

## **5. Ergebnisse**

### **5.1 Nachweis von Polymorphismen der DMS bei ALL im Kindesalter**

#### **5.1.1 Häufigkeit der einzelnen Polymorphismen**

##### **5.1.1.1 ALL-Rezidivpatienten**

Mit der konventionellen PCR und der LightCycler-Analyse wurden 287 Proben von ALL-Rezidivpatienten und 75 Proben von ALL-Erstdiagnosepatienten, also insgesamt 362 Proben von Kindern untersucht, die an einer ALL erkrankt waren. Als Kontrollgruppe dienten Proben von 79 nicht an ALL-erkrankten Personen. Die folgenden Tabellen zeigen die Häufigkeit der einzelnen Polymorphismen, gruppiert nach Erst- und Rezidivkrankung der ALL und untergliedert in ALL-Immunphänotypen.

Besonders auffallend ist die hohe Frequenz varianter Allele bei den Polymorphismen NQO1 609 und Cyp 2D6\*4. Wie in Tabelle 4 zu sehen, gilt dies in der Gruppe der Rezidivpatienten für alle Immunphänotypen gleichermaßen. Tabelle 5 zeigt, dass der Polymorphismus NQO1 609 durchschnittlich bei 34% der Rezidivpatienten und Cyp2D6\*4 bei 33% der Rezidivpatienten auftritt.

Eine weitere Häufung ist in der Gruppe der T-ALL-Patienten der Rezidivgruppe zu sehen: diese zeigen mit 19% eine höhere Frequenz des Cyp 3A4-Polymorphismus im Vergleich zu den anderen Immunphänotypen (Tab.4), betrachtet man die Gesamtheit aller Rezidivpatienten ist die Inzidenz des Polymorphismus Cyp 3A4 mit 8,3% im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht (Tab.5).

Tab.4: Verteilung der einzelnen Polymorphismen bei ALL-Rezidivkrankung.

Unterschiedliche Gesamtzahlen beruhen auf dem Nicht-Gelingen des Nachweises für einzelne DNA-Proben. Die Prozentzahlen errechnen sich als Anteil der Inzidenz bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Proben des entsprechenden Polymorphismus (BVZ = B-Vorläufer-Zell-ALL; wt= Wildtyp, ht= heterozygot mutiert, vt= homozygot mutiert/variant).

### ALL-Rezidivpatienten

BVZ	Polymorphismus				
	Cyp 3A4	NQO1 464	NQO1 609	Cyp 2D6*3	Cyp 2D6*4
1:wt	150	156	108	157	99
2:ht	10	12	<b>58 (35%)</b>	5	<b>54 (33%)</b>
3:vt	1	2	2	0	12
Summe	161	170	168	162	165

T-ALL	Cyp 3A4	NQO1 464	NQO1 609	Cyp 2D6*3	Cyp 2D6*4
1:wt	26	33	19	26	19
2:ht	<b>6 (19%)</b>	1	<b>14 (40%)</b>	3	<b>6 (21%)</b>
3:vt	0	0	2	0	4
Summe	32	34	35	29	29

Rest-ALL	Cyp 3A4	NQO1 464	NQO1 609	Cyp 2D6*3	Cyp 2D6*4
1:wt	34	35	25	34	20
2:ht	3	3	<b>10 (26%)</b>	4	<b>17 (44%)</b>
3:vt	0	0	3	0	2
Summe	37	38	38	38	39

<b>Gesamt</b>	<b>230</b>	<b>242</b>	<b>241</b>	<b>229</b>	<b>233</b>
---------------	------------	------------	------------	------------	------------

Tab.5: Gesamtheit aller ALL-Rezidivpatienten mit Häufigkeit der Polymorphismen (Prozent der Gesamtzahl untersuchter Proben je Merkmal; wt= Wildtyp, ht= heterozygot mutiert, vt= homozygot mutiert/variant)

Σ Rez.	Cyp 3A4	NQO1 464	NQO1 609	Cyp 2D6*3	Cyp 2D6*4
1:wt	210	224	152	217	138
2:ht	19 (8,3%)	16 (6,6%)	<b>82 (34,0%)</b>	12 (5,2%)	<b>77 (33,0%)</b>
3:vt	1 (0,4%)	2 (0,8%)	7 (2,9%)	0	18 (7,7%)
<b>Gesamt</b>	<b>230</b>	<b>242</b>	<b>241</b>	<b>229</b>	<b>233</b>

### 5.1.1.2 ALL-Ersterkrankungen

Auch in der Gruppe der Patienten mit ALL-Ersterkrankung zeigt sich die Häufung von NQO1 609 mit 43% und Cyp 2D64 mit 40% vor allem in der Gruppe der B-Vorläuferzell-ALL-Patienten (Tab.6), ist aber auch im Gesamtkollektiv zu finden (Tab.7). Hier hat der Polymorphismus NQO1 609 eine Inzidenz von 36,6%, der Polymorphismus Cyp 2D6\*4 eine Frequenz von 33,3%. Dieser Unterschied basiert vielleicht auf der deutlich kleineren Zahl untersuchter Ersterkrankter.

*Tab.6: Inzidenz der einzelnen Polymorphismen bei Patienten mit ALL-Ersterkrankung, aufgeteilt nach Immunphänotyp. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Häufigkeit der Polymorphismen im Verhältnis zur Gesamtzahl untersuchter Proben je Merkmal (BVZ = B-Vorläufer-Zell-ALL; wt= Wildtyp, ht= heterozygot mutiert, vt= homozygot mutiert/variant).*

#### Ersterkrankungen

<b>BVZ</b>	<b>Polymorphismen</b>				
	Cyp 3A4	NQO1 464	NQO1 609	Cyp 2D6*3	Cyp 2D6*4
1:wt	43	45	27	44	21
2:ht	3	2	<b>20 (43%)</b>	3	<b>18 (40%)</b>
3:vt	1	0	0	0	6
Summe	47	47	47	47	45

<b>T-ALL</b>	Cyp 3A4	NQO1 464	NQO1 609	Cyp 2D6*3	Cyp 2D6*4
1:wt	11	13	12	12	10
2:ht	1	1	2	1	3
3:vt	1	0	0	0	1
Summe	13	14	14	13	14

<b>Rest-ALL</b>	Cyp 3A4	NQO1 464	NQO1 609	Cyp 2D6*3	Cyp 2D6*4
1:wt	11	14	10	13	8
2:ht	2	0	2	1	3
3:vt	0	0	0	0	2
Summe	13	14	12	14	13

<b>Gesamt</b>	<b>73</b>	<b>72</b>	<b>73</b>	<b>74</b>	<b>72</b>
---------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

Tab.7: Gesamtheit aller Patienten mit ALL-Ersterkrankung mit Häufigkeit der Polymorphismen in Prozent der Gesamtzahl untersuchter Proben je Merkmal (wt= Wildtyp, ht= heterozygot mutiert, vt= homozygot mutiert/variant)

$\Sigma$ Ersterk.	Cyp 3A4	NQO1 464	NQO1 609	Cyp 2D6*3	Cyp 2D6*4
1:wt	67	67	47	69	39
2:ht	6 (8,2%)	5 (6,9%)	<b>26 (36,6%)</b>	5 (7,0%)	<b>24 (33,3%)</b>
3:vt	0	0	1 (1,4%)	0	9 (12,5%)
<b>Summe</b>	<b>73</b>	<b>72</b>	<b>71</b>	<b>71</b>	<b>72</b>

### 5.1.1.3 Kontrollpatienten

Auch die Kontrollgruppe gesunder Probanden zeigt eine hohe Frequenz mutierter Cyp 2D6\*4-Allele mit 31,5% und auch der NQO1 609-Allele mit 17,6%, wie in Tabelle 8 zu sehen. Eine Häufung von mutierten Cyp 3A4-Allelen lässt sich nicht feststellen. Die in der Kontrollgruppe detektierten Mutationsfrequenzen stimmen mit Angaben in der Literatur überein <sup>70, 82</sup>.

