216218a4f4632763b64847/jb2018s.pdf. Accessed December 01, 2019.
- (4) STATISTIK AUSTRIA. Beobachtete 5-Jahres-Überlebensraten im Kindes- und Jugendalter nach Krebslokalisation, Österreich 2004-2013. Available at: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebskrankungen/krebs_bei_kindern-und_jugendlichen/index.html. Accessed November 30, 2019.
- (5) SEER. Cancer Statistics Factsheets. National Cancer Institute. 2015; Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>. Accessed December 01, 2019.
- (6) Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: A review. *Environ Health Perspect* 2007;115(1):138-145.
- (7) Bald M, Biberthaler P, Blattmann C, Bosse HM, Engelmann G, Fitzke G, et al. *Kurzlehrbuch Pädiatrie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012. p. 398-426.
- (8) Creutzig U, Eggert A. 2014; Available at: http://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/index_ger.html. Accessed December 01, 2019.
- (9) Yiallourous M. Akute lymphoblastische Leukämie. 2015; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoall120060414/index_ger.html. Accessed December 01, 2019.
- (10) Suttorp M. Leitfaden zur Diagnostik und Therapie der Chronischen Myeloischen Leukämie im Kindes- und Jugendalter. 2013; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/e1676/e4842/e129125/Leitfaden_CML_Suttorp.15122912_ger.pdf. Accessed December 01, 2019.
- (11) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) – Ständige Kommission Leitlinien. L 11 Akute myeloische Leukämie – AML – im

Kindes- und Jugendalter. 1. Auflage 1997; Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-031l_S1_Akute-myeloische-Leukaemie%20%80%93AML%20%80%93Kinder-Jugendliche_2019-09.pdf. Accessed December 01, 2019.

(12) Yiallourous M. Häufigkeit: Wie oft kommt eine akute myeloische Leukämie vor? 2021; Available at: https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/allgemeine_informationen/haeufigkeit/index_ger.html. Accessed November 01, 2021.

(13) Yiallourous M. Von welchen Zellen geht die AML aus? 2017; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/allgemeine_informationen/was_ist_eine_aml/ursprung_der_aml/index_ger.html. Accessed December 06, 2019.

(14) AMBOSS GmbH. Knochenmark und Blutbildung. 2019; Available at: https://www.amboss.com/de/wissen/Knochenmark_und_Blutbildung. Accessed July 19, 2020.

(15) Buga Corbu V, Glúck A, Arion C. Actual biological diagnosis of acute myeloblastic leukemia in children. *J Med Life* 2014;7(2):291-295.

(16) Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29(5):551-565.

(17) Mercher T, Schwaller J. Pediatric acute myeloid leukemia (AML): from genes to models toward targeted therapeutic intervention. *Front Pediatr* 2019;7:401.

(18) Döhner K, Döhner H. Molecular characterization of acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2008;93:976-982.

(19) Kelly LM, Gilliland DG. Genetics of myeloid leukemias. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002;3:179-198.

(20) The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013;368(22):2059-2074.

(21) F. Theis. Inzidenz und prognostische Bedeutung von GATA2-Mutationen bei der akuten myeloischen Leukämie mit CEBPA-Mutation. Ulm: Universität Ulm; 2016.

(22) MLL Münchner Leukämielabor. Molekulargenetik. Available at: <https://www.mll.com/erkrankungendiagnostik/akute-myeloische-leukaemie-aml/akute-myeloische-leukaemie-aml.html#c931>. Accessed December 09, 2019.

(23) de Rooij JDE, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: from biology to clinical management. *J Clin Med* 2015;4(1):127-149.

