



*Deutsches
Kinderkrebsregister*

Therapiebedingte Risikofaktoren von Zweitmalignomen eine Fall-Kontroll-Studie des Deutschen Kinderkrebsregisters

Irene Reinisch, Claudia Spix, Peter Kaatsch, Maria Blettner

Förderung BMBF im Rahmen der Kompetenznetzförderung

**JOHANNES
GUTENBERG**
UNIVERSITÄT
MAINZ

IMBEI

*Institut für Medizinische
Biometrie, Epidemiologie
und Informatik*



1. Beschreibung der Registerkohorte
2. Definition Zweitmalignom
3. Beschreibung Fälle und Kontrollen der Studie
4. Art und Anzahl der häufigsten Zweitmalignome der Studie
5. Häufigkeit von Chemo- und Radiotherapie
6. Odds Ratio Chemotherapie und der einzelnen Substanzklassen
7. Odds Ratio Radiotherapie
8. Zusammenfassung



Erstmalignome

- Erstdiagnose im Alter unter 15 Jahre
- erkrankt nach dem 1.1.1980
- bei Diagnose Wohnort in Deutschland, seit 1991 auch neue Bundesländer
- Registrierung auf Basis der ICC3 – erweitert um:
 - Langerhans-Zell-Histiozytose LCH
 - Schwere Aplastische Anämie SAA

Zweitmalignome

- ohne Alterslimitierung
- keine Wohnortlimitierung



Mehrfachmalignome - WHO-Kriterien

- Mehrfachmalignome mit unterschiedlichen Histologien werden mehrfach gezählt
- Mehrfachmalignome werden registriert, ungeachtet ob sie zeitgleich (synchron) oder zeitlich nacheinander (metachron) diagnostiziert wurden



Validierung der Diagnose eines Zweitmalignoms
erfolgt durch die Studienleitungen der
Therapieoptimierungsstudien (TOS)



- GPOH
 - Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
- Die TOS regelt:
 - die Diagnostik (Referenzeinrichtungen je nach Malignom)
 - die Therapie
 - die Beurteilung der Therapieresponse
- Enge Kooperation zwischen den Studienzentrale einer TOS und dem DKKR
 - Studienteilnahme wird registriert



Es besteht ein höheres Risiko eines Zweitmalignoms bei

- Chemotherapie
 - Das Risiko besteht v.a. bei einer Therapie mit der Substanzklasse der Alkylantien
 - Das Risiko besteht v.a. bei einer Therapie mit der Substanzklasse der Epipodophyllotoxine
- Radiotherapie
 - Das Risiko ist erhöht, wenn Radiotherapie eingesetzt wird
 - Das Risiko ist abhängig von der applizierten Strahlendosis



Ein- und Ausschlusskriterien Fälle

- Erstmalignom entsprechend den Kriterien des Kinderkrebsregisters
 - Diagnosen einschl. SAA und LCH
 - ohne Retinoblastome
 - Zweitmalignome entsprechend den Registerkriterien
 - jedoch einschl. Retinoblastom
 - Zweitmalignomdiagnose vor dem 28.6.2002
 - Latenzzeit > 3 Monate
-

Registerkohorte Erstmalignome n = 31456

Zweitmalignome insgesamt n = 348

Einschluss in die Studie Fälle n = 328



Ein- und Ausschlusskriterien Kontrollen

-
- keine zweite maligne Erkrankung
 - Diagnose entsprechend den Kriterien des Kinderkrebsregisters
 - einschl. SAA und LCH
 - ohne Retinoblastome
 - Individualmatching 1:2
 - Matchkriterien:
Alter, Geschlecht, Erkrankungszeitraum (5-Jahres-Gruppen)
 - Überlebenszeit der Kontrolle entspricht mindestens der Latenzzeit des Zweittumors des zugehörigen Falls

n = 639 Kontrollen



- Chemotherapie
 - Primärtherapie bei Diagnose
 - Rezidivtherapie
 - Stammzell-/Knochenmarktransplantation

 - Radiotherapie
-

Fälle – kumulative Therapie vor Diagnose des Zweitmalignoms
Kontrollen – kumulative Therapie innerhalb der Beobachtungszeit



Zweitmalignome	n	%
Leukämien	119	36.3
ALL	23	7.0
AML/MDS	95	29.0
Lymphome	39	11.9
M. Hodgkin	12	3.7
NHL, incl. Burkitt-Lymphom	22	6.7
Solide Tumoren	167	50.9
ZNS-Tumoren	72	21.6
Knochentumoren	22	6.7
Weichteiltumoren	14	4.3
Epitheliale Tumoren	45	13.7
- Schilddrüsen-Ca.	17	5.2



Häufigkeit Chemo- und Radiotherapie

	Fälle		Kontrollen	
	n	%	n	%
keine CT/RT	16	4.9	61	9.5
nur RT	2	0.6	16	2.5
nur CT	75	22.9	232	36.3
CT/RT	235	71.6	330	51.6
	328		639	

CT=Chemotherapie

RT=Radiotherapie



(Fälle/Kontrollen)	OR	[95%CI]	
CT nein (18/77)	1.00		
CT ja (310/562)	2.54	[1.44 – 4.46]	univariat
CT ja (310/562)	1.75	[0.98 – 3.14]	adjustiert für RT ja/nein



OR Substanzklassen

Substanzklasse (Fälle/Kontrollen)	OR univariat	[95%CI]	OR adj. für CT/RT ja/nein	[95%CI]
Alkylantien (285/474)	2.58	[1.73-3.85]	1.96	[1.15-3.34]
Epipodophyllo- toxin (140/230)	1.37	[1.03-1.82]	0.95	[0.67-1.33]
Antibiotika- derivate (269/517)	1.08	[0.75-1.54]	0.68	[0.41-1.13]
Antimetaboliten (212/368)	1.36	[1.02-1.80]	1.05	[0.63-1.75]
Vincaalkaloide (283/506)	1.75	[1.19-2.57]	1.23	[0.71-2.13]
Platinderivate (69/80)	2.00	[1.38-2.90]	1.77	[1.07-2.94]
Corticosteroide (214/391)	1.20	[0.89-1.61]	0.87	[0.51-1.49]
Asparaginase (144/242)	1.30	[0.98-1.71]	1.11	[0.31-3.98]



Exposition Radiotherapie (RT)

	(Fälle/Kontr.)	OR univariat	[95%CI]	OR	[95%CI]
RT nein	(91/293)	1.00			
RT ja	(237/346)	2.44	[1.79 – 3.34]	2.05	[1.45-2.91]
0 - 21 Gy	(89/158)	1.98	[1.36 – 2.89]	1.60	[1.05-2.44]
22 - 39 Gy	(77/109)	2.53	[1.69 – 3.78]	2.37	[1.50-3.75]
40 - 55 Gy	(54/59)	3.25	[2.06 – 5.12]	2.79	[1.65-4.72]
> 55 Gy	(17/20)	2.93	[1.43 – 6.00]	2.06	[0.92-4.62]
		Trendtest p<0.0001		Trendtest p<0.0001	



Bezogen auf alle Malignome
besteht ein höheres Risiko eines Zweitmalignoms bei

- Chemotherapie
 - ✓ Das Risiko besteht v.a. bei einer Therapie mit der Substanzklasse der Alkylantien
 - ✗ Das Risiko besteht v.a. bei einer Therapie mit der Substanzklasse der Epipodophyllotoxine
- Radiotherapie
 - ✓ Das Risiko ist erhöht, wenn Radiotherapie eingesetzt wird
 - ✓ Das Risiko ist abhängig von der applizierten Strahlendosis



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit