

**Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Schrappe)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel**

**UNTERSUCHUNGEN ZUR BEDEUTUNG DES GESCHLECHTS BEI DER AKUTEN
LYMPHOBLASTISCHEN LEUKÄMIE IM KINDES- UND JUGENDALTER**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde einer Doktorin der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

NINA JULIA LUCIE BRINKMEIER

aus HANNOVER

Kiel 2017

1.Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Alexander Claviez

2.Berichterstatterin: Prof. Dr. Christiane Pott

Tag der mündlichen Prüfung: 23.05.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 23.02.2018

gez.: Priv.-Doz. Dr. Tobias Ankermann

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	II
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 Geschlecht als prognostischer Risikofaktor bei onkologischen Erkrankungen	1
1.2 Akute lymphoblastische Leukämie	2
1.2.1 Epidemiologie	2
1.2.2 Pathogenese und Klinik.....	2
1.2.3 Ätiologie	3
1.2.4 Klassifikation	4
1.2.5 Therapie.....	5
1.2.6 Prognostische Faktoren	6
1.3 Fragestellung	9
2 Material und Methoden	10
2.1 ALL-BFM Studien.....	10
2.1.1 Studie ALL-BFM 90	11
2.1.2 Studie ALL-BFM 95	11
2.1.3 Studie ALL-BFM 2000	12
2.2 Patientenauswahl.....	13
2.3 Auswahl der Patientencharakterisierung	14
2.4 Definition eines Rezidivs	15
2.5 Therapietoxizität.....	15
2.6 Statistik	16
3 Ergebnisse	18
3.1 Vorläufer B-ALL (pB-ALL)	18
3.1.1 Patientencharakteristika und EFS-Analysen bei der pB-ALL	18
3.1.2 Rezidive bei der pB-ALL.....	21

3.2	T-ALL	23
3.2.1	Patientencharakteristika und EFS-Analysen bei der T-ALL	23
3.2.2	Rezidive bei der T-ALL	26
3.3	Therapietoxizitäten	29
3.3.1	Lebensbedrohliche Infektionen bei der Studie ALL-BFM 2000	29
3.3.2	Sinusvenenthrombosen bei der Studie ALL-BFM 2000	30
3.3.3	Lebensbedrohliche Blutungen bei der Studie ALL-BFM 2000.....	31
3.3.4	Chemotherapie-assoziierte Todesfälle bei der pB-ALL.....	32
3.3.5	Chemotherapie-assoziierte Todesfälle bei der T-ALL	32
4	Diskussion	33
4.1	Vorläufer B-ALL.....	33
4.1.1	Patientencharakteristika und EFS-Analysen bei der pB-ALL	33
4.1.2	Rezidive bei der pB-ALL.....	34
4.2	T-ALL	36
4.2.1	Patientencharakteristika und EFS-Analysen bei der T-ALL	36
4.2.2	Rezidive bei der T-ALL.....	38
4.3	Therapietoxizitäten	38
4.3.1	Lebensbedrohliche Infektionen.....	38
4.3.2	Sinusvenenthrombosen.....	39
4.3.3	Lebensbedrohliche Blutungen	39
4.3.4	Chemotherapie-assoziierte Todesfälle	40
5	Zusammenfassung	41
6	Literaturverzeichnis.....	43
	Anhang.....	57

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Immunologische Klassifikation der ALL.....	5
Abbildung 2: Geschlechtsbezogene Altersverteilung bei pB-ALL.....	18
Abbildung 3: EFS für pB-ALL in Therapiestudie ALL-BFM 90.....	20
Abbildung 4: EFS für pB-ALL in Therapiestudie ALL-BFM 95.....	20
Abbildung 5: EFS für pB-ALL in Therapiestudie ALL-BFM 2000/ INTERFANT 99	20
Abbildung 6: Kumulative Inzidenz eines Rezidivs für pB-ALL; Therapiestudie ALL-BFM 90 .	22
Abbildung 7: Kumulative Inzidenz eines Rezidivs für pB-ALL; Therapiestudie ALL-BFM 95 .	22
Abbildung 8: Kumulative Inzidenz eines Rezidivs für pB-ALL; Therapiestudie ALL-BFM 2000/ INTERFANT 99	22
Abbildung 9: Geschlechtsbezogene Altersverteilung bei T-ALL.....	23
Abbildung 10: EFS für T-ALL in Therapiestudie ALL-BFM 90	25
Abbildung 11: EFS für T-ALL in Therapiestudie ALL-BFM 95	25
Abbildung 12: EFS für T-ALL in Therapiestudie ALL-BFM 2000/ INTERFANT 99	25
Abbildung 13: Kumulative Inzidenz eines Rezidivs für T-ALL; Therapiestudie ALL-BFM 90 .	28
Abbildung 14: Kumulative Inzidenz eines Rezidivs für T-ALL, Therapiestudie ALL-BFM 95 .	28
Abbildung 15: Kumulative Inzidenz eines Rezidivs für T-ALL, Therapiestudie ALL-BFM 2000/ INTERFANT	28
Abbildung 16: Bakterielle Infektionen in der Induktion	30
Abbildung 17: Virale Infektionen in der Induktion	30
Abbildung 18: Mykotische Infektionen in der Induktion	30
Abbildung 19: Infektionen ohne Erregernachweis in der Induktion.....	30
Abbildung 20: Therapiepläne für ALL-BFM 90, ALL-BFM 95, ALL-BFM 2000	58
Abbildung 21: Therapieplan INTERFANT 99	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufige Translokationen bei der ALL im Kindesalter	3
Tabelle 2: Immunphänotypisch getrennte Darstellung des Patientenkollektivs	14
Tabelle 3: Patientencharakteristika aller Patienten mit einer pB-ALL	19
Tabelle 4: Verteilung der Risikogruppen für Patienten mit einer pB-ALL	19
Tabelle 5: Kumulative Inzidenz der Rezidive bei Patienten mit pB-ALL	21
Tabelle 6: Zeit bis zum Rezidiv bei Patienten mit pB-ALL	23
Tabelle 7: Patientenmerkmale bei Patienten mit T-ALL	24
Tabelle 8: Verteilung der Risikogruppen für Patienten mit einer T-ALL	24
Tabelle 9: Kumulative Inzidenz der Rezidive bei Patienten mit T-ALL	27
Tabelle 10: Zeit bis zum Rezidiv bei Patienten mit einer T-ALL für alle Studien	28
Tabelle 11: Überblick der lebensbedrohlichen Infektionen in verschiedenen Therapieabschnitten	29
Tabelle 12: Überblick der verschiedenen Infektionen in der Induktion	29
Tabelle 13: Sinusvenenthrombosen in der Studie ALL-BFM 2000	31
Tabelle 14: Lebensbedrohliche Blutungen in der Studie ALL-BFM 2000	31
Tabelle 15: Kumulative Inzidenz von Chemotherapie-assoziierten Todesfällen bei der pB-ALL	32
Tabelle 16: Kumulative Inzidenz der Chemotherapie-assoziierten Todesfälle bei der T-ALL	32
Tabelle 17: Vergleich der ALL-BFM Studien 90, 95 und 2000	57
Tabelle 18: EFS für verschiedene Faktoren bei Patienten mit T-ALL für ALL-BFM 2000	60

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ASP	Asparaginase
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
CD	Cluster of Differentiation (Oberflächenmerkmale)
CI	Cumulative incidence (kumulative Inzidenz)
CT	Computertomographie
DEXA	Dexamethason
DNR	Daunorubicin
EFS	Event-free survival (ereignisfreies Überleben)
EGIL	European Group for the Immunological Characterization of Leukemias
FAB	French-American-British
FACS	Fluorescence activated cell sorting (Durchflusszytometrie)
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor)
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HR	Hochrisiko
KM	Knochenmark
MR	Mittleres Risiko
MRD	Minimal residual disease (minimale Resterkrankung)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
pB-ALL	Vorläufer B-Zell-ALL
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerasekettenreaktion)
pEFS	Probability of event-free survival (geschätzte Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben)
PGR	Prednisone good response (gutes Ansprechen auf Prednison)
PPR	Prednisone poor response (schlechtes Ansprechen auf Prednison)
RF	Risikofaktor
SE	Standard error (Standardfehler)
SR	Standardrisiko
SZT	Stammzelltransplantation
T-LBL	T-lymphoblastisches Lymphom
TLR	Toll-like-Rezeptor
TP	Time point (Zeitpunkt)
VCR	Vincristin

WBC	White blood cells (Leukozytenzahl)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Geschlecht als prognostischer Risikofaktor bei onkologischen Erkrankungen

In Deutschland werden Krebserkrankungen bei Kindern unter 15 Jahre seit 1980 im Deutschen Kinderkrebsregister erfasst. Bei zahlreichen malignen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter unter 15 Jahren sind verhältnismäßig mehr Jungen als Mädchen betroffen. Unter Berücksichtigung aller malignen systemischen und soliden Tumoren liegt das Verhältnis zwischen Jungen und Mädchen bei 1,2:1 [1]. Bei einigen Entitäten existiert ein Überlebensvorteil für die Mädchen, z.B. bei Medulloblastomen [2]. Bei anderen ist kein Unterschied zu verzeichnen. Die Gesamtüberlebenschance nach 5 Jahren liegt, für alle Entitäten betrachtet, bei 85 % für beide Geschlechter [1].

Die akuten Leukämien sind die häufigste onkologische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. Bei der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) im Kindes- und Jugendalter sind in jahrzehntelanger Forschungsarbeit prognostische Faktoren identifiziert worden, zu denen unter anderem das Geschlecht zählt. Eine große Studie aus den USA zeigte, dass das männliche Geschlecht als prognostisch ungünstiger Faktor gewertet wird [3].

Eindrucksvolle Verbesserung der Therapieergebnisse wurden in den letzten Dekaden erreicht, so dass heutzutage mehr als 85 % der Patienten mit einer ALL dauerhaft geheilt werden können. Etwa 15 % der Patienten mit ALL erleiden ein Rezidiv.

Neuere Studien untersuchen Möglichkeiten zur Prädiktion eines erhöhten Rezidivrisikos und der Behandlungsintensivierung dieser Patientengruppen. Zu diesen Methoden zählen die Bewertung des Therapieansprechens auf eine einwöchige Gabe von Prednison und einer einmaligen intrathekalen Gabe von Methotrexat, der „Prednison-Response“, und in den letzten Jahren der Nachweis minimaler leukämischer Restkrankung (minimal residual disease, MRD) mit molekularen Methoden [4,5,6,7,8].

Jungen mit ALL zeigen dabei generell eine höhere Rezidivrate als Mädchen [9,10].

Die Behandlung der ALL besteht aus einer Polychemotherapie, die schwere Nebenwirkungen haben kann. In Therapieoptimierungsstudien wird versucht Risikogruppen zu identifizieren, deren gute Prognose eine geringere Therapieintensität erlaubt, um damit das Ausmaß der Früh- und Spättoxizitäten zu reduzieren ohne das Rezidivrisiko zu erhöhen. Unter anderem konnte die früher bei der Mehrzahl der Patienten eingesetzte präventive Schädelbestrahlung in bestimmten Patientengruppen gänzlich durch ZNS-wirksame Chemotherapie ersetzt werden [11,12].

Chemotherapie-induzierte Todesfälle bei der ALL treten bei Mädchen häufiger auf. Bei der Haupttodesursache handelt es sich hierbei um Infektionen [13,14,15].

1.2 Akute lymphoblastische Leukämie

1.2.1 Epidemiologie

Akute Leukämien gehören zu den häufigsten Krebserkrankungen im Kindesalter. Sie machen mit 34,5 % den größten Anteil aller Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren in Deutschland aus. Bei den akuten Leukämien wird zwischen einer ALL (75- 80 %) und einer akuten myeloischen Leukämie (AML) (15- 20 %) unterschieden.

Jährlich erkranken etwa 600 Kinder unter 15 Jahren in Deutschland an einer ALL. Derzeit überleben 88 % Patienten mit einer ALL mindestens 15 Jahre [1].

Jungen erkranken bei einem Verhältnis von 1,3:1 häufiger als Mädchen. Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt 4,7 Jahre [1].

1.2.2 Pathogenese und Klinik

Die ALL beruht auf einer malignen Entartung hämatopoetischer Vorläuferzellen der lymphatischen Zellreihe im Knochenmark.

Durch spontane somatische Mutationen oder selten durch präexistierende Keimbahnmutationen kommt es zu einer ungehemmten Vermehrung unreifer Zellen, der leukämischen Blasten.

Eine ALL liegt definitionsgemäß vor, wenn der Blastenanteil im Knochenmark mehr als 25 % der kernhaltigen hämatopoetischen Zellen ausmacht.

Die Verdachtsdiagnose einer ALL ergibt sich klinisch und laborchemisch durch die Symptome einer Verdrängung hämatopoetischer Vorläuferzellen des Knochenmarks infolge der ungehinderten Proliferation einer leukämischen Zellpopulation.

Es kommt nachfolgend zu einer Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie. Hierbei sind klinisch Blässe, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, gesteigerte Blutungsneigung, Fieber und erhöhte Infektanfälligkeit zu beobachten. Die Ausprägung der Symptome hängt von der Dynamik der Erkrankung und dem Diagnosezeitpunkt ab.

Über den Blutkreislauf können sich die Blasten in alle Organe ausbreiten. Dabei können Vergrößerungen der Leber und der Milz sowie Lymphknotenschwellungen auftreten. Des Weiteren kann es zu einem Befall des zentralen Nervensystems (ZNS) oder der Haut kommen. Ein nicht unerheblicher Teil der Kinder klagt über Knochen- und Gelenkschmerzen.

Das Symptom-Diagnose-Intervall beträgt wenige Tage bis einige Wochen.

Zur Diagnosestellung werden Blut und Knochenmark für Untersuchungen benötigt.

1.2.3 Ätiologie

Die Ätiologie der ALL bei Kindern und Jugendlichen ist weitgehend unbekannt. Es ist aber wahrscheinlich, dass sowohl genetische Veränderungen als auch Umweltfaktoren bei der Krankheitsentstehung beteiligt sein können [16].

Studien zeigen eine familiäre Häufung sowie eine erhöhte Konkordanz bei eineiigen Zwillingen im Vergleich zu normalen Geschwistern, so dass genetische Veränderungen in utero vermutet werden [17,18].

Kinder mit konstitutionellen chromosomalen Aberrationen, wie Trisomie 21, oder mit bestimmten Tumorprädispositionssyndromen, wie Fanconi-Anämie oder Neurofibromatose 1, haben ein erhöhtes Risiko, an einer akuten Leukämie zu erkranken [19]. Bei Vorliegen einer Trisomie 21 ist dieses Risiko um ca. das 20-fache erhöht [20].

Es sind einige charakteristische chromosomale Aberrationen bekannt, die bei der Entstehung der Erkrankung eine Rolle spielen. Eine Translokation ist die häufigste Aberration. Hierbei entstehen Fusionsgene mit neuer Funktion. Die Folge ist eine Störung der regulären Genexpression. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die häufigsten Translokationen mit ihrer Funktion und Häufigkeit bei einer ALL im Kindesalter.

Tabelle 1: Häufige Translokationen bei der ALL im Kindesalter

Translokation	Involvierte Gene	Funktion	Häufigkeit [%]
t(12;21)(p13;q22)	<i>ETV6-RUNX1</i> (<i>TEL-AML1</i>)	Transkriptionsfaktor	25
t(1;19)(q23;p13.3)	<i>E2A-PBX1</i>	Transkriptionsfaktor	5
t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR-ABL</i>	Tyrosinkinase-Aktivität ↑	3
t(4;22), t(11;19), t(9;11), t(4;11), u.a.	<i>MLL</i> -Rearrangement	Transkriptionsfaktor	8

u.a. = und andere, übernommen und verändert von [21]

Eine weitere Aberration ist die Deletion von *SLX4IP*, die in den ALL-Blasten bei Jungen häufiger zu verzeichnen ist als bei Mädchen [22].

Individuelle Polymorphismen in DNA-Bereichen, die für verschiedene Enzyme in der Bio-transformation kodieren, werden als Risikofaktor für die Entstehung einer ALL betrachtet [23], so auch die unterschiedliche individuelle Enzymexpression und -aktivität der Glutathion-S-Transferase, die den Körper gegen exogen schädigende Einflüsse schützen soll [24]. Einige Polymorphismen stellen ausschließlich einen Risikofaktor für Jungen dar [25].

Weitere diskutierte exogene Faktoren einer Leukämieentstehung sind:

- Bestrahlung während der Schwangerschaft oder eine therapeutische Bestrahlung postnatal [26,27].
- Alkoholkonsum der Mütter vor und während der Schwangerschaft [28,29,30]
- Rauchen der Eltern während der Schwangerschaft [28,30,31,32]
- toxische Exposition der Eltern gegenüber Pestiziden und Benzol [33]
- Demgegenüber werden das Stillen der Kinder [34,35,36] und eine Erkrankung an Heuschnupfen und Neurodermitis als protektive Faktoren gegenüber der Entstehung einer ALL diskutiert [37,38].

1.2.4 Klassifikation

Eine präzise Klassifikation der ALL ist heutzutage entscheidend für die Einleitung der risikoadaptierten Therapie und die Prognose der Erkrankung.

Zur Verfügung stehen dabei zytomorphologische, zytochemische, immunphänotypische, molekulargenetische, biochemische und zytogenetische Untersuchungen.

Die zytomorphologische Einteilung beruht auf der French-American-British-Klassifikation (FAB) [39]. Es werden drei Gruppen (L1-L3) unterschieden, wobei nur noch der Subtyp L3, der das morphologische Äquivalent der Burkitt-Leukämie darstellt, heutzutage klinische Bedeutung besitzt [40] und einer gesonderten Therapie bedarf.

Für die immunphänotypische Bestimmung werden Leukämiezellen aus dem Blut oder Knochenmarkpunktat gewonnen und mittels Durchflusszytometrie auf einzelne Oberflächenmoleküle untersucht. Das Expressionsmuster ermöglicht eine linienspezifische Zuordnung der Zellreihen (T- oder B-Immunphänotyp) und gibt eine Aussage über Differenzierungs-, Reifungs- und Aktivierungsform [41]. Eine zusammenfassende Darstellung der immunologischen Marker bei der B- und T-Zell-Leukämie liefert Abbildung 1.

Die Einteilung erfolgt nach der EGIL-Klassifikation (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias) [42].

In etwa 88 % leitet sich die ALL aus B-Vorläufer-Zellen (pro-B-ALL, common-ALL, prä-B-ALL) oder aus reifen B-Zellen (B-ALL) ab. Bei den restlichen 12 % handelt es sich um eine T-ALL (frühe T-ALL: pro-T-ALL, prä-T-ALL, intermediäre T-ALL: kortikale T-ALL oder reife T-ALL).

Mit den zytogenetischen und molekulargenetischen Untersuchungen können strukturelle und numerische Chromosomenaberrationen der Leukämiezellen nachgewiesen werden.

	B-Linie				T-Linie			
	pro-B	common	prä-B	reife	pro-T	prä-T	kortikale	reife
B-Zell-Antigene								
CD 19	+	+	+	+	-	-	-	-
cyCD22	+	+	+	+	-	-	-	-
CD79alpha	+	+	+	+	-	-	-	-
cylgM	-	-	+	-	-	-	-	-
mIg	-	-	-	+	-	-	-	-
T-Zell-Antigene								
cyCD3	-	-	-	-	+	+	±	-
CD7	-	-	-	-	+	+	+	+
CD2	-	-	-	-	-	+	+	+
CD1a	-	-	-	-	-	-	+	-
mCD3	-	-	-	-	-	-	±	+
Vorläuferzell-Antigene								
TdT	+	+	+	-	+	+	+	±
HLA-DR	+	+	+	+	±	-	-	-
CD10	-	+	±	±	±	±	±	-

CD = cluster of differentiation (Oberflächenmoleküle); übernommen von [42]

Abbildung 1: Immunologische Klassifikation der ALL

1.2.5 Therapie

In Deutschland erfolgt die Behandlung einer ALL seit den 1970er Jahren nach standardisierten risikoadaptierten Studienprotokollen. In den sogenannten BFM-Studien (Berlin-Frankfurt-Münster) gliedert sich die Therapie in vier große Abschnitte. Die Bezeichnung in den Klammern bezieht sich auf die BFM-Studien. Im Anhang sind die Therapiepläne zu den drei Therapiestudien ALL-BFM 90, ALL-BFM 95 und ALL-BFM 2000 dargestellt (Abbildung 20).

1. Induktionstherapie mit vorangehender Vorphase (Protokoll IA) und Konsolidierungstherapie (Protokoll IB)

Die Vorphase besteht aus einer 7-tägigen Behandlung mit Prednison und einer einmaligen intrathekalen Gabe von Methotrexat.

