

Aus der Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie  
der Medizinischen Fakultät Charité  
Universitätsmedizin in Berlin

DISSERTATION

Ergebnisse der Behandlung von Jungen mit testikulärem Rezidiv einer  
ALL nach Protokollen der ALL – REZ BFM Studien und Auswirkungen  
auf ihre Geschlechtsentwicklung

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Ulrike Tabien  
aus Mühlhausen/Thür.

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Henze  
2. Prof. Dr. med. J. Ritter  
3. Prof. Dr.. med. H. Riess

Datum der Promotion: 22.10.2008

<b>1</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>5</b>
<b>1.1</b>	<b><u>EINFÜHRUNG</u></b>	<b>5</b>
<b>1.2</b>	<b><u>AKUTE LYMPHOBLASTISCHE LEUKÄMIE</u></b>	<b>5</b>
1.2.1	<u>DEFINITION, ÄTIOLOGIE UND INZIDENZ</u> .....	5
1.2.2	<u>KLASSIFIZIERUNG DER ALL</u> .....	6
1.2.3	<u>THERAPIE UND PROGNOSE DER ALL</u> .....	7
1.2.4	<u>DIE STUDIENGRUPPE ALL-REZ BFM</u> .....	8
<b>1.3</b>	<b><u>TESTIKULÄRE REZIDIVE</u></b>	<b>9</b>
1.3.1	<u>HÄUFIGKEIT TESTIKULÄRER REZIDIVE</u> .....	9
1.3.2	<u>PROGNOSE TESTIKULÄRER REZIDIVE</u> .....	10
1.3.3	<u>THERAPIE TESTIKULÄRER REZIDIVE</u> .....	12
<b>1.4</b>	<b><u>NORMALE PUBERTÄTSENTWICKLUNG BEIM JUNGEN</u></b>	<b>16</b>
<b>1.5</b>	<b><u>ANDROGENSUBSTITUTIONSTHERAPIE BEI VERZÖGERTER GESCHLECHTSENTWICKLUNG</u></b>	<b>18</b>
<b>2</b>	<b><u>AUFGABENSTELLUNG UND ARBEITSZIELE</u></b>	<b>20</b>
<b>2.1</b>	<b><u>ERFASSUNG KLINISCHER UND THERAPEUTISCHER PARAMETER, DETEKTION VON RISIKOFAKTOREN</u></b>	<b>20</b>
<b>2.2</b>	<b><u>SPÄTFOLGEN DER LOKALTHERAPIE BEI KINDERN MIT TESTIKULÄREM REZIDIV EINER ALL</u></b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b><u>METHODEN</u></b>	<b>23</b>
<b>3.1</b>	<b><u>EINSCHLUßKRITERIEN UND DEFINITIONEN</u></b>	<b>23</b>
3.1.1	<u>EINSCHLUßKRITERIEN</u> .....	23
3.1.2	<u>DEFINITIONEN</u> .....	23
<b>3.2</b>	<b><u>ERFASSUNG DER DATEN</u></b>	<b>25</b>
3.2.1	<u>STAMMDATEN</u> .....	26
3.2.2	<u>THERAPIEDATEN</u> .....	26
3.2.3	<u>VERLAUFSDATEN</u> .....	27
<b>3.3</b>	<b><u>EINTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS</u></b>	<b>27</b>
<b>3.4</b>	<b><u>AUSWERTUNG</u></b>	<b>28</b>
3.4.1	<u>STATISTIK</u> .....	28
3.4.2	<u>DARSTELLUNG</u> .....	29
<b>4</b>	<b><u>ERGEBNISSE</u></b>	<b>30</b>
<b>4.1</b>	<b><u>PATIENTENKOLLEKTIV</u></b>	<b>30</b>
<b>4.2</b>	<b><u>AUSMAß UND LOKALISATION DER TESTIKULÄREN REZIDIVE</u></b>	<b>33</b>
<b>4.3</b>	<b><u>LOKALTHERAPIE DER TESTIKULÄREN REZIDIVE</u></b>	<b>35</b>
<b>4.4</b>	<b><u>FOLGEEREIGNISSE UND ÜBERLEBEN</u></b>	<b>42</b>
4.4.1	<u>PROGNOSTISCHE FAKTOREN</u> .....	44
4.4.1.1	<u>Prognostische Bedeutung des Ausmaßes und der Lokalisation des Hodenrezidivs</u>	46
4.4.1.2	<u>Prognostische Bedeutung der Lokaltherapie</u>	47
<b>4.5</b>	<b><u>DAS BILATERALE TESTIKULÄRE REZIDIV</u></b>	<b>51</b>
<b>4.6</b>	<b><u>GESCHLECHTSENTWICKLUNG DER PATIENTEN MIT TESTIKULÄREM REZIDIV</u></b>	<b>60</b>
<b>5</b>	<b><u>DISKUSSION</u></b>	<b>66</b>
<b>5.1</b>	<b><u>DISKUSSION DER METHODEN</u></b>	<b>66</b>
5.1.1	<u>PATIENTENKOLLEKTIV UND DATENERHEBUNG</u> .....	66