- (24) Reinhardt D, von Neuhoff C, Sander A, Creutzig U. Genetic prognostic factors in childhood acute myeloid leukemia. *Klin Padiatr* 2012;224(6):372-376.
- (25) J. A. Ohlendorf. Minimale Resterkrankung - Prognostische Relevanz des Therapieansprechens nach der Induktionstherapie bei der akuten myeloischen Leukämie im Kindesalter. Duisburg-Essen: Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen; 2018.
- (26) Handschuh L. Not only mutations matter: molecular picture of acute myeloid leukemia emerging from transcriptome studies. *J Oncol* 2019;2019:10.1155/2019/7239206.
- (27) American Cancer Society. 2014; Available at: <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-acute-myeloid-aml/detailedguide/leukemia-acute-myeloid-myelogenous-risk-factors>. Accessed December 04, 2019.
- (28) Babushok DV, Bessler M, Olson TS. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults. *Leuk Lymphoma* 2016;57(3):520-536.
- (29) Caldwell JT, Ge Y, Taub JW. Prognosis and management of acute myeloid leukemia in patients with Down syndrome. *Expert Rev Hematol* 2014;7(6):831-840.
- (30) Blink M, Zimmermann M, von Neuhoff C, Reinhardt D, de Haas V, Hasle H, et al. Normal karyotype is a poor prognostic factor in myeloid leukemia of Down syndrome: a retrospective, international study. *Haematologica* 2014;99(2):299-307.
- (31) Kompetenznetz Leukämien. 2017; Available at: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/aml/>. Accessed December 04, 2019.
- (32) Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012;120(16):3187-3205.
- (33) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.
- (34) American Cancer Society. 2014; Available at: <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-acute-myeloid-aml/detailedguide/leukemia-acute-myeloid-myelogenous-risk-factors>. Accessed February 23, 2020.
- (35) Seiter K. 2013; Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/2006750-overview>. Accessed February 23, 2020.
- (36) Yiallourous M. Unterformen (Subtypen) der AML. 2017; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/diagnostik_und_therapieplanung/therapieplanung/subtyp_der_aml/index_ger.html. Accessed February 23, 2020.

- (37) Kompetenznetz Leukämien. 2015; Available at: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/aml/klassifikation/>. Accessed February 23, 2020.
- (38) Yiallouros M. Symptome: Welche Krankheitszeichen treten bei akuter myeloischer Leukämie auf? 2017; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/allgemeine_informationen/symptome/index_ger.html. Accessed December 07, 2019.
- (39) American Cancer Society. 2014; Available at: <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-in-children/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>. Accessed December 07, 2019.
- (40) Yiallouros M. Erstdiagnose: Wie wird eine akute myeloische Leukämie festgestellt? 2017; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/diagnostik_und_therapieplanung/erstdiagnose/index_ger.html. Accessed December 07, 2019.
- (41) Yiallouros M. Liste möglicher Symptome. 2017; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/allgemeine_informationen/symptome/liste_moeglicher_symptome/index_ger.html. Accessed December 07, 2019.
- (42) Klusmann JHkd. 2011; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/notfallempfehlungen/hyperleukozytose_aml/index_ger.html. Accessed December 07, 2019.
- (43) Hellenbrecht A. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Gerinnungsstörungen. 2008; Available at: https://www.leukemia-net.org/kompetenznetz-leukaemie/content/aerzte/therapie/supportive_therapie/empfehlungen/gerinnung/index_ger.html. Accessed July 21, 2020.
- (44) Yiallouros M. Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit (Lumbalpunktion). 2017; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/diagnostik_und_therapieplanung/erstdiagnose/lumbalpunktion/index_ger.html. Accessed December 11, 2019.
- (45) Tallen Gkd. Erhebung der Krankheitsgeschichte (Anamnese). 2016; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/e1812/e1998/e30515/index_ger.html. Accessed December 10, 2019.
- (46) Yiallouros M. Anamnese und körperliche Untersuchung. 2017; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/diagnostik_und_therapieplanung/erstdiagnose/anamnese_und_koerperliche_untersuchung/index_ger.html. Accessed December 10, 2019.