Tab.8: Verteilung der Polymorphismen bei den Proben der Kontrollgruppe (wt= Wildtyp, ht= heterozygot mutiert, vt= homozygot mutiert/variant).

### Kontrollen

	Polymorphismus				
	Cyp 3A4	NQO1 464	NQO1 609	Cyp 2D6*3	Cyp 2D6*4
1:wt	67	71	60	73	48
2:ht	2 (2,9%)	4 (5,3%)	<b>13 (17,6%)</b>	1 (1,4%)	<b>23 (31,5%)</b>
3:vt	1 (1,4 %)	0	1 (1,4%)	0	2 (2,7%)
<b>Summe</b>	<b>70</b>	<b>75</b>	<b>74</b>	<b>74</b>	<b>73</b>

Zusammenfassend ist somit insbesondere die Verteilung des Polymorphismus NQO1 609 auf die verschiedenen Patientengruppen gezielt zu betrachten. Es ergibt sich eine signifikant häufigere Inzidenz des mutierten Allels bei den Kindern mit Erstdiagnose einer ALL (36,6%) im Vergleich zu den Kontrollpatienten mit 17,6% (Ersterkrankungen/Kontrollen:  $p = 0,017$ ). Auch die Frequenz des Polymorphismus mit 34% bei Patienten mit einem ALL-Rezidiv ist signifikant erhöht im Vergleich zur Gruppe der Kontrollpatienten (Rezidive/Kontrollen:  $p = 0,004$ ). Zwischen den Patienten mit ALL-Rezidiv und -Ersterkrankungen lässt sich jedoch kein

signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Polymorphismus feststellen (Rezidive/Ersterkrankungen:  $p = 0,945$ ). Für den ebenfalls häufig vorliegenden Polymorphismus Cyp 2D6\*4 lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Erkrankungsstadien erkennen.

### **5.1.2 Kombination von Polymorphismen**

Während der Untersuchung zeigte sich, dass einige DNA-Proben mehrere Polymorphismen gleichzeitig aufwiesen. Wir erfassten deshalb auch die Zahl dieser Proben und stellten folgende Besonderheiten fest: besonders der Polymorphismus NQO1 609 erreicht zwar allein kaum Signifikanz, tritt aber häufiger in Kombination mit anderen Polymorphismen auf. Wird nun die Kombination aus zwei Polymorphismen mit klinischen Merkmalen in Beziehung gesetzt, ergeben sich z.T. signifikante Häufungen.

Dies gilt besonders für die Kombination aus NQO1 609 und Cyp 2D6\*4 in Zusammenhang mit der Anzahl der peripheren Blasten und Leukozyten in der Gruppe der T-ALL-Rezidivpatienten zum Zeitpunkt der Diagnose. Immerhin 30% der T-ALL-Patienten mit einer sehr hohen Blastenzahl ( $>1000/\mu\text{l}$ ) bei Rezidivdiagnosestellung tragen beide Polymorphismen sowie 25% der Patienten, die eine besonders hohe Leukozytenzahl ( $>10000/l$ ) zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose haben. Diese klinischen Parameter sind mit einer schlechten Prognose assoziiert, gleiches gilt auch für den Immunphänotyp der T-ALL.

Insgesamt und unabhängig von klinischen Parametern ist die Kombination aus Cyp 2D6\*4 und NQO1 609 bei allen untersuchten Patienten und auch den Kontrollpatienten die am häufigsten vertretene Kombination (Rezidive: 36 Patienten (15%), Ersterkrankungen: 12 Patienten (16%), Kontrollen: 5 Patienten (7%)). Dies entspricht der Tatsache, dass die beiden mutierten Polymorphismen auch einzeln die größte Frequenz erreichen.

Tab.9: Anzahl der in Kombination vorliegenden Polymorphismen bei Ersterkrankung, Rezidiv und Kontrollen.

<b>Polymorphismen</b>	<b>Rezidiv</b>	<b>Ersterkrankung</b>	<b>Kontrollen</b>
Cyp 3A4 + NQO1 609	8	3	0
Cyp 3A4 + Cyp 2D6*4	9	2	1
NQO1 609 + NQO1 464	2	1	0
NQO1 609 + Cyp 2D6*3	6	0	0
<b>NQO1 609 + Cyp 2D6*4</b>	<b>36</b>	<b>12</b>	<b>5</b>
NQO1 464 + Cyp 2D6*4	4	1	0
Cyp 2D6*4 + Cyp 2D6*3	6	3	0
Cyp 3A4 + NQO1 609 + Cyp 2D6*4	5	1	1
Cyp 3A4 + NQO1 609 + Cyp 2D6*3	2	0	0
NQO1 464 + NQO1 609 + Cyp 2D6*4	1	0	0
NQO1 609 + Cyp 2D6*3 + Cyp 2D6*4	3	0	0
Cyp 3A4+NQO1 609+Cyp 2D6*3+Cyp 2D6*4	2	0	0
<b>Summe</b>	<b>84</b>	<b>23</b>	<b>7</b>

### 5.1.3 Verteilung der Polymorphismen bei ALL-Rezidivpatienten

Die Behandlung der Kinder mit ALL- Rezidiv wird nach den Protokollen der ALL-REZ-BFM durchgeführt. Hierzu werden die Kinder, wie in Abschnitt 1.1.2 beschrieben, vor Beginn einer Therapie nach biologischen und molekularen Merkmalen stratifiziert und dann risikoadaptiert behandelt. Zu diesen Risikoparametern zählen biologische Faktoren wie Ort und Zeitpunkt des Rezidivs, Geschlecht und Alter sowie molekulare Marker wie Translokationen und Immunphänotyp der ALL. Um die Ergebnisse hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz genauer zu beurteilen, wurden die Polymorphismen mit diesen prädiktiven Faktoren des ALL-Rezidivs korreliert und aufgetrennt in T-ALL und non-T-ALL untersucht.

### 5.1.3.1 Nicht-chromosomale Parameter

Zu den nicht-chromosomalen Parametern für die Risikoabschätzung und Stratifizierung der Patienten mit ALL-Rezidiv zählen Zeitpunkt und Ort des Rezidivs, Immunphänotyp, Geschlecht und Leukozytenzahl bei Diagnosestellung. In Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Polymorphismen mit Geschlecht, Ort des Rezidivs, Leukozytenzahl bei Diagnose und Strategiegruppe ließen sich weder bei der non-T-ALL, noch bei der T-ALL signifikante Ergebnisse zeigen.

Signifikante Assoziationen wurden für den Polymorphismus Cyp 3A4, den Zeitpunkt des Rezidivs und den Bezug des Rezidivs zur Vortherapie erreicht. In der Gruppe der non-T-ALL erleiden Patienten mit Cyp 3A4-v signifikant häufiger ein sehr frühes Rezidiv ( $p = 0,014$ ), bzw. ein Rezidiv während der Intensiv- oder Erhaltungstherapie ( $p = 0,011$ ).

*Tab. 10: Charakteristika der untersuchten Kinder mit ALL-Rezidiv in Abhängigkeit vom Polymorphismus für non-T-ALL-Patienten (für die Merkmale Geschlecht, Zeitpunkt und Ort des Rezidivs, Immunologie, Strategiegruppe, Leukozyten und Bezugspunkt des Rezidivs bzgl. der Vortherapie; Abkürzungen: wt= Homozygotie für Wildtyp-Allel, wt/vt= Heterozygotie Wildtyp-/variantes Allel).*

#### non-T-ALL

Parameter	Patienten	Patientenzahl (%)		p
		wt	wt/vt	
<b>Geschlecht</b>				
<b>Cyp 3A4</b>	194	180	14	
männlich	140	129 (92,1%)	11 (7,9%)	
weiblich	54	51 (94,4%)	3 (5,6%)	n.s.
<b>NQO 464</b>	204	187	17	
männlich	149	138 (92,6%)	11 (7,4%)	
weiblich	55	49 (89,1%)	6 (10,9%)	n.s.
<b>NQO 609</b>	201	130	71	
männlich	145	90 (62,1%)	55 (37,9%)	
weiblich	56	40 (71,4%)	16 (28,6%)	n.s.
<b>Cyp 2D6*3</b>	194	185	9	
männlich	145	139 (95,9%)	6 (4,1%)	
weiblich	49	46 (93,9%)	3 (6,1%)	n.s.
<b>Cyp 2D6*4</b>	199	117	82	
männlich	146	85 (58,2%)	61 (41,8%)	
weiblich	53	32 (60,4%)	21 (39,6%)	n.s.

**Rezidivzeitpunkt**

<b>Cyp 3A4</b>	194	180	14	
sehr früh	44 (22,7%)	38 (21,1%)	6 (42,9%)	
früh	49 (25,3%)	44 (24,4%)	5 (35,7%)	
spät	98 (54,4%)	101 (52,1%)	3 (21,4%)	.014
<b>NQO 464</b>	204	187	17	
sehr früh	48 (23,5%)	43 (23,0%)	5 (29,4%)	
früh	48 (23,5%)	47 (25,1%)	1 (5,9%)	
spät	108 (52,9%)	97 (51,9%)	11 (64,7%)	n.s.
<b>NQO 609</b>	201	130	71	
sehr früh	46 (22,9%)	32 (24,6%)	14 (19,7%)	
früh	49 (24,4%)	31 (23,8%)	18 (25,4%)	
spät	106 (52,7%)	67 (51,5%)	39 (54,9%)	n.s.
<b>Cyp 2D6*3</b>	194	185	9	
sehr früh	41 (21,1%)	38 (20,5%)	3 (33,3%)	
früh	50 (25,8%)	50 (27,0%)	0 (0%)	
spät	103 (53,1%)	97 (52,4%)	6 (66,7%)	n.s.
<b>Cyp 2D6*4</b>	199	117	82	
sehr früh	42 (21,1%)	22 (18,8%)	20 (24,4%)	
früh	49 (24,6%)	29 (24,8%)	20 (24,4%)	
spät	108 (54,3%)	66 (56,4%)	42 (51,1%)	n.s.

**Rezidivort**

<b>Cyp 3A4</b>	194	180	14	
KM isoliert	133 (68,6%)	126 (70,0%)	7 (50,0%)	
KM kombiniert	45 (23,2%)	39 (21,7%)	6 (42,9%)	
extramedullär ohne KM-Befall	16 (8,2%)	15 (8,3%)	1 (7,1%)	n.s.
<b>NQO 464</b>	204	187	17	
KM isoliert	143 (70,1%)	132 (70,6%)	11 (64,7%)	
KM kombiniert	46 (22,5%)	42 (22,5%)	4 (23,5%)	
extramedullär ohne KM-Befall	15 (7,4%)	13 (7,0%)	2 (11,8%)	n.s.
<b>NQO 609</b>	201	130	71	
KM isoliert	139 (69,2%)	91 (70,0%)	48 (67,6%)	
KM kombiniert	47 (23,4%)	29 (22,3%)	18 (25,4%)	
extramedullär ohne KM-Befall	15 (7,5%)	10 (7,7%)	5 (7,0%)	n.s.
<b>Cyp 2D6*3</b>	194	185	9	
KM isoliert	130 (67,0%)	123 (66,5%)	7 (77,8%)	
KM kombiniert	49 (25,3%)	47 (25,4%)	2 (22,0%)	
extramedullär ohne KM-Befall	15 (7,7%)	15 (8,1%)	0 (0%)	n.s.
<b>Cyp 2D6*4</b>	199	117	82	
KM isoliert	139 (69,8%)	80 (68,4%)	59 (72,0%)	
KM kombiniert	45 (22,6%)	30 (25,6%)	15 (18,3%)	
extramedullär ohne KM-Befall	15 (7,5%)	7 (6,0%)	8 (9,8%)	n.s.

**Immunphänotyp**

<b>Cyp 3A4</b>				
non-T-ALL	195 (86,7%)	181 (87,9%)	14 (73,7%)	
T-ALL	30 (13,3%)	25 (12,1%)	5 (26,3%)	n.s.
<b>NQO 464</b>				
non-T-ALL	205 (86,1%)	188 (85,5%)	17 (94,4%)	