5.1.2	<u>PATIENTENEINTEILUNG UND AUSWERTUNG DER DATEN</u> .....	67
<b>5.2</b>	<b><u>DISKUSSION DER ERGEBNISSE</u></b>	<b>69</b>
5.2.1	<u>PATIENTENCHARAKTERISTIK</u> .....	69
5.2.2	<u>AUSMAß UND LOKALISATION DER TESTIKULÄREN REZIDIVE</u> .....	71
5.2.3	<u>LOKALTHERAPIE DER TESTIKULÄREN REZIDIVE</u> .....	71
5.2.4	<u>DAS BILATERALE TESTIKULÄRE REZIDIV</u> .....	73
5.2.5	<u>GESCHLECHTSENTWICKLUNG DER PATIENTEN MIT TESTIKULÄREM REZIDIV</u> .....	75
<b>6</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	<b>78</b>
<b>7</b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS</u></b>	<b>81</b>
<b>8</b>	<b><u>ANHANG</u></b>	<b>89</b>
<b>8.1</b>	<b><u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u></b>	<b>89</b>
<b>8.2</b>	<b><u>LEBENS LAUF</u></b>	<b>90</b>
<b>8.3</b>	<b><u>ERKLÄRUNG</u></b>	<b>90</b>
<b>8.4</b>	<b><u>DANKSAGUNG</u></b>	<b>90</b>

# **1 EINLEITUNG**

## **1.1 Einführung**

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist die häufigste maligne Erkrankung im Kindesalter [1]. Durch intensivere und vor allem risikoadaptierte Behandlungsstrategien können heute 75-80% der Kinder mit ALL langfristig geheilt werden [2-5]. Jedoch erleiden 20-25% der Kinder, die an ALL erkrankt sind, ein Rezidiv. Manifestieren sich diese Rezidive nur außerhalb des Knochenmarkes, spricht man von extramedullären Rezidiven. Nach dem ZNS ist der Hoden der zweithäufigste Manifestationsort für extramedulläre Rezidive [6]. Ein isoliertes testikuläres Rezidiv (ITR) muss jedoch, wie jedes andere Rezidiv auch, als systemische Erkrankung angesehen werden. Die Therapie besteht deswegen meist aus einer Kombination von systemischer Chemotherapie und einer spezifischen Lokaltherapie (Orchiektomie und/oder Bestrahlung). Die optimale Dosis der testikulären Bestrahlung ist noch immer umstritten. Es gilt nämlich einerseits eine komplette Eradikation des leukämischen Infiltrats zu erreichen, zum anderen müssen die Langzeitfolgen hinsichtlich der endokrinen Funktion des Hodens berücksichtigt werden. Diese Arbeit stellt das Behandlungskonzept inklusive der spezifischen Lokaltherapie von Kindern mit testikulären Rezidiven einer ALL vor, die im Rahmen der ALL-REZ BFM Studien seit 1983 behandelt wurden. Die Therapieergebnisse der Gesamtgruppe und der diversen Subgruppen werden dargestellt und mit klinischen und therapeutischen Parametern korreliert. Daraus werden prognostische Faktoren abgeleitet. Schließlich wird die Auswirkung der Lokaltherapie auf die Geschlechtsentwicklung untersucht.

