

5. Das laufende Projekt zu sekundären malignen Neoplasien nach Krebs im Kindesalter

- gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen des Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie -

Seitdem krebskranke Kinder länger überleben, kann vermehrt das Auftreten von sekundären malignen Neoplasien (SMN) beobachtet werden. Bisher ist nicht klar abzugrenzen, welche Zweiterkrankungen als Spätfolge der Primärbehandlung angesehen werden müssen und welche als Ausdruck eines erhöhten genetischen Erkrankungsrisikos zu betrachten sind. Im Bereich dieser Abgrenzung besteht ein erheblicher Forschungsbedarf, weil sich hieraus Folgerungen für eine gezielte Veränderung der Primärtherapie sowie für die Erstellung angemessener und praktikabler Nach- und Vorsorgeprogramme ergeben.

Am Deutschen Kinderkrebsregister läuft derzeit ein insgesamt auf 5 Jahren ausgerichtetes, bis Ende 2004 konzipiertes Forschungsvorhaben zur systematischen Bearbeitung von Fragestellungen, die in Zusammenhang mit Sekundärmalignomen nach Krebs im Kindesalter stehen. Ziele sind unter anderem die möglichst vollzählige Erfassung aller SMN, die realistische Abschätzung des Risikos, eine SMN zu entwickeln, sowie die Durchführung einer Fall-Kontrollstudie. In dieser epidemiologischen Studie soll unter anderem die Therapie des Erstmalignoms als Risikofaktor für eine SMN untersucht werden, indem die Therapiedaten aus der Erstbehandlung der Fälle (Patienten, die nach einer Krebserkrankung im Kindesalter eine SMN entwickelten) und der Behandlung der Kontrollpatienten (krebskranke Kinder, die im gleichen Zeitraum keine SMN entwickelten) einander gegenübergestellt werden.

Die diagnostische Validierung aller dem Kinderkrebsregister gemeldeten SMN ist durch eine enge Kooperation mit den Therapieoptimierungsstudien gegeben: Jede neu gemeldete Erkrankung wird mit den beiden jeweils zuständigen Studienleitungen, sofern existent, abgeklärt, um sicher zu gehen, dass es sich nicht um ein Rezidiv oder eine maligne Entartung der Primärerkrankung handelt. Auf diese Weise ist eine Referenzbegutachtung etabliert worden, die eine hohe Datenqualität gewährleistet. Um eine nahezu vollzählige Erfassung aller SMN, insbesondere auch der erst im Erwachsenenalter auftretenden Erkrankungen, zu erzielen, ist das am Kinderkrebsregister seit vielen Jahren etablierte Follow-up noch weiter ausgebaut worden (s. Kap. 3).

5. The Ongoing Project on Second Malignant Neoplasms after Childhood Cancer

- supported by the Federal Ministry for Education and Health in the framework of the Competence Network in Paediatric Oncology and Haematology -

Survival among children with malignant disease has increased considerably in the last decades. As a consequence of this, more secondary malignant neoplasms (SMN) have been observed. So far it is not clear, which of these are late effects of the primary treatment, and which are an expression of an increased genetic risk. For this differentiation considerable research is needed, as it may have consequences for changes in therapy and in the planning of tertiary prevention.

The German Childhood Cancer Registry is currently involved in a 5-year project (until 2004), systematically evaluating the issue of secondary malignancies after childhood cancer. It intends to register systematically the occurrence of all second malignancies at the German Childhood Cancer Registry, to estimate the general risk of SMN, and to conduct a case-control study. This epidemiologic study investigates mainly the primary therapy as a potential risk factor for SMN by comparing therapy data of the first malignancy from cases (patients, who developed an SMN) and controls (children with a malignancy, who did not develop an SMN within the same time period).

All SMN known to the registry are validated in close cooperation with the clinical trial centers: each new case is referred to the trial centers of both diagnoses involved and is there assessed to make sure it is not a relapse or a malignant extension of the primary. By this we established an expert reference procedure ensuring high data quality. In order to ensure high completeness of SMN, including those occurring after a patient's 15th birthday, the long-term follow-up is extended and intensified further (see Chapter 3).