T-ALL	33 (13,9%)	32 (14,5%)	1 (5,6%)	n.s.
<b>NQO 609</b>				
non-T-ALL	202 (86,0%)	131 (87,9%)	71 (82,6%)	
T-ALL	33 (14,0%)	18 (12,1%)	15 (17,4%)	n.s.
<b>Cyp 2D6*3</b>				
non-T-ALL	195 (87,4%)	186 (88,2%)	9 (75,0%)	
T-ALL	28 (12,6%)	25 (11,8%)	3 (25,0%)	n.s.
<b>Cyp 2D6*4</b>				
non-T-ALL	200 (87,7%)	117 (86,7%)	83 (89,2%)	
T-ALL	28 (12,3%)	18 (13,3%)	10 (10,8%)	n.s.
<b>Strategiegruppen</b>				
<b>Cyp 3A4</b>	194	180	14	
S1	10 (5,2%)	9 (5,0%)	1 (7,1%)	
S2	116 (59,8%)	110 (61,1%)	6 (42,9%)	
S3	26 (13,4%)	25 (13,9%)	1 (7,1%)	
S4	42 (21,6%)	36 (20,0%)	6 (42,9%)	n.s.
<b>NQO 464</b>	204	187	17	
S1	9 (4,4%)	7 (3,7%)	2 (11,8%)	
S2	124 (60,8%)	115 (61,5%)	9 (52,9%)	
S3	25 (12,3%)	24 (12,8%)	1 (5,9%)	
S4	46 (22,25%)	41 (21,9%)	5 (29,4%)	n.s.
<b>NQO 609</b>	201	130	71	
S1	9 (4,5%)	6 (4,6%)	3 (4,2%)	
S2	123 (61,2%)	76 (58,5%)	47 (66,2%)	
S3	25 (12,4%)	18 (13,8%)	7 (9,9%)	
S4	44 (21,9%)	30 (21,1%)	14 (19,7%)	n.s.
<b>Cyp 2D6*3</b>	194	185	9	
S1	9 (4,6%)	9 (4,9%)	0 (0,0%)	
S2	121 (62,4%)	115 (62,2%)	6 (66,7%)	
S3	25 (12,9%)	25 (13,5%)	0 (0,0%)	
S4	39 (20,1%)	36 (19,5%)	3 (33,3%)	n.s.
<b>Cyp 2D6*4</b>	199	117	82	
S1	9 (4,5%)	5 (6,1%)	4 (3,4%)	
S2	125 (62,8%)	77 (61,6%)	48 (58,5%)	
S3	25 (12,6%)	14 (12,0%)	11 (13,4%)	
S4	40 (20,1%)	22 (18,8%)	18 (22,0%)	n.s.
<b>Bezugspunkt des Rezidivs bzgl. der Vortherapie</b>				
<b>Cyp 3A4</b>	194	180	14	
während der Intensivtherapie	5 (2,6%)	3 (1,7%)	2 (14,3%)	
während der Erhaltungstherapie	53 (27,3%)	47 (26,1%)	6 (42,9%)	
nach Ende, Abbruch d. Vortherapie	135 (69,6%)	129 (71,7%)	6 (42,9%)	.011
<b>NQO 464</b>	204	187	17	
während der Intensivtherapie	6 (2,9%)	6 (3,2%)	0 (0,0%)	
während der Erhaltungstherapie	55 (27,0%)	50 (26,7%)	5 (29,4%)	
nach Ende, Abbruch d. Vortherapie	142 (69,6%)	130 (69,5%)	12 (70,6%)	n.s.
<b>NQO 609</b>	201	130	71	
während der Intensivtherapie	5 (2,5%)	2 (1,5%)	3 (4,2%)	

während der Erhaltungstherapie	54 (26,9%)	39 (30,0%)	15 (21,1%)	
nach Ende, Abbruch d. Vortherapie	141 (70,1%)	89 (68,5%)	52 (73,2%)	n.s.
<b>Cyp 2D6*3</b>	194	185	9	
während der Intensivtherapie	5 (2,6%)	5 (2,7%)	0 (0,0%)	
während der Erhaltungstherapie	51 (26,3%)	48 (25,9%)	3 (33,3%)	
nach Ende, Abbruch d. Vortherapie	138 (71,1%)	132 (71,4%)	6 (66,7%)	n.s.
<b>Cyp 2D6*4</b>	199	117	82	
während der Intensivtherapie	5 (2,5%)	3 (2,6%)	2 (2,4%)	
während der Erhaltungstherapie	51 (25,6%)	26 (22,2%)	25 (30,5%)	
nach Ende, Abbruch d. Vortherapie	143 (71,9%)	88 (75,2%)	55 (67,1%)	n.s.

*Die angegebenen p-Werte beziehen sich auf die unterschiedliche Verteilung der Polymorphismen innerhalb der einzelnen Merkmale.*

Für die wesentlich kleinere Gruppe der T-ALL-Rezidivpatienten (32 Patienten) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Eine aussagekräftige Statistik ist aufgrund der geringen Gruppengröße nicht zu berechnen.

Patienten mit den Polymorphismen für Cyp 3A4 (5 Pat.), NQO1 464 (1 Pat.), Cyp 2D6\*3 (3 Pat.), 2D6\*4 (10 Pat.) sind ausschließlich in der Strategiegruppe 4 vertreten, während der Polymorphismus für NQO1 609 zwar bei 13 Patienten in der Strategiegruppe 4, aber auch 2 Patienten in der Strategiegruppe 1 festgestellt wurde.

Auch die Polymorphismen Cyp 3A4 (4 Pat. ), NQO1 609 (8 Pat.), Cyp 2D6\*3 (3 Pat.) und Cyp 2D6\*4 (6 Pat.) sind vor allem in der Patientengruppe mit sehr frühem Rezidivzeitpunkt vertreten. Der Polymorphismus NQO1 464 ist hier mit nur einem Merkmalsträger nicht zu beurteilen. Korrespondierend rezidivieren die meisten Polymorphismusträger mit mutierten Allelen für Cyp 3 A4, NQO1 609, Cyp 2D6\*3 und Cyp 2D6\*4 während der Intensiv- oder Erhaltungstherapie. Zusammenfassend spiegeln sich auch in der Gruppe der T-ALL-Patienten die Ergebnisse der non-T-ALL-Patienten wider (siehe Tab.12).

Tab.11: Charakteristika der untersuchten Kinder mit ALL-Rezidiv in Abhängigkeit vom Polymorphismus für T-ALL-Patienten (für die Merkmale Geschlecht, Zeitpunkt und Ort des Rezidivs, Immunologie, Strategieguppe, Leukozyten und Bezugspunkt des Rezidivs bzgl. der Vortherapie).

## T-ALL

Parameter	Patienten	Patientenzahl (%)	
		wt	wt/vt
<b>Geschlecht</b>			
<b>Cyp 3A4</b>	29	24	5
männlich	22 (75,9%)	19 (79,2%)	3 (60,0%)
weiblich	7 (24,1%)	5 (20,8%)	2 (40,0%)
<b>NQO 464</b>	32	31	1
männlich	24 (75,0%)	24 (77,4%)	0 (0,0%)
weiblich	8 (25,0%)	7 (22,6%)	1 (100,0%)
<b>NQO 609</b>	32	17	15
männlich	25 (78,1%)	12 (70,6%)	13 (86,7%)
weiblich	7 (21,9%)	5 (29,4%)	2 (13,3%)
<b>Cyp 2D6*3</b>	27	24	3
männlich	22 (81,5%)	21 (87,5%)	1 (33,3%)
weiblich	5 (18,5%)	3 (22,5%)	2 (66,7%)
<b>Cyp 2D6*4</b>	27	17	10
männlich	24 (88,9%)	16 (94,1%)	8 (80,0%)
weiblich	3 (11,1%)	1 (5,9%)	2 (20,0%)
<b>Rezidivzeitpunkt</b>			
<b>Cyp 3A4</b>	29	24	5
sehr früh	15 (51,7%)	11 (45,8%)	4 (80,0%)
früh	8 (27,6%)	8 (33,3%)	0 (0,0%)
spät	6 (20,7%)	5 (20,8%)	1 (20,0%)
<b>NQO 464</b>	32	31	1
sehr früh	17 (53,1%)	17 (54,8%)	0 (0,0%)
früh	8 (25,0%)	7 (22,6%)	1 (100,0%)
spät	7 (21,9%)	7 (22,6%)	0 (0,0%)
<b>NQO 609</b>	32	17	15
sehr früh	17 (53,1%)	9 (52,9%)	8 (53,3%)
früh	8 (25,0%)	5 (29,4%)	3 (20,0%)
spät	7 (21,9%)	3 (17,6%)	4 (26,7%)
<b>Cyp 2D6*3</b>	27	24	3
sehr früh	15 (55,6%)	12 (50,0%)	3 (100,0%)
früh	7 (25,9%)	7 (29,2%)	0 (0,0%)
spät	5 (18,5%)	5 (20,8%)	0 (0,0%)
<b>Cyp 2D6*4</b>	27	17	10
sehr früh	14 (51,9%)	8 (47,1%)	6 (60,0%)
früh	7 (25,9%)	5 (29,4%)	2 (20,0%)
spät	6 (22,2%)	4 (23,5%)	2 (20,0%)