## **1.2 Akute lymphoblastische Leukämie**

### **1.2.1 Definition, Ätiologie und Inzidenz**

Leukämien sind bösartige hämatologische Erkrankungen, die durch eine ungehemmte klonale Proliferation weißer Blutkörperchen gekennzeichnet sind. Bei der akuten lymphoblastischen Leukämie ist die lymphatische Zellreihe betroffen. Das unkontrollierte Wachstum der Lymphoblasten führt zu einer Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark und zu einer Infiltration unterschiedlicher extramedullärer Organe.

Die genaue Ätiologie ist bis heute nur unzureichend aufgeklärt. Man geht davon aus, dass zum einen die Aktivierung von Protoonkogenen, zum anderen der Verlust von Tumorsuppressorgenen sowie eine Störung der Apoptosefähigkeit für die klonale Vermehrung der abnormen Zellen verantwortlich sind. Verschiedene Faktoren gehen mit einem erhöhten Risiko an einer Leukämie zu erkranken einher. Dazu zählen einige Erkrankungen mit chromosomalen Veränderungen wie die Trisomie 21 oder die Fanconi-Anämie, aber auch verschiedene exogene Faktoren wie ionisierende Strahlung, Benzen oder bestimmte Zytostatika wie Etoposid [7-9].

Die Leukämien sind mit einem Anteil von 35-40% aller kindlichen Malignome die häufigste Krebsart im Kindesalter. Davon entfallen 80% auf die akute lymphoblastische Leukämie [10]. Die Inzidenz liegt bei 3,7/100 000 für Kinder unter 15 Jahren und erreicht einen Altergipfel bei Kindern zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahr [11]. Jungen erkranken im Verhältnis 1,2:1 häufiger als Mädchen.

### 1.2.2 Klassifizierung der ALL

Anhand morphologischer, zytochemischer, immunologischer und molekulargenetischer Merkmale erfolgt die Klassifizierung der ALL in verschiedene Subtypen, die mit unterschiedlicher Prognose assoziiert sind und damit einer risikoadaptierten Therapie zugeführt werden können. Morphologische und zytochemische Merkmale sind auch heute noch die wichtigsten Parameter zur Diagnosestellung und Abgrenzung der ALL gegenüber der AML. Die FAB Klassifikation erlaubt eine Differenzierung der biologisch gänzlich differenten B-ALL (FAB L3), während die Untergruppierung L1 / L2 für die B-Vorläufer ALL keine Bedeutung hat, da sie nicht mit immunphänotypischen und molekulargenetischen Charakteristika korreliert und keine prognostische Relevanz zeigt [12, 13].

Heutzutage ist vor allem die Einteilung der ALL nach der Immunphänotypisierung von großer Bedeutung. Mit Hilfe monoklonaler Antikörper lassen sich auf den Blasten unterschiedliche Muster von Oberflächenantigenen nachweisen, anhand derer die Zuordnung zur B- oder T-Zellreihe möglich ist. Die B-Zellreihe kann damit weiter differenziert werden in pro-B-ALL, common-ALL, prä-B-ALL und reife B-ALL. Diese Subtypen unterscheiden sich hinsichtlich klinischer Merkmale und Therapieresponse, vor allem die B-ALL mußte hinsichtlich ihrer hohen Proliferationsrate einer andersartigen Therapie zugeführt werden, wodurch ihre Prognose erheblich verbessert werden konnte. Auch für die T-ALL sind verschiedene Subtypen

beschrieben [14, 15], wobei der corticale Subtyp mit einer günstigen Prognose einhergeht [16]. Bei einem Teil der Fälle exprimieren die Leukämiezellen sowohl myeloische als auch lymphatische Marker. Dieser Koexpression wird entgegen früheren Studien [17-19] heute keine prognostische Relevanz zugeschrieben [20, 21].