Die Induktionstherapie umfasst eine Behandlung mit einer intensiven Chemotherapie aus mehreren Medikamenten und dauert inklusive der Vorphase neun Wochen. Ziel der Induktionsphase ist das Erreichen einer Remission. Eine zytomorphologische Remission liegt definitionsgemäß vor, wenn im Knochenmark bei Regeneration der normalen Hämatopoese weniger als 5 % Blasten vorhanden sind.

In der Konsolidierung soll der Erhalt der Remission erlangt werden.

2. Extrakompartimenttherapie in SR und MR (Protokoll M), intensivierte Konsolidierung/Extrakompartimenttherapie in HR (HR-Blöcke)

Die Therapie richtet sich nach der Einteilung der Risikogruppen. SR- und MR-Patienten erhalten Protokoll M und HR-Patienten eine intensivierte Therapie (HR-Blöcke). Neben dem Ziel einer weiteren Reduzierung der Blasten ist diese Therapiephase vor allem auf das Extrakompartiment (ZNS und Hoden) gerichtet, da systemisch verabreichtes hochdosiertes Methotrexat in relevantem Maße die Blut-Hirn- und Blut-Hoden-Schranke passieren kann. Die Therapiephase der Gruppe SR und MR dauert ca. 8 Wochen.

3. Reinduktionstherapie (Protokoll II/III):

Dieser Abschnitt ist ähnlich intensiv aufgebaut wie die Induktions- und Konsolidierungstherapie (Protokoll I). Bei einigen Patienten erfolgt eine prophylaktische Schädelbestrahlung, abhängig vom Immunphänotyp der ALL und der Risikogruppe. Ziel dieser Phase ist die vollständige Eliminierung der Blasten und damit eine Risikominimierung für ein Rezidiv. Die Dauer dieses Abschnittes ist abhängig vom jeweiligen Therapieplan.

4. Erhaltungs- oder Dauertherapie:

Dieser letzte Abschnitt umfasst eine Behandlung mit einer mildereren oralen Chemotherapie. Diese Therapie wird in der Regel bis zu einer Gesamttherapiedauer von 2 Jahren durchgeführt.

Eine zusätzliche Option für Patienten mit schlechtem Therapieansprechen und ungünstiger Prognose stellt die allogene Stammzelltransplantation (SZT) dar.

1.2.6 Prognostische Faktoren

In den letzten Jahrzehnten konnten durch kontinuierliche Forschungsarbeiten zahlreiche Faktoren identifiziert werden, die prognostisch relevant sind. Neben biologischen und klinischen Merkmalen, wie z.B. spezifischen genetischen Veränderungen der ALL oder dem Alter des Patienten konnte das Ansprechen der ALL auf die Therapie als relevanter prognostischer Faktor identifiziert werden.

Das Ansprechen auf die 7-tägige Prednison-Vorphase mit einer einmaligen i.th. MTX-Gabe an Tag 0 - der Prednison-Response - ist ein wichtiger prognostischer Faktor, der seit den 1980er Jahren bei der Risikogruppen-Stratifizierung verwendet wird. Dabei wird das Ansprechen auf die Therapie anhand der Blastenzahl im Blut gemessen. Bei einem guten Ansprechen liegt die Blastenzahl bei unter 1000 Blasten/ μ l Blut (Prednison Good-Response (PGR)), bei einem schlechten über 1000 Blasten/ μ l Blut (Prednison Poor-Response (PPR)) [4,43,44]. Weiterhin gibt es rekurrente genetische Aberrationen der ALL, die eine prognostische Bedeutung haben. Ein hyperdiploider Chromosomensatz oder das Vorliegen eines *ETV6-RUNX1*-Rearrangement zählen zum Beispiel als prognostisch günstige Faktoren [45,46]. Eine Hypodiploidie, ein *BCR-ABL*- oder ein *MLL-AF4*-Rearrangement werden als prognostisch ungünstige Faktoren gewertet [47,48,49].

Der DNA-Index ist das Verhältnis zwischen DNA-Gehalt leukämischer G_0/G_1 -Zellen gegenüber normalen diploiden Lymphozyten. Dieser Index gibt einen Anhalt für das Vorliegen einer Hyperdiploidie bei einem Wert von $\geq 1,16$.

Ein weiterer wichtiger Faktor zur Risikostratifizierung ist das Ausmaß der MRD. Die Bestimmung der submikroskopisch verbliebenen Tumorlast erfolgt mit molekulargenetischen oder durchflusszytometrischen Methoden. Molekulargenetisch werden mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) in T-Zellrezeptor und Immunglobulin-Genrearrangements der ALL-Blasten klonspezifische Nukleinsäuresequenzen nachgewiesen und im Verlauf der Therapie quantifiziert. Diese Methode kann Tumormengen unterhalb der Nachweisgrenze morphologischer Untersuchungsmethoden bestimmen [5,6,7,8,50]. Die Bestimmung der MRD-Last ist das derzeit präziseste Instrument zur Einschätzung des Rezidivrisikos und der Prognose von Patienten mit ALL.

Zu den prognostisch günstigen Faktoren der ALL im Kindesalter zählen:

- weibliches Geschlecht [3,51]
- Alter zwischen 1 Jahr und < 10 Jahre [3,45]
- Leukozytenzahl im Blut bei Diagnose von < 50.000/ μ l [52]
- Hyperdiploidie [45,46]
- CD10-positive Vorläufer B-ALL [52]
- Translokation t(12;21) oder das *ETV6-RUNX1*-Rearrangement [53,54,55]
- Prednison Good-Response
- MRD unterhalb der Nachweisgrenze bereits am Ende der Induktionsphase

Zu den prognostisch ungünstigen Faktoren zählen:

- männliches Geschlecht [3,51]
- Alter < 1 Jahr oder ≥ 10 Jahre [2,45]
- Leukozytenzahl im Blut bei Diagnose von ≥ 50.000/μl [52]
- Hypodiploidie [3,47,48,49]
- ZNS-Beteiligung bei Diagnose [3]
- T-ALL [52]
- Translokation t(4;11) oder ein *MLL*-Rearrangement [56,57]
- Translokation t(9;22) oder der Nachweis des Fusionsgen *BCR-ABL* [58,59]
- Prednison Poor-Response
- Hohe MRD-Last nach der Konsolidierungsphase

1.3 Fragestellung

Bei zahlreichen Krebserkrankungen ist das männliche Geschlecht dominierend, so auch bei der ALL im Kindesalter. Seit den 1960er Jahren sind in zahlreichen Studien viele prognostische Faktoren für die ALL entdeckt worden (siehe Kapitel 1.2.6). Zu diesen prognostischen Faktoren zählt ebenfalls das Geschlecht.

Die Heilungsrate der Erkrankung hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert, so dass heutzutage Patientengruppen identifiziert werden, bei denen die Intensität der Therapie reduziert werden kann ohne das Rezidivrisiko zu erhöhen, um die Toxizität der Therapie zu minimieren.

In dieser Arbeit soll mit folgender Fragestellung der Faktor „Geschlecht“ genauer untersucht werden:

- Charakterisierung männlicher und weiblicher Patienten der Therapiestudien ALL-BFM 90, ALL-BFM 95 und ALL-BFM 2000 bezüglich demographischer und klinischer Merkmale aus dem Zeitraum 1990-2008
- Analyse des Parameters „Geschlecht“ auf Relevanz für Erkrankungsrückfall und Therapietoxizität

2 Material und Methoden

2.1 ALL-BFM Studien

Die verwendeten Daten für diese Arbeit stammen aus den Therapiestudien ALL-BFM 90, 95 und 2000. Bei den ALL-BFM-Studien handelt es sich um internationale multizentrische, randomisierte Therapieoptimierungsstudien, die in Deutschland unter dem Dach der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) durchgeführt werden. Die Abkürzung „BFM“ steht für Berlin, Frankfurt und Münster, deren kideronkologische Zentren in den siebziger Jahren die erste der kooperativen ALL-BFM-Studien durchgeführt haben. Inzwischen sind mehr als 80 Studienkliniken aus Deutschland, Österreich und der Schweiz beteiligt.

Neben der Reduktion von Rezidiven liegt ein Hauptaugenmerk in der Reduzierung von Früh- und Spättoxizitäten durch risikoadaptierte Therapieanpassung.

Einschlusskriterien für die Studien ALL-BFM 90, 95 und 2000 waren:

- Nachweis von ALL (mehr als 25 % Blasten im Knochenmark, ein Immunphänotyp Non-B oder zytogenetisch keine Translokation von t(8;14), t(2;8) oder t(8;22))
- Alter: bis 18 Jahre
- Einwilligung der Sorgeberechtigten
- keine Schwangerschaft, Mütter abgestillt

Patienten mit den folgenden Kriterien wurden als sogenannte Beobachtungspatienten in die Studie aufgenommen, von den Analysen aber ausgeschlossen:

- Die ALL ist ein Zweitmalignom.
- Die ALL ein Rezidiv einer zuvor nicht erkannten und inadäquat therapierten ALL.
- Es besteht eine Vorerkrankung, die eine protokollgerechte zytostatische Therapie nicht erlaubt.
- Der Patient erhielt innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Therapie Kortikosteroide oder Zytostatika.
- Es fehlen Ausgangsdaten, die für eine eindeutigen Diagnosestellung erforderlich sind
- Abweichungen von der Therapie aus nicht-medizinischer Sicht vorliegen.
- Tod vor Beginn des protokollgemäßen Prozederes.
- Grundlegende Abweichungen von der Therapie aus nicht-medizinischen Gründen.

Ein nachträglicher Ausschluss aus den Studien war nur möglich, wenn sich die Diagnose der ALL retrospektiv als falsch herausstellte.

2.1.1 Studie ALL-BFM 90

Im Zeitraum vom 1. April 1990 bis 31. März 1995 wurden 2177 Patienten (1257 Jungen und 920 Mädchen) in die Studie aufgenommen.

Die Stratifizierung erfolgte nach Risikofaktor (RF), Prednison-Response, Remissionsstatus an Tag 33 der Therapie und dem Nachweis einer Translokation t(9;22) (*BCR-ABL*) [60].

Der Risikofaktor wird bei Diagnose aus folgenden Parametern bestimmt: Blastenzahl/mm³ im Blut sowie Leber- und Milzvergrößerung in cm unterhalb des Rippenbogens in den Medio-clavicularlinien. Die Formel lautet:

$$RF = 0,2 \log (\text{Blastenzahl} + 1) + 0,06 * \text{Lebervergrößerung} + 0,04 * \text{Milzvergrößerung} [60]$$

Der Therapieplan ist im Anhang (Abbildung 20) abgebildet.

Zu zwei Zeitpunkten der Therapie erfolgt eine Randomisierung:

- In der MR-Gruppe: Hinzunahme von L-Asparaginase 54 Stunden nach Beginn der MTX-Infusion in Protokoll M
- In der HR-Gruppe: Einsatz von rekombinantem humanem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor im Anschluss an jeden HR-Block

2.1.2 Studie ALL-BFM 95

Im Zeitraum vom 1. April 1995 bis 30. Juni 2000 wurden 2159 Patienten (1221 Jungen und 938 Mädchen) aufgenommen.

In dieser Studie wurde der RF durch die Stratifizierung nach der Anzahl der Leukozyten/ μ l Blut im initialen Blutbild und Alter bei Diagnose ersetzt. Weitere Risikokriterien waren Prednison-Response, Remissionsstatus an Tag 33 und die chromosomalen Translokationen t(9;22) (*BCR-ABL*) und t(4;11) (*MLL-AF4*) [11,60]

Der Therapieplan ist im Anhang (Abbildung 20) abgebildet.

Zu zwei Zeitpunkten der Therapie erfolgt eine Randomisierung:

- In der MR-Gruppe wurde der zusätzliche Einsatz von mittelhoch dosiertem ARA-C (Cytarabin) in Protokoll M getestet.
- In der MR-Gruppe wird der zusätzliche Einsatz von 6 Pulsen Dexamethason und Vincristin in der Dauertherapie untersucht.

Folgende Änderungen gab es im Vergleich zu ALL-BFM 90 (siehe Tabelle 17: Vergleich der ALL-BFM Studien 90, 95 und 2000)

- In der SR-Gruppe erhielten Jungen eine um sechs Monate verlängerte Erhaltungstherapie. In der Induktion wurde die Dosis von Daunorubicin auf zwei Gaben reduziert.
- Für alle Risikogruppen wurde die Dosis von Asparaginase in der Induktion (Protokoll IA) auf 5000 E/m²/ED reduziert.
- Im HR-Zweig wurde die Therapie in den HR-Blöcken deutlich modifiziert und Protokoll II als Reinduktionstherapie im Anschluss an 6-HR-Blöcke wiedereingeführt.
- Eine Schädelbestrahlung erhielten nur Patienten mit einer T-ALL und alle HR-Patienten. Die präventive Dosis wurde auf 12 Gy und die therapeutische Dosis auf 18 Gy reduziert.

2.1.3 Studie ALL-BFM 2000

Im Zeitraum vom 1. Juli 2000 bis 30. September 2008 wurden 4184 Patienten (2334 Jungen und 1850 Mädchen) in die Studie eingeschlossen.

Kinder im Alter von unter einem Jahr wurden nach dem internationalen Protokoll INTERFANT 99 behandelt. Der Therapieplan ist im Anhang abgebildet (Abbildung 21).

Risikokriterien waren Prednison-Response, Remissionsstatus an Tag 33, die chromosomalen Translokationen t(9;22) (*BCR-ABL*) und t(4;11) (*MLL-AF4*) und das Ansprechen auf die Therapie gemessen mithilfe molekulargenetischer Nachweisverfahren von MRD (siehe Kapitel 1.2.6) im Knochenmark an zwei unterschiedlichen Zeitpunkten (TP), Tag 33 (TP1) und vor Protokoll M (TP2) [8].

Der Therapieplan ist im Anhang (Abbildung 20) abgebildet.

Zu zwei Zeitpunkten der Therapie erfolgt eine Randomisierung:

- In der Induktion wurde der Einsatz von unterschiedlichen Glukokortikoiden (Dexamethason vs. Prednison) untersucht.
- In allen Risikogruppen erfolgte in der Reinduktion der randomisierte Einsatz einer neuen Therapieeinheit (Protokoll III). In der SR-Gruppe wurde der einfache Einsatz von Protokoll III vs. Protokoll II untersucht. In der MR-Gruppe wurde Protokoll II mit einem doppelten Einsatz von Protokoll III und einem Zwischenintervall verglichen. Das Protokoll III zeichnete sich im Vergleich zu Protokoll II durch eine kürzere Steroidphase und geringeren Gaben von Vincristin, Doxorubicin und Cyclophosphamid aus.
- In der HR-Gruppe wurde das herkömmliche Regime aus 6-HR-Blöcken mit anschließendem Protokoll II verglichen mit 3-HR-Blöcken und anschließend dreimaliger Verabreichung von Protokoll III mit kurzen Zwischenintervallen.

Folgende Änderungen gab es im Vergleich zu ALL-BFM 95 (siehe Tabelle 17, im Anhang):

- Die Dauer der Erhaltungstherapie betrug für alle Patienten bis 24 Monate nach Diagnose.
- In der SR-Gruppe wurde die Daunorubicin-Dosis in der Induktion wieder auf vier Gaben erhöht.
- Für Patienten der HR-Gruppe wurde die Konsolidierungsphase Protokoll IB wieder eingeführt.

Im Anhang sind die Unterschiede der Studien tabellarisch dargestellt (siehe Tabelle 17).

2.2 Patientenauswahl

In dem Zeitraum 1. April 1990 bis 30. September 2008 wurden 8555 Kinder und Jugendliche (Jungen: 4834, Mädchen: 3721) als Protokollpatienten in einer der drei untersuchten ALL-BFM-Studien eingeschlossen und behandelt. In dieser Arbeit sind 78 Patienten (40 Jungen und 38 Mädchen) aus der Studie INTERFANT 99 aus dem Zeitraum 1999 bis 2005 eingeschlossen.

Das letzte Update des Datenstandes für diese Arbeit wurde am 25. Juli 2012 durchgeführt

Aufgrund der unterschiedlichen Biologie der ALL mit B- oder T-Linienzugehörigkeit wurden in den meisten Analysen dieser Arbeit Patienten mit Vorläufer-B-ALL (pB-ALL) und T-ALL getrennt betrachtet. Patienten ohne klare Zugehörigkeit der ALL-Blasten zum Immunphänotyp einer pB-ALL oder T-ALL (n = 299, 140 Mädchen und 159 Jungen) wurden aus den Analysen ausgeschlossen. Die pB-ALL umfasst die folgenden immunologischen Gruppen: pro-B-, prä-B-, common-ALL und B-Vorläufer-ALL ohne weitere Spezifizierung. Die T-ALL umfasst die pro-T-, die prä-T-, die intermediäre (kortikale) T-, die reife T- und die T-ALL ohne weitere Spezifizierung.

Das eingeschlossene Patientenkollektiv umfasst somit 8256 Patienten, davon stammen 2103 (25,5 %) aus der Studie ALL-BFM 90, 2075 (25,1 %) aus ALL-BFM 95 und 4000 (48,4 %) aus ALL-BFM 2000 und 78 (0,9 %) aus INTERFANT 99. Es handelt sich um 3581 Mädchen (43,4 %) und 4675 Jungen (56,6 %) mit einem Alter bis 18 Jahren bei Erstdiagnose. Die Erkrankung ist im Zeitraum März 1990 bis September 2008 diagnostiziert worden.

Tabelle 2 zeigt die Verteilung innerhalb der zwei Gruppen. Es handelt sich bei 86,2 % um eine pB-ALL und bei 13,8 % um eine T-ALL.

Tabelle 2: Immunphänotypisch getrennte Darstellung des Patientenkollektivs

	pB-ALL		T-ALL		Gesamt
	N	[%]	N	[%]	n
Gesamt	7115		1141		8256
Jungen	3845	54,0	830	72,7	4675
Mädchen	3270	46,0	311	27,3	3581

2.3 Auswahl der Patientencharakterisierung

Zur Charakterisierung der Patienten werden Merkmale nach prognostischer Relevanz ausgewählt.

- Alter: < 12 Monate, 1- < 6 Jahre, 6- < 10 Jahre, 10- < 15 Jahre und \geq 15 Jahre.
- Leukozytenzahl [μl] bei Diagnose: < 20.000, 20.000- < 100.000, \geq 100.000.
- DNA-Index: < 1,16, \geq 1,16
- Translokationen t(4;11): positiv oder negativ
- Translokation t(9;22): positiv oder negativ
- Translokation t(12;21): positiv oder negativ
- Risikostratifizierung nach ALL-BFM 95: SR, MR, HR
 - SR:
 - Prednison-Good-Response (PGR)
 - Leukozyten < 20000/ μl und Alter 1- < 6 Jahre
 - Vollständige Remission an Tag 33
 - Keine Translokation t(9;22) oder t(4;11) bzw. *BCR-ABL* oder *MLL-AF4*
 - Keine T-Immunologie
 - MR:
 - Prednison-Good-Response (PGR)
 - Vollständige Remission an Tag 33
 - Keine Translokation t(9;22) oder t(4;11) bzw. *BCR-ABL* oder *MLL-AF4*
 - Mindestens eines der folgenden Kriterien:
 - Leukozyten \geq 20000/ μl
 - Alter < 1 Jahr oder \geq 6 Jahre
 - HR:
 - Prednison-Poor-Response (PPR)
 - Keine vollständige Remission an Tag 33
 - Vorliegen einer Translokation t(9;22) oder t(4;11) bzw. *BCR-ABL* oder *MLL-AF4*
- MRD-Stratifizierung für die Studie ALL-BFM 2000: MRD-SR, MRD-MR, MRD-HR
 - MRD-SR: MRD negativ an Tag 33 und vor Protokoll M
 - MRD-MR: kein MRD-SR-Kriterium oder MRD-HR-Kriterium liegt vor

- MRD-HR: MRD an Zeitpunkt 2 (vor Protokoll M) positiv $\geq 10^{-3}$

Die Verteilung zwischen Jungen und Mädchen wird in diesen Merkmalen analysiert.

2.4 Definition eines Rezidivs

Ein Rezidiv wird definiert als das Wiederauftreten der Erkrankung nach vorher erreichter Remission.

Ein isoliertes Knochenmark KM-Rezidiv liegt vor, wenn $\geq 25\%$ Lymphoblasten im KM vorhanden sind.