**Rezidivort**

<b>Cyp 3A4</b>	29	24	5
KM isoliert	17 (58,6%)	14 (58,3%)	3 (60,0%)
KM kombiniert	10 (34,5%)	8 (33,3%)	2 (40,0%)
extramedullär ohne KM-Befall	2 (6,9%)	2 (8,3%)	0 (0,0%)
<b>NQO 464</b>	32	31	1
KM isoliert	19 (59,4%)	19 (61,3%)	0 (0,0%)
KM kombiniert	10 (31,3%)	9 (29,0%)	1 (100,0%)
extramedullär ohne KM-Befall	3 (9,4%)	3 (9,7%)	0 (0,0%)
<b>NQO 609</b>	32	17	15
KM isoliert	19 (59,4%)	12 (70,6%)	7 (46,7%)
KM kombiniert	10 (31,3%)	4 (23,5%)	6 (40,0%)
extramedullär ohne KM-Befall	3 (9,4%)	1 (5,9%)	2 (13,3%)
<b>Cyp 2D6*3</b>	27	24	3
KM isoliert	16 (59,3%)	15 (62,5%)	1 (33,3%)
KM kombiniert	10 (37,0%)	8 (33,3%)	2 (66,7%)
extramedullär ohne KM-Befall	1 (3,7%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)
<b>Cyp 2D6*4</b>	27	17	10
KM isoliert	14 (51,9%)	8 (47,1%)	6 (60,0%)
KM kombiniert	10 (37,0%)	6 (35,3%)	4 (40,0%)
extramedullär ohne KM-Befall	3 (11,1%)	3 (17,6%)	0 (0,0%)

**Strategiegruppen**

<b>Cyp 3A4</b>	29	24	5
S1	2 (6,9%)	2 (8,3%)	0 (0,0%)
S4	27 (93,1%)	22 (81,5%)	5 (100,0%)
<b>NQO 464</b>	32	31	1
S1	3 (9,4%)	3 (9,7%)	0 (0,0%)
S4	29 (90,6%)	28 (90,3%)	1 (100,0%)
<b>NQO 609</b>	32	17	15
S1	3 (9,4%)	1 (5,9%)	2 (13,3%)
S4	29 (90,6%)	16 (94,1%)	13 (86,7%)
<b>Cyp 2D6*3</b>	27	24	3
S1	1 (3,7%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)
S4	26 (96,3%)	23 (95,8%)	3 (100,0%)
<b>Cyp 2D6*4</b>	27	17	10
S1	2 (7,4%)	2 (11,8%)	0 (0,0%)
S2	1 (3,7%)	1 (5,9%)	0 (0,0%)
S4	24 (88,9%)	14 (82,4%)	10 (100,0%)

**Bezugspunkt des Rezidivs bzgl. der Vortherapie**

<b>Cyp 3A4</b>	29	24	5
während der Intensivtherapie	5 (17,2%)	3 (12,5%)	2 (40,0%)
während der Erhaltungstherapie	14 (48,3%)	12 (50,0%)	2 (40,0%)
nach Ende, Abbruch d. Vortherapie	9 (31,0%)	8 (33,3%)	1 (20,0%)
<b>NQO 464</b>	32	31	1
während der Intensivtherapie	6 (18,8%)	6 (19,4%)	0 (0,0%)
während der Erhaltungstherapie	15 (46,9%)	15 (48,4%)	0 (0,0%)
nach Ende, Abbruch d. Vortherapie	10 (31,3%)	9 (29,0%)	1 (100,0%)

<b>NQO 609</b>	32	17	15
während der Intensivtherapie	6 (18,8%)	4 (23,5%)	2 (13,3%)
während der Erhaltungstherapie	5 (46,9%)	6 (35,3%)	9 (60,0%)
nach Ende, Abbruch d. Vortherapie	10 (31,3%)	7 (41,2%)	3 (20,0%)
<b>Cyp 2D6*3</b>	27	24	3
während der Intensivtherapie	6 (22,2%)	6 (25,0%)	0 (0,0%)
während der Erhaltungstherapie	13 (48,1%)	10 (41,7%)	3 (100,0%)
nach Ende, Abbruch d. Vortherapie	8 (29,6%)	8 (33,3%)	0 (0,0%)
<b>Cyp 2D6*4</b>	27	17	10
während der Intensivtherapie	5 (18,5%)	3 (17,6%)	2 (20,0%)
während der Erhaltungstherapie	13 (48,1%)	7 (41,2%)	6 (60,0%)
nach Ende, Abbruch d. Vortherapie	8 (29,6%)	6 (35,3%)	2 (20,0%)

---

### 5.1.3.2 Genetische Parameter

Auch hinsichtlich der genetischen Parameter, den Fusionsgenen TEL-AML1, BCR-ABL und MLL-AF4, wurden die Rezidivpatienten aufgetrennt in non-T-ALL und T-ALL analysiert. Diese Analyse hat nur beschreibenden Charakter, da beim Großteil der Patienten die genetischen Parameter zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht überprüft waren. Weder die als prognostisch günstig zu bewertende Translokation TEL-AML1, noch BCR-ABL sind mit den untersuchten Polymorphismen häufig in Übereinstimmung. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten des MLL/AF4-Fusionsgens in der Gruppe der non-T-ALL, wie im Anhang in Tafel 2, Tabelle1 nachzulesen. So sind Cyp 3A4 und Cyp 2D6\*3 signifikant häufiger positiv für MLL/AF4 beim aktuellen Rezidiv (Cyp 3A4:  $p = 0,047$ , Cyp 2D6\*3:  $p = 0,001$ ), während dies für die anderen Polymorphismen nicht nachzuweisen ist. Die angegebenen p-Werte haben aufgrund der geringen Gruppenstärke kein Gewicht und lediglich beschreibenden Charakter. Die genauen Zahlen sind als Tabelle im Anhang ersichtlich.

### 5.1.3.3 Periphere Blasten- und Leukozytenzahl und Dauer der Erstremission

Sowohl die Anzahl der Blasten und Leukozyten im peripheren Blut, wie auch die Dauer der Erstremission sind als Prognosefaktoren der ALL bekannt. In der Gruppe der non-T-ALL ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Polymorphismus und der Zahl peripherer Blasten oder Leukozyten bei Diagnose herstellen. Für die Patienten mit T-ALL zeigte sich eine Häufung von Cyp 3A4 bei Patienten mit hoher Leukozytenzahl bei Diagnose und korrespondierend auch mit einer hohen Zahl peripherer Blasten bei Diagnosestellung. Es sei nochmals auf die Häufung der Polymorphismen Cyp 2D6\*4 in Kombination mit NQO1 609 bei T-ALL-Patienten hingewiesen, die bei Diagnosestellung des Rezidivs eine hohe periphere Blasten- und Leukozytenzahl haben (siehe Abschnitt 5.1.2).