- (47) Yiallourous M. Blutuntersuchungen. 2017; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/diagnostik_und_therapieplanung/erstdiagnose/blutuntersuchungen/index_ger.html. Accessed December 10, 2019.
- (48) Stiefelhagen P. Und trotzdem todkrank. Leichte unspezifische Symptome. MMW – Fortschritte der Medizin 2012;154:28.
- (49) Yiallourous M. Knochenmarkuntersuchung. 2017; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/diagnostik_und_therapieplanung/erstdiagnose/knochenmarkuntersuchung/index_ger.html. Accessed December 10, 2019.
- (50) Hübl W. Zytochemische Färbungen - Übersicht. 2018; Available at: https://www.med4you.at/laborbefunde/lbef_zytochemie.htm. Accessed July 20, 2020.
- (51) Hoffbrand AV, Pettit JE. Clinical Hematology. London: Gower Medical Publishing; 1989. p. 142-143.
- (52) Fuchs R, Jost E, Haase D. Akute Promyelozytäre Leukämie - AML M3. Available at: <https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/akute-myeloische-leukaemie/APLAMLM3.pdf>. Accessed July 20, 2020.
- (53) Frühauf S, Pitkus A. AML M4 FAB: Akute myelomonozytäre Leukämie - Falldarstellung 2. 2005; Available at: https://www.hematoimages.eu/content/e1352/e1838/e2335/e4986/e4996/index_ger.html. Accessed July 20, 2020.
- (54) Haferlach T. AML M6b FAB: Akute Erythroleukämie, rein erythroid - Bildserie. 2006; Available at: https://www.hematoimages.eu/content/e1352/e1838/e3065/e3228/e5753/index_ger.html. Accessed July 20, 2020.
- (55) Schwartz S, Rieder H, Schläger B, Burmeister T, Fischer L, Thiel E. Expression of the human homologue of rat NG2 in adult acute lymphoblastic leukemia: close association with MLL rearrangement and a CD10(-)/CD24(-)/CD65(+)/CD15(+) B-cell phenotype. Leukemia 2003;17:1589-1595.
- (56) Creutzig U. Therapiebesonderheiten bei Kindern und Jugendlichen. 2008; Available at: <https://www.onkodin.de/e2/e51675/e53188/e54520/>. Accessed December 11, 2019.
- (57) Yiallourous M. Vortherapie (Zytoreduktive Vorphase). 2019; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/therapie/ablauf_der_chemotherapie/vortherapie/index_ger.html. Accessed July 21, 2020.
- (58) Yiallourous M. Schritt für Schritt: Wie läuft die Chemotherapie im Einzelnen ab? 2019; Available at:

https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/therapie/ablauf_der_chemotherapie/index_ger.html. Accessed July 21, 2020.

(59) Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, Dworzak, M.N., Fleischhack, G., et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin in induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood* 2013;122:37-43.

(60) Yiallourous M. Konsolidierungs- und Intensivierungstherapie. 2017; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/therapie/ablauf_der_chemotherapie/intensivierungstherapie/index_ger.html. Accessed July 23, 2020.

(61) Yiallourous M. 5. Dauertherapie. 2017; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/therapie/ablauf_der_chemotherapie/dauertherapie/index_ger.html. Accessed July 23, 2020.

(62) Yiallourous M. ZNS-Therapie. 2017; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/therapie/ablauf_der_chemotherapie/zns_therapie/index_ger.html. Accessed July 24, 2020.

(63) Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, Aplenc R, Woods WG, Meshinchi S, et al. Central nervous system disease in pediatric acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(12):doi:10.1002/pbc.26612.

(64) Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015;33(27):2949-2962.

(65) Yiallourous M. Strahlentherapie. 2017; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/therapie/behandlungsmethoden/strahlentherapie/index_ger.html. Accessed July 24, 2020.