Bei mehr als 5 Zellen pro μl Liquor und morphologisch eindeutig identifizierbaren Lymphoblasten ohne Nachweis von Blasten im KM ist von einem isolierten ZNS-Rezidiv auszugehen. Falls eine intrakranielle Raumforderung in der kranialen Computertomographie (CT) oder in der Kernspinnresonanztomographie (MRT) ohne Lymphoblasten im Liquor, Blut oder KM vorliegt, ist zur Diagnose eine bioptische Sicherung nötig.

Ein isoliertes Hoden-Rezidiv besteht, wenn uni- oder bilateral eine schmerzlose harte Hodenschwellung (Hodenvolumen über 2 Standardabweichungen nach Prader Orchidometer) zu tasten ist. Eine bioptische Sicherung ist zur Diagnose erforderlich.

Weitere isolierte Rezidive an anderen Lokalisationen benötigen ebenfalls eine bioptische Sicherung.

Ein kombiniertes Rezidiv ergibt sich aus einem simultanen Befall von zwei oder mehr Lokalisationen. Das KM ist mitbetroffen, sobald mehr als 5 % Lymphoblasten im KM vorliegen.

2.5 Therapietoxizität

Für die ALL-BFM 2000 Studie sind systematisch schwerwiegende unerwünschte krankheits- und therapieassoziierte Komplikationen in der Studien-Datenbank erfasst worden. Verschiedene Organe betreffend kann es zu Komplikationen kommen, von denen die Patienten mit oder ohne Nachwirkungen genesen oder im äußersten Fall auch sterben können.

Eine der häufigsten Komplikation ist eine Infektion. In dieser Arbeit wird das Augenmerk auf das Ausmaß und die Häufigkeit von lebensbedrohlichen Infektionen gelegt.

Lebensbedrohlichkeit wird definiert als unmittelbar vitale Bedrohung des Patienten und damit einhergehend eine umgehende Notwendigkeit von Maßnahmen, um das Leben zu retten (z.B. Intubation und Beatmung, Katecholamingabe, Not-Operation).

Die Patienten werden in die Risikogruppen HR und Nicht-HR (SR und MR) eingeteilt. Die Therapiephasen gliedern sich in initial, Induktion, Postinduktion und nach SZT. Der Therapieabschnitt der Induktion ist für beide Risikogruppen identisch. Die Postinduktion umfasst

alle Therapieabschnitte nach der Induktion. Die Gruppe „nach SZT“ ist eine Sondergruppe der HR-Patienten.

Die Infektionen werden in 4 Gruppen unterteilt: bakteriell, viral, mykotisch und ohne Erregernachweis. Eine eindeutige Zuordnung besteht bei einem Erregernachweis im Blut, Sputum oder Liquor oder durch eine Antikörper-Bestimmung. Zu den mykotischen Infektionen werden ebenfalls die Fälle gezählt, bei denen radiologisch ein hoher Verdacht auf eine Pilzinfektion vorliegt, auch ohne vorliegenden Erregernachweis. Mischinfektionen mit bakterieller Beteiligung werden als bakterielle Infektion gewertet.

Des Weiteren zählen lebensbedrohliche Blutungen und Sinusvenenthrombosen zu den Therapietoxizitäten. Eine Sinusvenenthrombose ist durch eine CT oder MRT gesichert.

Bei den lebensbedrohlichen Blutungen handelt es sich um gastrointestinale und zerebrale Blutungen.

Ein wichtiger Punkt in der Darstellung der Therapietoxizitäten ist die Darstellung der Chemotherapie-assoziierten-Todesfälle. Diese umfasst die Todesfälle vor Erreichen einer Remission und Todesfälle in Remission.

2.6 Statistik

Für die Analysen in dieser Arbeit werden die Software IBM SPSS Statistics 21 und 22 und XLSTAT verwendet. Für die Auswertungen werden Häufigkeitsanalysen, Überlebenskurven nach Kaplan-Meier und kumulative Inzidenzen (CI) benutzt. Als statistische Tests werden der Chi-Quadrat-Test nach Spearman, der Log-rank-Test und der Gray-Test verwendet.

In Kreuztabellen wird das Auftreten von bestimmten Merkmalen als Häufigkeitsverteilung dargestellt. Das Geschlechtsverhältnis wird somit in allen Patientencharakteristika untersucht. Mit dem Chi-Quadrat Test nach Spearman wird die Unabhängigkeit der untersuchten Variablen dargestellt und somit ein möglicher Zusammenhang der Merkmale aufgezeigt [61].

Für die Überlebenszeitanalysen wird die Methode nach Kaplan und Meier verwendet. Mit diesem Verfahren lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, dass ein Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt [62].

Das ereignisfreie Überleben (EFS) ist als Zeitspanne zwischen Diagnose und erstem Ereignis bzw. letztem Untersuchungsdatum definiert. Ereignisse sind Rezidiv, Tod, Non-Response (kein Erreichen einer kompletten Remission) oder das Auftreten eines Zweitmalignoms. Die Überlebenszeit von Patienten mit Tod vor Erreichen der Remission oder Non-Response wird hierbei auf Null gesetzt.

In den Überlebenstabellen nach Kaplan-Meier kann die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 6 Jahren und die Standardabweichung abgelesen werden.

Der Log-rank-Test wird bei Gruppenvergleichen in der Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Er vergleicht die Überlebenskurven miteinander und zeigt mögliche Unterschiede im Mortalitätsrisiko zwischen den Gruppen auf.

Kumulative Inzidenzen werden für konkurrierende Ereignisse, z.B. bei Rezidiven, nach der Methode von Kalbfleisch und Prentice berechnet und mit dem Gray-Test verglichen [63,64].

Das Signifikanzniveau wird auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Bei höheren Werten um 0,05 kann von einem erkennbaren Trend ausgegangen werden.

3 Ergebnisse

3.1 Vorläufer B-ALL (pB-ALL)

3.1.1 Patientencharakteristika und EFS-Analysen bei der pB-ALL

Von der Gesamtkohorte ($n = 8256$) erkrankten 7115 (86,2 %) Kinder und Jugendliche an einer pB-ALL. Dabei handelt es sich um 3845 Jungen (54,0 %) und 3270 Mädchen (46,0 %) (siehe Tabelle 2).

Das durchschnittliche Geschlechterverhältnis zwischen Jungen und Mädchen beträgt 1,18:1. Der Altersmedian liegt bei den Jungen bei 4,48 Jahren und bei den Mädchen bei 4,58 Jahren. In Abbildung 2 ist die geschlechtsbezogene Altersverteilung dargestellt. Der Peak liegt bei beiden Geschlechtern zwischen 2 und 3 Jahren. Im Alter von 11 bis 12 Jahren erkranken mehr Mädchen als Jungen.

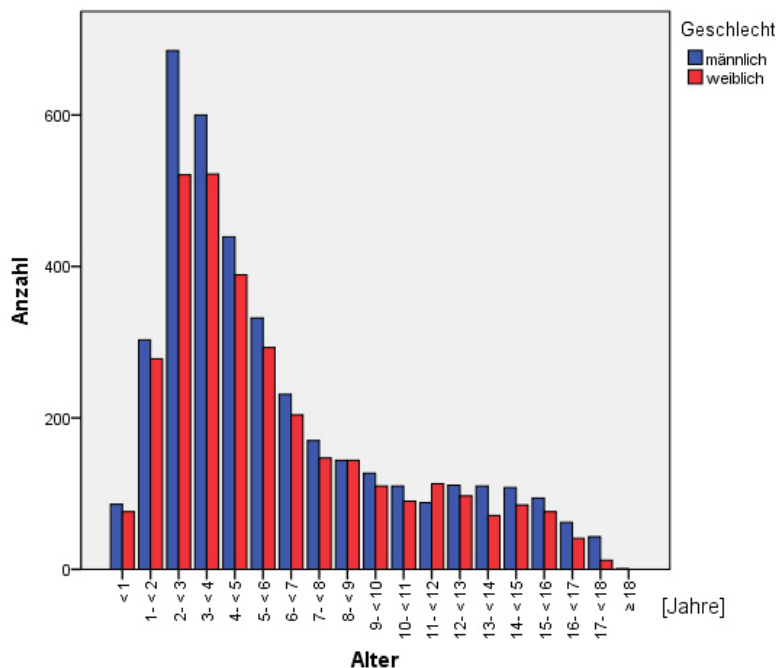


Abbildung 2: Geschlechtsbezogene Altersverteilung bei pB-ALL

Tabelle 3 zeigt die Geschlechterverteilung in Bezug auf die Patientenmerkmale. In allen Subgruppen zeigt sich eine nahezu identische Verteilung zwischen den Geschlechtern. Auffallend, aber nicht signifikant, ist, dass mehr Mädchen eine Translokation $t(4;11)$ (2,1 % vs. 1,6 %) und mehr Jungen eine Translokation $t(9;22)$ (2,6 % vs. 2,1 %) aufweisen. Außerdem ist der Anteil über 15-jährigen Jungen deutlich höher, als der Anteil Mädchen in der gleichen Altersgruppe (5,2 % vs. 3,9 %).

Tabelle 3: Patientencharakteristika aller Patienten mit einer pB-ALL

pB-ALL	Männlich n ¹ (%)	Weiblich n ¹ (%)	Geschlechtsverteilung innerhalb der Merkmale		Gesamt n ¹	p (X ²)
			Männlich %	Weiblich %		
Alter [Jahre] (n = 7115)						
< 1	86 (2,2)	76 (2,3)	53,1	46,9	162	0,125
1- < 6	2360 (61,4)	2003 (61,3)	54,1	45,9	4363	
6- < 10	672 (17,5)	605 (18,5)	52,6	47,4	1277	
10- < 15	527 (13,7)	457 (14,0)	53,6	46,4	984	
≥ 15	200 (5,2)	129 (3,9)	60,8	39,2	329	
Leukozytenzahl [μl] bei Diagnose (n = 7115)						
< 20.000	2620 (68,1)	2177 (66,6)	54,6	45,4	4797	0,299
20.000 - < 100.000	949 (24,7)	834 (25,2)	53,2	46,8	1783	
≥ 100.000	276 (7,2)	259 (7,9)	51,6	48,4	535	
DNA-Index (n = 5069)						
< 1,16	2087 (76,6)	1778 (75,9)	54,0	46,0	3865	0,551
≥ 1,16	638 (23,4)	566 (24,1)	53,0	47,0	1204	
Translokation t(12;21) (n = 4461)						
Negativ	1769 (73,7)	1531 (74,2)	53,6	46,4	3300	0,707
Positiv	630 (26,3)	531 (25,8)	54,3	45,7	1161	
Translokation t(4;11) (n = 4871)						
Negativ	2598 (98,4)	2185 (97,9)	54,3	45,7	4783	0,161
Positiv	41 (1,6)	47 (2,1)	46,6	53,4	88	
Translokation t(9;22) (n = 6139)						
Negativ	3258 (97,4)	2733 (97,9)	54,4	45,6	5991	0,242
Positiv	88 (2,6)	60 (2,1)	59,5	40,5	148	
Prednison-Response (n = 7044)						
Good	3572 (93,8)	3061 (94,6)	53,9	46,1	6633	0,169
Poor	236 (6,2)	175 (5,4)	57,4	42,6	411	

¹Die Daten beziehen sich auf Patienten mit erfolgreichen Untersuchungen der jeweiligen Kriterien. Die Anzahl an vorhandenen Daten ist bei jedem Kriterium angegeben.

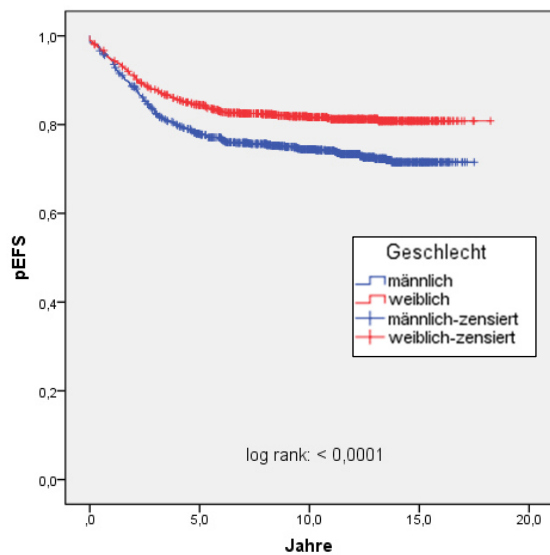
Tabelle 4 zeigt die Verteilung in den einzelnen Risikogruppen nach der Risikostratifizierung für ALL-BFM 95 für alle Studienpatienten und die MRD-Stratifizierung für ALL-BFM 2000. In der MRD-Gruppe „HR“ gibt es prozentual mehr Jungen als Mädchen (60,9 % zu 39,1 %).

Tabelle 4: Verteilung der Risikogruppen für Patienten mit einer pB-ALL

pB-ALL	Männlich n ¹ (%)	Weiblich n ¹ (%)	Geschlechtsverteilung innerhalb der Merkmale		Gesamt n ¹	p (X ²)
			Männlich %	Weiblich %		
Risikogruppen nach Kriterien von ALL-BFM 95 (n = 7115)						
SR	1550 (40,3)	1279 (39,1)	54,8	45,2	2829	0,145
MR	1929 (50,2)	1710 (52,3)	53,0	47,0	3639	
HR	366 (9,5)	281 (8,6)	56,6	43,4	647	
MRD für ALL-BFM 2000 (n = 2807)						
MRD-SR	650 (43,4)	606 (46,2)	51,8	48,2	1256	0,080
MRD-MR	748 (50,0)	642 (49,0)	53,8	46,2	1390	
MRD-HR	98 (6,6)	63 (4,8)	60,9	39,1	161	

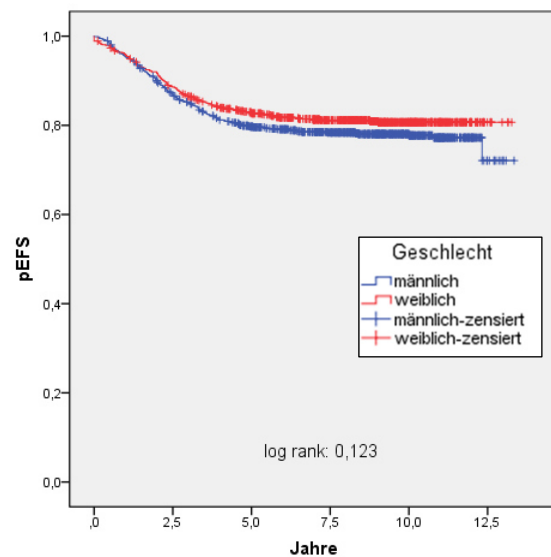
¹Die Daten beziehen sich auf Patienten mit erfolgreichen Untersuchungen der jeweiligen Kriterien. Die Anzahl an vorhandenen Daten ist bei jedem Kriterium angegeben

In den folgenden Abbildungen ist das EFS studiengetrennt dargestellt (siehe Abbildung 3-5). Für die Studie ALL-BFM 90 ergibt sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen Mädchen und Jungen ($p \leq 0,0001$) zugunsten des weiblichen Geschlechts (siehe Abbildung 3). In den Folgestudien ALL-BFM 95 und ALL-BFM 2000/ INTERFANT 99 ist der deutlich geringere Unterschied nicht mehr signifikant ($p = 0,123$ und $p = 0,392$) (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5). Insgesamt verbesserte sich das EFS nach 6 Jahren für die Jungen von 76,7 % (ALL-BFM 90) auf 82,0 % (ALL-BFM 2000). Bei den Mädchen zeigt sich kein signifikanter Unterschied (EFS: 82,8 % in ALL-BFM 90 und 83,3 % in ALL-BFM 2000/ INTERFANT 99).



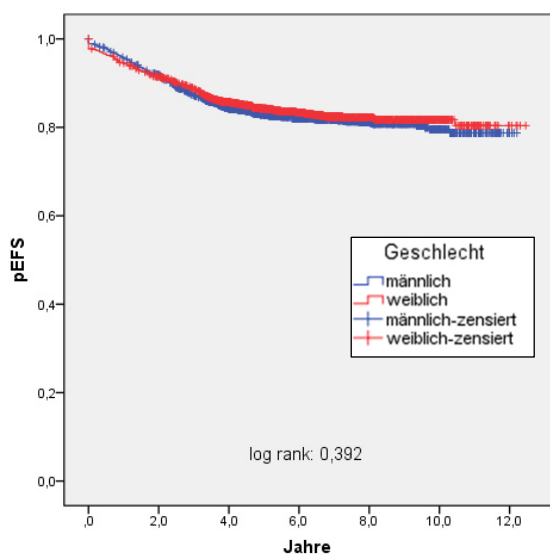
Jungen: pEFS=0,767; SE=0,013 (n=1008, 261 Ereignisse)
Mädchen: pEFS=0,828; SE=0,013 (n=816, 148 Ereignisse)

Abbildung 3: EFS für pB-ALL in Therapiestudie ALL-BFM 90



Jungen: pEFS=0,791; SE=0,013 (n=969, 210 Ereignisse)
Mädchen: pEFS=0,817; SE=0,014 (n=829, 155 Ereignisse)

Abbildung 4: EFS für pB-ALL in Therapiestudie ALL-BFM 95



Jungen: pEFS=0,820; SE=0,009 (n=1868, 328 Ereignisse)
Mädchen: pEFS=0,833; SE=0,010 (n=1625, 266 Ereignisse)

Abbildung 5: EFS für pB-ALL in Therapiestudie ALL-BFM 2000/ INTERFANT 99

3.1.2 Rezidive bei der pB-ALL

Insgesamt sind 331 Rezidive in der Studie ALL-BFM 90, 295 Rezidive in der Studie ALL-BFM 95 und 444 Rezidive in der Studie ALL-BFM 2000 aufgetreten.

In allen Studien gibt es einen hochsignifikanten Unterschied in der Gesamtinzidenz der Rezidive. Jungen erleiden häufiger ein Rezidiv als Mädchen.

Tabelle 5 zeigt die kumulativen Inzidenzen studiengetrennt innerhalb der Rezidiv-Subgruppen nach 5 Jahren.

Tabelle 5: Kumulative Inzidenz der Rezidive bei Patienten mit pB-ALL

ALL-BFM 90 (n = 1824)					
Jungen			Mädchen		
n = 1008			n = 816		
	n	[%] (SE)	n	[%] (SE)	p
Alle Rezidive	225	20,1 (1,3)	106	12,4 (1,2)	< 0,0001
Isoliertes KM-Rezidiv	146	13,2 (1,1)	75	8,7 (1,0)	0,001
Isoliertes ZNS-Rezidiv	12	1,2 (0,4)	3	0,4 (0,2)	0,054
Isoliertes Hoden-Rezidiv	20	1,5 (0,4)	n.a.	-	
Kombiniertes KM- & ZNS-Rezidiv	17	1,6 (0,4)	21	2,6 (0,6)	0,183
Kombiniertes KM- & Hoden-Rezidiv	18	1,7 (0,4)	n.a.		
Kombiniertes KM- & andere Rezidive	8	0,7 (0,3)	5	0,5 (0,3)	0,657
Sonstiges Rezidiv	4	0,1 (0,1)	2	0,3 (0,2)	0,586
ALL-BFM 95 (n = 1798)					
Jungen			Mädchen		
n = 969			n = 829		
	n	[%] (SE)	n	[%] (SE)	p
Alle Rezidive	176	17,6 (1,2)	119	13,8 (1,2)	0,032
Isoliertes KM-Rezidiv	109	10,6 (1,0)	87	9,7 (1,1)	0,616
Isoliertes ZNS-Rezidiv	16	1,7 (0,4)	14	1,8 (0,5)	0,929
Isoliertes Hoden-Rezidiv	9	1,0 (0,3)	n.a.		
Kombiniertes KM- & ZNS-Rezidiv	22	2,3 (0,5)	17	2,1 (0,5)	0,768
Kombiniertes KM- & Hoden-Rezidiv	17	1,7 (0,4)	n.a.		
Kombiniertes KM- & andere Rezidive	1	0,1 (0,1)	1	0,1 (0,1)	0,905
Sonstiges Rezidiv	2	0,2 (0,2)	0		0,193
ALL-BFM 2000/ INTERFANT 99 (n = 3493)					
Jungen			Mädchen		
n = 1868			n = 1625		
	n	[%] (SE)	n	[%] (SE)	p
Alle Rezidive	266	14,3 (0,8)	178	11,2 (0,8)	0,006
Isoliertes KM-Rezidiv	180	9,8 (0,7)	135	8,5 (0,7)	0,227
Isoliertes ZNS-Rezidiv	23	1,2 (0,3)	18	1,0 (0,3)	0,794
Isoliertes Hoden-Rezidiv	15	0,8 (0,2)	n.a.		
Kombiniertes KM- & ZNS-Rezidiv	28	1,5 (0,3)	19	1,2 (0,3)	0,435
Kombiniertes KM- & Hoden-Rezidiv	12	0,6 (0,2)	n.a.		
Kombiniertes KM- & andere Rezidive	3	0,1 (0,1)	3	0,2 (0,1)	0,852
Sonstiges Rezidiv	5	0,2 (0,1)	3	0,2 (0,1)	0,621

KM = Knochenmark, ZNS = Zentrales Nervensystem, SE = Standardfehler, n.a. = nicht anwendbar

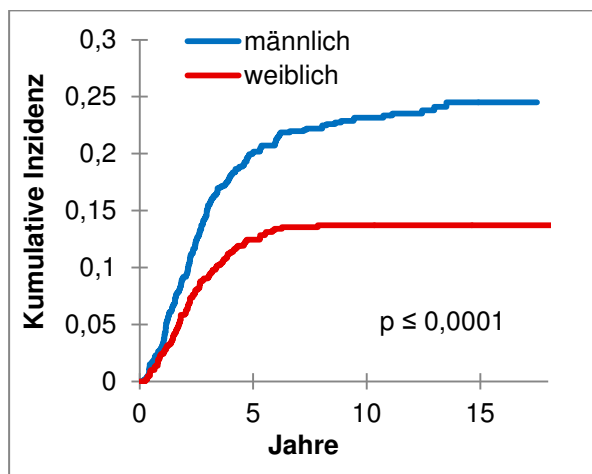
¹Die Unterschiede wurden mit dem Gray-Test berechnet.