Die Bedeutung molekulargenetischer Merkmale hat stark zugenommen, da es sich gezeigt hat, dass verschiedene Genveränderungen mit expliziten klinischen und biologischen Eigenschaften des leukämischen Klon korrelieren und ihnen damit eine hohe prognostische Relevanz zukommt [22]. Genabberationen, die sich als prognostisch günstig erwiesen haben, sind z.B. die Hyperdiploidität [23] und die TEL/AML1-Fusion [24]. Mit einer ungünstigen Prognose sind dagegen das Philadelphiachromosom bzw. das BCR-ABL-Fusionsgen [25], die Fusionsgene E2A/PBX1 und MLL/AF4 [26, 27] und ein hypodiploider Chromosomensatz [28] assoziiert.

### 1.2.3 Therapie und Prognose der ALL

Neben den unterschiedlichen Subtypen der ALL und den molekulargenetischen Befunden gibt es noch einige weitere Faktoren, die eine Unterteilung der Patienten in verschiedene Risikogruppen ermöglichen. Zu diesen Risikofaktoren zählen hohe Leukämiezellmasse bei Diagnose, initialer ZNS-Befall, schlechtes initiales Ansprechen auf Kortison, Alter bei Diagnose <1 Jahr oder >10 Jahre und männliches Geschlecht. Die Behandlung erfolgt durch eine Polychemotherapie, das heißt es wird immer eine Kombination aus verschiedenen Medikamenten verabreicht. Wichtige Medikamente sind Kortison, Vincristin, Anthracycline, Asparaginase, Cytarabin, Cyclophosphamid, Methotrexat, 6-Mercaptopurin und 6-Thioguanin. Die Therapie beginnt mit einer Remissionsinduktionsphase, durch die der Blastenanteil im Knochenmark auf unter 5% gesenkt werden soll, was in nahezu 100% der Fälle gelingt. Außerdem beinhaltet die Induktionstherapie eine prophylaktische intrathekale ZNS-Behandlung zur Vermeidung von ZNS-Rezidiven. Nach Erreichen der Remission schließt sich zur weiteren Reduzierung der Blasten die Konsolidierungstherapie an, deren Intensität von der Risikogruppe abhängig ist. Die darauffolgende Erhaltungs- oder Dauertherapie hat die Eliminierung potentieller residueller Leukämiezellen unter Schonung des regenerierten Knochenmarks zum Ziel, wodurch nachweislich die Rezidivrate gesenkt werden konnte.

Die insgesamt gute Prognose der ALL beruht auf einer risikoadaptierten Therapie. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für die gesamte Gruppe der Kinder mit ALL liegt zwischen 75% und 80% [3, 4].

#### 1.2.4 Die Studiengruppe ALL-REZ BFM

Trotz der großen Fortschritte in der Behandlung der ALL im Kindesalter in den letzten Jahrzehnten erleiden heute etwa 20% der Patienten ein Rezidiv. Damit stellt das Rezidiv einer ALL die vierthäufigste Diagnose unter Malignomen im Kindesalter dar [5]. Die Prognose für Rezidivpatienten ist im Vergleich zur Ersterkrankung deutlich ungünstiger [29]. Obwohl in den meisten Fällen eine zweite Remission erreicht werden kann, beträgt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für alle Patienten mit ALL-Rezidiv nur etwa 35% [6]. Hauptgrund für die geringere Überlebensrate ist das hohe Risiko ein zweites Rezidiv zu erleiden.