(66) Yiallourous M. Hochdosis-Chemotherapie mit Knochenmark-/Stammzelltransplantation. 2017; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/therapie/behandlungsmethoden/stammzelltransplantation/index_ger.html#literature_1. Accessed July 25, 2020.

(67) Tallen Gkd. Spendersuche (HLA-Typisierung). 2020; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/patienten/behandlung/behandlungsmethoden/pohkinderkrebsinfostammzelltransplantation/vorbereitung_der_szt/spendersuche/index_ger.html#e120572. Accessed July 25, 2020.

(68) Hasle H. A critical review of which children with acute myeloid leukaemia need stem cell procedures. *Br J Haematol* 2014;166:23-33.

- (69) Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJL. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;116(13):2205-2214.
- (70) Sander A, Zimmermann M, Dworzak M, Fleischhack G, von Neuhoff C, et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2010;24:1422-1428.
- (71) Yiallourous M. Therapieabweichungen bei Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL; AML vom Typ FAB-M3). 2017; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/therapie/ablauf_der_chemotherapie/therapie_apl/index_ger.html. Accessed July 22, 2020.
- (72) Mann G, Reinhardt D, Ritter J, Hermann J, Schmitt K, et al. Treatment with all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia reduces early deaths in children. *Ann Hematol* 2001;80(7):417-422.
- (73) Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Dombret H, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999;94(4):1192-1200.
- (74) Creutzig U, Dworzak MN, Bochennek K, Faber J, Flotho C, et al. First experience of the AML-Berlin-Frankfurt-Münster group in pediatric patients with standard-risk acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide and all-trans retinoid acid. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(8).
- (75) Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak MN, Ritter J, Schellong G, et al. Development of a curative treatment within the AML-BFM studies. *Klin Padiatr* 2013;225(1):79-86.
- (76) AML-BFM Studiengruppe. Available at: <http://www.aml-bfm.de/ueber-uns/aml-bfm-studiengruppe/>. Accessed July 22, 2020.
- (77) Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Reinhardt D, Hermann J, et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia* 2005;19:2030-2042.
- (78) Rasche M, Zimmermann M, Borschel L, Bourquin JP, Dworzak M, Klingebiel T, et al. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. *Leukemia* 2018;32(10):2167-2177.
- (79) Fink FM, Mann G, Masát P, Panzer-Grümayer ER, Kajtar P, et al. Childhood acute nonlymphoblastic leukemia — results of the Austrian-Hungarian acute myeloid leukemia studies IGCI-84 and 90. 1st ed. In: Büchner, T.; Hiddemann, W.; Wörmann, B.; Schellong, G.; Ritter, J.; Creutzig, U.; editors. *Acute Leukemias VI: Prognostic Factors and Treatment Strategies* 1997;38:742-747.

- (80) Fink FM, Grümayer ER, Kardos G, Revesz T, Gadner H, et al. Aclacinomycin-A in the induction treatment of childhood AML. *Onkologie* 1986;9:154-155.
- (81) Pui CH, Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol* 2008;9(3):257-268.
- (82) Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, et al. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2004;22(21):4384-4393.
- (83) Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T, Graf N, Hermann J, et al. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4499-4506.
- (84) Klusmann JH, Reinhardt D, Zimmermann M, Kremens B, Vormoor J, et al. The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study. *Haematologica* 2012;97(1):21-29.
- (85) Creutzig U, Dworzak MN, Zimmermann M, Faber J, Bourquin JP, Gruhn B, et al. Randomised introduction of 2-CDA as intensification during consolidation for children with high-risk AML--results from study AML-BFM 2004. *Klin Padiatr* 2015;227(3):116-122.
- (86) Kompetenznetz Leukämien. Kurzprotokoll AML-BFM 2004. Available at: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/uct_trial/pdf/uct_de/kurzprotokoll_.pdf?id=104. Accessed January 08, 2021.
- (87) AML-BFM Studiengruppe. AML-BFM 2012. Available at: <https://www.aml-bfm.de/studienuebersicht/aml-bfm-2012/>. Accessed January 11, 2021.
- (88) Creutzig U. Akute myeloische Leukämien (AML) bei Kindern und Jugendlichen. *Trillium Krebsmedizin* 2018(8):2021 January 12.
- (89) Dobke J. AML-BFM 2012. 2020; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/studienportal/pohkinderkrebsinfoth-erapiestudien/aml_bfm_2012/index_ger.html. Accessed January 11, 2021.
- (90) Gibson BE, Wheatley K, Hann IM, Stevens RF, Webb D, Hills RK, et al. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* 2005;19(12):2130-2138.
- (91) Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, Dworzak MN, Fleischhack G, et al. CNS irradiation in pediatric acute myeloid leukemia: equal results in 12 or 18 Gy in studies AML-BFM 98 and 2004. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(6):986-992.