Die kumulative Inzidenz für das Auftreten eines Rezidivs sinkt in den drei Studien bei den Jungen von 20,1 % (ALL-BFM 90) auf 14,3 % (ALL-BFM 2000/ INTERFANT 99). Bei den Mädchen zeigt sich kein signifikanter Unterschied (12,4 % in ALL-BFM 90, 13,8 % in ALL-

BFM 95 und 11,2 % in ALL-BFM 2000/ INTERFANT 99). Isolierte Knochenmark-Rezidive sind bei beiden Geschlechtern in allen Studien am häufigsten. Nur in der Studie ALL-BFM 90 ist ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Geschlechterverteilung bei isolierten KM-Rezidiven und isolierten ZNS-Rezidiven zu erkennen.

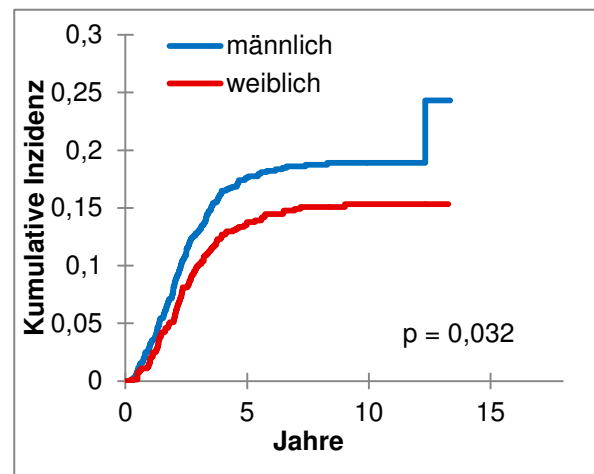
Die kumulative Inzidenz der isolierten Hodenrezidive sinkt von 1,5 % (ALL-BFM 90) auf 0,8 % (ALL-BFM 2000/ INTERFANT 99).

In den nachfolgenden Abbildungen ist jeweils die kumulative Inzidenz der Rezidive studiengetrennt dargestellt (siehe Abbildung 6-8). Es ergibt sich für alle Studien ein signifikanter Unterschied im Geschlecht zuungunsten der Jungen ($p \leq 0,0001$ für ALL-BFM 90, $p = 0,032$ für ALL-BFM 95 und $p = 0,006$ für ALL-BFM 2000). Die betrachteten CI sind für 5 Jahre angegeben.



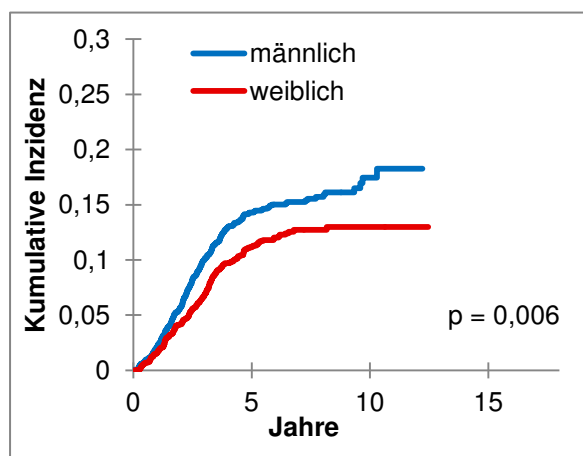
Jungen: CI=0,201; SE=0,013 (n=1008, 225 Ereignisse)
Mädchen: CI=0,124; SE=0,012 (n=816, 106 Ereignisse)

Abbildung 6: Kumulative Inzidenz eines Rezidivs für pB-ALL; Therapiestudie ALL-BFM 90



Jungen: CI=0,176; SE=0,012 (n= 969, 176 Ereignisse)
Mädchen: CI=0,138; SE=0,012 (n= 829, 119 Ereignisse)

Abbildung 7: Kumulative Inzidenz eines Rezidivs für pB-ALL; Therapiestudie ALL-BFM 95



Jungen: CI=0,143; SE=0,008 (n=1868, 266 Ereignisse)
Mädchen: CI=0,112; SE=0,008 (n=1625, 178 Ereignisse)

Abbildung 8: Kumulative Inzidenz eines Rezidivs für pB-ALL; Therapiestudie ALL-BFM 2000/ INTERFANT 99

Tabelle 6 gibt die Verteilung der Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs wider. Die meisten Rezidive traten bei beiden Geschlechtern im Zeitraum zwischen 2 und 5 Jahren nach Thera-

piebeginn auf. Signifikante Unterschiede in der Zeit bis zum Rezidiv ließen sich zwischen den Geschlechtern nicht nachweisen.

Tabelle 6: Zeit bis zum Rezidiv bei Patienten mit pB-ALL

pB-ALL	Männlich n ¹ (%)	Weiblich n ¹ (%)	Geschlechtsverteilung innerhalb der Merkmale		Gesamt n ¹	p (X ²)
			Männlich %	Weiblich %		
Dauer bis zum Rezidiv [Jahre] (n = 1066)						
< 2	268 (40,4)	155 (38,5)	63,4	36,6	423	0,618
2 - < 5	334 (50,4)	215 (53,3)	60,8	39,2	549	
≥ 5	61 (9,2)	33 (8,2)	64,9	35,1	94	

¹Die Daten beziehen sich auf Patienten mit erfolgreichen Untersuchungen der jeweiligen Kriterien. Die Anzahl an vorhandenen Daten ist bei jedem Kriterium angegeben.

3.2 T-ALL

3.2.1 Patientencharakteristika und EFS-Analysen bei der T-ALL

Von der Gesamtkohorte (n = 8256) erkrankten 1141 (13,8 %) Kinder und Jugendliche an einer T-ALL. Dabei handelt es sich um 830 Jungen (72,7 %) und 311 Mädchen (27,3 %) (siehe Tabelle 2). Das durchschnittliche Geschlechterverhältnis zwischen Jungen und Mädchen beträgt 2,67:1.

Das mediane Erkrankungsalter beträgt bei Jungen 9,1 Jahre und bei Mädchen 8,6 Jahre. Abbildung 9 zeigt die Geschlechtsverteilung für jedes Lebensjahr. Es ist kein geschlechtsspezifischer Alterspeak zu erkennen. In den ersten 2 Jahren nach Geburt tritt die Erkrankung anders als die pB-ALL sehr selten auf.

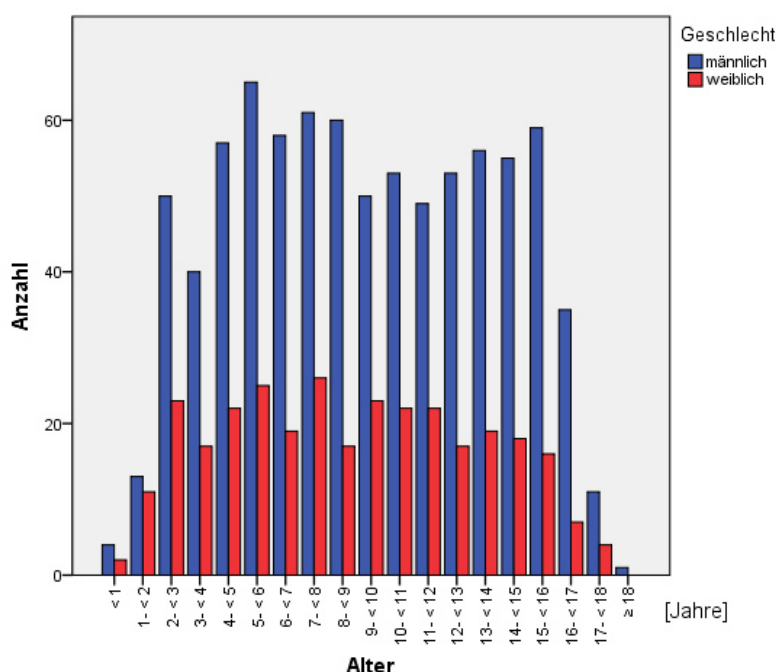


Abbildung 9: Geschlechtsbezogene Altersverteilung bei T-ALL

Tabelle 7 stellt die Geschlechtsverteilung bei den spezifischen Patientencharakteristika dar. In allen Subgruppen gibt es eine ähnliche Verteilung. Bei den Patienten über 15 Jahren sind prozentual mehr Jungen als Mädchen erkrankt (12,8 % vs. 8,7 %).

Tabelle 7: Patientenmerkmale bei Patienten mit T-ALL

T-ALL	Männlich n ¹ (%)	Weiblich n ¹ (%)	Geschlechtsverteilung innerhalb der Merkmale		Gesamt n ¹	p (X ²)
			Männlich %	Weiblich %		
Alter [Jahre] (n = 1141)						
< 1	4 (0,5)	2 (0,6)	66,7	33,3	6	0,295
1- < 6	225 (27,1)	98 (31,5)	69,7	30,3	323	
6- < 10	229 (27,6)	86 (27,7)	72,7	27,3	315	
10- < 15	266 (32,0)	98 (31,5)	73,1	26,9	364	
≥ 15	106 (12,8)	27 (8,7)	79,7	20,3	133	
Leukozytenzahl [μl] bei Diagnose (n = 1140)						
< 20.000	219 (26,4)	90 (29,0)	70,9	29,1	309	0,485
20.000- < 100.000	300 (36,1)	101 (32,6)	74,8	25,2	401	
≥ 100.000	311 (37,5)	119 (38,4)	72,3	27,7	430	
DNA-Index (n = 873)						
< 1.16	613 (95,2)	222 (96,9)	73,4	26,6	835	0,346
≥ 1.16	31 (4,8)	7 (3,1)	81,6	18,4	38	
Prednison-Response (n = 1115)						
Good	532 (65,4)	195 (64,6)	73,2	26,8	727	0,832
Poor	281 (34,6)	107 (35,4)	72,4	27,6	388	

¹Die Daten beziehen sich auf Patienten mit erfolgreichen Untersuchungen der jeweiligen Kriterien. Die Anzahl an vorhandenen Daten ist bei jedem Kriterium angegeben.

In Tabelle 8 sind die einzelnen Risikogruppen nach der Risikostratifizierung für ALL-BFM 95 für alle Studienpatienten und die MRD-Stratifizierung für ALL-BFM 2000 dargestellt. In allen Subgruppen ist eine annähernd identische Verteilung zu erkennen.

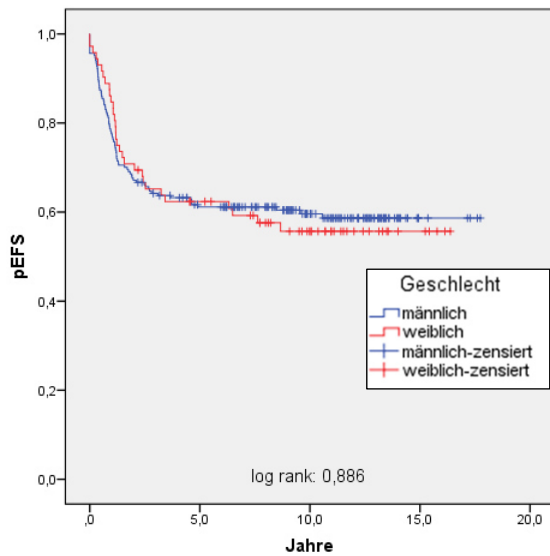
Tabelle 8: Verteilung der Risikogruppen für Patienten mit einer T-ALL

T-ALL	Männlich n ¹ (%)	Weiblich n ¹ (%)	Geschlechtsverteilung innerhalb der Merkmale		Gesamt n ¹	p (X ²)
			Männlich %	Weiblich %		
Risikogruppen nach Kriterien von ALL-BFM 95 (n = 1140)						
MR	540 (65,1)	194 (62,6)	73,6	26,4	734	0,445
HR	290 (34,9)	116 (37,4)	71,4	28,6	406	
MRD für ALL-BFM 2000 (n = 457)						
MRD-SR	48 (14,5)	26 (20,5)	64,9	35,1	74	0,275
MRD-MR	224 (67,9)	78 (61,4)	74,2	25,8	302	
MRD-HR	58 (17,6)	23 (18,1)	71,6	28,4	81	

¹Die Daten beziehen sich auf Patienten mit erfolgreichen Untersuchungen der jeweiligen Kriterien. Die Anzahl an vorhandenen Daten ist bei jedem Kriterium angegeben.

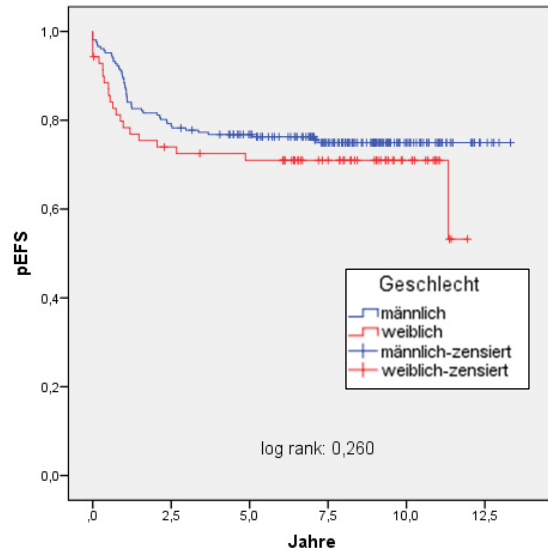
In den folgenden Abbildungen ist das EFS studiengetrennt dargestellt (siehe Abbildung 10-12).

Für keine der Studien ergibt sich ein signifikanter Unterschied im Geschlecht ($p = 0,755$ für ALL-BFM 90, $p = 0,719$ für ALL-BFM 95 und $p = 0,449$ für ALL-BFM 2000). Die Wahrscheinlichkeit für das EFS nach 6 Jahren verbesserte sich für die Jungen um 17,9 % von 61,1 % (ALL-BFM 90) auf 79,0 % (ALL-BFM 2000) und bei Mädchen um 20,2 % von 62,4 % (ALL-BFM 90) auf 82,8 % (ALL-BFM 2000).



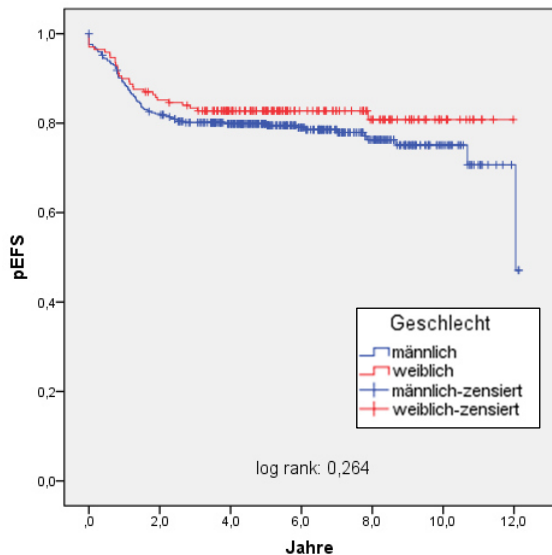
Jungen: pEFS=0,611; SE=0,034 (n=207, 63 Ereignisse)
Mädchen: pEFS=0,624 SE=0,057 (n=72, 31 Ereignisse)

Abbildung 10: EFS für T-ALL in Therapiestudie ALL-BFM 90



Jungen: pEFS=0,763; SE=0,030 (n=207, 51 Ereignisse)
Mädchen: pEFS=0,710; SE=0,055 (n=70, 21 Ereignisse)

Abbildung 11: EFS für T-ALL in Therapiestudie ALL-BFM 95



Jungen: pEFS=0,790; SE=0,020 (n=416, 92 Ereignisse)
Mädchen: pEFS=0,828; SE=0,029 (n=169, 30 Ereignisse)

Abbildung 12: EFS für T-ALL in Therapiestudie ALL-BFM 2000/ INTERFANT 99

Bei der Betrachtung von prognostischen Faktoren im EFS nach 6 Jahren ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern nur bei der Altersgruppe ≥ 15 Jahre

($p = 0,023$). Andere prognostische Faktoren zeigen keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 18, im Anhang).

3.2.2 Rezidive bei der T-ALL

Insgesamt sind 77 Rezidive in ALL-BFM 90, 47 Rezidive in ALL-BFM 95 und 72 Rezidive in ALL-BFM 2000 aufgetreten, wobei Jungen deutlich häufiger betroffen sind.

Tabelle 9 zeigt studiengetrennt die kumulativen Inzidenzen für die verschiedenen Rezidivformen nach 5 Jahren. Es existieren keine signifikanten Unterschiede im Geschlecht. Das isolierte KM-Rezidiv stellt in allen Studien die häufigste Rezidivform dar.

Die kumulative Inzidenz eines Rezidivs sinkt in den Studien bei den Jungen von 33,5 % (ALL-BFM 90) auf 12,7 % (ALL-BFM 2000) und bei den Mädchen von 29,7 % (ALL-BFM 90) auf 11,3 % (ALL-BFM 2000).