Tab.12: Assoziation peripherer Blasten- und Leukozytenzahl zu einzelnen Polymorphismen für non-T- und T-ALL.

#### non-T-ALL

Parameter	Patienten	Patientenzahl (%)		
		wt	wt/vt	
<b>Leukozyten, gruppiert (<math>\mu</math>l)</b>				
<b>CYP 3A4</b>	194	180	14	
<1	3 (1,5%)	3 (1,7%)	0 (0,0%)	
1 bis < 10000	121 (62,4%)	114 (63,3%)	7 (50,0%)	
=> 10000	70 (36,1%)	63 (35,0%)	7 (50,0%)	n.s.
<b>NQO 464</b>	204	187	17	
<1	2 (1,0%)	2 (1,1%)	0 (0,0%)	
1 bis < 10000	130 (63,7%)	117 (62,6%)	13 (76,5%)	
=> 10000	72 (35,3%)	68 (36,4%)	4 (23,5%)	n.s.
<b>NQO 609</b>	201	130	71	
<1	2 (1,0%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)	
1 bis < 10000	129 (64,2%)	87 (66,9%)	42 (59,2%)	
=> 10000	70 (34,8%)	41 (31,5%)	29 (40,8%)	n.s.
<b>Cyp 2D6*3</b>	194	185	9	
<1	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	
1 bis < 10000	124 (63,9%)	119 (64,3%)	5 (55,6%)	
=> 10000	69 (35,6%)	65 (35,1%)	4 (44,4%)	n.s.
<b>Cyp 2D6*4</b>	199	117	82	
<1	2 (1,0%)	2 (1,7%)	0 (0,0%)	
1 bis < 10000	126 (63,3%)	72 (61,5%)	54 (65,9%)	
=> 10000	71 (35,7%)	43 (36,8%)	28 (34,1%)	n.s.

periphere Blasten (/μl)

<b>CYP 3A4</b>	194	180	14	
<1/μl	40(20,6%)	37 (20,6%)	3 (7,5%)	
1 bis < 10000 μl	114 (58,8%)	108 (60,0%)	6 (42,9%)	
=> 10000 μl	40 (20,6%)	35 (19,4%)	5 (35,7%)	n.s.
<b>NQO 464</b>	204	187	17	
<1/μl	41 (20,1%)	36 (19,3%)	5 (29,4%)	
1 bis < 10000 μl	121 (59,3%)	112 (59,9%)	9 (52,9%)	
=> 10000 μl	42 (20,6%)	39 (20,9%)	3 (17,6%)	n.s.
<b>NQO 609</b>	201	130	71	
<1/μl	41 (20,4%)	25 (19,2%)	16 (22,5%)	
1 bis < 10000 μl	120 (59,7%)	79 (60,8%)	41 (57,7%)	
=> 10000 μl	40 (19,9%)	26 (20,0%)	14 (19,7%)	n.s.
<b>Cyp 2D6*3</b>	194	185	9	
<1/μl	40 (20,6%)	39 (21,1%)	1 (11,1%)	
1 bis < 10000 μl	115 (59,3%)	109 (58,9%)	6 (66,7%)	
=> 10000 μl	39 (20,1%)	37 (20,0%)	2 (22,2%)	n.s.
<b>Cyp 2D6*4</b>	199	117	82	
<1/μl	39 (19,6%)	22 (18,8%)	17 (20,7%)	
1 bis < 10000 μl	119 (59,8%)	67 (57,3%)	52 (63,4%)	
=> 10000 μl	41 (20,67%)	28 (23,9%)	13 (15,9%)	n.s.

**T-ALL**Leukozyte, gruppiert (/μl)

<b>CYP 3A4</b>	29	24	5	
1 bis < 10000	11 (37,9%)	10 (41,7%)	1 (20,0%)	
=> 10000	18 (62,1%)	14 (58,3%)	4 (80,0%)	
<b>NQO 464</b>	32	31	1	
1 bis < 10000	13 (40,6%)	12 (38,7%)	1 (100,0%)	
=> 10000	19 (59,4%)	19 (61,3%)	0 (0,0%)	
<b>NQO 609</b>	32	17	15	
1 bis < 10000	13 (40,6%)	6 (35,3%)	7 (46,7%)	
=> 10000	19 (59,4%)	11 (64,7%)	8 (53,3%)	
<b>Cyp 2D6*3</b>	27	24	3	
1 bis < 10000	10 (37,0%)	8 (33,3%)	2 (66,7%)	
=> 10000	17 (63,0%)	16 (66,7%)	1 (33,3%)	
<b>Cyp 2D6*4</b>	27	17	10	
1 bis < 10000	10 (37,0%)	7 (41,2%)	3 (30,0%)	
=> 10000	17 (63,0%)	10 (58,8%)	7 (70,0%)	

<u>periphere Blasten (<math>\mu\text{l}</math>)</u>			
<b>CYP 3A4</b>	29	24	5
<1/ $\mu\text{l}$	7 (24,1%)	6 (25,0%)	1 (20,0%)
1 bis < 10000 $\mu\text{l}$	11 (37,9%)	10 (41,7%)	1 (20,0%)
=> 10000 $\mu\text{l}$	11 (37,9%)	8 (33,3%)	3 (60,0%)
<b>NQO 464</b>	32	31	1
<1/ $\mu\text{l}$	8 (25,0%)	8 (25,8%)	0 (0,0%)
1 bis < 10000 $\mu\text{l}$	13 (40,6%)	12 (38,7%)	1 (100,0%)
=> 10000 $\mu\text{l}$	11 (34,4%)	11 (35,5%)	0 (0,0%)
<b>NQO 609</b>	32	17	15
<1/ $\mu\text{l}$	8 (25,0%)	2 (11,8%)	6 (40,0%)
1 bis < 10000 $\mu\text{l}$	13 (40,6%)	9 (52,9%)	4 (26,7%)
=> 10000 $\mu\text{l}$	11 (34,4%)	6 (35,3%)	5 (33,3%)
<b>Cyp 2D6*3</b>	27	124	3
<1/ $\mu\text{l}$	6 (22,0%)	4 (16,7%)	2 (66,7%)
1 bis < 10000 $\mu\text{l}$	10 (37,0%)	10 (41,7%)	0 (0,0%)
=> 10000 $\mu\text{l}$	11 (40,7%)	10 (41,7%)	1 (33,3%)
<b>Cyp 2D6*4</b>	27	17	10
<1/ $\mu\text{l}$	7 (25,9%)	6 (35,3%)	1 (10,0%)
1 bis < 10000 $\mu\text{l}$	10 (37,0%)	6 (35,3%)	4 (40,0%)
=> 10000 $\mu\text{l}$	10 (37,0%)	5 (29,4%)	5 (50,0%)