- (92) Fulbright JM, Raman S, McClellan WS, August KJ, et al. Late effects of childhood leukemia therapy. *Curr Hematol Malig Rep* 2011;6:195-205.
- (93) Yiallourous M. Akute myeloische Leukämie (AML). 2019; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/index_ger.html. Accessed December 02, 2019.
- (94) Yiallourous M. Heilungsaussichten bei Patienten mit AML-Ersterkrankung. 2017; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/prognose/prognose_bei_ersterkrankung/index_ger.html. Accessed December 02, 2019.
- (95) Yiallourous M. Heilungsaussichten bei Patienten mit AML-Rezidiv. 2017; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/prognose/prognose_bei_rezidiv/index_ger.html. Accessed December 02, 2019.
- (96) Yiallourous M. Welche Spätfolgen der Behandlung gibt es und welche Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung stehen zur Verfügung? 2020; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/nachsorge/spaetfolgen/index_ger.html. Accessed February 13, 2021.
- (97) Yiallourous M. Spätfolgen der Chemo- und Strahlentherapie (Schädelbestrahlung). 2020; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoaml120060414/nachsorge/spaetfolgen/chemo__und_strahlentherapie/index_ger.html#literature_4. Accessed February 13, 2021.
- (98) Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, et al. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(10):161-168.
- (99) Creutzig U, Diekamp S, Zimmerman M, Reinhardt D. Longitudinal evaluation of early and late anthracycline cardiotoxicity in children with AML. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:651-662.
- (100) Molgaard-Hansen L, Skou A, Juul A, Glosli H, Jahnukainen K, et al. Pubertal development and fertility in survivors of childhood acute myeloid leukemia treated with chemotherapy only: a NOPHO-AML study. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(12):1988-1995.
- (101) Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;107(6):1303-1312.
- (102) Gofman I, Ducore J. Risk factors for the development of obesity in children surviving ALL and NHL. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(2):101-107.
- (103) Lowas S, Malempati S, Marks D. Body mass index predicts insulin resistance in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(1):58-63.