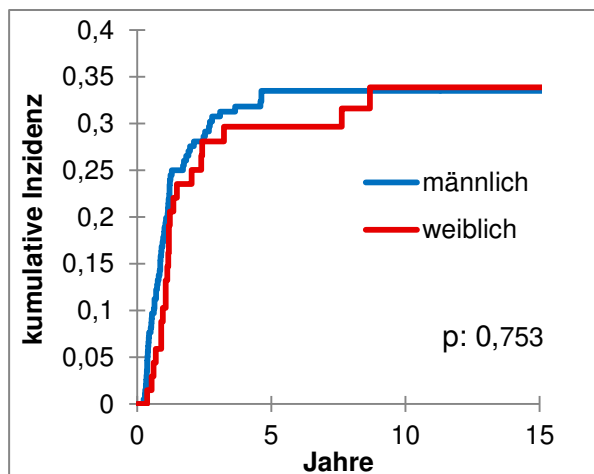
Tabelle 9: Kumulative Inzidenz der Rezidive bei Patienten mit T-ALL

	ALL-BFM 90 (n = 279)				
	Jungen		Mädchen		
	n = 207		n = 72		
	n	[%] (SE)	n	[%] (SE)	p
Alle Rezidive	65	33,5 (3,4)	22	29,7 (5,6)	0,753
Isoliertes KM-Rezidiv	42	21,7 (3,0)	15	19,2 (4,8)	0,976
Isoliertes ZNS-Rezidiv	4	2,1 (1,0)	1	1,5 (1,5)	0,773
Isoliertes Hoden-Rezidiv	2	1,1 (0,7)	n.a.		
Kombiniertes KM- & ZNS-Rezidiv	7	3,6 (1,3)	0	0	0,115
Kombiniertes KM- & Hoden-Rezidiv	2	1,1 (0,7)	n.a.		
Kombiniertes KM- & andere Rezidive	7	3,6 (1,3)	4	6,1 (2,9)	0,420
Sonstiges Rezidiv	1	0,8 (0,8)	2	3,3 (2,1)	0,100
	ALL-BFM 95 (n = 277)				
	Jungen		Mädchen		
	n = 207		n = 70		
	n	[%] (SE)	n	[%] (SE)	p
Alle Rezidive	35	16,5 (2,7)	12	19,3 (5,0)	0,722
Isoliertes KM-Rezidiv	19	8,8 (2,0)	9	14,4 (4,4)	0,260
Isoliertes ZNS-Rezidiv	4	2,1 (1,0)	2	3,2 (2,2)	0,582
Isoliertes Hoden-Rezidiv	3	1,1 (0,7)	n.a.		
Kombiniertes KM- & ZNS-Rezidiv	6	3,0 (1,2)	0	0	0,163
Kombiniertes KM- & Hoden-Rezidiv	2	1,0 (0,7)	n.a.		
Kombiniertes KM- & andere Rezidive	0	0	1	2,1 (2,1)	0,081
Sonstiges Rezidiv	1	0,5 (0,5)	0		0,574
	ALL-BFM 2000 (n = 585)				
	Jungen		Mädchen		
	n = 416		n = 169		
	n	[%] (SE)	n	[%] (SE)	p
Alle Rezidive	54	12,7 (1,7)	18	11,3 (2,5)	0,403
Isoliertes KM-Rezidiv	29	6,7 (1,3)	11	7,0 (2,0)	0,803
Isoliertes ZNS-Rezidiv	7	1,8 (0,7)	3	1,9 (1,1)	0,954
Isoliertes Hoden-Rezidiv	0		n.a.		
Kombiniertes KM- & ZNS-Rezidiv	7	1,8 (0,7)	2	1,2 (0,9)	0,645
Kombiniertes KM- & Hoden-Rezidiv	4	0,8 (0,5)	n.a.		
Kombiniertes KM- & andere Rezidive	4	0,9 (0,5)	1	0,6 (0,6)	0,635
Sonstiges Rezidiv	3	0,8 (0,4)	1	0,7 (0,7)	0,846

KM = Knochenmark, ZNS = Zentrales Nervensystem, SE = Standardfehler, n.a. = nicht anwendbar

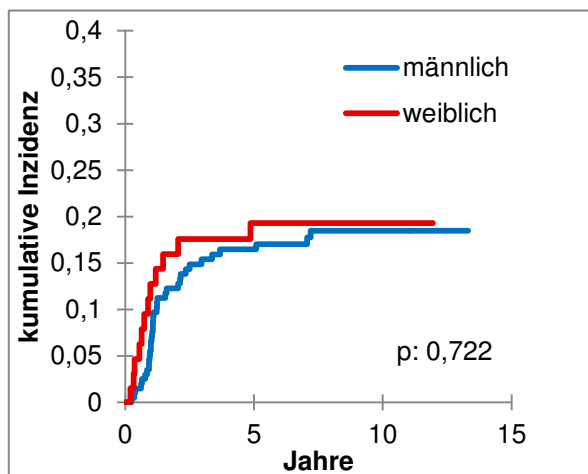
¹Die Unterschiede wurden mit dem Gray-Test berechnet.

In den nachfolgenden Abbildungen ist jeweils die kumulative Inzidenz der Rezidive studiengetrennt dargestellt (siehe Abbildung 13-15).



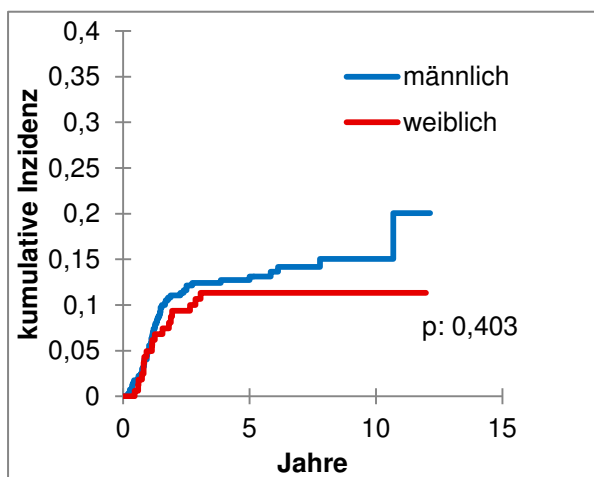
Jungen: CI = 0,335; SE=0,034 (n= 207,65 Ereignisse)
 Mädchen: CI=0,297; SE=0,056 (n= 72, 22 Ereignisse)

Abbildung 13: Kumulative Inzidenz eines Rezidivs für T-ALL: Therapiestudie ALL-BFM 90



Jungen: CI=0,165; SE= 0,027 (n= 207, 35 Ereignisse)
 Mädchen: CI=0,193; SE= 0,050 (n= 70, 12 Ereignisse)

Abbildung 14: Kumulative Inzidenz eines Rezidivs für T-ALL, Therapiestudie ALL-BFM 95



Jungen: CI=0,131; SE=0,017 (n=416, 54 Ereignisse)
 Mädchen: CI=0,113; SE=0,025 (n=169, 18 Ereignisse)

Abbildung 15: Kumulative Inzidenz eines Rezidivs für T-ALL, Therapiestudie ALL-BFM 2000/ INTERFANT

Tabelle 10 zeigt die Verteilung der Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs. Die meisten Rezidive treten für beide Geschlechter im Zeitraum unter 2 Jahren nach Therapiebeginn auf.

Tabelle 10: Zeit bis zum Rezidiv bei Patienten mit einer T-ALL für alle Studien

T-ALL	Männlich n ¹ , (%)	Weiblich n ¹ , (%)	Geschlechtsverteilung innerhalb der Merkmale		Gesamt n ¹	p (X ²)
			Männlich %	Weiblich %		
Dauer bis zum Rezidiv [Jahre] (n = 180)						
< 2	99 (77,3)	41 (78,8)	70,7	29,3	140	0,902
2- < 5	22 (17,2)	9 (17,3)	71,0	29,0	31	
≥ 5	7 (5,5)	2 (3,8)	77,8	22,2	9	

¹Die Daten beziehen sich auf Patienten mit erfolgreichen Untersuchungen der jeweiligen Kriterien. Die Anzahl an vorhandenen Daten ist bei jedem Kriterium angegeben.

3.3 Therapietoxizitäten

3.3.1 Lebensbedrohliche Infektionen bei der Studie ALL-BFM 2000

Von insgesamt 4078 Patienten der Studie ALL-BFM 2000/ INTERFANT 99 erlitten 235 Patienten (5,8 %) eine oder mehr Episoden einer lebensbedrohlichen Infektion (247 Episoden). Dabei waren 106 von 2284 Jungen (4,6 %, 108 Episoden) und 129 von 1794 Mädchen (7,2 %, 139 Episoden) betroffen.

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die entsprechenden Therapiephasen, in denen die Infektionen auftraten. Es zeigt sich ein vermehrtes Auftreten bei den Mädchen in der Induktion (4,4 % vs. 2,06 %).

Tabelle 11: Überblick der lebensbedrohlichen Infektionen in verschiedenen Therapieabschnitten

Risikogruppe	Therapiephase	Männlich		Weiblich		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Alle*	Gesamt	108	4,73	139	7,75	247	6,06
	Initial	3	0,13	3	0,17	6	0,15
	Induktion	47	2,06	79	4,40	126	3,09
Nicht-HR*	Postinduktion	21	1,07	25	1,60	46	1,30
HR*	Postinduktion	22	6,83	19	8,37	41	7,47
	Nach SZT	15	4,66	13	5,73	28	5,10

* Risikogruppe alle: Mädchen n = 1794, Jungen n = 2284, Risikogruppe Nicht-HR: Mädchen n = 1567, Jungen n = 1961, Risikogruppe HR: Mädchen n = 227, Jungen n = 323

Die lebensbedrohlichen Infektionen werden für den Therapieabschnitt der Induktion, der bei allen Risikogruppen gleich ist, in vier verschiedene Arten der Infektion unterteilt (bakterielle, virale, mykotische und unbekannte Infektionen) (siehe Tabelle 12). Hier zeigt sich ein vermehrtes Auftreten von bakteriellen Infektionen bei den Mädchen (2,17 % vs. 0,79 %).

Tabelle 12: Überblick der verschiedenen Infektionen in der Induktion

Art der Infektion	Männlich n = 2284		Weiblich n = 1794		Gesamt n = 4078	
	n	%	n	%	n	%
bakteriell	18	0,79	39	2,17	57	1,40
virale	6	0,26	7	0,39	13	0,32
mykotisch	16	0,70	14	0,78	30	0,74
unbekannt	7	0,31	19	1,06	26	0,64

Die folgenden Graphiken zeigen die lebensbedrohlichen Infektionen im zeitlichen Verlauf der Induktion (siehe Abbildung 16-19).

Bei den Mädchen ist unter allen Entitäten ein Anstieg bis zur letzten Woche der Induktion zu erkennen. Dieser Trend ist bei den Jungen nicht ganz eindeutig.

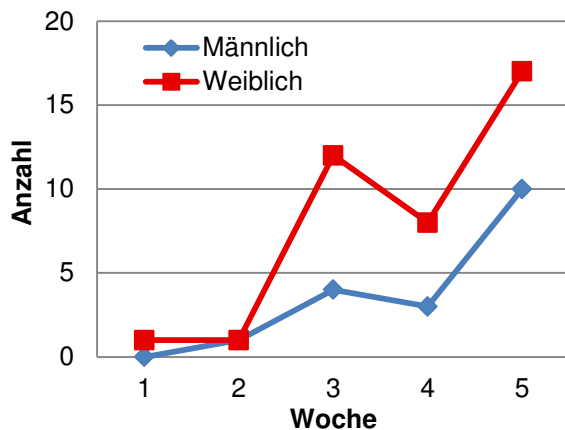


Abbildung 16: Bakterielle Infektionen in der Induktion

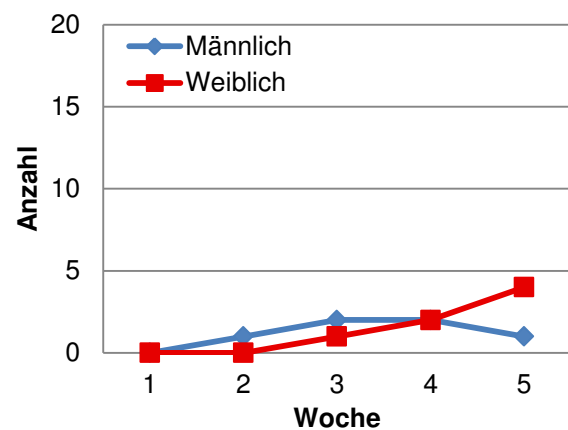


Abbildung 17: Virale Infektionen in der Induktion

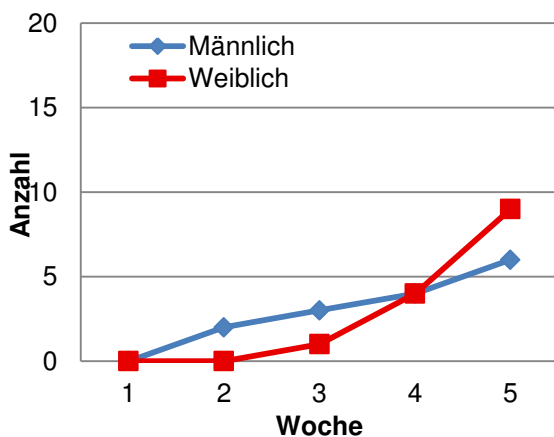


Abbildung 18: Mykotische Infektionen in der Induktion

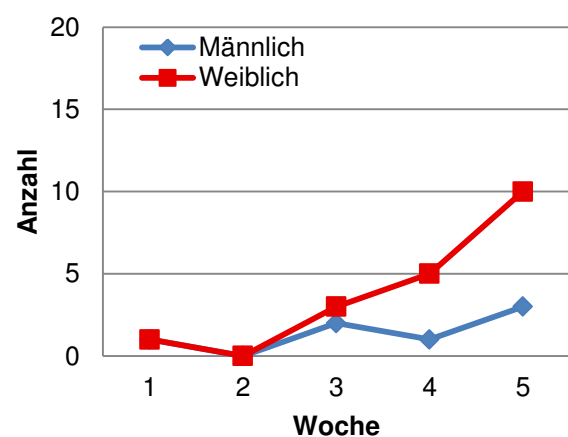


Abbildung 19: Infektionen ohne Erregernachweis in der Induktion

3.3.2 Sinusvenenthrombosen bei der Studie ALL-BFM 2000

Es traten 72 Sinusvenenthrombosen bei 71 Patienten auf. Ein Mädchen erlitt sowohl in der Induktion als auch in der Postinduktion eine Sinusvenenthrombose. Tabelle 13 gibt einen Überblick über das Auftreten der Sinusvenenthrombosen in den Risikogruppen mit entsprechenden Therapiephasen, in denen die Ereignisse auftraten. Bei der kleinen Fallzahl ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern erkennbar.

Tabelle 13: Sinusvenenthrombosen in der Studie ALL-BFM 2000

Risikogruppe	Therapiephase	Männlich		Weiblich		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
Alle*	Gesamt	45	1,97	27	1,50	72	1,77
	Initial	1	0,04	1	0,06	2	0,05
	Induktion	39	1,70	21	1,17	60	1,47
Nicht-HR*	Postinduktion	4	0,20	4	0,255	8	0,23
HR*	Postinduktion	0	-	1	0,44	1	0,182
	Nach SZT	1	0,31	0	-	1	0,182

* Risikogruppe alle: Mädchen n = 1794, Jungen n = 2284, Risikogruppe Nicht-HR: Mädchen n = 1567, Jungen n = 1961, Risikogruppe HR: Mädchen n = 227, Jungen n = 323

3.3.3 Lebensbedrohliche Blutungen bei der Studie ALL-BFM 2000

Tabelle 14 gibt einen Überblick über das Auftreten der lebensbedrohlichen Blutungen in den Risikogruppen mit entsprechenden Therapiephasen, in denen die Ereignisse auftraten. Insgesamt traten 26 lebensbedrohliche Blutungen auf. Hierbei waren 15 Jungen und 11 Mädchen betroffen. Es ist ein vermehrtes Auftreten in der Induktion zu erkennen (16 von 26). Bei der kleinen Anzahl können jedoch keine geschlechtsspezifischen Trends abgebildet werden.

Tabelle 14: Lebensbedrohliche Blutungen in der Studie ALL-BFM 2000

Risikogruppe	Therapiephase	Männlich		Weiblich		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%
alle	Gesamt	15	0,66	11	0,61	26	0,64
	Initial	2	0,09	3	0,17	5	0,12
	Induktion	9	0,39	7	0,39	16	0,39
Nicht-HR	Postinduktion	1	0,05	0	-	1	0,03
HR	Postinduktion	1	0,31	0	-	1	0,18
	Nach SZT	2	0,62	1	0,44	3	0,55

davon n = 9 zerebrale und n = 16 gastrointestinale Blutungen

* Risikogruppe alle: Mädchen n = 1794, Jungen n = 2284, Risikogruppe Nicht-HR: Mädchen n = 1567, Jungen n = 1961, Risikogruppe HR: Mädchen n = 227, Jungen n = 323

3.3.4 Chemotherapie-assoziierte Todesfälle bei der pB-ALL

Tabelle 15 zeigt die kumulativen Inzidenzen der Chemotherapie-assoziierten Todesfälle der jeweiligen Studien nach 5 Jahren. Es treten mehr Todesfälle bei den Mädchen auf. Eine Signifikanz kann in der Studie ALL-BFM 2000 ($p = 0,015$) und ein Trend in der Studie ALL-BFM 95 ($p = 0,079$) dargestellt werden.

Tabelle 15: Kumulative Inzidenz von Chemotherapie-assoziierten Todesfällen bei der pB-ALL

ALL-BFM 90 (n = 1824)				
Jungen		Mädchen		
n = 1008		n = 816		
n	[%] (SE)	n	[%] (SE)	p
14	1,3 (0,4)	17	2,1 (0,5)	0,271
ALL-BFM 95 (n = 1798)				
Jungen		Mädchen		
n = 969		n = 829		
n	[%] (SE)	n	[%] (SE)	p
17	1,8 (0,4)	25	3,1 (0,6)	0,079
ALL-BFM 2000 (n = 3493)				
Jungen		Mädchen		
n = 1868		n = 1625		
n	[%] (SE)	n	[%] (SE)	p
42	2,3 (0,4)	59	3,7 (0,5)	0,015

SE = Standardfehler; die Unterschiede wurden mit dem Gray-Test berechnet.

3.3.5 Chemotherapie-assoziierte Todesfälle bei der T-ALL

Tabelle 16 zeigt die kumulativen Inzidenzen der Chemotherapie-assoziierten Todesfälle der jeweiligen Studien nach 5 Jahren. Eine Signifikanz kann in keiner der Studien gezeigt werden.

Tabelle 16: Kumulative Inzidenz der Chemotherapie-assoziierten Todesfälle bei der T-ALL

ALL-BFM 90 (n = 279)				
Jungen		Mädchen		
n = 207		n = 72		
n	[%] (SE)	n	[%] (SE)	p
4	2,3 (1,1)	3	4,7 (2,7)	0,325
ALL-BFM 95 (n = 277)				
Jungen		Mädchen		
n = 207		n = 70		
n	[%] (SE)	n	[%] (SE)	p
9	4,6 (1,5)	6	9,4 (3,7)	0,143
ALL-BFM 2000 (n = 585)				
Jungen		Mädchen		
n = 416		n = 169		
n	[%] (SE)	n	[%] (SE)	p
25	6,4 (1,2)	9	5,5 (1,8)	0,724

SE = Standardfehler; die Unterschiede wurden mit dem Gray-Test berechnet.

4 Diskussion

4.1 Vorläufer B-ALL

4.1.1 Patientencharakteristika und EFS-Analysen bei der pB-ALL

Die Ergebnisse zeigen weder bei den Parametern Alter, Leukozytenzahlen, leukämiespezifischen Translokationen, DNA-Index oder Prednison-Response, noch in der Risikogruppenzuweisung nach den Kriterien der Studie ALL-BFM 95 oder MRD-Risikogruppen signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede. Die prozentuale Verteilung innerhalb der Subgruppen ist für beide Geschlechter annähernd identisch.

Die EFS-Analysen der unterschiedlichen Studien (ALL-BFM 90, 95 und 2000) zeigen, dass besonders Jungen von der Therapieoptimierung in den letzten Jahren deutlich profitiert haben. Das EFS hat sich für die Jungen in diesem Zeitraum um 5,3 % verbessert. Bei den Mädchen ist es hingegen nur um 0,5 % angestiegen. Während sich in der Studie ALL-BFM 90 für das Geschlecht noch ein prognostisch signifikanter Unterschied im EFS zuungunsten des männlichen Geschlechts zeigte, konnte für die Studien ALL-BFM 95 und ALL-BFM 2000 kein statistisch signifikanter Unterschied mehr dargestellt werden.

Auch in den Vorgänger-Studien ALL-BFM 83 (Jungen: 61,7 % (n = 361) vs. Mädchen: 69,0 % (n = 292), p = 0,026) und ALL-BFM 86 (Jungen: 68,6 % (n = 549) vs. Mädchen: 76,8 % (n = 449), p = 0,001) wurde ein Geschlechtsunterschied im EFS nachgewiesen [60].

An einem großen Kollektiv aus 13 konsekutiven Studien (Total I-XIIIA) des St. Jude Children's Research Hospital aus Memphis, USA, wurden 2055 Patienten mit einer ALL im Zeitraum von 1964 bis 1994 betrachtet. Das Verhältnis zwischen Jungen und Mädchen betrug 1,27:1. Pui et al. konnten nachweisen, dass Jungen häufiger prognostisch ungünstige Merkmale aufweisen. So zeigten sie häufiger eine T-ALL (20,9 % vs. 10,7 %), höhere Leukozytenzahlen ($> 50.000/\mu\text{l}$) (24,2 % vs. 20,4 %), einen höheren Anteil an über 10-Jährigen (26,5 % vs. 21,5 %) und seltener eine Hyperdiploidie (17,8 % vs. 25,1 %). Leukämiespezifische chromosomale Translokationen waren bei beiden Geschlechtern gleich verteilt. Allerdings konnten nach immunologisch getrennter Betrachtung keine signifikanten Unterschiede in biologischen und klinischen Aspekten zwischen Jungen und Mädchen identifiziert werden. EFS-Analysen für die pB-ALL konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen Mädchen und Jungen der modernen Therapieära zwischen 1984 und 1994 darstellen. Es war aber zumindest ein Trend zugunsten der Mädchen zu erkennen (10-Jahres-EFS: Jungen: 67,5 %, Mädchen: 76,0 %, p = 0,065). Bei einer Subgruppe, die prognostisch günstige Merkmale kombiniert (pB-ALL, DNA-Index $\geq 1,16$, Alter zwischen 1 Jahr und 10 Jahren, Leukozytenzahl $< 50.000/\mu\text{l}$), zeigte sich im EFS kein signifikanter Unterschied (p = 0,57) im Geschlecht [10].

