



„Late Effects Surveillance System“:

**Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Erkennen, Behandeln und Vermeiden von Spätfolgen
im Nachsorgenetzwerk der GPOH**

Bericht 2006

Unterstützt von:



LESS-Studie:

Prof. Dr. med. Jörn-Dirk Beck

Prof. Dr. med. Helmut-Günter Dörr

PD Dr. med. Thorsten Langer

Dr. med. Marios Paulides

Kinder- und Jugendklinik

Universitätsklinikum Erlangen

Loschgestr. 15

91054 Erlangen

Tel.: 09131-853-3733

Fax: 09131-853-5742

Email: less@kinder.imed.uni-erlangen.de

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	3
Methoden	5
Ergebnisse	8
I. Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität bei Sarkompatienten	8
II. Platinderivat-induzierte Ototoxizität bei Sarkompatienten	9
III. Platinderivat-induzierte Nephrotoxizität bei Sarkompatienten	11
IV. Ifosfamid-induzierte Nephrotoxizität bei Sarkompatienten	12
V. Ifosfamid-induzierte Nephrotoxizität bei ehemaligen Krebspatienten und deren Einfluss auf das Wachstum – Ergebnisse einer retrospektiven Studie	13
VI. Morphe und Funktion des Zentralnervensystems nach Behandlung einer akuten lymphoblastischen Leukämie mit den Therapieoptimierungsstudien ALL BFM-81, ALL BFM-83 und COALL-82 – Ergebnisse einer retrospektiven Studie	14
VII. Prospektive neuropsychologische Untersuchung von Kindern und Jugendlichen während und nach der Behandlung mit den Therapieoptimierungsstudien ALL BFM-95 und COALL 06-97 und Chemoprophylaxe des Gehirns – Ergebnisse einer prospektiven Studie	15
VIII. Endokrine Spätfolgen nach Tumorthherapie	16
IX. t(9;11) positive Sekundärleukämien – molekularbiologische Untersuchungen zu Spätfolgen	17
X. Polymorphismen im ABCC2-Gen bei Methotrexatausscheidungsstörung	18
Ausblick	19
Literaturverzeichnis	22
Studienkommission	28

Einleitung

In den vergangenen 40 Jahren wurden interdisziplinäre Therapieoptimierungsstudien zur Behandlung von Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen entwickelt und multizentrisch eingesetzt. Mit diesen erfolgreichen Behandlungsstrategien können heute etwa 70% aller Erkrankten geheilt werden. Viele der Überlebenden sind mit einer guten physischen und psychischen Leistungsfähigkeit in unsere Gesellschaft integriert, können ihre beruflichen Fähigkeiten entwickeln und Familien gründen.

Die multimodale Behandlung kann jedoch nicht nur Akuttoxizitäten, sondern auch wesentliche Spätschäden auslösen, die nach Abschluss der aktiven onkologischen Behandlung weiterbestehen oder sich erst entwickeln können.

Mit der immer größer werdenden Gruppe der (Langzeit-)Überlebenden nach Krebs im Kindesalter (Creutzig et al., 2003) treten Fragen im Hinblick auf mögliche Spätfolgen zunehmend in den Vordergrund (GPOH Positionspapier, 2006). In den USA sind zur Zeit etwa 250.000 Überlebende nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter (Bhatia & Meadows, 2006) erfasst. In Deutschland sind dies fast 30.000 ehemalige krebskranke Kinder und Jugendliche. Diese Zahl erhöht sich jedes Jahr um etwa 1200 Überlebende (Deutsches Kinderkrebsregister, 2006). Zur Erforschung der Lebenssituation dieser Kollektive ehemaliger Patienten wurden große retrospektive Studien durchgeführt: die Childhood Cancer Survivorship Study (CCSS) in den USA und die United Kingdom Childhood Cancer Survivorship Study (UKCCSS) in Grossbritannien. Projektionsrechnungen zur Folge wird zum Jahr 2010 jeder 250. junge Erwachsene (Alter 15 -45 J.) in den entwickelten Ländern Überlebender einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter sein (Bleyer, 1990). Auffälligerweise ist die 10-Jahres-Mortalität der Langzeit-Überlebenden im Vergleich zur Normalbevölkerung dreifach erhöht, wie eine Analyse der CCSS ergab (Moller et al., 2001). Die Mortalität durch Rezidive und Zweitmalignome ist dabei nicht berücksichtigt. Daraus lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass diesem wachsenden Bevölkerungsanteil genaue Informationen und Hilfen angeboten werden müssen.

In dem vor kurzem verfassten Positionspapier der GPOH zum Thema „(Langzeit-) Nachbeobachtung, (Langzeit-) Nachsorge und Spätfolgenerhebung bei pädiatrisch-onkologischen Patienten“ wird dies klar beschrieben: „Zur Beantwortung dieser Fragen sind Studien unter Einbeziehung von (Langzeit-) Überlebenden notwendig und erhalten damit einen besonderen Stellenwert.“

Um Spätfolgen zu erfassen, wenn nötig und möglich zu behandeln und zu vermeiden, wurde von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) 1989 die Arbeitsgruppe Spätfolgen (Vorsitzender: Prof. Dr. J. D. Beck) gegründet. Prof. Dr. Beck erhielt von der GPOH den Auftrag, einfache und sensitive Nachsorgeempfehlungen für ehemalige Patienten zu formulieren und, darauf basierend, ein den gesamten deutschen Sprachraum einschließendes vertikales und horizontales Nachsorgenetzwerk aufzubauen.

Im Jahre 1990 wurde mit dem Aufbau des Late Effects Surveillance System (LESS) begonnen (GPOH Positionspapier, 2006), in welchem zahlreiche retrospektive Untersuchungen zu Spätfolgen durchgeführt wurden. Basierend auch auf diesen Untersuchungsergebnissen konnten 1995 erstmalig für den deutschen Sprachraum unter der Mithilfe von Kollegen vieler Fachgebiete und aller Therapieoptimierungsstudienleitungen Empfehlungen zur Nachsorge für die von einer Krebserkrankung geheilten Kinder und Jugendlichen veröffentlicht werden (Beck et al., 1995). Daraufhin wurde von der LESS-Arbeitsgruppe auf Wunsch des GPOH-Vorstandes und der Deutschen Krebshilfe als Förderer 1998 eine prospektive Nachsorgestudie initiiert und in der Pilotphase – in welcher die Praktikabilität dieses multizentrischen, prospektiven Projektes evaluiert werden sollte – auf ehemalige Weichteil-, Osteo- und Ewing-Sarkompatienten konzentriert, da diese – neben den Hirntumorpatienten – die am meisten belastete Patientengruppe darstellen.

Diese Ziele der Pilotphase konnten erfolgreich umgesetzt werden, und damit ist das Late Effects Surveillance System eine horizontale und vertikale studienübergreifende Struktur der GPOH zur Spätfolgenerhebung und Langzeitnachsorge, welche „zur Verbesserung der Therapie und Lebensqualität der Patienten und damit auch zur Qualitätssicherung innerhalb der (Langzeit-) Nachbeobachtung nach Krebserkrankungen im Kindesalter bei[trägt].“

Diese Erfolge wären natürlich nicht ohne die engagierte Mitarbeit der nachsorgenden Kliniken und niedergelassenen Kollegen möglich, welche es möglich machten eine hohe Rücklaufquote und Vollständigkeit der benötigten Daten zu erzielen, welche Aussagen über wesentliche Toxizitäten der untersuchten Patientenkohorten erlauben. Die Reportfunktion der therapiestudienübergreifenden Arbeitsgruppen soll in Zukunft in einem jährlichen Turnus erfolgen (GPOH Positionspapier, 2006). Die Darstellung der Ergebnisse von LESS wurde bisher in zahlreichen Publikationen und Vorträgen, in engem Austausch mit den Therapieoptimierungsstudien (TOS) und in der Beratung von Patienten wahrgenommen. Jetzt fassen wir dies in dem gewünschten Tätigkeitsbericht zusammen, in welchem wesentliche Ergebnisse

der Untersuchungen der LESS-Gruppe in Kurzform dargestellt werden. Auf Anforderung übersenden wir gerne die Originalpublikationen.