Deskription und Risikoschätzungen

Mit dem Stichtag 31.12.2001 sind dem Kinderkrebsregister 345 Patienten bekannt, bei denen nach einer vor dem 15. Geburtstag aufgetretenen Krebserkrankung irgendwann eine weitere maligne Neoplasie diagnostiziert wurde. Das Zeitintervall zwischen Erst- und Zweitmalignom lag im Median für alle SMN bei 5 4/12 Jahren, es war für sekundäre Leukämien (n=102) mit im Median 2 9/12 Jahren deutlich kürzer als für sekundäre solide Tumoren (n=233; 6 11/12 Jahre). Tabelle 15 zeigt die häufigsten Erstmalignome, nach denen SMN auftraten, sowie die am häufigsten auftretenden SMN und die häufigsten Diagnose-Kombinationen. Als Erstneoplasie mit nachfolgender SMN treten akute lymphoblastische Leukämien und als Zweitneoplasie MDS und AML (beide allein oder in Kombination) am häufigsten auf. Tumoren des zentralen Nervensystems sind sowohl als Erst- wie auch als Zweitneoplasie ebenfalls besonders häufig.

Die kumulative Inzidenz (Wahrscheinlichkeit, innerhalb einer bestimmten Zeitspanne nach dem Erstmalignom eine SMN zu entwickeln) wurde mit Hilfe des Aalen-Johansen-Schätzers (20) bestimmt (Tab. 15). Für die gesamte Population

Description and Risk Estimates

As of Dec 31st 2001, the registry knows 345 patients, who had a malignant disease before their 15th birthday and developed an SMN at any date. The median time period from primary to second malignancy was 5 4/12 years for all SMN, the period for secondary leukaemias (n=102) was much shorter at 2 9/12 years than for second solid tumours (n=233; 6 11/12 years). Table 15 shows the most frequent primary malignancies, which were followed by SMN, the most frequent SMN, and the most frequent diagnosis combinations. The most frequent primary neoplasms followed by SMN are lymphoid leukaemias; the most frequent second malignancies are MDS and AML (separately or in combination). CNS tumours are frequent primary and second neoplasms.

The cumulative incidence (probability of developing an SMN within a defined period after the primary malignancy) is estimated using the Aalen-Johansen estimator (20). All childhood cancer patients have a risk of 0.8% of developing

Tabelle 15: Anzahl von Fällen mit Zweittumor (SMN; n = 345) und Schätzer für das Zweittumorrisiko nach Krebs im Kindesalter
Number of cases with second malignant neoplasms (SMN; n=345) and risk estimates to develop an SMN after childhood cancer

Most common first malignancy followed by an SMN		
ALL	n = 123	(35.7%)
cerebral PNET	n = 31	(9.0%)
Hodgkin's disease	n = 23	(6.7%)
Rhabdomyosarcoma	n = 23	(6.7%)
Most common SMN		
MDS / AML	n = 90	(22.6%)
CNS tumours (except astrocytomas)	n = 50	(14.5%)
Astrocytomas	n = 33	(9.6%)
Most common combinations		
ALL followed by MDS / AML	n = 33	(9.6%)
ALL followed by astrocytomas	n = 19	(5.5%)
ALL followed by other CNS tumours	n = 17	(4.9%)
Risk of developing an SMN compared to risk of developing a primary malignancy (SIR, CI: 95%-Confidence interval)		
until the age of 15 years (n=240)	17.8 (CI: 15.6-20.2)	
until the age of 30 years (n=344)	15.6 (CI: 14.0-17.4)	
Cumulative incidence rate (Aalen-Johansen estimate)		
within 5 years after first cancer:	0.8%	
within 10 years after first cancer:	1.8%	
within 15 years after first cancer:	2.7%	

krebskranker Kinder ergibt sich hierbei eine Wahrscheinlichkeit von 0,8 %, innerhalb von 5 Jahren nach der ersten Erkrankung erneut an Krebs zu erkranken. Das heißt, jedes 125. krebskranke Kind entwickelt innerhalb von 5 Jahren nach Erstdiagnose eine sekundäre maligne Neoplasie. Innerhalb von 10 Jahren beträgt die Wahrscheinlichkeit 1,8 %, somit erleidet etwa jedes 60. Kind in dieser Zeitspanne eine SMN. Am höchsten ist diese Wahrscheinlichkeit nach einem cerebralen PNET: Hier ist bei etwa jedem 25. erkrankten Kind mit dem Auftreten einer SMN zu rechnen.