Die amerikanische Pediatric Oncology Group (POG, Chicago) untersuchte 3717 Patienten im Alter zwischen 12 Monaten bis 22 Jahren mit einer pB-ALL im Zeitraum 1986 bis 1994. Es handelt sich um die Studien POG 8602, POG 9006 und POG 9005. Das Verhältnis zwischen Jungen und Mädchen betrug 1,18:1. Shuster et al. konnten keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern in folgenden Merkmalen nachweisen: Alter, Leukozytenzahl, leukämie-spezifische Translokationen und Hyperdiploidie. Die Autoren stellten einen signifikanten Unterschied im EFS nach 5 Jahren zwischen den Geschlechtern zuungunsten der Jungen fest (Jungen: 66,8 %, Mädchen: 75,8 %, $p < 0,001$) [9]. In den EFS-Analysen wurden Patienten mit einer Translokation t(4;11) und/oder t(9;22) ausgeschlossen.

Unter der Leitung von Salzer et al. wurden erneut 12 POG-Studien von 1984 bis 2001 analysiert. Dabei handelt es sich um sieben Studien, die 6524 Patienten (3587 Jungen und 2937 Mädchen) mit einer pB-ALL betrachten, zwei Studien, die 705 Patienten (530 Jungen und 175 Mädchen) mit einer T-ALL und drei Studien, die sich mit 164 Patienten (79 Jungen und 85 Mädchen) mit einer ALL im Säuglingsalter befassen. Bei den Studien der pB-ALL wurden Patienten im Alter zwischen 12 Monaten und 22 Jahren eingeschlossen. Hier konnte ebenfalls ein ungünstigeres EFS für Jungen nachgewiesen werden (5-Jahres-EFS: Jungen: 69,5 % ($n = 3587$), Mädchen: 78,5 % ($n = 2937$), $p < 0,0001$). Die Verteilung der Parameter innerhalb des Geschlechts wurden allerdings nicht dargestellt [3].

In der hier vorliegenden Arbeit ist eine Prädominanz des weiblichen Geschlechts bei der Translokation t(4;11) bzw. einem *MLL-AF4*-Rearrangement auffällig, aber nicht signifikant. Hierbei sind 42 der 88 positiven Patienten unter einem Jahr.

Ross und Robison untersuchten das Auftreten von *MLL*-Rearrangements bei 239 Säuglingen. Sie berichten von einer Prädominanz bei weiblichen Patienten mit einem Diagnosealter unter einem Jahr. Das Geschlechterverhältnis lag bei 1,3:1 (Mädchen: Jungen) [65].

Schlussfolgernd kann bei einer pB-ALL von einer annähernd identischen Verteilung der klinischen Parameter zwischen den Geschlechtern ausgegangen werden. Es besteht allerdings die Möglichkeit einer unvollständigen Erfassung älterer Jugendlicher, da vermutlich einige dieser Patienten in internistischen Kliniken behandelt worden sind.

4.1.2 Rezidive bei der pB-ALL

In den drei hier untersuchten Studien (ALL-BFM 90, 95 und 2000) gibt es einen signifikanten Unterschied in der Rezidivinzidenz zwischen Mädchen und Jungen. Jungen bekommen häufiger ein Rezidiv als Mädchen (ALL-BFM 90: 20,1 % vs. 12,4 % ($p < 0,0001$), ALL-BFM 95: 17,6 % vs. 13,8 % ($p = 0,032$), ALL-BFM 2000: 14,3 % vs. 11,8 % ($p = 0,006$)).

Von der Therapieoptimierung der letzten Jahre profitierten vor allem die Jungen. Die kumulative Inzidenz für ein Rezidiv reduzierte sich innerhalb der letzten drei Studien bei den Jungen von 20,1 % auf 14,3 %.

In einer kleinen Studie der COG-Gruppe aus New York wurden im Zeitraum von 2003 bis 2005 124 Patienten mit einem Knochenmark-Rezidiv in die Studie AALL01P2 eingeschlossen. Hier waren Jungen häufiger betroffen (80 Jungen und 44 Mädchen) [66].

Es stellt sich die Frage, ob die Hoden-Rezidive für einen Teil der signifikanten Unterschiede in der Rezidivinzidenz verantwortlich sind. Unklar ist, warum die Hoden-Rezidive vergleichsweise häufig sind im Vergleich zu Rezidiven im Ovar. Dieses ist unvollständig beschrieben und wird in der Literatur selten erwähnt. Kim et al. zeigten eine Literaturzusammenstellung über 31 Ovarrezidive im Zeitraum von 1973 bis 2008 [67]. Reid und Marsden konnten bei Obduktionen von Patientinnen, die an einer ALL verstorben sind, bei 50 % der Mädchen (6 von 12) eine leukämische Infiltration der Ovarien nachweisen [68]. Hier stellt sich weiter die Frage, ob die Ovar-Rezidive nur nicht diagnostiziert werden können oder ob eine Besonderheit bei der Anatomie des Hodens zur Rezidiventstehung beiträgt.

Eine Vermutung liegt bei Temperaturunterschieden zwischen Hoden und Ovarien. Die Ovarien sind im Vergleich zu den Hoden höheren Temperaturen ausgesetzt und die Wirkung der Chemotherapie auf Tumorgewebe scheint durch höhere Temperaturen verbessert zu sein [69]. Eine weitere anatomische Besonderheit stellt die Blut-Hoden-Schranke dar.

Weitere Augenmerke sind auf die geschlechtsspezifische Diagnostik und Symptomatik eines gonadalen Rezidivs zu legen. So ist ein testikuläres Rezidiv in der Regel durch eine indolente Schwellung, seltener Schmerzen, sowie eine adäquate klinische Untersuchung besser und früher zu diagnostizieren als ein ovarielles Rezidiv, welches lange asymptomatisch sein kann und sich erst spät durch eine Raumforderung manifestiert. Zudem ist die klinische Abdomenuntersuchung nicht ausreichend spezifisch, insbesondere bei adipösen Patienten.

Bickers et al. sind der Meinung, dass leukämische Infiltrate in Ovarien gleich häufig auftreten, aber weniger häufig diagnostiziert werden als in Hoden [70].

Lane und Birdwell berichten über einen Fall, bei dem ein asymptomatisches ovarielles Rezidiv mittels Abdomen-Sonographie entdeckt wurde [71]. Berretta et al. befürworten eine Routine-Sonographie nach Beendigung der Chemotherapie zur Beurteilung der Ovarien [72]. Ray et al. vermuten einen generellen Rückgang von Rezidiven im Ovar und damit verbunden weniger positive Ergebnisse in der Abdomensonographie. Sie sind der Meinung, dass nicht genügend Evidenz vorhanden ist, um sonographische Screening-Programme zu rechtfertigen [73]. Eine Routineuntersuchung der weiblichen ALL-Patienten nach Beendigung der Chemotherapie mittels Abdomen-Sonographie fehlt derzeit.

Ein erhöhtes Auftreten von Rezidiven könnte auch mit dem Auftreten von Polymorphismen in DNA-Abschnitten vermutet werden. Einige Studien konnten Polymorphismen in DNA-Abschnitten, die mit Metabolismen von anti-leukämischen Medikamenten assoziiert sind, nachweisen, die das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs erhöhen. So konnten Aplenc et al. zeigen, dass der MTHFR C677T Polymorphismus mit einem signifikant erhöhten Risiko für ein Rezidiv assoziiert ist [74]. Klumper et al. konnten vermehrt Resistenzen gegenüber Chemotherapeutika (vor allem Glukokortikoide) *in vitro* in Zellen von Rezidivpatienten nachweisen im Vergleich zu Zellen von ALL-Patienten bei initialer Diagnosestellung [75].

So stellt sich die Frage, wie die Verteilung dieser Polymorphismen im Geschlecht sich darstellen und ob unterschiedliche Ausprägungen durch geschlechtsspezifische Unterschiede das unterschiedliche Auftreten von Rezidiven erklären könnten. Hierfür sind weitere Forschungen notwendig.

4.2 T-ALL

4.2.1 Patientencharakteristika und EFS-Analysen bei der T-ALL

Die T-ALL ist deutlich seltener und somit sind Aussagen bei geringerer Fallzahl schwieriger statistisch zu verifizieren. Das Erkrankungsverhältnis zwischen Jungen und Mädchen liegt bei der T-ALL in dieser Arbeit bei 2,67:1.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen weder in verschiedenen Altersgruppen, Leukozytenzahlen, leukämiespezifischen Translokationen, Prednison-Response, noch in Risikogruppen und MRD-Gruppen signifikante Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen. Die prozentuale Verteilung innerhalb der Subgruppen ist bei diesem Immunphänotyp annähernd identisch. Auffällig ist der größere Anteil Jungen im Alter ≥ 15 Jahre im Vergleich zu Mädchen (12,8 % vs. 8,7 %). Es gibt bisher keine Aufstellung über die Verteilung verschiedener klinischer Parameter zwischen den Geschlechtern, mit Ausnahme des Alters. Möricke et al. stellten in ihrer Analyse von 662 Patienten aus den Therapiestudien ALL-BFM 86, 90 und 95 einen größeren Anteil Jungen besonders bei den 10- bis 14-Jährigen (77,3 %) und bei den über 15-Jährigen (82,0 %) dar [45].

Das EFS der T-ALL hat sich in den ALL-BFM-Studien bei beiden Geschlechtern innerhalb der letzten Jahre verbessert. Bei den Jungen verbesserte sich das EFS um 17,9 % (ALL-BFM 90: 61,1 % und ALL-BFM 2000: 79,0 %) und bei den Mädchen um 20,4 % (ALL-BFM 90: 62,4 % und ALL-BFM 2000: 82,8 %). Es gibt keinen signifikanten Unterschied im EFS zwischen Jungen und Mädchen in den drei untersuchten Studien.

Pui et al. aus Memphis, Tennessee (USA), zeigten bei 618 Jungen und 503 Mädchen mit einer T-ALL im Zeitraum 1964 und 1994 keinen signifikanten Unterschied im EFS ($p = 0,71$) [10]. Salzer et al. konnten im Zeitraum 1987 bis 2001 bei 705 Patienten ein Er-

krankungsverhältnis von 3,02:1 (Jungen vs. Mädchen) zeigen [3]. In den EFS-Analysen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern nachgewiesen werden. Das EFS nach 5 Jahren betrug hier 58,5 % für die Jungen und 73,6 % für die Mädchen ($p = 0,0002$). Hier wurden in die Analysen allerdings Patienten im Alter zwischen 12 Monaten und 22 Jahren eingeschlossen [3]. Eine weitere Studiengruppe aus Boston behandelte 125 Patienten mit einer T-ALL im Zeitraum 1981 bis 1995 nach Protokollen des Dana-Farber Cancer Institutes. Goldberg et al. konnten ein Erkrankungsverhältnis von 2,67:1 nachweisen. Es gab keine signifikanten Unterschiede im 5-Jahres-EFS zwischen den Geschlechtern (Jungen 77 % und Mädchen 71 %, $p = 0,45$) [76].

In der vorliegenden Arbeit gibt es einen signifikanten Unterschied im EFS in der Altersgruppe ≥ 15 Jahre. Hier zeigen Mädchen gegenüber Jungen einen Überlebensvorteil. Im Gegensatz dazu konnten Burkhardt et al. bei T-lymphoblastischen Lymphomen (T-LBL) einen Überlebensvorteil für Jungen nachweisen (87 % vs. 77 %, $p = 0,029$). Entscheidend war das schlechtere Ergebnis bei Mädchen im Alter von über 9 Jahren. Es handelt sich um die Studien NHL-BFM-86, NHL-BFM-90 und NHL-BFM-95. Insgesamt wurden 335 Patienten mit einem T-LBL und Diagnosestellung im Zeitraum 1986 bis 2002 in diese Studien eingeschlossen. Das Geschlechterverhältnis zwischen Jungen und Mädchen betrug in dieser Analyse 2,5:1. In einer multivariaten Analyse konnte das Geschlecht allerdings nicht als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden. Nur die Kombination aus weiblichem Geschlecht und Alter über 9 Jahren ergab einen statistischen Trend zuungunsten der älteren Mädchen ($p = 0,079$) [77]. Unterschiede zwischen der T-ALL und dem T-LBL liegen definitionsgemäß in der Anzahl der leukämischen Blasten im Knochenmark. Beim T-LBL sind unter 25 % Blasten im Knochenmark vorhanden, ob es sich um eine andere Ausprägung derselben Erkrankung handelt, ist jedoch unklar und wird kontrovers diskutiert. Hoelzer und Gökbuget konnten unterschiedliche Oberflächenmoleküle bei T-ALL und T-LBL von erwachsenen Patienten nachweisen. Eine Überexpression von *MML1* wurde bei der T-LBL und CD47 bei der T-ALL identifiziert. Bei den T-LBL gibt es eine höhere Rate von kortikalen und reifen Immunphänotypen sowie von mediastinalen Tumoren als bei der T-ALL [78]. Diese Unterschiede könnten zu den verschiedenen Ergebnissen beigetragen haben.

Die Ergebnisse dieser Arbeit heben die Bedeutung des Geschlechts hervor. Jungen erkranken eindeutig häufiger an einer T-ALL. Bis zu einem Alter von 15 Jahren ist kein Überlebensvorteil für Mädchen zu erkennen. Bei einem Alter über 15 Jahre erkranken Mädchen noch seltener an einer T-ALL als Jungen und scheinen ein günstigeres EFS zu haben. Gründe diesbezüglich könnten in der Pubertät und den daraus resultierenden Umstellungen des Organismus liegen.

4.2.2 Rezidive bei der T-ALL

In allen drei Studien gibt es bei der T-ALL keinen signifikanten Unterschied in der kumulativen Inzidenz eines Rezidivs zwischen Mädchen und Jungen. Die Rezidivinzidenz ist in den untersuchten Studien bei den Jungen um 20,8 % und bei den Mädchen um 18,4 % gesunken. Die häufigste Rezidivmanifestation ist wie bei der pB-ALL in beiden Geschlechtern das Knochenmark. Anders als bei der pB-ALL treten bei beiden Geschlechtern die meisten Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach Diagnose auf. Ähnliche Ergebnisse zeigen Goldberg et al.. Hier beträgt der mediane Zeitraum bis zum Rezidiv 1,2 Jahre bei der T-ALL im Vergleich zu 2,5 Jahre bei der pB-ALL [76].

Gonadale Rezidive sind bei der T-ALL seltener als bei der pB-ALL.

4.3 Therapietoxizitäten

4.3.1 Lebensbedrohliche Infektionen

Zu den häufigsten Komplikationen der ALL-Therapie gehören Infektionen. Bekannte Risikofaktoren sind der Gebrauch eines zentralen Venenkatheters [79], eine krankheits- und therapiebedingte febrile Neutropenie [80] und die Therapieintensität [81].

In dieser Arbeit wurden die lebensbedrohlichen Infektionen in der Studie ALL-BFM 2000 betrachtet. Besonders in der Therapiephase der Induktion treten vermehrt Infektionen bei Mädchen auf. Werden die Infektionen unterteilt in bakterieller, viraler, mykotischer und unklarer Genese, so treten vermehrt bakterielle Infektionen bei Mädchen auf.

Hurwitz et al. zeigten in einer kleinen Pilotstudie an 38 Patienten unter Dexamethason in der Induktion eine erhöhte Inzidenz von schweren unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Prednison [82]. Demgegenüber fanden Bostrom et al. keine Unterschiede in der Inzidenz von Bakteriämien in der Induktion zwischen Dexamethason und Prednison [83].

Lund et al. konnten bei 69 Patienten (51 Jungen und 18 Mädchen) nur das Alter als Risikofaktor für Infektionen in der Induktion identifizieren [84]. Hier war in der untersuchten Kohorte ein größerer Anteil an Jungen (74 %) vertreten. Zudem wurde nicht die Anzahl an Episoden, sondern die einzelnen betroffenen Patienten gewertet. In der Induktion wurde ausschließlich Prednison als Steroid verwendet. Eine Infektion war definiert als Kombination aus Fieber (Temperatur > 38,5°C) oder anderen klinischen Zeichen einer Infektion und Beginn einer antimikrobiellen Therapie. Die unterschiedlichen Arbeiten betrachten verschiedene Schweregrade von Infektionen, stellen diese aber nicht im Detail dar.

Meeske et al. konnten in der Hochrisiko-Kohorte im Zeitraum von 1996 bis 2002 (Studie CCG-1961, 1224 Jungen und 830 Mädchen) und in der Standardrisiko-Kohorte (Studie CCG-1991, 1668 Jungen und 1348 Mädchen) im Zeitraum von 2000 bis 2005 bei Mädchen eine erhöhte Inzidenz für schwere Infektionen darstellen [85].

In der untersuchten Studie ALL-BFM 2000 wurde eine Randomisierung in der Induktion zwischen Dexamethason und Prednison durchgeführt. Möricke et al. zeigten eine Zunahme von Infektionen unter Dexamethason im Vergleich zu Prednison, dies betraf vor allem bakterielle und durch Pilze verursachte Infektionen. 803 Mädchen und 1050 Jungen wurden mit Dexamethason und 864 Mädchen und 1003 Jungen mit Prednison behandelt. Allerdings zeigte sich mit Dexamethason eine signifikant geringere kumulative Inzidenz von Rezidiven als mit Prednison [86].

Es existieren pharmakokinetische und pharmakodynamische Studien bei Erwachsenen, die Unterschiede zwischen den Geschlechtern bei der hepatischen Verstoffwechslung und Clearance von Medikamenten zeigen [87,88,89]. Klimm und Engert zeigten ebenfalls Unterschiede in der Hämatotoxizität zwischen weiblichen und männlichen Patienten mit Hodgkin Lymphom. Ein wichtiger Faktor in der Toxizität besteht in patientenbezogenen Faktoren, wie dem Enzymstatus und dem Arzneimittel-Metabolismus [90].

Inwieweit das Geschlecht bei der Dosierung von Chemotherapeutika berücksichtigt werden sollte, ist derzeit noch unklar und bedarf weiterer Forschungen.

Des Weiteren gibt es individuelle Polymorphismen in DNA-Abschnitten, die bei der Regulation von Enzymen eine Rolle spielen. Diese können eine unterschiedliche Metabolisierung von Medikamenten verursachen, die wiederum die Wirkintensität von Medikamenten beeinflusst. Weitere Studien sind notwendig, um geschlechtsspezifische Beeinflussung von Enzymaktivitäten und der Polymorphismen zu identifizieren.

4.3.2 Sinusvenenthrombosen

Änderungen in der Hämostase bei Patienten mit einer ALL sind häufig, insbesondere in der Induktionstherapie, beobachtet worden. Thrombotische Ereignisse werden einer Kombination aus leukämiespezifischen Faktoren der Erkrankung, prothrombotischer angeborener Faktoren, dem Gebrauch von zentralen Venenkathetern und der Behandlung mit L-Asparaginase als Monotherapie oder in Kombination mit Vincristin oder Prednison zugeschrieben. Diese Medikamente beeinflussen die Plasmakonzentrationen von Koagulationsproteinen, vor allem Fibrinogen, Plasminogen und Antithrombin [91,92,93,94].

Aufgrund der kleinen Anzahl der Ereignisse (45 Jungen und 21 Mädchen) in dem hier dargestellten Kollektiv kann nicht von einem geschlechtsspezifischen Trend ausgegangen werden.

4.3.3 Lebensbedrohliche Blutungen

In dieser Arbeit wurden lebensbedrohliche zerebrale und gastrointestinale Blutungen untersucht. Ein vermehrtes Auftreten in der Induktion ist bei beiden Geschlechtern zu erkennen.

Veränderungen in der Hämostase werden unter anderem in dem Gebrauch von L-Asparaginase vermutet [91].

Aufgrund der limitierten Anzahl von Ereignissen (15 Jungen vs. 11 Mädchen) kann nicht von einem geschlechtsspezifischen Trend ausgegangen werden.

4.3.4 Chemotherapie-assoziierte Todesfälle

Chemotherapie-assoziierte Todesfälle stellen die „Spitze des Eisbergs“ von Therapietoxizitäten dar. In dieser Arbeit konnte bei der pB-ALL für die Studie ALL-BFM 2000 eine signifikante Prädominanz bei den Mädchen für das Auftreten eines Chemotherapie-assoziierten Todesfalles gezeigt werden. Des Weiteren zeigte sich ein ähnlicher Trend bei der Studie ALL-BFM 95. Für die T-ALL konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede dargestellt werden.

Hargrave et al. zeigten, dass das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor für Todesfälle in der Induktion darstellt. Hierbei wurden 1612 Patienten (922 Jungen und 690 Mädchen) im Zeitraum 1985 bis 1990 (Studie UKALL X) eingeschlossen. In anderen Therapieabschnitten und anderen Studien dieser Studiengruppe (Studie VII und XI) konnte dieses nicht gezeigt werden [13].