Die LESS-Nachsorge erfasst nicht nur Kinder sondern auch Erwachsene. Das ermöglicht vergleichende Analysen zwischen Kindern und Erwachsenen, die zur Zeit von der LESS-Arbeitsgruppe durchgeführt werden.

Im Unterschied zu den meist retrospektiven Untersuchungen der CCSS in USA und der UKCCSS in England bevorzugt die LESS-Arbeitsgruppe prospektive, flächendeckende Analysen in einem horizontalen und vertikalen Netzwerk mit einer standardisierten Methodik, damit, wenn nötig und möglich, schwere Spätfolgen auch rechtzeitig behandelt werden können. Als Beispiel seien hier endokrine Spätfolgen erwähnt, derer sich in unserer Arbeitsgruppe Herr Prof. Dr. Dörr angenommen hat.

LESS arbeitet in einem von der GPOH und den funktionellen Notwendigkeiten einer optimierten und kostengünstigen Nachsorge definierten Arbeitsfeld, das mit dem Kinderkrebsregister, der Arbeitsgruppe Lebensqualität und dem RiSK-Projekt der Strahlentherapeuten, vor allem aber den Therapieoptimierungsstudien in zunehmendem Umfang vernetzt wird. Ein derartiges flächendeckendes horizontales und vertikales Netzwerk, das für Projektvorschläge offen ist, steht in anderen Ländern nicht zur Verfügung.

Methoden

Bei der LESS-Methodik handelt es sich um Organ- und risikoadaptierte Untersuchungen (Abbildung 1), welche im Rahmen von standardisierten Nachsorgeplänen* durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Untersuchungen werden mittels eines Erhebungsbogens an die LESS-Studienzentrale in Erlangen zurückgemeldet, die mit den TOS und anderen therapiestudienübergreifenden Strukturen der GPOH (Abbildung 2) kooperiert.

* Die LESS-Nachsorgepläne können Sie unter http://www.kinderklinik.klinikum.uni-erlangen.de/e516/e580/index_ger.html herunterladen.

Basis-Methoden ➔ **Erweiterte Methoden**

• Körperliche Untersuchung	Neurologische Untersuchung (besonders Feinmotorik, Koordination)	Neuropsychologische Tests CCT/MRT Nervenleitgeschwindigkeit
• ZNS/PNS		
• Endokrines System	Auxologie Tanner Stadien Hodenvolumen	Hormonspiegel (Cortisol, IGF1, IGFBP3 TSH, fT4, LH, FSH, Östradiol oder Testosteron) Endokrine Funktionstests Spermiogramm
• Gehör	Audiometrie	Otoakustische Emissionen
• Herz	EKG, Echokardiographie	Langzeit-EKG Radionuklidventrikulographie
• Lungen	Röntgen-Thorax, Spirometrie	
• Nieren	Urin-Status, Elektrolyte (Mg, PO ₄ ³⁻) Kreatinin (-clearance), Tubuläre Phosphatrückabsorption	Glc-, Aminosäuren-Exkretion, Inulinclearance, Albumin, α1-Microglobulin, Ultraschall
• Chronische Infektionen	BSG, Bilirubin, Transaminasen	Hepatitis B, -C, CMV, EBV, HSV, Immunstatus
• Zweitmalignome	Risikogruppenorientiert	
• Lebensqualität	Patienten-basierte Fragebögen Eltern-basierte Fragebögen	

Abbildung 1: Basis- und erweiterte Methoden für die Erfassung von Organtoxizitäten in einem horizontalen und vertikalen Netzwerk (Beck et al., 1995; Langer et al., 2000; Langer & Beck, 2005).

Ergebnisse

I. Anthrazyklin-induzierte Kardiotoxizität bei Sarkompatienten

Unter den 1.225 Patienten der Studienpopulation wurden 265 Patienten identifiziert, die Doxorubicin bekommen hatten, von denen Untersuchungsergebnisse vorlagen und bei denen eine Mindestbeobachtungszeit von 18 Monaten vorlag. Letzteres war für diese Analyse besonders wichtig um alle frühen Manifestationen einer Anthrazyklin-induzierten Kardiotoxizität erfassen zu können. Untersucht wurden 142 männliche und 123 weibliche Patienten, das Alter bei Therapieende lag im Mittel bei 13 ± 5 Jahren. Behandelt wurden die Patienten in 128 Fällen nach der COSS-96-Therapieoptimierungsstudie, in 70 Fällen nach CWS-96 und in 29 Fällen nach EICESS-92 sowie in 38 Fällen entsprechend EURO-E.W.I.N.G.-99. Die mittlere Nachsorgezeit betrug 34 ± 12 Monate. Die mittlere kumulative Doxorubicindosis betrug 290 ± 91 mg/m² Körperoberfläche (KOF). Zusätzlich wurden 18/265 (6,8%) der Patienten im Bereich des Thorax mit einer mittleren kumulativen Dosis von 47 ± 10 Gy bestrahlt.

Insgesamt wurde bei 7,5% (20/265) der Patienten eine Anthrazyklin-induzierte Kardiomyopathie festgestellt. Bei 1,5% (4/265) handelte es sich dabei um eine klinische CMP, während bei 6% (16/265) der Patienten eine subklinische CMP festgestellt wurde. In 11 der Patienten wurde die CMP bereits unter Therapie festgestellt. Die früher beschriebene Risikofaktoren Alter bei Diagnose, Geschlecht, kumulative Doxorubicindosis und thorakale Bestrahlung hatten in unserer Analyse keinen Einfluss auf das Auftreten einer CMP. Elf der Patienten benötigten eine kardiologische Medikation.

Bei einem Vergleich der Kardiotoxizität von Patienten, die Epirubicin erhalten hatten mit der Gruppe, die mit Doxorubicin behandelt wurde, konnten wir feststellen, dass äquimyelotoxische Dosen von Epirubicin und Doxorubicin ein ähnliches kardiotoxisches Potential haben.

Schlussfolgerung für die Nachsorge

Die von uns dokumentierten Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathien traten schon unter Therapie bzw. im ersten Jahr nach Therapieende auf. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer konsequenten kardiologischen Nachsorge auch in diesem Zeitraum. Patienten mit einer klinischen oder subklinischen Cardiomyopathie bedürfen einer kardiologischen Betreuung. Da sich Cardiomyopathien auch später entwickeln können, sollten jährliche Echokardiographien auch bei klinisch unauffälligen Probanden bis zu 10 Jahren nach Therapieende durchgeführt werden

II. Platinderivat-induzierte Ototoxizität bei Sarkompatienten

Die Ototoxizität wurde gemäß den Bestimmungen der TOS und der LESS-Nachsorgeprotokolle mittels Audiometrie vor, während und nach Therapie evaluiert. Das Hörvermögen wurde mit Hilfe des an die WHO-Kriterien angelehnten Ototoxizitätsscores nach Lamprecht-Dinnesen und Mitarbeiter beurteilt (Tabelle 1) Für die Cisplatin-induzierte Ototoxizität dienten als Studienpopulation 74 Osteosarkompatienten mit einem mittleren Alter von $14,2 \pm 5,8$ Jahren bei Diagnose. Die mediane kumulative Cisplatinindosis betrug 360 mg/m^2 (IQR: 360 – 480). Nur 1/74 (1%; 95%-KI: 0-7%) Patienten hatte eine Hörminderung im Hauptsprachbereich. Insgesamt wurden jedoch 3 Patienten Hörgeräte verordnet. Weitere 38/74 (51%) Patienten hatten allerdings eine Hörminderung im Hochtonbereich.

Eine kumulative Cisplatinindosis $\geq 360 \text{ mg/m}^2$ (OR: 17,4; 95% - KI: 3,1-96,8) sowie auch ein Alter ≤ 12 Jahre bei Therapiebeginn (OR: 6,4; 95% - KI: 1,6-25,4) waren signifikante Einflussfaktoren für das Ausmaß der Ototoxizität (Abbildung 3).

Neunundzwanzig Patienten aus 16 Kliniken bildeten die Studienpopulation für die Untersuchung der Carboplatin-induzierten Ototoxizität. Das mittlere Alter der Patienten betrug $11,2 \text{ Jahre} \pm 3,6 \text{ Jahre}$ und die kumulative Carboplatinindosis betrug bei allen Patienten 1.500 mg/m^2 . Neun Patienten wurden mit einer medianen kumulativen Dosis von $46,8 \text{ Gy}$ kranial bestrahlt. Keiner der 19 Patienten wies eine Hörminderung von mehr als 20 dB im Hochtonbereich auf, und kein Patient hatte eine Hörminderung im Hauptsprachbereich. Keinem Patienten wurde eine Hörhilfe verordnet.

Grad	Hörverlust	Bewertung	# Patienten
0	< 10 dB bei allen Frequenzen	Keine Schädigung	21 (28%)
1	≤ 20 dB bei 4 kHz und darüber	geringe Schädigung	15 (20%)
2	> 20 dB bei 4 kHz und darüber	Moderate Schädigung	37 (50%)
3	> 20 dB unter 4 kHz	Kompensierbare Schädigung (Hör- gerät)	1 (1%)
3a	> 20-40 dB unter 4 kHz		1 (1%)
3b	> 40-60 dB unter 4 kHz		0
3c	> 60 dB unter 4 kHz		0
4	Taubheit	Funktionsverlust (Cochlea- Implantat)	0

Tabelle 1: Hörverluste nach Cisplatintherapie: Score nach A. Lamprecht-Dinnesen und Mitarbeiter

Ototoxizität nach Cisplatin

Risikofaktoren:	risk ratio	95%-KI	p-Wert
CIS (mg/m ²) ≤ 240	1,0	Referenz	
≥ 360	17,4	3,1 – 96,8	0,001
Alter (J.) > 15,5	1,0	Referenz	
12-15,5	2,8	0,8 – 9,8	0,099
≤ 12	6,4	1,6 – 25,4	0,009

Kein Einfluss: Geschlecht, Hörschwellen vor Therapie, Intervall zwischen Therapie und Audiometrie

Abbildung 3: Risikofaktoren für eine Ototoxizität nach Cisplatin: Cisplatinindosis und jüngeres Alter.

Schlussfolgerung für die Nachsorge

Obwohl etwa die Hälfte der untersuchten Patienten nach Cisplatin eine Hörminderung im Hochtonbereich aufwiesen, hatte nur ein Patient eine Hörminderung im Hauptsprachbereich. Wir können daher die Schlussfolgerung ziehen, dass die in der COSS-96 eingesetzte Cisplatintherapie kaum gravierende Hörschädigungen auslöst. Da sich das Hörvermögen nach Beendigung der Cisplatintherapie anscheinend nicht mehr kurzfristig verändert, wofür auch die Ergebnisse anderer Autoren sprechen, kann die audiometrische Nachsorge auf eine Untersuchung nach Therapieende beschränkt werden. Weitere Untersuchungen scheinen nur bei solchen Überlebenden nötig zu sein, die durch die Therapie eine ernste, das tägliche Leben beeinträchtigende Schädigung des Gehörs erlitten haben, um nötigenfalls eine Hörhilfe zu verordnen.

Die Ototoxizität von Carboplatin in der CWS-96-Studie war gering. Keiner der untersuchten Patienten hatte eine signifikante Hörminderung. Eine kumulative Dosis von 1500 mg/m², appliziert wie in dieser Studie, scheint also kaum ototoxisch zu sein. Da jedoch insgesamt nur wenige Patienten untersucht wurden kann die Gefahr einer Hörschädigung dennoch nicht ausgeschlossen werden. Dies mag besonders sehr junge Kinder betreffen, die in unseren Untersuchungen nicht ausreichend vertreten waren.

III. Platinderivat-induzierte Nephrotoxizität bei Sarkompatienten

Innerhalb des LESS-Nachsorgenetzwerkes wurden insgesamt 651 Patienten prospektiv für eine Nephrotoxizität analysiert, bei 435 von welchen Angaben über Serum-Magnesium Spiegel vorlagen. Das mediane Alter bei Diagnose war 11.6 Jahre, der mediane Nachbeobachtungszeitraum 23 Monate. Insgesamt 203 der Patienten hatten Platinderivate erhalten. Ein erniedrigter Magnesiumspiegel wurde bei rund 15% der Patienten gefunden. Dieser Anteil verringerte sich jedoch mit zunehmendem Abstand zum Therapieende, so dass diese Störung zumindest teilweise reversibel zu sein scheint. Da jedoch der Magnesiumspiegel nach Cisplatinbehandlung auch mit größerem Abstand zum Therapieende signifikant verringert blieb, scheint hier ein längerfristiger Einfluss des Cisplatins vorzuliegen. Eine zusätzliche Carboplatinbehandlung oder eine abdominale Bestrahlung zeigten keinen Einfluss.

Patienten, die zusätzlich mit Cisplatin behandelt worden waren, hatten über den gesamten betrachteten Zeitraum signifikant höhere Serum-Kreatininwerte als nicht mit Cisplatin behandelte Patienten.

Schlussfolgerung für die Nachsorge

Schwere glomeruläre Störungen wurden in unserer Studienpopulation nicht gefunden. Ob der beschriebene Magnesiumverlust über einen noch längeren Zeitraum Fortbestand hat oder sogar irreversibel ist und seine klinische Relevanz, kann nur ein längerer Beobachtungszeitraum zeigen.

IV. Ifosfamid-induzierte Nephrotoxizität bei Sarkompatienten

Insgesamt wurden 593 mit Ifosfamid behandelte Patienten analysiert. Das mediane Alter bei Diagnose betrug 11.7 Jahre, die mediane Nachbeobachtungszeit 19 Monate. Für diese Analyse wurden die Patienten je nach Ifosfamid-Dosis in drei Gruppen eingeteilt: ≤ 24 g/m² KOF (229 Patienten), 25-60 g/m² KOF (214 Patienten) und >60 g/m² KOF (150 Patienten). Zusätzlich wurden 63 Patienten mit einer medianen kumulativen Dosis von 45 Gy abdominell bestrahlt. Insgesamt entwickelten 27/593 (4.2%) Patienten eine Tubulopathie. Von diesen benötigten 24/593 (4.0%) Patienten eine Supplementationstherapie mit Phosphat und/oder Bikarbonat. Das Risiko einer Tubulopathie nahm mit steigender kumulativer Ifosfamiddosis zu. Außerdem stellte sich ein Alter unter 4 Jahren als Risikofaktor dar (Abbildung 4).

Risikofaktoren für eine Tubulopathie nach Ifosfamid

Risikofaktoren		HR	95%-KI	p-Wert
IFO (g/m ²)	≤ 24	1,0	Referenz	
	25-60	5.6	0.7-45.4	0.11
	> 60	18.6	2,4 – 143,2	0,005
Alter (Jahre)	≥ 4	1,0	Referenz	
	< 4	8,7	3,5 – 21,8	<0,001

Kein Einfluss: Geschlecht, Carboplatin und abdominale Bestrahlung

Abbildung 4: Als Risikofaktoren für eine Ifosfamid-induzierte Tubulopathie stellten sich eine höhere kumulative Ifosfamid-Dosis und ein Alter unter 4 Jahren dar.