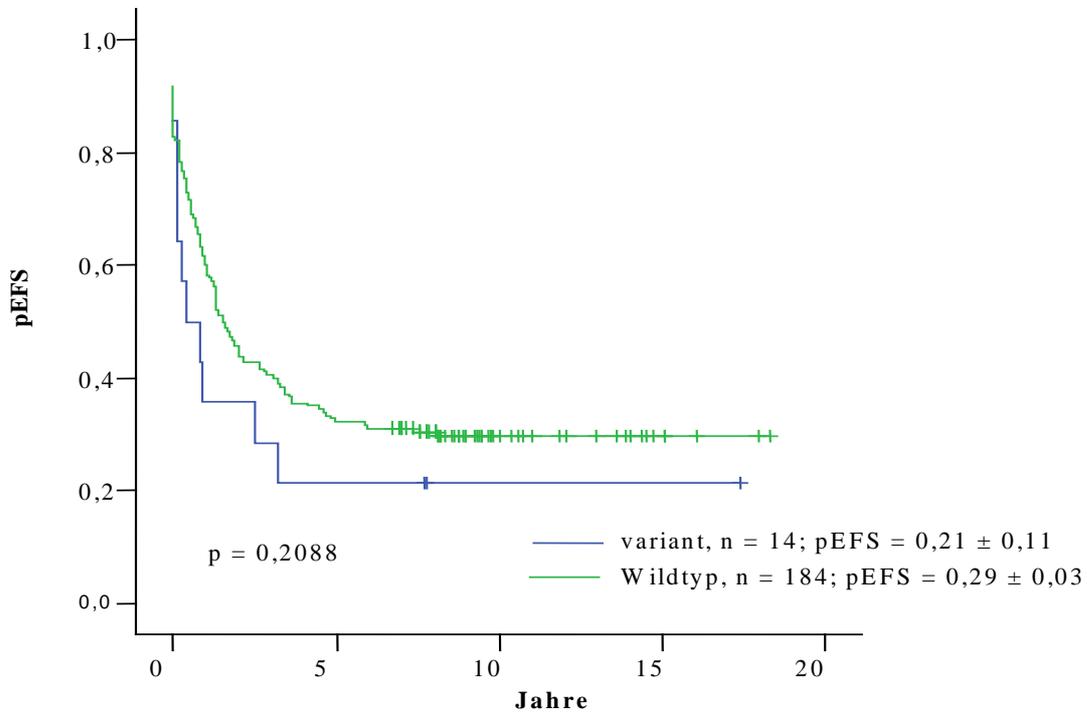
Für die T-ALL sind keine p-Werte berechnet.

### 5.1.3.4 Ereignisfreies Überleben

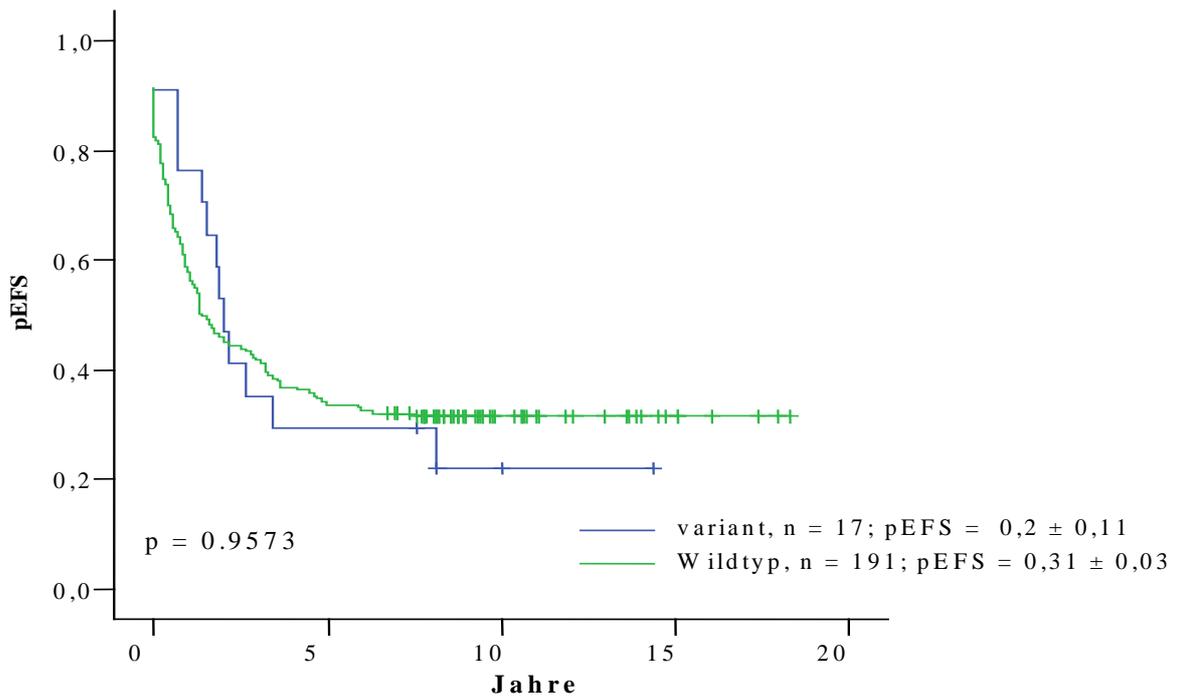
In Abbildung 9 ist das *event-free-survival* (ereignisfreies Überleben, EFS) für Patienten mit non-T-ALL bezogen auf die untersuchten Polymorphismen wiedergegeben.

Keiner der Polymorphismen ist signifikant mit dem klinischen *outcome*, also dem ereignisfreien Überleben, assoziiert. So ist beispielsweise das pEFS von Patienten mit variantem Allel für Cyp 3A4 mit  $0,21 \pm 0,11$  etwas geringer als für Patienten mit Wildtyp-Allel ( $0,29 \pm 0,03$ ), allerdings erreicht das Ergebnis aufgrund der kleinen Anzahl von Patienten mit varianten Allelen keine statistische Signifikanz ( $p = 0,2088$ ). Gleiches gilt für die anderen Polymorphismen. Bemerkenswert ist auch die bessere pEFS für Träger des varianten Allels beim Polymorphismus NQO1 609 ( $0,35 \pm 0,06$ ) im Vergleich zu den Patienten mit Wildtyp-Allelen ( $0,28 \pm 0,04$ ;  $p = 0,2914$ ).