Christensen et al. stellten ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Chemotherapie-assoziierte Todesfälle bei Mädchen dar. Hierbei wurden 1706 Patienten (893 Jungen und 813 Mädchen) im Zeitraum 1991 bis 2004 im Alter von ≥ 1 Jahr und ≤ 15 Jahre in die Analysen eingeschlossen. Es handelte sich um 56 Todesfälle (32 Mädchen und 24 Jungen). Die Haupttodesursache waren Infektionen [14].

Lund et al. konnten ebenfalls das weibliche Geschlecht als unabhängigen Risikofaktor für Chemotherapie-assoziierte Todesfälle darstellen. Hierbei wurden 2735 Patienten (1504 Jungen und 1231 Mädchen) im Zeitraum 1992 bis 2008 im Alter von einem bis 15 Jahren betrachtet. Es handelte sich um die Studien NOPHO ALL-92 und NOPHO ALL-2000. Die Haupttodesursache waren Infektionen (72 %). Auch hier konnte gezeigt werden, dass Mädchen häufiger an Infektionen sterben im Vergleich zu Jungen [15].

O`Connor et al. zeigten ebenfalls in der UKALL2003 Studie, bei der 1350 Mädchen und 1777 Jungen eingeschlossen wurden, eine erhöhte infektions-bedingte Mortalität bei den Mädchen [95].

5 Zusammenfassung

Die ALL ist die häufigste Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter. In dieser Arbeit wurde die Verteilung von demographischen und klinischen Merkmalen in beiden Geschlechtern dargestellt und die Relevanz des Parameters „Geschlecht“ bezüglich des Auftretens eines Rezidivs und der Therapietoxizität untersucht. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse an 8256 Patienten aus dem Zeitraum 1990 bis 2008. Für die Analysen standen die Datenbanken der Therapiestudien ALL-BFM 90, ALL-BFM 95 und ALL-BFM 2000 zur Verfügung. Bei der Betrachtung der untersuchten Parameter und Rezidivinzidenzen wurde zwischen Patienten mit einer pB-ALL und einer T-ALL unterschieden.

Weder bei der pB-ALL noch bei der T-ALL bestanden eindeutige geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich des Alters, Leukozytenzahl bei Diagnose, Vorhandensein verschiedener leukämiespezifischer Translokationen, Ansprechen auf die Prednison-Vorphase, Verteilung in den Risikogruppen nach ALL-BFM 95 Stratifizierung und MRD-Gruppenverteilung. Durch Therapieoptimierung und veränderte Risikostratifizierung in den letzten Studien konnten die Überlebenschancen für beide Geschlechter angeglichen werden. Bei den Studien ALL-BFM 83, 86 und 90 sind noch signifikante Unterschiede im EFS zwischen Jungen und Mädchen für Patienten mit pB-ALL nachzuweisen. Seit der Studie ALL-BFM 95 ist dies nicht mehr darzustellen.

Obwohl insbesondere die Jungen mit einer pB-ALL von den Therapieoptimierungen der letzten BFM-Studiengenerationen profitiert haben, treten bei ihnen häufiger Rezidive auf. Ein signifikanter Unterschied liegt im Auftreten von Hoden-Rezidiven. Hier sollten Therapiemöglichkeiten evaluiert werden, die Inzidenzen der testikulären Rezidive zu verringern.

Bei der T-ALL lässt sich über die verschiedenen Studien kein signifikanter Unterschied im EFS und in der kumulativen Inzidenz eines Rezidivs zwischen Mädchen und Jungen darstellen.

Infektionen zählen zu den häufigsten Therapietoxizitäten einer ALL-Therapie. Einige Arbeiten haben gezeigt, dass das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor für das Auftreten einer therapieassoziierten Infektion darstellt. In dieser Arbeit konnte für Mädchen mit einer pB-ALL in der Studie ALL-BFM 2000 eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von Chemotherapieassoziierten Todesfällen und Infektionen gezeigt werden. In dieser Studie erfolgte in der Induktion eine Randomisierung zwischen Dexamethason und Prednison. Einige Arbeiten konnten unter Dexamethason ein erhöhtes Auftreten von Infektionen zeigen, so dass die erhöhte Inzidenz der Todesfälle mit dem Gebrauch der Steroide in Zusammenhang stehen könnte.

Für die Sinusvenenthrombosen und Blutungen ist aufgrund der geringen Fallzahl keine eindeutige Aussage zu treffen.

Bei zahlreichen malignen Erkrankungen wird dem weiblichen Geschlecht eine prognostische Rolle zugeschrieben. Bei der ALL im Kindes- und Jugendalter zählt der Faktor „Geschlecht“ nicht als isolierter prognostischer Parameter. Hier spielen weitere Faktoren, z.B. Alter und Immunphänotyp eine Rolle. Für die Toxizität sind möglicherweise die geschlechtsspezifischen Ausstattungen der Verstoffwechslung der Chemotherapeutika und vermutlich der Polymorphismen entscheidend. Es sind unter anderem die unterschiedlichen Ausprägungen von Enzymen, die zu einer unterschiedlichen Chemotherapie-Clearance führen können.

Weitere prospektive Studien sind notwendig, um prädisponierende Faktoren für Therapietoxizität und Infektanfälligkeit zu identifizieren, um durch eine individuell angepasste Therapie die Morbidität und Mortalität in der Tumorthherapie von Kindern und Jugendlichen zu senken.

6 Literaturverzeichnis

1. Kaatsch P, Spix C (2013) German Childhood Cancer Registry - Report 2012 (1980-2012). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz
2. Weil MD, Lamborn K, Edwards MS, Wara WM (1998) Influence of a child's sex on medulloblastoma outcome. *JAMA* 279: 1474-1476
3. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, Winick N, Pullen J, Hunger SP, Camitta BA (2010) Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia* 24: 355-370
4. Riehm H, Reiter A, Schrappe M, Berthold F, Dopfer R, Gerein V, Ludwig R, Ritter J, Stollmann B, Henze G (1987) Corticosteroid-dependent reduction of leukocyte count in blood as a prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia in childhood (therapy study ALL-BFM 83). *Klin Pädiatr* 199: 151-160
5. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, Linda S, Martin PL, Pullen DJ, Viswanatha D, Willman CL, Winick N, Camitta BM (2008) Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 111: 5477-5485
6. Ciudad J, San Miguel JF, Lopez-Berges MC, Vidriales B, Valverde B, Ocqueteau M, Mateos G, Caballero MD, Hernandez J, Moro MJ, Mateos MV, Orfao A (1998) Prognostic value of immunophenotypic detection of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 16: 3774-3781
7. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, Boyett JM, Behm FG, Raimondi SC, Sandlund JT, Rivera GK, Rubnitz JE, Ribeiro RC, Pui CH, Campana D (2000) Clinical im-

- portance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 96: 2691-2696
8. Flohr T, Schrauder A, Cazzaniga G, Panzer-Grümayer R, van der Velden V, Fischer S, Stanulla M, Basso G, Niggli FK, Schäfer BW, Sutton R, Koehler R, Zimmermann M, Valsecchi MG, Gadner H, Masera G, Schrappe M, van Dongen JJ, Biondi A, Bartram CR (2008) Minimal residual disease-directed risk stratification using real-time quantitative PCR analysis of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in the international multicenter trial AIEOP-BFM ALL 2000 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 22: 771-782
 9. Shuster JJ, Wacker P, Pullen J, Humbert J, Land VJ, Mahoney DHJr, Lauer S, Look AT, Borowitz MJ, Carroll AJ, Camitta B (1998) Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 16: 2854-2863
 10. Pui CH, Boyett JM, Relling MV, Harrison PL, Rivera GK, Behm FG, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Gajjar A, Evans WE (1999) Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 17: 818-824
 11. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Hiddemann W, Sauter S, Henze G, Zimmermann M, Lampert F, Havers W, Niethammer D, Odenwald E, Ritter J, Mann G, Welte K, Gadner H, Riehm H (1994) Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 84: 3122-3133
 12. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, Löning L, Beier R, Ludwig WD, Ratei R, Harbott J, Boos J, Mann G, Niggli F, Feldges A, Henze G, Welte K, Beck JD, Klingebiel T, Niemeyer C, Zintl F, Bode U, Urban C, Wehinger H, Niethammer D, Riehm H, Schrappe M (2008) Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival:

- treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 111: 4477-4489
13. Hargrave DR, Hann II, Richards SM, Hill FG, Lilleyman JS, Kinsey S, Bailey CC, Chessells JM, Mitchell C, Eden OB (2001) Progressive reduction in treatment-related deaths in Medical Research Council childhood lymphoblastic leukaemia trials from 1980 to 1997 (UKALL VIII, X and XI). *Br J Haematol* 112: 293-299
 14. Christensen MS, Heyman M, Möttönen M, Zeller B, Jonmundsson G, Hasle H (2005) Treatment-related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001. *Br J Haematol* 131: 50-58
 15. Lund B, Asberg A, Heyman M, Kanerva J, Harila-Saari A, Hasle H, Soderhall S, Jonsson OG, Lydersen S, Schmiegelow K (2011) Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer* 56: 551-559
 16. Greaves MF (1997) Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 349: 344-349
 17. Mac Mahon MA, Levy M (1964) Prenatal origin of childhood leukemia. Evidence from twins. *N Engl J Med* 270: 1082-1085
 18. Miller RW (1971) Deaths from childhood leukemia and solid tumors among twins and other sibs in the United States, 1960-67. *J Natl Cancer Inst* 46: 203-209
 19. Shannon KM, O'Connell P, Martin GA, Paderanga D, Olson K, Dinndorf P, McCormick F (1994) Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders. *N Engl J Med* 330: 597-601
 20. Ross JA, Spector LG, Robison LL, Olshan AF (2005) Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 44: 8-12

21. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ (2011) Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 29: 551-565
22. Meissner B, Bartram T, Eckert C, Trka J, Panzer-Grümayer R, Hermanova I, Ellinghaus E, Franke A, Möricke A, Schrauder A, Teigler-Schlegel A, Dörge P, von SA, Basso G, Bartram CR, Kirschner-Schwabe R, Bornhäuser B, Bourquin JP, Cazzaniga G, Hauer J, Attarbaschi A, Izraeli S, Zaliova M, Cario G, Zimmermann M, Avigad S, Sokalska-Duhme M, Metzler M, Schrappe M, Koehler R, Te KG, Stanulla M (2014) Frequent and sex-biased deletion of SLX4IP by illegitimate V(D)J-mediated recombination in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Hum Mol Genet* 23: 590-601
23. Sinnott D, Krajcinovic M, Labuda D (2000) Genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 38: 447-462
24. Chen H, Sandler DP, Taylor JA, Shore DL, Liu E, Bloomfield CD, Bell DA (1996) Increased risk for myelodysplastic syndromes in individuals with glutathione transferase theta 1 (GSTT1) gene defect. *Lancet* 347: 295-297
25. Bolufer P, Collado M, Barragan E, Cervera J, Calasanz MJ, Colomer D, Roman-Gomez J, Sanz MA (2007) The potential effect of gender in combination with common genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes on the risk of developing acute leukemia. *Haematologica* 92: 308-314
26. Löning L, Zimmermann M, Reiter A, Kaatsch P, Henze G, Riehm H, Schrappe M (2000) Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Münster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 95: 2770-2775
27. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, Kim TH, Newton WA, Ruyman FB, Sather HN, Hammond GD (1991) Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 325: 1330-1336

28. Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL (1996) Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Childrens Cancer Group study. *J Natl Cancer Inst* 88: 24-31
29. MacArthur AC, McBride ML, Spinelli JJ, Tamaro S, Gallagher RP, Theriault G (2008) Risk of childhood leukemia associated with parental smoking and alcohol consumption prior to conception and during pregnancy: the cross-Canada childhood leukemia study. *Cancer Causes Control* 19: 283-295
30. Menegaux F, Ripert M, Hemon D, Clavel J (2007) Maternal alcohol and coffee drinking, parental smoking and childhood leukaemia: a French population-based case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 21: 293-299
31. Brondum J, Shu XO, Steinbuch M, Severson RK, Potter JD, Robison LL (1999) Parental cigarette smoking and the risk of acute leukemia in children. *Cancer* 85: 1380-1388
32. Mucci LA, Granath F, Cnattingius S (2004) Maternal smoking and childhood leukemia and lymphoma risk among 1,440,542 Swedish children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13: 1528-1533
33. Alexander FE, Patheal SL, Biondi A, Brandalise S, Cabrera ME, Chan LC, Chen Z, Cimino G, Cordoba JC, Gu LJ, Hussein H, Ishii E, Kamel AM, Labra S, Magalhaes IQ, Mizutani S, Petridou E, de Oliveira MP, Yuen P, Wiemels JL, Greaves MF (2001) Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res* 61: 2542-2546
34. Kwan ML, Buffler PA, Wiemels JL, Metayer C, Selvin S, Ducore JM, Block G (2005) Breastfeeding patterns and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 93: 379-384

-
35. Lancashire RJ, Sorahan T (2003) Breastfeeding and childhood cancer risks: OSCC data. *Br J Cancer* 88: 1035-1037
 36. Shu XO, Linet MS, Steinbuch M, Wen WQ, Buckley JD, Neglia JP, Potter JD, Reaman GH, Robison LL (1999) Breast-feeding and risk of childhood acute leukemia. *J Natl Cancer Inst* 91: 1765-1772
 37. Linabery AM, Jurek AM, Duval S, Ross JA (2010) The association between atopy and childhood/adolescent leukemia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 171: 749-764
 38. Schüz J, Morgan G, Böhler E, Kaatsch P, Michaelis J (2003) Atopic disease and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer* 105: 255-260
 39. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C (1976) Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 33: 451-458
 40. Löffler H, Gassmann W (1994) Morphology and cytochemistry of acute lymphoblastic leukaemia. *Baillieres Clin Haematol* 7: 263-272
 41. Greaves MF, Janossy G, Peto J, Kay H (1981) Immunologically defined subclasses of acute lymphoblastic leukaemia in children: their relationship to presentation features and prognosis. *Br J Haematol* 48: 179-197
 42. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, van't Veer MB (1995) Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 9: 1783-1786
 43. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G, Gadner H, Odenwald E, Riehm H (2000) Long-term results of four consecutive trials in childhood

- ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Münster. *Leukemia* 14: 2205-2222
44. Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, Cherlow JM, Grossman NJ, Kersey JH, Johnstone HS, Sather HN, Trigg ME, Chappell R, Hammond D, Bleyer WA (1996) Cyto-reduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia--the importance of early marrow response: report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* 14: 389-398
 45. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Gadner H, Odenwald E, Harbott J, Ludwig WD, Riehm H, Schrappe M (2005) Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90, and 95. *Klin Padiatr* 217: 310-320
 46. Arico M, Valsecchi MG, Rizzari C, Barisone E, Biondi A, Casale F, Locatelli F, Lo NL, Luciani M, Messina C, Micalizzi C, Parasole R, Pession A, Santoro N, Testi AM, Silvestri D, Basso G, Masera G, Conter V (2008) Long-term results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: insight on the prognostic value of DNA index in the framework of Berlin-Frankfurt-Muenster based chemotherapy. *J Clin Oncol* 26: 283-289
 47. Harrison CJ, Moorman AV, Broadfield ZJ, Cheung KL, Harris RL, Reza JG, Robinson HM, Barber KE, Richards SM, Mitchell CD, Eden TO, Hann IM, Hill FG, Kinsey SE, Gibson BE, Lilleyman J, Vora A, Goldstone AH, Franklin IM, Durrant J, Martineau M (2004) Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 125: 552-559
 48. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, Camitta B, Forestier E, Harrison CJ, Dastugue N, Schrappe M, Pui CH, Basso G, Silverman LB, Janka-Schaub GE (2007) Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 110: 1112-1115

-
49. Pui CH, Williams DL, Raimondi SC, Rivera GK, Look AT, Dodge RK, George SL, Behm FG, Crist WM, Murphy SB (1987) Hypodiploidy is associated with a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 70: 247-253
 50. Dworzak MN, Fröschl G, Printz D, Mann G, Pötschger U, Mühlegger N, Fritsch G, Gadner H (2002) Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 99: 1952-1958
 51. Baumer JH, Mott MG (1978) Sex and prognosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2: 128-129
 52. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, Gelber R, Heerema N, Korn EL, Link M, Murphy S, Pui CH, Pullen J, Reamon G, Sallan SE, Sather H, Shuster J, Simon R, Trigg M, Tubergen D, Uckun F, Ungerleider R (1996) Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 14: 18-24
 53. Shurtleff SA, Buijs A, Behm FG, Rubnitz JE, Raimondi SC, Hancock ML, Chan GC, Pui CH, Grosveld G, Downing JR (1995) TEL/AML1 fusion resulting from a cryptic t(12;21) is the most common genetic lesion in pediatric ALL and defines a subgroup of patients with an excellent prognosis. *Leukemia* 9: 1985-1989
 54. Borkhardt A, Cazzaniga G, Viehmann S, Valsecchi MG, Ludwig WD, Burci L, Mangioni S, Schrappe M, Riehm H, Lampert F, Basso G, Masera G, Harbott J, Biondi A (1997) Incidence and clinical relevance of TEL/AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian multicenter therapy trials. Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica and the Berlin-Frankfurt-Münster Study Group. *Blood* 90: 571-577

-
55. Loh ML, Silverman LB, Young ML, Neuberg D, Golub TR, Sallan SE, Gilliland DG (1998) Incidence of TEL/AML1 fusion in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 92: 4792-4797
 56. Rubnitz JE, Link MP, Shuster JJ, Carroll AJ, Hakami N, Frankel LS, Pullen DJ, Cleary ML (1994) Frequency and prognostic significance of HRX rearrangements in infant acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 84: 570-573
 57. Behm FG, Raimondi SC, Frestedt JL, Liu Q, Crist WM, Downing JR, Rivera GK, Kersy JH, Pui CH (1996) Rearrangement of the MLL gene confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia, regardless of presenting age. *Blood* 87: 2870-2877
 58. Fletcher JA, Lynch EA, Kimball VM, Donnelly M, Tantravahi R, Sallan SE (1991) Translocation (9;22) is associated with extremely poor prognosis in intensively treated children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 77: 435-439
 59. Schlieben S, Borkhardt A, Reinisch I, Ritterbach J, Janssen JW, Ratei R, Schrappe M, Repp R, Zimmermann M, Kabisch H, Janka-Schaub G, Bartram CR, Ludwig WD, Riehm H, Lampert F, Harbott J (1996) Incidence and clinical outcome of children with BCR/ABL-positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). A prospective RT-PCR study based on 673 patients enrolled in the German pediatric multicenter therapy trials ALL-BFM-90 and CoALL-05-92. *Leukemia* 10: 957-963
 60. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, Ludwig WD, Ritter J, Harbott J, Mann G, Klingebiel T, Zintl F, Niemeyer C, Kremens B, Niggli F, Niethammer D, Welte K, Stanulla M, Odenwald E, Riehm H, Schrappe M (2010) Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 24: 265-284

-
61. Bühl A (Hrsg.) (2010) PASW 18: Einführung in die moderne Datenanalyse. Pearson Studium, München
 62. Kaplan ES, Meier P (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53: 457-481
 63. Kalbfleisch JD, Prentice RL (Hrsg.) (1980) The statistical analysis of failure time data. John Wiley, New York
 64. Gray RJ (1988) A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Statist* 16: 1141-1154
 65. Ross JA, Robison LL (1997) MLL rearrangements in infant leukemia: is there a higher frequency in females? *Leuk Res* 21: 793-795
 66. Raetz EA, Borowitz MJ, Devidas M, Linda SB, Hunger SP, Winick NJ, Camitta BM, Gaynon PS, Carroll WL (2008) Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 26: 3971-3978
 67. Kim JW, Cho MK, Kim CH, Kang WD, Kook H, Kim YH, Choi HS, Kim SM (2008) Ovarian and multiple lymph nodes recurrence of acute lymphoblastic leukemia: a case report and review of literature. *Pediatr Surg Int* 24: 1269-1273
 68. Reid H, Marsden HB (1980) Gonadal infiltration in children with leukaemia and lymphoma. *J Clin Pathol* 33: 722-729
 69. Cavaliere R, Ciocatto EC, Giovanella BC, Heidelberger C, Johnson RO, Margottini M, Mondovi B, Moricca G, Rossi-Fanelli A (1967) Selective heat sensitivity of cancer cells. *Biochemical and clinical studies. Cancer* 20: 1351-1381