V. Ifosfamid-induzierte Nephrotoxizität bei ehemaligen Krebspatienten und deren Einfluss auf das Wachstum – Ergebnisse einer retrospektiven Studie

Die Nephrotoxizität von Ifosfamid kann zu einer schweren Tubulopathie bis zum Vollbild eines Fanconi-Syndroms führen. Die eventuell auftretende hypophosphatämische Rachitis und/oder tubuläre Azidose können das Wachstum beeinflussen. Diese auch von der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Nephrologie (APN) unterstützte retrospektive Studie wurde in zwei Schritten durchgeführt. Im ersten Schritt wurde bei allen mit LESS kooperierenden Einrichtungen der pädiatrischen Onkologie nach Patienten mit schwerer Nephrotoxizität als Spätfolge der antineoplastischen Therapie gefragt. Zusätzlich wurde diese Anfrage auch an alle pädiatrische Nephrologen im Mitgliedsregister der APN gerichtet. Im zweiten Schritt wurden die relevanten Daten der im ersten Schritt identifizierten Patienten gesammelt und analysiert. Es konnten insgesamt 59 Patienten analysiert werden, wovon 35 von einer schweren Tubulopathie betroffen waren. Dabei handelte es sich um 28 Weichteilsarkom-, 11 Ewingsarkom-, 10 Neuroblastom-, 5 Nephroblastom-, 3 Osteosarkom- und 2 Keimzelltumorpatienten. Von

diesen waren 28 männlich und 31 weiblich. Das mediane Alter bei Diagnose war 3.7 Jahre und das mediane follow-up betrug 4 Jahre. Die mediane kumulative Ifosfamid-Dosis war 51 g/m² KOF. Insgesamt 54 (92%) der Patienten benötigten eine Supplementation mit Phosphat zu irgendeinem Zeitpunkt der Nachsorge, 23 Patienten mit Bikarbonat, 13 Patienten mit Kalium und 22 Patienten mit Vitamin D. Das Wachstum wurde mittels Bildung von Standard Deviation Scores (SDS) analysiert. Der Mediane Körpergrößen-SDS aus den Ergebnissen der jeweils letzten Nachsorgeuntersuchung war -2.1 und im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aus Kinderkrebspatienten ohne Nephrotoxizität waren die Patienten mit Tubulopathie um im Mittel 7.3 cm kleiner als die entsprechenden Kontrollpatienten.

Schlussfolgerung für die Nachsorge

Unsere Ergebnisse zeigen eindeutig ein höheres Risiko einer Ifosfamid-induzierten Tubulopathie für jüngere Kinder. Diese Frage war bisher in der Literatur umstritten. Ebenfalls zeigen die Ergebnisse, dass mit zunehmender kumulativer Ifosfamid-Dosis das Risiko für eine Tubulopathie steigt. Dieses Ergebnis der LESS-Untersuchungen sollte bei der Konzeption zukünftiger Therapieoptimierungsstudien berücksichtigt werden. Ferner kann das Wachstum, je nach Schweregrad einer Ifosfamid-bedingten Nierenschädigung, erheblich beeinflusst werden. Um zu sehen, ob eine entsprechende Supplementation als Intervention den Effekt auf das Wachstum reduzieren oder sogar verhindern kann, sind weitere Studien auf diesem Gebiet sowie die Erarbeitung eines Substitutionsprogramms notwendig.

VI. Morphe und Funktion des Zentralnervensystems nach Behandlung einer akuten lymphoblastischen Leukämie mit den Therapieoptimierungsstudien ALL BFM-81, ALL BFM-83 und COALL-82 – Ergebnisse einer retrospektiven Studie

Spätschäden am Zentralnervensystem (ZNS) können nach einer Schädelbestrahlung und nach Metotrexatgaben auftreten. Beides wird u. a. zur Therapie eines Hirntumors aber auch zur Therapie einer akuten Leukämie eingesetzt.

Die präventive ZNS-Behandlung von Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) im Kindesalter kann morphologische und neuropsychologische Veränderungen auslösen. Sie sind nach einer Schädelbestrahlung mit 12 bis 18 Gy und intrathekalen Methotrexat-(MTX-) Gaben mit oder ohne systemische MTX-Infusionen ausgeprägter als nach einer ausschließlich MTX-basierten ZNS-Prophylaxe. Die morphologischen Veränderungen können

mit neurophysiologischen und psychometrischen Einschränkungen vor allem in den Bereichen Konzentration, Aufmerksamkeit und Merkfähigkeit einhergehen. Die Probanden mit einer Mikrozephalie gehörten der RT-Gruppe an. Übergewicht und Verhaltensauffälligkeiten wurden in beiden Behandlungsgruppen in vergleichbarer Häufigkeit beobachtet. Zu berücksichtigen ist, dass unsere Probandengruppe mit der vor mehr als 20 Jahren zur Verfügung stehenden Bestrahlungstechnik behandelt wurde.

VII. Prospektive neuropsychologische Untersuchung von Kindern und Jugendlichen während und nach der Behandlung mit den Therapieoptimierungsstudien ALL BFM-95 und COALL 06-97 und Chemoprophylaxe des Gehirns – Ergebnisse einer prospektiven Studie

Aufgrund eigener und der Ergebnisse anderer Gruppen, wurde in den vergangenen zwei Jahrzehnten versucht, insbesondere bei Kindern mit einer ALL auf eine Schädelbestrahlung zu verzichten und statt dessen eine systemisch verabreichte hoch-dosierte Methotrexattherapie zu verwenden. Da aber auch für Methotrexat in Abwesenheit einer Schädelbestrahlung eine Neurotoxizität beschrieben wurde, starteten wir am 01.10.1997 eine prospektive Studie, in der eine nur mit Methotrexat behandelte Patientengruppe auf Schäden am ZNS während und nach Behandlung einer ALL untersucht wird. Mithilfe eines spezifischen Untersuchungsprogramms werden verschiedene zentrale Teilbereiche prospektiv zu fünf verschiedenen Zeitpunkten bis zu fünf Jahre nach Therapieende untersucht. Inzidenz, Art und Ausmaß von ZNS-Spätschäden werden somit systematisch erfaßt. Diese Kinder und Jugendliche werden in 24 verschiedenen Kinderkrebszentren in Deutschland und Österreich behandelt. Im März 2000 wurde die Patientenaufnahme in die Studie beendet. Mit dieser Untersuchung ist es zum ersten Mal im deutschen Sprachraum möglich, bei einer großen Probandenzahl neurokognitive, neuroradiologische, neurophysiologische und neuropsychologische Veränderungen bei ALL-Patienten im Verlauf der Erkrankung von Therapiebeginn an über einen Zeitraum von bis zu acht Jahren zu untersuchen.

Das Kernstück des Untersuchungsprogramms liegt in der Neuropsychologie. Dazu wurden präzise Untersuchungsmethoden in das Untersuchungsprogramm aufgenommen, um Störungen vor allem in den Teilleistungsbereichen Aufmerksamkeit/Konzentrationsfähigkeit, Merkfähigkeit und kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit zu erfassen. Zudem wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität während und nach der Behandlung beurteilt.

Die Ergebnisse zeigen, dass besonders jüngere Kinder und Mädchen während der Intensiv-

phase der Therapie mit leichten neurokognitiven Einbußen rechnen müssen. Ferner zeigen sich nach der Reinduktionstherapie psychosoziale Anpassungsstörungen, wie aggressives Verhalten und Angst. In Zukunft können die Probandengruppen der retrospektiven und prospektiven Studien nachuntersucht werden, um den Langzeitverlauf auch bei der sozialen Integration zu bewerten zu können.

VIII. Endokrine Spätfolgen nach Tumortherapie

Was ist bekannt?

Endokrine Spätfolgen sind bei Kindern nach Tumorerkrankungen und -therapie in der Regel unvermeidbar. Das Ausmaß der endokrinen Dysfunktionen hängt von der Art des Tumors und der Therapie (Radiatio, zytotoxische Chemotherapie) ab. Bei Patienten mit ZNS-Tumoren liegt die Prävalenz endokriner Störungen bei über 70 %. Nach einer ZNS-Radiatio >30 Gy (Hypothalamus ist strahlensensitiver als Hypophyse) kommt es innerhalb von wenigen Jahren zu einem Ausfall der hypophysären Hormone, wobei an erster Stelle der Wachstumshormon-(GH)-Mangel steht. Grundsätzlich können alle hypothalamisch-hypophysär kontrollierten Regelkreise betroffen sein. Daher ist nach kraniospinaler Bestrahlung auch mit Störungen z.B. der Schilddrüsenfunktion und/oder der Achse Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde zu rechnen. Strahleninduzierte neuroendokrine Schäden sind vor allem dosisabhängig. Je höher die applizierte Strahlendosis ist, desto früher ist mit dem Auftreten eines GH-Mangels nach Therapieende zu rechnen. Zusätzlich scheinen die Auswirkungen der Strahlentherapie bei älteren Kindern weniger stark ausgeprägt zu sein als bei jüngeren. Nach der biochemischen Diagnostik des GH-Mangels, erfolgt bei Kindern mit malignen Hirntumoren, ca. 2 Jahre nach Ende der Tumortherapie, die Therapie mit rekombinantem GH. Die Erfahrungen zeigen, dass allerdings oft mehrere Jahre vergehen, bevor die Therapie beginnt. Der Erfolg der Therapie wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst: Ausmaß des GH-Mangels, Alter, Reifestatus und Körperhöhe zu Beginn der GH-Therapie, Alter bei Bestrahlung, Höhe, Art und Verabreichung der Strahlendosis, spinale Bestrahlung, Ernährungszustand, Chemotherapie, zusätzliche Hormonausfälle und Tumorrezidiv/Zweit-Tumor. Die Wachstumsantwort auf eine GH-Therapie ist bei Hirntumorpatienten nicht so eindrucksvoll wie bei Kindern mit idiopathischem GH-Mangel (IGHD). Es kommt zwar initial zu einem Aufholwachstum und zu einer Verbesserung der Körperhöhe von der Norm, dennoch zeigen Daten aus der Literatur, dass ein weiteres signifikantes Catch-up-Wachstum durch die GH-Therapie nicht erreicht wird.