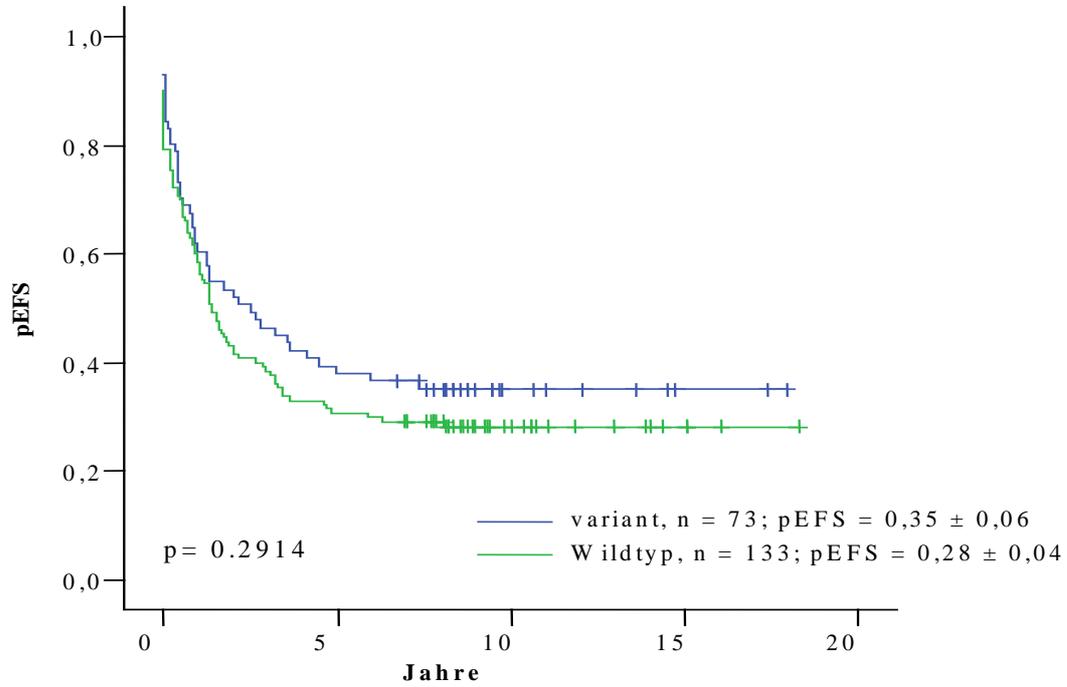
**ALL-REZ BFM**  
**EFS nach CYP 3A4 -Status**



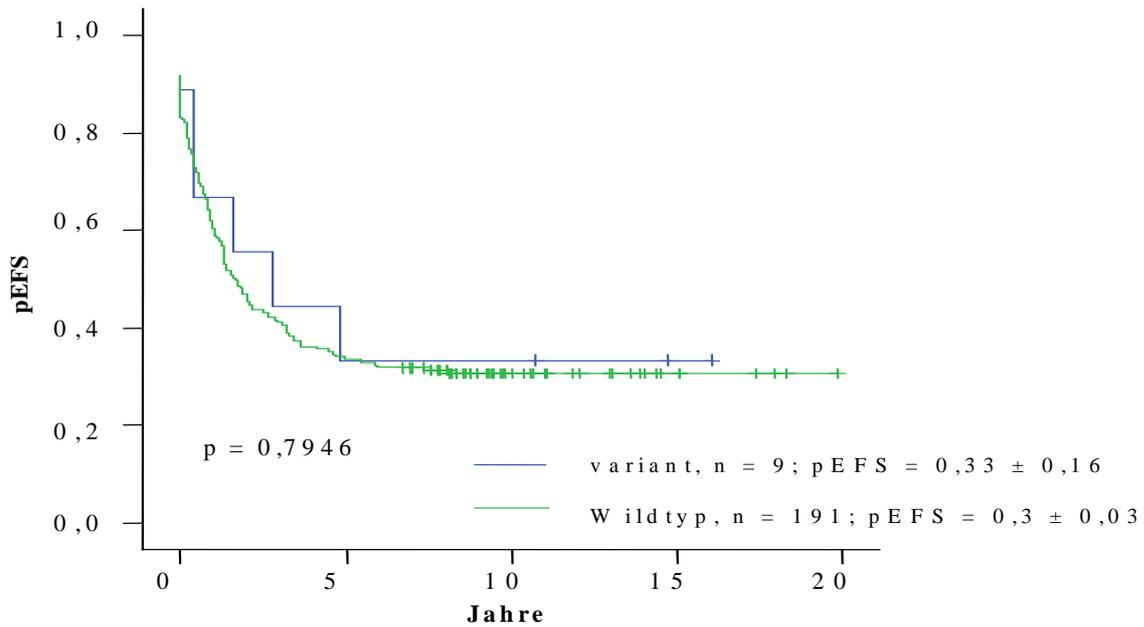
**ALL-REZ BFM**  
**EFS nach NQO1 464-Status**



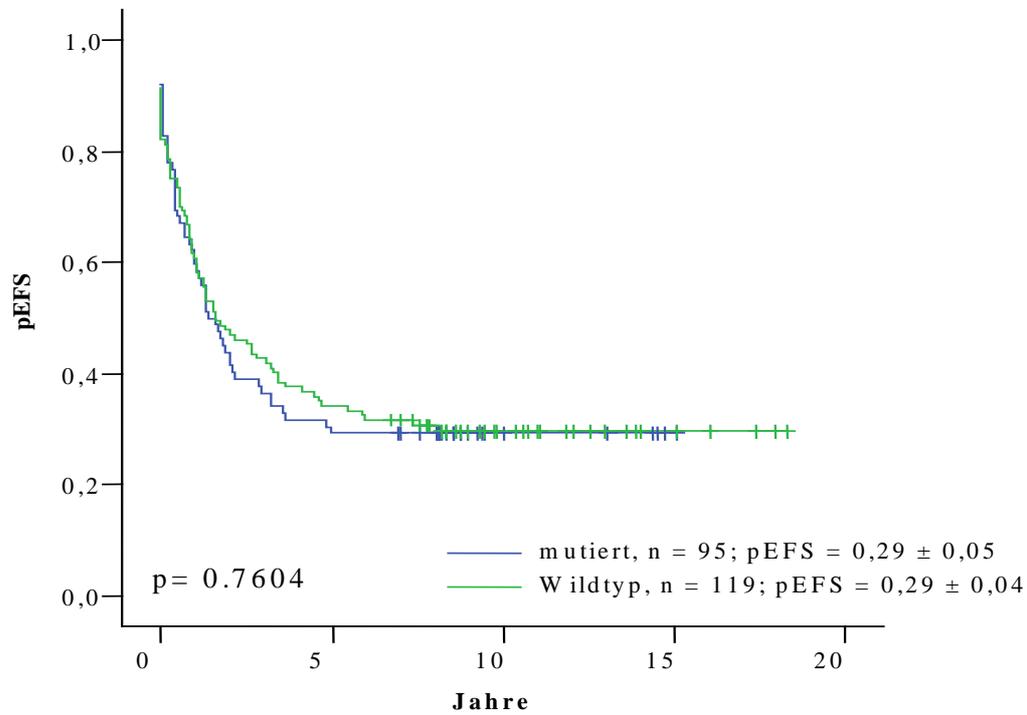
**ALL-REZ BFM**  
**EFS nach NQO1 609-Status**



**ALL-REZ BFM**  
**EFS nach CYP2D6\*3-Status**



**ALL-REZ BFM**  
**EFS nach Cyp 2D6\*4 - Status**



*Abb.9: Darstellung des pEFS der Kinder mit ALL-Erstrezidiv, die entsprechend den Protokollen der ALL-REZ BFM behandelt wurden in Abhängigkeit der Polymorphismen.*

Auch in der Gruppe der T-ALL-Rezidivpatienten erreichte keiner der Polymorphismen statistische Signifikanz, so dass eine Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven nicht eingefügt wurde.