- (104) Reinhardt D, Thiele C, Creutzig U. Neuropsychological sequelae in children with AML treated with or without prophylactic CNS-irradiation. *Klin Padiatr* 2002;214(1):22-29.
- (105) Cousens P, Waters B, Said J, Stevens M. Cognitive effects of cranial irradiation in leukaemia: a survey and meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 1988;29(6):839-852.
- (106) Silber JH, Radcliffe J, Peckham V, Perilongo G, Kishnani P, et al. Whole-brain irradiation and decline in intelligence: the influence of dose and age on IQ score. *J Clin Oncol* 1992;10(9):1390-1396.
- (107) Goldsby RE, Liu Q, Nathan PC, Bowers DC, Yeaton-Massey A, et al. Late-occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2010;28(2):324-331.
- (108) Kızılocak H, Okcu F. Late effects of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Turk J Haematol* 2019;36(1):1-11.
- (109) Skou A, Glosli H, Jahnukainen K, Jarfelt M, Jónmundsson GK, et al. Renal, gastrointestinal, and hepatic late effects in survivors of childhood acute myeloid leukemia treated with chemotherapy only--a NOPHO-AML study. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(9):1638-1643.
- (110) Sweeney C, Vyas P. The graft-versus-leukemia effect in AML. *Front Oncol* 2019;9:1217.
- (111) Baird K, Cooke K, Schultz KR. Chronic graft versus host disease (GVHD) in children. *Pediatr Clin North Am* 2010;57(1):297-322.
- (112) Yiallourous M. Spätfolgen der Stammzelltransplantation. 2018; Available at: https://www.kinderkrebsinfo.de/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoall120060414/nachsorge/spaetfolgen/stammzelltransplantation/index_ger.html. Accessed March 07, 2021.
- (113) Yiallourous M. Nachsorge: Was geschieht nach der Behandlung? 2021; Available at: https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoam120060414/nachsorge/index_ger.html. Accessed January 28, 2022.
- (114) Yiallourous M. Rehabilitationsmaßnahmen. 2020; Available at: https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/patienten/nachsorge/rehabilitation/reha_massnahmen/index_ger.html. Accessed January 29, 2022.
- (115) Yiallourous M. Welche Nachsorgeuntersuchungen sind erforderlich? 2020; Available at: https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/erkrankungen/leukaemien/pohpatinfoam120060414/nachsorge/nachsorgeuntersuchungen/index_ger.html. Accessed January 29, 2022.
- (116) Yiallourous M. Empfehlungen zur Tumor- und Spätfolgenachsorge Akute myeloische Leukämie: Therapie nach AML-BFM 2004 / 2012. 2017; Available at:

https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e1676/e1738/e1756/e148641/NachsorgeAML-BFM20042012150617_ger.pdf. Accessed January 29, 2022.

(117) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103(4):620-625.

(118) Lee JM, Yang EJ, Park KM, Lee YH, Chueh H, Hah JO, et al. Treatment outcomes of pediatric acute myeloid leukemia in the Yeungnam region: a multicenter retrospective study of the Study Alliance of Yeungnam Pediatric Hematology–Oncology (SAYPH). *Children (Basel)* 2021;8(2):109-109.

(119) Webb DKH, Harrison G, Stevens RF, Gibson BG, Hann IM, Wheatley K. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood* 2001;98(6):1714-1720.

(120) Masetti R, Vendemini F, Zama D, Biagi C, Pession A, Locatelli F. Acute myeloid leukemia in infants: biology and treatment. *Front Pediatr* 2015;3(37).

(121) Kalliopi NM. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2009;83(5):391-405.

(122) Arber DA, Stein AS, Carter NH, Ikle D, Forman SJ, Slovak ML. Prognostic impact of acute myeloid leukemia classification: importance of detection of recurring cytogenetic abnormalities and multilineage dysplasia on survival. *American Journal of Clinical Pathology* 2003;119(5):672-680.

(123) Schmidt MP, Colita A, Ivanov AV, Coriu D, Miron IC. Outcomes of patients with Down syndrome and acute leukemia: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(40):e27459.

(124) Gamis AS, Woods WG, Alonzo TA, Buxton A, Lange B, Barnard DR, et al. Increased age at diagnosis has a significant negative effect on outcome in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group Study 2891. *J Clin Oncol* 2003;21(18):3415-3422.

(125) Creutzig U, Reinhardt D, Diekamp S, Dworzak M, Stary J, et al. AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia* 2005;19:1355-1360.

(126) Chang M, Raimondi SC, Ravindranath Y, Carroll AJ, Camitta B, Gresik MV, et al. Prognostic factors in children and adolescents with acute myeloid leukemia (excluding children with Down syndrome and acute promyelocytic leukemia): univariate and recursive partitioning analysis of patients treated on Pediatric Oncology Group (POG) Study 8821. *Leukemia* 2000;14:1201-1207.

- (127) Quessada J, Cuccuini W, Saultier P, Loosveld M, Harrison CJ, Lafage-Pochitaloff M. Cytogenetics of pediatric acute myeloid leukemia: a review of the current knowledge. *Genes (Basel)* 2021;12(6):924-924.
- (128) Laursen AC, Sandahl JD, Kjeldsen E, Abrahamsson J, Asdahl P, Ha SY, et al. Trisomy 8 in pediatric acute myeloid leukemia: A NOPHO-AML study. *Genes Chromosomes Cancer* 2016;55(9):719-726.
- (129) Boztug H, Mühlegger N, Glogova E, Mann G, Urban C, Meister B, et al. Development of treatment and clinical results in childhood AML in Austria (1993–2013). *Leuk Lymphoma* 2014;7(1):63-74.
- (130) Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Schellong G. Does cranial irradiation reduce the risk for bone marrow relapse in acute myelogenous leukemia? Unexpected results of the Childhood Acute Myelogenous Leukemia Study BFM-87. *J Clin Oncol* 1993;11(2):279-286.
- (131) Abbott BL, Rubnitz JE, Tong X, Srivastava DK, Pui CH, Ribeiro RC, et al. Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia* 2003;17(11):2090-2096.
- (132) Leung W, Hudson MM, Strickland DK, Phipps S, Srivastava DK, Ribeiro RC, et al. Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18(18):3273-3279.
- (133) Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemaitilly W, Krull KR, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA* 2013;309(22):2371-2381.
- (134) Halberg FE, Kramer JH, Moore IM, Wara WM, Matthay KK, Albin AR. Prophylactic cranial irradiation dose effects on late cognitive function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22(1):13-16.
- (135) Darzy KH. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5(2):88-99.
- (136) Haddy TB, Mosher RB, Nunez SB, Reaman GH. Growth hormone deficiency after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children who have not received cranial radiation. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(2):258-261.
- (137) Viana MB, Vilela MI. Height deficit during and many years after treatment for acute lymphoblastic leukemia in children: a review. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(2):509-516.
- (138) Oudin C, Auquier P, Bertrand Y, Chastagner P, Kanold J, Poirée M, et al. Late thyroid complications in survivors of childhood acute leukemia. An L.E.A. study. *Haematologica* 2016;101(6):747-756.

- (139) Chow EJ, Liu W, Srivastava K, Leisenring WM, Hayashi RJ, Sklar CA, et al. Differential effects of radiotherapy on growth and endocrine function among acute leukemia survivors: a childhood cancer survivor study report. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(1):110-115.
- (140) Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Yasui Y, et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1723-1728.
- (141) Chemaitilly W, Li Z, Huang S, Ness KK, Clark KL, Green DM, et al. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study. *J Clin Oncol* 2015;33(5):492-500.
- (142) Anderson V, Godber T, Smibert E, Ekert H. Neurobehavioural sequelae following cranial irradiation and chemotherapy in children: an analysis of risk factors. *Pediatr Rehabil* 1997;1(2):63-76.
- (143) Cole PD, Kamen BA. Delayed neurotoxicity associated with therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12(3):174-183.
- (144) Iuvone L, Mariotti P, Colosimo C, Guzzetta F, Ruggiero A, Riccardi R. Long-term cognitive outcome, brain computed tomography scan, and magnetic resonance imaging in children cured for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2002;95(12):2562-2570.
- (145) Robison LL, Bhatia S. Late-effects among survivors of leukaemia and lymphoma during childhood and adolescence. *Br J Haematol* 2003;122(3):345-359.
- (146) Benesch M, Urban C. Liposomal cytarabine for leukemic and lymphomatous meningitis: recent developments. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(2):301-309.
- (147) Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozenenthal JR, et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3110-3116.
- (148) Benesch M, Siegler N, von Hoff K, Lassay L, Kropshofer G, Müller H, et al. Safety and toxicity of intrathecal liposomal cytarabine (Depocyte) in children and adolescents with recurrent or refractory brain tumors: a multi-institutional retrospective study. *Anticancer Drugs* 2009;20(9):794-799.
- (149) Benesch M, Sovinz P, Krammer B, Lackner H, Mann G, Schwinger W, et al. Feasibility and toxicity of intrathecal liposomal cytarabine in 5 children and young adults with refractory neoplastic meningitis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(4):222-226.
- (150) Sancho JM, Deben G, Parker A, Piñana JL, Bolam S, Sánchez-García E, et al. Results of compassionate therapy with intrathecal depot liposomal cytarabine in acute myeloid leukemia meningeosis. *Int J Hematol* 2007;86(1):33-36.