Insbesondere die Endgrößen liegen unter denen von Patienten mit IGHD. Der Erfolg der GH-Therapie von kranial bestrahlten Patienten kann nicht mit dem von kraniospinal bestrahlten Patienten verglichen werden, da die GH-Therapie das verminderte Wachstum der Wirbelsäule nach spinaler Bestrahlung nicht ausgleichen kann. So liegen die Erwachsenen-Sitzgrößen nach kraniospinaler Bestrahlung deutlich unter denen nach kranialer Bestrahlung.

Die GH-Therapie ist sicher, bisher gibt es keine Hinweise, dass das Risiko eines Tumorrezidivs unter einer GH-Therapie ansteigt. Nach Beendigung der GH-Therapie bei Erreichen der Endgröße finden sich bei den Patienten zahlreiche metabolische Auffälligkeiten wie z.B. eine Zunahme der Fettmasse, eine Abnahme der Magermasse, ein pathologisches Lipidprofil, eine reduzierte Belastbarkeit, eine Osteopenie und eine verminderte Lebensqualität. Diese Veränderungen lassen sich mit GH zum Teil wieder normalisieren.

IX. t(9;11) positive Sekundärleukämien – molekularbiologische Untersuchungen zu Spätfolgen

In den Grundlagen-orientierten klinischen Studien untersuchen wir die Entstehungsmechanismen akuter Leukämien nach antineoplastischer Therapie im Kindes- oder Jugendalter. Die Therapie-induzierten akuten myeloischen Leukämien (t-AML) sind nach den Hirntumoren die häufigsten Zweitmalignome nach antineoplastischer Therapie im Kindes- oder Jugendalter. In ca. 50% der t-AMLs wird zytogenetisch die Translokation t(9;11)(p22;q23) nachgewiesen. An dieser Translokation sind das „mixed lineage leukemia“ Gen (MLL oder ALL-1-Gen) auf Chromosom 11 (11q23) und das ALL-1-Fusionsgen auf Chromosom 9 (AF9 Gen, 9p22) beteiligt. Das MLL-AF9 Fusionsgen beeinflusst die hämatopoetische Stammzellentwicklung und fördert die Leukämie-Entstehung. Die Ursache der Bruchpunktinduktion bei der t-AML ist bislang nicht vollständig geklärt. Es gibt allerdings Hinweise für eine Mitbeteiligung der Topoisomerase II Bindungsstelle. Die Topoisomerase II induziert im Rahmen der DNA-Replikation einen DNA-Doppelstrangbruch, der von ihr selbst wieder behoben wird. Topoisomerase II Inhibitoren blockieren diesen Reparaturmechanismus. Die Translokationsbruchpunkte liegen im MLL-Gen in einem 8 kb großen Bereich, einer sog. Bruchpunkt-Cluster-Region (BCR). Im AF9-Gen gibt es ebenfalls Hinweise auf Bereiche, in denen gehäuft die Translokationsbrüche auftreten. Jedoch wurden die Bruchpunkte hier bislang vor allem auf RNA bzw. cDNA Ebene nachgewiesen.

Ziel der Grundlagen-orientierten klinischen Untersuchungen war es, nicht auf RNA-, sondern auf DNA-Ebene den Bruchpunkt-überspannenden DNA-Abschnitt bei 11 Patienten mit einer t(9;11) positiven Leukämie zu amplifizieren und zu sequenzieren, um die Fusionsstelle zu identifizieren und Informationen über den Mechanismus der Translokationsentstehung zu erhalten.

Wir untersuchten die DNA von 11 Patienten mit zytogenetisch bekannter Translokation t(9;11). Dies waren die Proben, die zu diesem Zeitpunkt bei den Therapiestudienleitungen verfügbar waren. 5 Patienten waren an einer t-AML erkrankt. Diese hatten zuvor eine akute lymphoblastische Leukämie (ALL), ein Osteosarkom, ein Morbus Hodgkin oder ein Rhabdomyosarkom überlebt. 3 Patienten litten an einer de novo AML, 2 an einer de novo ALL und ein Patient an einem ALL-Rezidiv. Außerdem untersuchten wir zwei t(9;11) positive Zelllinien. Mit Hilfe einer sog. „multiplex nested long range PCR“, wurde das Bruchpunkt-überspannende DNA-Segment amplifiziert und anschließend sequenziert. So konnten die Bruchpunkte auf genomischer Ebene lokalisiert werden. Bei allen untersuchten Proben lagen die Bruchpunkte in der bekannten BCR des MLL-Gens. In 5 von 13 Proben lagen die Bruchpunkte allerdings außerhalb der bisher beschriebenen BCR des AF9-Gens. Alle Proben der 5 Patienten mit einer t-AML zeigten einen identischen Bruchpunkt im MLL-Gen, der direkt vor der Topoisomerase II Bindungsstelle liegt. In der Tat erhielten alle 5 Patienten während der Therapie ihrer Ersterkrankung den Topoisomerase II Inhibitor Adriamycin. Zwei der 5 Patienten mit einer t-AML erkrankten zuvor an einer ALL. Im Rahmen der ALL Therapie werden in regelmäßigen Abständen Knochenmarkpunktionen zur Remissionsbeurteilung durchgeführt. Diese Knochenmarkproben untersuchten wir retrospektiv auf das erstmalige Auftreten eines t(9;11)-positiven Zellklons. Beide Patienten waren bei der Diagnose der ALL t(9;11)-negativ. Nach 13 bzw. 18 Monaten waren die ersten t(9;11)-positiven Zellen nachweisbar. Dies ist 6 bzw. 12 Monate früher als die Diagnosestellung der t-AML mit Hilfe herkömmlicher klinischer und laborchemischer Parameter.

X. Polymorphismen im ABBC2-Gen bei Methotrexatausscheidungsstörung

Hochdosierte Therapie mit Methotrexat ist ein wesentlicher Baustein moderner onkologischer Therapien, auch bei der Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter. Unser Projekt hat sich zum Ziel gesetzt, genetische Einflussgrößen zu bestimmen, die zur Variabilität der Methotrexatkonzentrationen bei ALL Patienten beitragen. Zu diesem Zweck wurden vor allem Polymorphismen im Gen des Arzneistofftransporters ABCC2 (cMOAT,

MRP2) untersucht. Dieser Transporter ist für den Auswärtstransport von Methotrexat aus Zellen verantwortlich. Der Transporter wird sowohl in der Leber (canalicular multiorganic anion transporter = cMOAT) als auch in Darm und Tubuluszellen der Niere exprimiert.

Der in unserer Untersuchung gefundene C-24T Polymorphismus im ABCC2-Gen ist für die Methotrexatkinetik von wesentlicher Bedeutung. Aufgrund der geringen Gruppengröße ist trotz der relativ klaren p-Werte für den Haupteffekt von einem Pilot-Charakter der Studie auszugehen. Es ist vorgesehen, die Untersuchung auf eine grössere Patientenzahl mit Hilfe zweier Studienzentren (ALL-BFM-Studie, Kiel, und CoALL-Studie, Hamburg) auszudehnen. Bislang liegen zu dem beschriebenen Polymorphismus noch keine klaren funktionellen Daten hinsichtlich der transkriptionellen Aktivität oder der mRNA-Halbwertszeit vor.