Zur Ermittlung des Risikos, eine SMN zu entwickeln, im Vergleich zum Primärtumorrisiko der Allgemeinbevölkerung wird eine SIR (Standardisiertes Inzidenzverhältnis) bestimmt. Für die Krebsinzidenz in der Bevölkerung bis zum 15. Lebensjahr können die Daten des Kinderkrebsregisters herangezogen werden. Für die Population der über 15-Jährigen sind solche Daten in Ermangelung noch nicht genügend vieler, vollzähliger allgemeiner Krebsregister in Deutschland nicht ohne weiteres verfügbar. Für die Ermittlung der erwarteten Erkrankungszahlen in der Altersgruppe der 15- bis 30-Jährigen wurden daher gewichtete und geglättete Mittelwerte der Inzidenzen aus dem Epidemiologischen Krebsregister des Saarlandes (Frau Ch. Stegmaier) und dem Gemeinsamen Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (Herr R. Stabenow) zur Verfügung gestellt; beiden Genannten sei an dieser Stelle Dank für die Bereitstellung der Daten gesagt.

Das Risiko, bis zum 15. Lebensjahr eine SMN zu entwickeln, ist knapp 18-fach erhöht, verglichen mit Kindern, die nicht vorher eine maligne Erkrankung entwickelt haben. Bis zum 30. Lebensjahr ist das Risiko, Krebs zu entwickeln, 16-fach erhöht gegenüber Personen, die im Kindesalter keine maligne Neoplasie hatten. Auch hier fällt das besonders hohe Risiko bei PNET-Patienten mit einem 45-fach erhöhten Risiko für eine weitere maligne Neoplasie (bis zum Alter von 15 Jahren) auf, beim Rhabdomyosarkom liegt es ebenfalls überdurchschnittlich hoch (37-fach).

Fall-Kontrollstudie zur Ermittlung von Risikofaktoren

Für jede neu gemeldete sekundäre maligne Neoplasie werden die Therapiemodalitäten (insbesondere Chemotherapie und Radiotherapie, einschließlich Dauer- und Rezidivtherapie) der Ersterkrankung, genetisch bedingte Vorerkrankungen, familiäre Belastungen und andere mögliche Risikofaktoren für das Entstehen von SMN erfasst. Dies erfolgt auf einem eigens dafür entwickelten Erhebungsbogen, der jeweils von

another malignancy within 5 years after the primary malignancy (Table 15). This means, within 5 years after diagnosis one out of 125 childhood cancer patients develops a second neoplasm. In 10 years, the risk is 1.8 %, so one out of 60 children is affected. The highest risk is seen after cerebral PNET: One out of 25 patients develops an SMN.

The risk of developing an SMN compared to the general population risk of developing a malignancy until a certain age at all is estimated by a Standardized Incidence Ratio (SIR). The German Childhood Cancer Registry itself provides the reference data until age 15. As there is no complete registration in Germany yet, data for persons aged 15 or older is not so easily come by. We used a weighted, smoothed mean of data from the Saarland Cancer Registry (Mrs. Ch. Stegmaier) and the Common Cancer Registry of the Federal States Berlin, Brandenburg, Mecklenburg - Vorpommern, Sachsen - Anhalt, Sachsen, and Thüringen (Mr. R. Stabenow). We would like to thank for providing the data.

Up until age 15, the risk of developing a further malignant disease is 18-fold for persons, who already had a previous malignant disease in childhood compared to persons who have not. Until age 30, the risk is 16-fold compared to the general population. Separating by primaries, we find especially high risk factors for PNET patients (45-fold until age 15) and rhabdomyosarkoma (37-fold).