12 ANHANG

1. Ethikvotum (S. 114 – 115)



FOLGEVOTUM
gültig bis 16.05.2022

EK-Nummer: 31-351 ex 18/19
1178-2019

Studientitel: Treatment outcomes for patients suffering from acute myeloid leukaemia treated at the paediatric clinic of Graz from 1987 to 2017 following the AML-BFM 87, AML-BFM 93, AML-BFM 98, AML-BFM 04 studies' therapy programmes with particular reference to the form of CNS relapse prevention administered - eine retrospektive Studie - a retrospective study

Prüfer: Univ.-Prof. Dr. Martin Benesch
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Sponsor: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Univ.-Prof. Dr. Martin Benesch, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 34/2

CRO: -

Antragsteller: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Hannah Knoll

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 26.04.2019 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 10.04.2019, begutachtet im 'expedited Review' am 26.04.2019	
✓ Antragsformular ECS	10.04.2019
Originalprotokoll Konzeptformular 01	07.04.2019
Dokumente eingegangen am 11.04.2019, begutachtet im 'expedited Review' am 26.04.2019	
✓ Cover Letter	09.04.2019
✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	10.04.2019
Originalprotokoll Konzeptformular 01	07.04.2019
Dokumente eingegangen am 10.05.2019, begutachtet im 'expedited Review' am 16.05.2019	
✓ Cover Letter	29.04.2019
✓ Originalprotokoll Konzeptformular 02	29.04.2019
✓ Sonstiges: Stellungnahme zur Bearbeitungsmitteilung	29.04.2019
✓ Letter of Authorization	10.05.2019
Dokumente eingegangen am 01.03.2022 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
Zwischenbericht	01.03.2022
Dokumente eingegangen am 08.03.2022, begutachtet im 'expedited Review' am 16.03.2022	
✓ Zwischenbericht	08.03.2022

Datum Erstvotum: 16.05.2019

EK-Nummer: **31-351 ex 18/19**

Votum (16.03.2022)

Seite 1 von 2

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.


Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

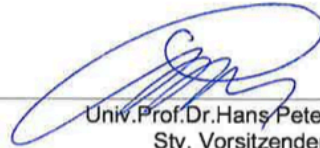
zusätzliche Auflagen: Die behördlich vorgeschriebenen Maßnahmen hinsichtlich der COVID-19 Pandemie müssen beachtet werden. Der Prüfer und der Sponsor müssen in ihrem jeweiligen Wirkungskreis unter allfälliger Beachtung von Leitlinien gewährleisten, dass keine zur Bekämpfung der Pandemie benötigten Ressourcen gebunden werden bzw. ausreichend Personal vorhanden ist und die TeilnehmerInnen durch ihre Studienteilnahme keiner zusätzlichen Infektionsgefahr ausgesetzt werden.

Empfehlungen: Wir bitten dringend, Ablaufdatum, Vorgaben zur Verlängerung, sowie zu Endemeldungen usw. zu beachten. Als Frist zur Gültigkeit des Votums gilt immer das Datum der Erstaustellung

Graz, 16. März 2022



Univ. Prof. Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hans Peter Dimai
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!