Diese Untersuchungen sind die ersten, die einen Einfluss von genetischen Polymorphismen in Arzneistofftransportern auf die Pharmakokinetik von MTX bei pädiatrischen Patienten beschreiben.

Ausblick

Die strukturierte Nachsorge innerhalb des Netzwerks von LESS stellt ein wirksames screening für Spätfolgen und ein wichtiges Werkzeug für die Sekundär- und Tertiärprävention nach einer Krebserkrankung dar.

Die Empfehlungen der LESS-Arbeitsgruppe (Langer & Beck, 2006) für die Nachsorge nach einer kindlichen Krebserkrankung sollten weiterhin von allen nachsorgenden Einrichtungen implementiert werden, um eine frühe Erkennung von Spätfolgen zu gewährleisten.

Durch die Ergebnisse unserer Studien konnten neue Informationen bezüglich der schweren Chemotherapie-induzierten Spätfolgen nach antineoplastischer Therapie gewonnen werden. Basierend auf diesen Erkenntnissen plant die LESS-Arbeitsgruppe weiterführende Studien z.B. bezüglich Kardiotoxizität, Gonadotoxizität und Thyreotoxizität, welche auf die Nachsorge mehrerer Tumorerkrankungen des Kindesalters ausgedehnt werden sollen.

Im LESS-Nachsorgenetzwerk werden Spätfolgen von der Molekularbiologie bis in die psychosoziale Funktion untersucht, so dass ein Gesamtbild entstehen kann, welches für die Optimierung der Nachsorge, und wenn nötig und möglich der Behandlung, der Patienten verwendet werden kann, um deren Lebensqualität nachhaltig zu verbessern.

Aus endokrinologischer Sicht sollte in die Nachsorge der Hirntumorpatienten frühzeitig ein pädiatrischer Endokrinologe eingeschlossen werden, um durch interdisziplinäre Zu-

sammenarbeit den vielschichtigen Problemen bei der Nachbetreuung dieser Patienten adäquat gerecht werden zu können. Die Frage, wie man die Endgrößen der Patienten nach Hirntumorthherapie verbessern kann, muss durch multizentrische Studien geklärt werden: z.B. frühzeitiger Beginn der GH-Therapie, höhere GH-Dosis. Weitere Untersuchungen müssen klären, warum es bei einigen Patienten zu einer überproportionalen Gewichtszunahme kommt. Bisherige Daten sprechen für eine Leptinresistenz durch eine strahleninduzierte Schädigung des hypothalamischen Esszentrums. In die aktuelle Hirntumor-Therapie (HIT-2000)-Studie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie wurde ein standardisiertes endokrinologisches Nachsorgeprogramm als fester Studienbestandteil integriert und den Studienteilnehmern zur Verfügung gestellt. Das Nachsorgeprotokoll beinhaltet die Evaluation wichtiger auxologischer Basisdaten zu Beginn und während der Therapie, dazu eine halbjährliche Erfassung von auxologischen Parametern nach Therapieende. Zu definierten Zeitpunkten (4 Monate nach Ende der Therapie, nach 12 und 18 Monaten) sind ebenfalls standardisierte basale Hormonuntersuchungen (Blutentnahmen im Rahmen der üblichen Routinekontrollen) vorgesehen.

Die Patienten müssen nach einer Hirntumorthherapie als nicht gänzlich geheilt, sondern als Langzeitüberlebende betrachtet werden. Der pädiatrische Endokrinologe ist daher auch dafür verantwortlich, dass die Patienten adäquat an einen Erwachsenenendokrinologen übergeben werden.

Insgesamt ist die hervorragende Kooperation und hohe Beteiligung der nachsorgenden Kliniken und niedergelassenen Kollegen an der LESS-Studie sehr erfreulich, besonders, da ein längerer Beobachtungszeitraum notwendig ist um einige der Fragen zu Spätfolgen nach anti-neoplastischer Therapie beantworten zu können und auch eine Ausdehnung der Untersuchungen ins Kleinkindesalter durch den Einschluss auch anderer Therapieoptimierungsstudien in das LESS-Nachsorgenetzwerk erforderlich ist.

Insgesamt ist eine eingehende Beschreibung von Risikofaktoren für die unterschiedlichen Spätfolgen notwendig, um die Risikostratifizierung in der Nachsorge zu verbessern, was intensive interdisziplinäre Kooperation erfordert. Hierfür sind in unserem Netzwerk die besten Voraussetzungen geboten.

Über die von der GPOH geforderte Trennung zwischen Struktur der therapiestudienübergreifenden Nachsorgestrukturen und wissenschaftlicher Forschungsvorhaben wird solch eine intensive Kooperation erleichtert.

Die Strukturhaltung der LESS-Studie umfasst die Beratung der Betroffenen, die Kooperation mit den Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter der onkologischen Zentren und Nachsorgeeinrichtungen, den niedergelassenen Ärzten und den nationalen (z. B. AG Lebensqualität, RiSK, TOS-Leitungen) und internationalen (z. B. ELTEC-Gruppe der I-BFM SG) Kooperationspartnern, die Administration und Weiterentwicklung der LESS-Datenbanken, Plausibilitätskontrollen, die Inhaltskontrolle und Überarbeitung der Erhebungsbögen und der Nachsorgeempfehlungen, sowie deren Anpassung an zukünftige onkologische Therapiemodalitäten, die Erarbeitung eines individuellen Nachsorgeheftes für die Betroffenen, adaptiert an Tumorentität und Therapie und die Pflege und den Ausbau der LESS-Internetpräsenz.

Alle Nachsorgestrukturen der GPOH dienen dem übergeordneten Ziel nach einer erfolgreichen Krebsbehandlung die **Geheilten von den Überlebenden** zu unterscheiden, um letztere therapiebezogen und risikoadaptiert beraten und behandeln zu können.

Diesem Thema widmete sich auch im Oktober 2006 eine Klausurtagung in Erice, Sizilien bei der nicht nur Onkologen sondern auch Psychotherapeuten, Betroffene, Eltern und Krankenschwestern nach intensiven Diskussionen ein Erice Statement verfassten das zur Publikation eingereicht ist und das wir nach dem Literaturverzeichnis unserem Bericht beigefügt haben.

Literaturverzeichnis

Literatur anderer Arbeitsgruppen

Blatt J, Copeland DR, Bleyer A:

Late effects of childhood cancer and its treatment. Principles and practice of pediatric oncology, third edition, edited by Philip A. Pizzo and David G. Poplack. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia (1997), pp. 1303-1329.

Bleyer WA:

The impact of childhood cancer on the United States and the world.
CA Cancer J Clin (1990) 40:355-367.

Creutzig U, Henze G, Bielack S, Herold R, Kaatsch P, Klussmann JH, Graf N, Reinhard D, Schrappe M, Zimmermann M, Jürgens H:

Krebserkrankungen bei Kindern - Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. Dtsch Arztebl (2003) 100, A842-852.

Meadows AT, Hobbie WL:

The medical consequences of cure.
Cancer (1986) 58:524-528.

Moller TR, Garwicz S, Barlow L, Falck Winther J, Glatte E, Olafsdottir G, Olsen JH, Perfekt R, Ritvanen A, Sankila R, Tulinius H:

Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: a population-based study in the Nordic countries.

J Clin Oncol (2001) 19:3161-3162.

Publikationen von und mit Kooperationspartnern

Bölling T, Schuck A, Rübe C, Hesselmann S, Pape H, Dieckmann K, Pollinger B, Kortmann RD, Speiser-Held I, Meyer FM, Martini C, Asadpour B, Timmermann B, Beck JD, Langer T, Paulides M, Schmidt B, Willich N:

Therapy-Associated Late Effects after Irradiation of Malignant Diseases in Childhood and Adolescence. Feasibility Analyses of a Prospective Multicenter Register Study.

Strahlenther Onkol (2006) 182:443-9.

Calaminus C, Langer T, Willich N, Beck JD:

Lebensqualität und Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen mit Krebserkrankungen.