Case-control Study for Risk Factor Assessment

For each newly reported SMN we obtain information on the therapy of the primary malignancy (especially chemotherapy and radiation therapy, including long-term therapy and relapse therapy) as well as prior diseases with a genetic background, familial factors and other possible risk factors for SMN. For this we use a specific questionnaire, which is filled in by the clinical trial centre associated with the primary therapy, which

derjenigen Studienleitung ausgefüllt wird, die im Rahmen einer Therapieoptimierungsstudie für die Behandlung der ersten malignen Erkrankung zuständig war und wo die Therapiedaten prinzipiell verfügbar sind. Für die Patienten mit SMN erfolgte diese Erhebung bereits, sie wird für jeden neuen SMN-Patienten kontinuierlich fortgeführt.

Für jeden Patienten mit SMN wurden Patienten aus dem Kinderkrebsregister als Kontrollen ausgewählt (im Verhältnis 1:2), bei denen bislang keine SMN diagnostiziert wurde und die mindestens einen so langen Zeitraum in Beobachtung waren, wie der korrespondierende Fall benötigte, seine SMN zu entwickeln. Nach den weiteren Match-Kriterien Alter bei Diagnosestellung, Geschlecht und Erkrankungszeitraum wurden im Herbst 2002 insgesamt 700 Patienten als Kontrollen ausgewählt, von denen die entsprechenden Daten ebenfalls mit Hilfe der Studienleitungen erfasst werden. Insbesondere sollen mit dieser Studie Hypothesen beantwortet werden, die sich mit der Rolle von alkylierenden Substanzen und der Gabe von Etoposid in seinen unterschiedlichen Applikationsarten für die Entstehung einer SMN befassen. Ebenso sollen weitere Hinweise über den Zusammenhang zwischen verabreichter Strahlendosis und dem Auftreten von SMN und über die Bedeutung von Stammzelltransplantationen für die Entstehung einer SMN gewonnen werden. Diese Fall-Kontrollstudie baut auf einer am Kinderkrebsregister bereits abgeschlossenen Studie dieser Art auf, die durch die Boehringer-Ingelheim-Stiftung gefördert worden war.

Die Bearbeitung der in Zusammenhang mit dem Auftreten von SMN stehenden Fragestellungen stellt einen wichtigen aktuellen Schwerpunkt der Registerarbeit dar. Dies manifestiert sich unter anderem in der Zahl von 7 im Jahr 2002 auf wissenschaftlichen Tagungen erbrachten Vortrags- und Posterpräsentationen (auch zu der in diesem Vorhaben mit geförderten Intensivierung des Langzeit-follow-up). Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Zeitschriften sind vom Kinderkrebsregister bisher mit älteren Daten (21, 22) oder aktuell als Abstracts (23, 24) erschienen. Das Manuskript mit den Ergebnissen der bereits abgeschlossenen Fall-Kontrollstudie ist mittlerweile zur Publikation angenommen worden. Eine Publikation der aktuellen, in diesem Bericht in Ausschnitten präsentierten Ergebnisse ist in Vorbereitung.

should generally have the data available. This information is now stored in our database for almost all SMN patients.

For each SMN patient, two controls were selected from the registry. These are currently free of SMN and have to have been under observation for at least as long as the corresponding case took to develop an SMN. Further match criteria are age at first diagnosis, gender and period of diagnosis. The data for these about 700 controls is being acquired since fall 2002. The focus of the study are possible elevated risks caused by alkylating substances and etoposid in their various forms of application. Additionally we would like to gain information on the relationship between radiation dose and the risk of SMN as well as the contribution of stem cell transplantation. This case-control study is an extension of a completed study of the same type, which had been supported by the Boehringer-Ingelheim-Stiftung.

The issues surrounding SMN and their causes are currently an important focus of the registry work. We have presented this aspect, including the long-term follow-up concept, on 7 scientific meetings as oral or poster presentations in 2002. The earlier results have been published (21, 22), the more recent ones are available in published abstract form (23, 24). The manuscript with the results of the already finished case-control study has meanwhile been accepted for publication. We are preparing to publish the newer results, of which some have been presented here.