-
70. Bickers GH, Siebert JJ, Anderson JC, Golladay S, Berry DL (1981) Sonography of ovarian involvement in childhood acute lymphocytic leukemia. *AJR Am J Roentgenol* 137: 399-401
 71. Lane DM, Birdwell RL (1986) Ovarian leukemia detected by pelvic sonography. A case report. *Cancer* 58: 2338-2342
 72. Berretta R, Barone A, Rolla M, Bertolini P, Nardelli GB (2009) Isolated ovarian relapse of pre-B acute lymphoblastic leukemia: a case report. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 22: e65-e68
 73. Pais RC, Kim TH, Zwiren GT, Ragab AH (1991) Ovarian tumors in relapsing acute lymphoblastic leukemia: a review of 23 cases. *J Pediatr Surg* 26: 70-74
 74. Aplenc R, Thompson J, Han P, La M, Zhao H, Lange B, Rebbeck T (2005) Methyl-enetetrahydrofolate reductase polymorphisms and therapy response in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 65: 2482-2487
 75. Klumper E, Pieters R, Veerman AJ, Huismans DR, Loonen AH, Hahlen K, Kaspers GJ, van Wering ER, Hartmann R, Henze G (1995) In vitro cellular drug resistance in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 86: 3861-3868
 76. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, Dalton VK, Gelber RD, Lehmann L, Cohen HJ, Sallan SE, Asselin BL (2003) Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol* 21: 3616-3622
 77. Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, Niggli F, Mann G, Parwaresch R, Riehm H, Schrappe M, Reiter A (2005) The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 131: 39-49

-
78. Hoelzer D, Gökbuget N (2009) T-cell lymphoblastic lymphoma and T-cell acute lymphoblastic leukemia: a separate entity? *Clin Lymphoma Myeloma* 9: S214-S221
 79. Allen RC, Holdsworth MT, Johnson CA, Chavez CM, Heideman RL, Overturf G, Lemon D, Hunt WC, Winter SS (2008) Risk determinants for catheter-associated bloodstream infections in children and young adults with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 51: 53-58
 80. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, Garre ML, Moroni C, Conte M, Losurdo G, Scuderi F, Bandettini R, Toma P, Viscoli C, Haupt R (2007) A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 45: 1296-1304
 81. Sung L, Gamis A, Alonzo TA, Buxton A, Britton K, Deswarte-Wallace J, Woods WG (2009) Infections and association with different intensity of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia. *Cancer* 115: 1100-1108
 82. Hurwitz CA, Silverman LB, Schorin MA, Clavell LA, Dalton VK, Glick KM, Gelber RD, Sallan SE (2000) Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 88: 1964-1969
 83. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, Gaynon PS, La MK, Johnston K, Erdmann GR, Gold S, Heerema NA, Hutchinson RJ, Provisor AJ, Trigg ME (2003) Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 101: 3809-3817
 84. Lund B, Wesolowska-Andersen A, Lausen B, Borst L, Rasmussen KK, Müller K, Klungland H, Gupta R, Schmiegelow K (2014) Host genome variations and risk of in-

- fections during induction treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Haematol* 92: 321-330
85. Meeske KA, Ji L, Freyer DR, Gaynon P, Ruccione K, Butturini A, Avramis VI, Siegel S, Matloub Y, Seibel NL, Sposto R (2015) Comparative Toxicity by Sex Among Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 62: 2140-2149
86. Möricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, Stanulla M, Biondi A, Mann G, Locatelli F, Cazzaniga G, Niggli F, Arico M, Bartram CR, Attarbaschi A, Silvestri D, Beier R, Basso G, Ratei R, Kulozik AE, Lo NL, Kremens B, Greiner J, Parasole R, Harbott J, Caruso R, von SA, Barisone E, Rössig C, Conter V, Schrappe M (2016) Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood* 127: 2101-2112
87. Nicolson TJ, Mellor HR, Roberts RR (2010) Gender differences in drug toxicity. *Trends Pharmacol Sci* 31: 108-114
88. Miller MA (2001) Gender-based differences in the toxicity of pharmaceuticals--the Food and Drug Administration's perspective. *Int J Toxicol* 20: 149-152
89. Soldin OP, Mattison DR (2009) Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 48: 143-157
90. Klimm B, Engert A (2008) Differences in hematotoxicity between male and female patients with Hodgkin lymphoma and other malignancies. *Nat Clin Pract Oncol* 5: 316-323
91. Priest JR, Ramsay NK, Bennett AJ, Krivit W, Edson JR (1982) The effect of L-asparaginase on antithrombin, plasminogen, and plasma coagulation during therapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 100: 990-995

-
92. Kucuk O, Kwaan HC, Gunnar W, Vazquez RM (1985) Thromboembolic complications associated with L-asparaginase therapy. Etiologic role of low antithrombin III and plasminogen levels and therapeutic correction by fresh frozen plasma. *Cancer* 55: 702-706
 93. Mitchell LG, Halton JM, Vegh PA, Barr RD, Venneri T, Pai KM, Andrew ME (1994) Effect of disease and chemotherapy on hemostasis in children with acute lymphoid leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 16: 120-126
 94. Mitchell LG, Sutor AH, Andrew M (1995) Hemostasis in childhood acute lymphoblastic leukemia: coagulopathy induced by disease and treatment. *Semin Thromb Hemost* 21: 390-401
 95. O'Connor D, Bate J, Wade R, Clack R, Dhir S, Hough R, Vora A, Goulden N, Samarasinghe S (2014) Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood* 124: 1056-1061
 96. van der Velden V, Corral L, Valsecchi MG, Jansen MW, De LP, Cazzaniga G, Panzer-Grümayer R, Schrappe M, Schrauder A, Meyer C, Marschalek R, Nigro LL, Metzler M, Basso G, Mann G, Den Boer ML, Biondi A, Pieters R, van Dongen JJ (2009) Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol. *Leukemia* 23: 1073-1079

Anhang

Tabelle 17: Vergleich der ALL-BFM Studien 90, 95 und 2000

	ALL-BFM 90	ALL-BFM 95	ALL-BFM 2000
Alle Risikogruppen			
Randomisierung Induktion			Protokoll I/1- Dexamethason vs. Prednison
Dosis ASP in Protokoll I	10,000 U/Dosis (Bayer)	5000 U/Dosis (Bayer)	5000 U/Dosis (MEDAC)
Tage der MTX-Gabe in der Induktion	0/1, 15, 29	1,12,33	1,12,33
SRG/SR			
Kriterien	kein HRG-Kriterium, RF < 0,8, keine T-ALL	kein HR-Kriterium, initial WBC < 20.000/ μ l, Alter \geq 1- < 6 Jahre, keine T-ALL.	Kein HR-Kriterium MRD (TP1 und TP2) neg. für \geq 2 Marker mit einer Sensitivität $\leq 10^{-4}$
Chemotherapie Protokoll I	4 Gaben DNR (à 30 mg)	2 Gaben DNR (à 30 mg)	4 Gaben DNR (à 30 mg)
Randomisierung Reinduktion			Protokoll II vs. III
Länge der Dauertherapie für Jungen	24 Monate	36 Monate	24 Monate
Prophylaktische Schädelbestrahlung	0 Gy	0 Gy	0 Gy (T-ALL: 12 Gy)
Therapeutische Schädelbestrahlung	24 Gy	18 Gy	18 Gy
MRG/MR			
Kriterien	kein HRG-Kriterium, RF \geq 0.8 oder T-ALL oder ZNS-Beteiligung.	kein HR-Kriterium, initial WBC \geq 20.000/ μ l und/oder Alter < 1 or \geq 6 Jahre, und/oder T-ALL	Kein HR-Kriterium MRD positive an d33 oder Woche 12 oder nicht MRD-klassifizierbar
Randomisierung Protokoll M	\pm Asparaginase	\pm Cytarabin	-
Randomisierung Reinduktion	-	-	2x Protokoll III vs. 1x Protokoll II
Randomisierung Dauertherapie	-	\pm VCR/DEXA Pulse	-
Prophylaktische Schädelbestrahlung	12 Gy	0 Gy (T-ALL: 12 Gy)	0 Gy (T-ALL: 12 Gy)
Therapeutische Schädelbestrahlung	24 Gy	18 Gy	18 Gy
HRG/HR			
Kriterien	PPR oder keine Remission d33 oder t(9;22)	PPR oder keine Remission d33 oder t(9;22) oder t(4;11)	PPR oder keine Remission d33 oder t(9;22) oder t(4;11) oder MRD (TP2) pos. $\geq 5 \times 10^{-4}$
Induktion	Protokoll IA	Protokoll IA	Protokoll I/1+I/2 (wie SR und MR)
Reinduktion	9 HR Blöcke	6 HR' Blöcke + Protokoll II	Randomisierung
Randomisierung Reinduktion	\pm G-CSF		6x HR' + Protokoll II vs. 3x HR' + 3x Protokoll III
Prophylaktische Schädelbestrahlung	12 Gy	12 Gy	12 Gy
Therapeutische Schädelbestrahlung	24 Gy	18 Gy	18 Gy

ASP = Asparaginase, d33 = Tag 33, HRG = Hochrisiko Gruppe in ALL-BFM 90, HR = Hochrisiko Gruppe in ALL-BFM 95 und ALL-BFM 2000, RF = Risikofaktor, PPR = Prednisone Poor Response, PGR = Prednisone Good Response, WBC = Leukozytenzahl, TP= time point (Zeitpunkt); MTX = Methotrexat, VCR = Vincristin, DEXA = Dexamethason, G-CSF = Granulozyten-kolonie-stimulierender-Faktor, übernommen und verändert nach [11]. In der Studie ALL-BFM 2000 wurden Kinder unter einem Jahr in der Studie INTERFANT 99 behandelt.

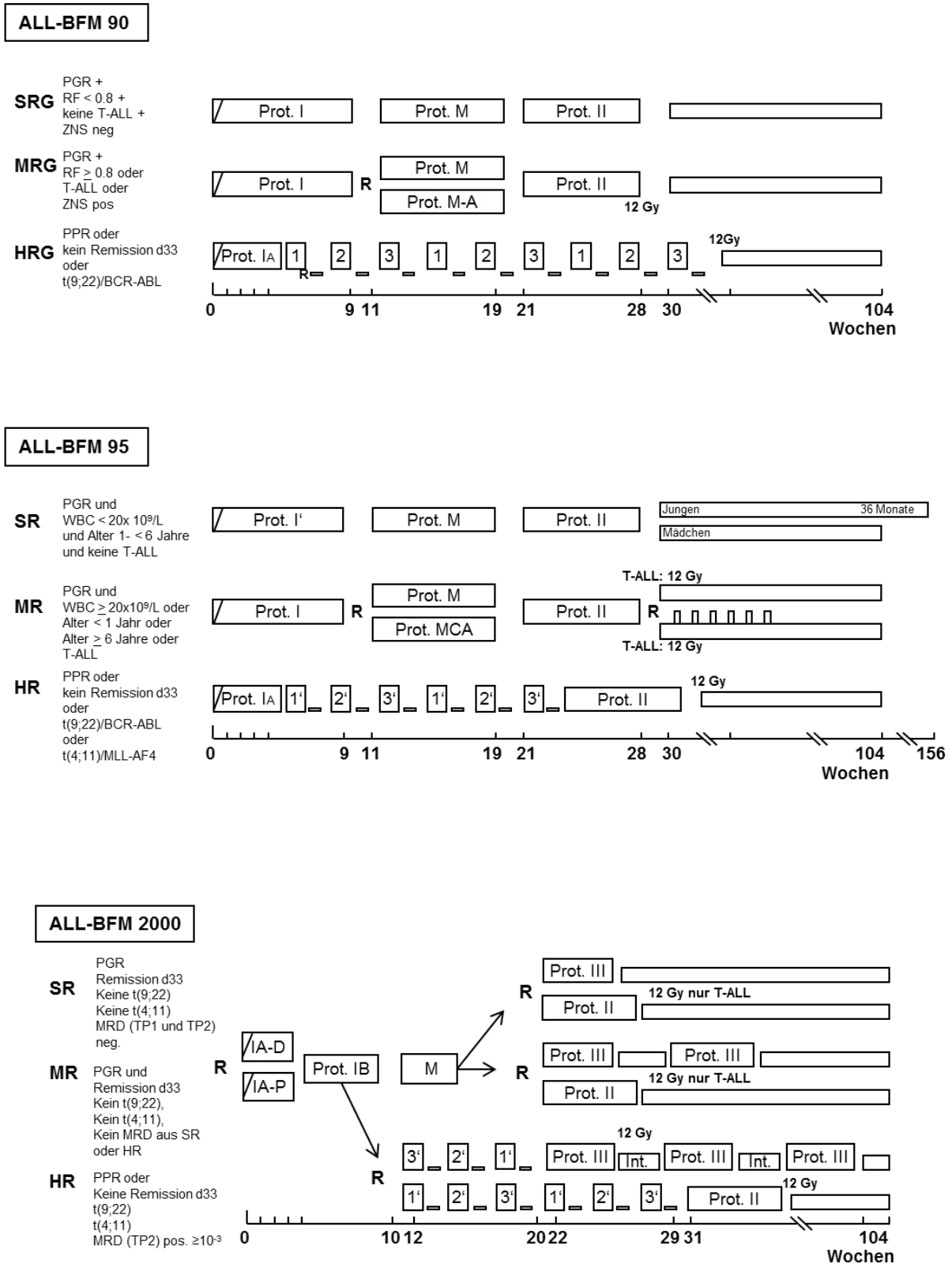
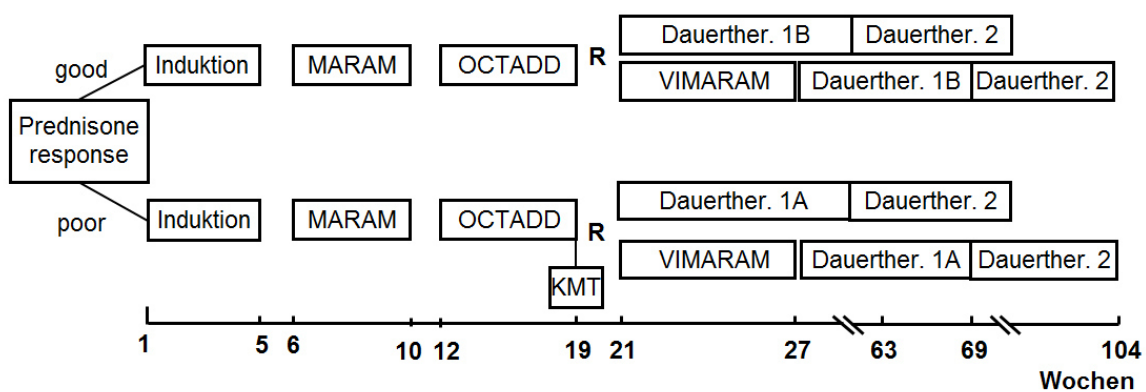


Abbildung 20: Therapiepläne für ALL-BFM 90, ALL-BFM 95, ALL-BFM 2000
 Von [60] übernommen und verändert.

INTERFANT 99

Abbildung 21: Therapieplan INTERFANT 99

Von [96] übernommen.

Tabelle 18: EFS für verschiedene Faktoren bei Patienten mit T-ALL für ALL-BFM 2000

	Männlich			Weiblich			p (log rank)
	n	Anzahl von Ereignissen	6y-EFS ± SE	n	Anzahl von Ereignissen	6y-EFS ± SE	
Alter [Jahre]							
< 1	1	0		1	1		
1 - < 6	110	21	81,9 ± 3,8	48	10	78,9 ± 5,9	0,590
6 - < 10	100	20	82,9 ± 3,8	44	10	79,5 ± 6,1	0,767
10- < 15	133	28	79,7 ± 3,5	57	8	85,8 ± 4,6	0,258
≥ 15	72	23	68,6 ± 5,5	19	1	94,7 ± 5,1	0,023
Leukozytenzahl [μl]							
< 20.000	107	21	80,0 ± 4,1	49	6	87,7 ± 4,7	0,239
20.000- <100.000	161	32	81,0 ± 3,1	58	8	87,9 ± 4,3	0,323
≥ 100.000	148	39	76,2 ± 3,5	61	16	73,7 ± 5,6	0,858
DNA-Index							
< 1,16	308	71	78,2 ± 2,4	119	23	81,4 ± 3,6	0,452
≥ 1,16	14	7	49,0 ± 13,6	4	0		0,101
Prednison-Response							
Good	260	37	87,0 ± 2,2	104	13	88,4 ± 3,1	0,735
Poor	146	50	67,0 ± 3,9	58	15	74,0 ± 5,8	0,235
Risikogruppen nach ALL-BFM 95 Kriterien							
MR	266	40	86,1 ± 2,3	105	15	86,6 ± 3,3	0,920
HR	150	52	66,6 ± 3,9	63	15	76,1 ± 5,4	0,115
MRD (für ALL-BFM 2000)							
SR	48	6	88,3 ± 5,1	26	0	100	0,053
MR	224	37	83,8 ± 2,5	78	10	87,1 ± 3,8	0,439
HR	58	20	66,8 ± 6,2	23	10	55,9±10,5	0,368

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegen bringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Herrn Prof. Dr. Martin Schrappe danke ich für die Möglichkeit zur Erstellung meiner Dissertation in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie.

Mein Dank für die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit geht vor allem an meinen Doktorvater Herrn PD Dr. Alexander Claviez.

Besonderen Dank möchte ich Frau Dr. Anja Möricke aussprechen. Jederzeit gewährte sie mir bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit außerordentlich sachkundige, erfahrene und wertvolle Unterstützung.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Martin Stanulla für die anfängliche Betreuung und Ideenfindung zu dieser Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Martin Zimmermann für die Unterstützung bei der Berechnung einiger Variablen bedanken.

Ganz besonders danken möchte ich aber meinen Eltern, die mich nicht nur in finanzieller Hinsicht unterstützt haben, sondern mich stets umsorgten und mich zu dieser Arbeit immer wieder ermutigt haben.

Auch möchte ich mich bei meinen Brüdern und meinem Freund bedanken, die mich nicht nur tatkräftig unterstützt haben, sondern mich stets aufbauten und für die erforderliche Abwechslung sorgten.

Herzlichen Dank für jede Unterstützung und den großen Beistand, den alle jederzeit zu geben bereit waren und sind.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Nina Julia Lucie Brinkmeier
Geburtsdaten 01. April 1983 in Hannover

Studium

April 2014 – April 2017 Promotionsstudium an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Okt. 2007 - März 2014 Humanmedizinstudium an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel,
Abschluss: Staatsexamen am 19.12.2013
Mai 2007 - Sept. 2007 Humanmedizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
Okt. 2006 - Mai 2007 Chemiestudium an der Karl-Franzens-Universität in Graz
Okt. 2005 - Febr. 2006 Fernstudium Humanmedizin an der Karl-Franzens-Universität in Graz

Praktika & Berufserfahrung

Aug. 2012 - Aug. 2013 Studentin im Praktischen Jahr
Innere Medizin: Segeberger Kliniken und Felix-Platter-Spital (Basel)
Chirurgie: imland Klinik Rendsburg
Wahlfach: Dermatologie am UKSH Campus Kiel
Juni 2010 - Mai 2012 Hilfswissenschaftliche Tätigkeiten am UKSH Campus Kiel,
Abteilung Allgemeine Pädiatrie, ALL-BFM-Studienzentrale Kiel
März 2006 - Okt. 2006 Aushilfe im Rettungsdienst beim DRK, Landkreis Schaumburg
Aug. 2005 - Okt. 2005 Aushilfe im Rettungsdienst im Landkreis Wesermarsch
Aug. 2004 - Aug. 2005 Anerkennungsjahr beim Rettungsdienst Landkreis Wesermarsch in Brake
März 2004 - Aug. 2004 Ausbildung zur Rettungsassistentin an der Johanniter Schule in Hannover
Okt. 2003 - Juli 2004 Redaktionsassistentin bei der Firma concept-health GmbH
Mai 2003 - Aug. 2003 Ausbildung zur Rettungssanitäterin an der Johanniter Schule in Hannover
Jan. 2003 - März 2003 Pflegepraktikum im Kreiskrankenhaus Stadt Stadthagen

Schulbildung

Jul. 1995 - Jun. 2002 Abitur nach der 13. Klasse
Ratsgymnasium Stadthagen in Stadthagen
Prüfungsfächer: Chemie, Mathematik, Erdkunde, Französisch
Jul. 1989 - Jun. 1995 Julius-Rodenberg-Grundschule und Orientierungsstufe in Rodenberg

Sprachen

Deutsch: Muttersprache
Englisch: erweiterte Kenntnisse

Veröffentlichung:

Claviez A, Brinkmeier N, Zimmermann M, Stanulla M, Schrappe M, Mörcke A (2017) Prognostic Impact of Sex in Pediatric ALL in three consecutive ALL-BFM trials. Klin Padiatr 229: 182-195