Der Onkologe (2000) 6:868-877.

Jankovic M, Reciputo A, Haupt R, Micalizzi C, Manganini C, Frey E, Lackner H, Maurus R, Beck JD, Langer T, Marx M, Krappmann P, Magyarosy E, Feldges A, van Weel-Sipman M:

ELTEC: ten years of activity (1990-2000)--a report of the International BFM Study Group.

Med Pediatr Oncol (2002) 38:124.

Kaatsch P, Blettner M, Spix C, Jürgens H:

Das Langzeit-Follow-up in der deutschen pädiatrischen Onkologie als Basis für die Durchführung von Studien mit Langzeitüberlebenden

Klin Pädiatr (2005) 217:169-175.

Schmidt CM, Bartholomäus E, Deuster D, Heinecke A, Dinnesen AG:

[The „Muenster classification“ of high frequency hearing loss following cisplatin chemotherapy.]

HNO (2006) [epub ahead of print]

Eigene themenrelevante Publikationen

Beck JD, Winkler K, Niethammer D, Brandis M, Hertzberg H, et al.:

[After-care of children and young adults surviving cancer. Initial recommendations by the late sequelae study group.]

Klin Pädiatr (1995) 207: 186-192.

Beck JD, Hertzberg H, Kochendörfer S, Meier W, Göbel U, Greil J, Langer T:

Neuropsychologische Spätfolgen nach Behandlung einer akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter.

Klin Onkol (1997) 11-15.

Beck JD, Dopfer R, Gadner H, Hertzberg H, Langer T, Niethammer D, Zoubek A: Besondere Aspekte in der Onkologie. Spätfolgen nach antineoplastischer Therapie. Jugendmedizin. Dieter Palitsch (Hrsg.) München; Jena: Urban und Fischer (1999), pp. 792-800.

Beck JD, Dörr HG, Langer T, Bielack SS, Rossi R, Gutjahr P:

Spätfolgen der antineoplastischen Behandlung im Kindesalter. Die Nachsorge der von einer Krebserkrankung geheilten Kinder und Jugendlichen. Kompendium Internistische Onkologie/Hrsg.: H.-J. Schmoll, K. Höffken, K. Possinger – Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Hongkong; London; Mailand; Paris; Singapur; Tokio: Springer (1999), pp. 1462-79.

Dörr HG, Koch A, Kuhl J, Müller HL, Beck JD:

[Endocrinologic after-care of brain tumor patients: initial retrospective analysis of HIT-study documented auxologic and endocrine parameters].

Klin Pädiatr (1996) 208:197-204.

Hertzberg H, Huk WJ, Ueberall MA, Langer T, Meier W, Dopfer R, Skalej M, Lackner H, Bode U, Janssen G, Zintl F, Beck JD:

CNS late effects after ALL therapy in childhood. Part I: Neuroradiological findings in long-term survivors of childhood ALL - an evaluation of the interferences between morphology and neuropsychological performance. The German Late Effects Working Group. Med Pediatr Oncol (1997) 28:387-400.

Kracht T, Schrappe M, Strehl S, Reiter A, Elsner HA, Trka J, Cario G, Viehmann S, Harbott J, Borkhardt A, Metzler M, Langer T, Repp R, Marschalek R, Welte K, Haas OA, Stanulla M. NQO1 C609T polymorphism in distinct entities of pediatric hematologic neoplasms.

Haematologica (2004) 89:1492-1497.

Kremers A, Langer T, Stöhr W, Beck JD:

Spätfolgen nach onkologischer Therapie im Kindesalter.

Pädiatr Prax (2003) 64:47-64.

Kusch M, Labouvie H, Langer T, Winkler von Mohrenfels U, Topf R, Felder-Puig R, Beck JD, Gadner H, Bode U:

Psychosoziale Folgen von Krebs im Kindes- und Jugendalter: Empirisch fundierte Erkenntnisse und begründbarer rehabilitativer Bedarf.

Versorgungsmanagement in Theorie und Praxis, Bd. 4). Landau: Verlag Empirische Pädagogik (1999), pp. 1-148.

Langer T, Huk WJ, Hertzberg H, Überall MA, Meier W, Korinthenberg R, Beck JD:

Akute lymphoblastische Leukämie im Kindesalter: Morphe und Funktion des Gehirns nach Behandlungsende.

Deutsches Ärzteblatt (1998) 3058-3068.

Langer T, Hertzberg H, Dörr HG, Greil J, Beck JD:
Prinzipien zur Erfassung von Spätfolgen. Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Hrsg. D. Reinhardt, U. Creutzig, W. Kiess, T. Luthardt, D. Michalk, E. Schmidt, H. Ulmer, Urban & Fischer, München, Jena (1999), pp. L16 – L22.

Langer T, Henze G, Beck JD:
Basic methods and the developing structure of a late effects surveillance system (LESS) in the long-term follow-up of pediatric cancer patients in Germany. For the German Late Effects Study Group in the German Society Pediatric Oncology and Hematology (GPOH).
Med Pediatr Oncol (2000) 34:348-351.

Langer T, Hertzberg H, Dörr HG, Greil J, Beck JD:
Prinzipien zur Erfassung von Spätfolgen. Qualitätssicherung in der Onkologie: Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Onkologie. Hrsg. im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebshilfe U. Creutzig und G. Henze für die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. München; Bern; Wien; New York: Zuckschwerdt (2001), pp. 15-24

Langer T, Krappmann P, Kochendörfer S, Kusch M, Göbel U, Huk W, Martus P, Beck JD: The late effects of prophylactic CNS treatment. Acute leukemias VIII: prognostic factors and treatment strategies. T. Büchner et al., (eds.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (2001), pp.370-380.

Langer T, Führer M, Stöhr W, Dörffel W, Dörr HG, Bielack S, Rossi R, Kaatsch P, Beck JD: Die Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter. Nachsorge und Spätfolgen nach erfolgreicher Therapie. Monatsschr Kinderheilkd (2002) 150:942-953.

Langer T, Zepf K, Krappmann P, Gravou-Apostolatou Ch, Beck JD:
Prospective, multicenter study of CNS-toxicity and health-related quality of life in ALL-patients. Acute leukemias IX. Basic research, experimental approaches and novel therapies W. Hiddemann et al., (eds.), Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (2003), pp. 445-450.

Langer T, Metzler M, Reinhardt D, Viehmann S, Borkhardt A, Reichel M, Stanulla M, Schrappe M, Creutzig U, Ritter J, Leis T, Jacobs U, Harbott J, Beck JD, Rascher W, Repp R:
Analysis of t(9;11) chromosomal breakpoint sequences in childhood acute leukemia: Almost identical MLL breakpoints in therapy-related AML after treatment without etoposides.
Genes Chromosomes Cancer (2003) 36:393-401.

Langer T, Stöhr W, Bielack S, Paulussen M, Treuner J, Beck JD:
Late effects surveillance system for sarcoma patients.
Pediatr Blood Cancer (2004) 42:373-379.

Langer T, Stöhr W, Paulides M, Kremers A, Dörr HG, Göbel U, Beck JD:
Prospective multicenter registration of major late sequelae in sarcoma patients using the Late Effects surveillance System (LESS).
Klin Pädiatr (2005) 217:176-181.

Langer T, Dörr HG, Beck JD:
Leben nach einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter - Spätfolgen der Erkrankung und Therapie.
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Hrsg. Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (2005), pp. 1085-1093.

Langer T, Beck JD:
Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen.

Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin. Hrsg. Reinhardt D, Böhles H, Creutzig U, Kiess W, Korinthenberg R, Michalk D, Poets CF, Schmaltz AA, Schmittenebecher P, Weiß M im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. Urban & Fischer Verlag München Jena (2005), pp. 29-41

Langer T, Dörr HG, Bielack S, Jürgens H, Göbel U, Willich N, Beck JD: Spätfolgen in der Nachsorge von krebskranken Kindern und Jugendlichen. *Der Onkologe* (2005) 11:1101-1109.

Marx M, Langer T, Beck JD, Dörr HG: Disorders of endocrine function after brain tumor therapy in childhood. *Strahlenther Onkol* (1999) 175:305-308.

Marx M, Beck JD, Müller HL, Kühl J, Langer T, Dörr HG: Endocrine late-effects of brain tumour therapy in childhood and adolescence: concept of a prospective endocrinological follow-up. *Klin Padiatr* (2000) 212:224-228.

Marx M, Langer T, Graf N, Hausdorf G, Stöhr W, Ludwig R, Beck JD: Multicentre analysis of anthracycline-induced cardiotoxicity in children following treatment according to the nephroblastoma studies SIOP no.9/GPOH and SIOP 93-01/GPOH. *Med Pediatr Oncol* (2002) 39:18-24.

Metzler M, Niemeyer C, Meerpohl J, Ludwig WD, Reinhardt D, Viehmann S, Borkhardt A, Stanulla M, Schrappe M, Creutzig U, Ritter J, Harbott J, Beck JD, Rascher W, Repp R, Langer T: Emergence of translocation t(9;11) positive leukemia during treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* (2004) 41:291-296.

Metzler M, Brehm U, Langer T, Viehmann S, Borkhardt A, Stanulla M, Schrappe M, Harbott J, Beck JD, Rascher W, Repp R: Asymmetric multiplex-polymerase chain reaction - a high throughput method for detection and sequencing genomic fusion sites in t(4;11). *Br J Haematol* (2004) 124:47-54.

Metzler M, Mann G, Monschein U, Lodzinski M, Gall C, Flohr T, Viehmann S, Langer T, Schrappe M, Gadner H, Haas OA, Panzer-Grumayer ER: Minimal residual disease analysis in children with t(12;21)-positive acute lymphoblastic leukemia: comparison of Ig/TCR rearrangements and the genomic fusion gene. *Haematologica* (2006) 91:683-686.

Paulides M, Kremers A, Stöhr W, Bielack S, Jürgens H, Treuner J, Beck JD, Langer T: Prospective longitudinal evaluation of doxorubicin-induced cardiomyopathy in sarcoma patients: A report of the Late Effects Surveillance System (LESS). *Pediatr Blood Cancer* (2006) 46:489-495.

Paulides M, Stöhr W, Bielack S, Jürgens H, Koscielniak E, Klingebiel T, Zimmermann R, Stachel D, Langer T, Beck JD: Prospective evaluation of hepatitis B, C and HIV infections as possible sequelae of antineoplastic treatment in paediatric sarcoma patients: A report from the Late Effects Surveillance System. *Oncol Rep* (2006) 15:687-91.

Rau T, Erney B, Göres R, Eschenhagen T, Beck JD, Langer T: Association of an ABCC2 polymorphism with increased methotrexate plasma concentrations in pediatric patients with ALL. *J Pharmacol Exp Ther* (2006) im Druck

Rohrer T, Marx M, Grabenbauer GG, Beck JD, Dörr HG:
Endokrinologische Spätschäden nach Bestrahlung zentraler oder infratentorieller Hirntumoren.
Monatschrift Kinderhkd (2001) 149 (Suppl.2): S 134.

Stöhr W, Langer T, Kremers A, Brecht I, Treuner J, Dinnesen A, Beck JD:
Hearing function in soft tissue sarcoma patients after treatment with carboplatin: A report from the Late Effects Surveillance System.
Oncol Rep (2004) 12:767-771.

Stöhr W, Langer T, Kremers A, Bielack S, Lamprecht-Dinnesen A, Frey E, Beck JD:
Cisplatin-induced ototoxicity in osteosarcoma patients: A report from the Late effects Surveillance System.
Cancer Invest (2005) 23:201-207

Stöhr W, Paulides M, Brecht I, Kremers A, Treuner J, Langer T, Beck JD:
Comparison of Epirubicin and Doxorubicin cardiotoxicity in children and adolescents treated within the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study (CWS).
J Cancer Res Clin Oncol (2006) 132:35-40

Stöhr W, Paulides M, Bielack S, Jürgens H, Treuner J, Rossi R, Langer T, Beck JD: Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: A report from the Late Effects Surveillance System.
Pediatr Blood Cancer (2006) [epub ahead of print]

Stöhr W, Paulides M, Bielack S, Treuner J, Rossi R, Langer T, Beck JD:
Nephrotoxicity of cisplatin and carboplatin in sarcoma patients: A report from the Late Effects Surveillance System.
Pediatr Blood Cancer (2007) 48:140-147.

Stöhr W, Patzer L, Paulides M, Kremers A, Beck JD, Langer T, Rossi R:
Growth impairment after ifosfamide-induced nephrotoxicity in children.
Pediatr Blood Cancer (2006) [epub ahead of print]

Überall MA, Hertzberg H, Meier W, Langer T, Beck JD, Wenzel D:
Visual-evoked potentials in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. The German Late Effects Working Group.
Neuropediatrics (1996) 27:194-196.

Überall MA, Haupt K, Hertzberg H, Langer T, Meier W, Huk WJ, Beck JD, Wenzel D:
Quantitative EEG in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia.
Pediatr Neurol (1996) 15: 293-298.

Überall MA, Skirl G, Strassburg HM, Wenzel D, Hertzberg H, Langer T, Meier W, Berger-Jones K, Huk WJ, Korinthenberg R, Beck JD:
Neurophysiological findings in long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia in childhood treated with the BFM protocol 81 SR-A/B.
Eur J Pediatr (1997) 156:727-733.

Überall MA, Wenzel D, Hertzberg H, Langer T, Meier W, Berger-Jones K, Huk WJ, Neuhäuser G, Lampert F, Beck JD, Korinthenberg R:
CNS late-effects after ALL therapy in childhood Part II: Conventional EEG recordings in asymptomatic long-term survivors of childhood ALL. An evaluation of the interferences between neurophysiology, neurology, psychology and CNS morphology.

Med Pediatr Oncol (1997) 29:121-131.

Winkler von Mohrensfels U, Ittner E, Beck JD, Langer T:
Behavior problems, emotional changes and physical complaints in children suffering
from acute lymphoblastic leukemia (ALL) – indications for a psycho-oncological
follow-up in pediatric oncology.
Prävention und Rehabilitation (2002) 14:129-137.

Studienkommission

Studienleiter der beteiligten GPOH-Therapieoptimierungsstudien

Ewing-Sarkom-Studien EICES-92/EURO-E.W.I.N.G.-99

H. Jürgens, Prof. Dr. med., Direktor der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde –Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Universität Münster

Osteosarkom-Studien COSS-96/EURAMOS-1

S. Bielack, Prof. Dr. med., Leiter der Fachabteilung Hämatologie/Onkologie des Olgahospitals – Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Stuttgart

Weichteilsarkom-Studien CWS-96/CWS-2002P

E. Koscielniak, Prof. Dr. med. & T. Klingebiel, Prof. Dr. med., Fachabteilung Hämatologie/Onkologie des Olgahospitals – Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Stuttgart

Wissenschaftler der Arbeitsgemeinschaft Spätfolgen der GPOH

Endokrines System:

H. G. Dörr, Prof. Dr. med., Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Universität Erlangen-Nürnberg

Gehör:

A. Lamprecht-Dinessen, Prof. Dr. med., Direktorin der Klinik und Poliklinik für Phoniatrie und Pädaudiologie, Universität Münster

Herz:

S. Bielack, PD Dr. med., Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde – Pädiatrische Hämatologie/ Onkologie, Universität Münster

H. Singer, Prof. Dr. med., Leiter der Abteilung Kinderkardiologie der Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Universität Erlangen-Nürnberg

Niere:

R. Rossi, Prof. Dr. med., Leiter der Abteilung für Kinderheilkunde und Jugendmedizin des Krankenhaus Neukölln, Berlin

Zweitmalignome

P. Kaatsch, Dr. rer. physiol., Leiter des Deutschen Kinderkrebsregisters am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universität Mainz

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie (APRO)

Ch. Rube, Prof. Dr. med., Leiter der Abteilung Strahlentherapie der Radiologischen Klinik, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar

N. Willich, Prof. Dr. med., Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie – Radioonkologie, Universität Münster

Epidemiologie / Biometrie

O. Gefeller, Prof. Dr. rer. nat., Direktor des Instituts für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universität Erlangen-Nürnberg