Die ALL-REZ BFM-Studie ist die größte multizentrische Therapiestudie zur Behandlung von Kindern mit ALL-Rezidiv im deutschsprachigen Raum. An ihr sind über 100 Kliniken aus Deutschland, Österreich und der Schweiz beteiligt. Seit 1983 werden im Rahmen dieser Studie Behandlungskonzepte entwickelt und auf Durchführbarkeit und Effektivität untersucht mit dem Ziel, die Heilungsaussichten für Kinder mit ALL-Rezidiven zu verbessern. Entsprechend dem Wissensstand Anfang der 80er Jahre, erfolgte in den Studien 83 bis 90 eine Einteilung der Patienten nach den prognostischen Faktoren Zeitpunkt und Lokalisation des Rezidivs in drei strategische Gruppen. Im Verlauf dieser Studien konnten verschiedene weitere prognostische Faktoren etabliert werden, die eine genauere risikoadaptierte Stratifizierung ermöglichen. Dazu zählen der Immunphänotyp [6], die periphere Blastenzahl [30] und verschiedene molekulargenetische Veränderungen wie die Expression von BCR-ABL [31] oder TEL-AML1 [32]. Hartmann et al. (1995) untersuchten in der 90er Studie erstmals den Einfluß der Therapiedichte während der Blocktherapie auf die Prognose und stellten fest, dass Patienten mit kürzeren initialen Blockintervallen eine bessere ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit (EFS) hatten [33]. Anhand der Ergebnisse der ersten Studien wurden für die Studie 95/96 neue Strategieguppen S1-S4 entwickelt, die sich bis heute bewährt haben, da sie eine sehr gute Diskrimination der Patienten bezüglich ihrer Überlebenswahrscheinlichkeit ermöglichen [34]. In der Studie 95/96 wurde die Therapie für Patienten mit ungünstiger Prognose, die in retrospektiven Analysen mit alleiniger Chemotherapie ein EFS von unter 5% hatten (S3 und S4), durch Einführung einer obligatorischen Stammzelltransplantation (SZT) nach Erreichen einer zweiten Remission deutlich intensiviert. Insgesamt konnte mit der Studie 95/96 im Vergleich zu den Vorläuferstudien ein signifikant besseres Ergebnis erzielt werden. Die studienbegleitende Forschung beschäftigt sich mit diversen wissenschaftlichen Fragestellungen zur Vertiefung der Kenntnis über die Biologie rezidivierter bzw. refraktärer lymphoblastischer Leukämien, unter anderem mit der Detektion klonspezifischer T-Zell/ $\delta$ -Rezeptor-Kombinationen [35] als Marker

für das Monitoring minimaler Resterkrankung [36], der Bestimmung von Zytokin-m-RNA, aber auch mit Zellkultur-Methoden und Zytostatika-Resistenztestung in vitro [37-39].

In der aktuellen Studie ALL-REZ BFM 2002 wird die Blocktherapie mit einer kontinuierlichen Chemotherapie als Konsolidierungstherapie hinsichtlich der Remissionsrate, der Reduktion von minimaler residueller Tumorlast und dem ereignisfreien Überleben verglichen. Außerdem soll geklärt werden, ob die Indikation für eine allogene SZT abhängig vom molekulargenetischen Nachweis minimaler Resterkrankung in der großen Gruppe von Patienten mit intermediärer Prognose (S2) zu einer Verbesserung des ereignisfreien und absoluten Überleben führt.

### **1.3 Testikuläre Rezidive**

#### **1.3.1 Häufigkeit testikulärer Rezidive**

Die Testes stellen nach dem Knochenmark und dem ZNS die dritthäufigste Lokalisation für Rezidive der ALL im Kindesalter dar. Während Anfang der 80er Jahre die Rate testikulärer Rezidive noch bei 20% lag [40], konnte sie in den letzten beiden Jahrzehnten durch Intensivierung der Initialtherapie und durch zusätzlichen Einsatz von Hoch-Dosis-Methotrexat deutlich gesenkt werden[41]. Die Mehrzahl der testikulären Rezidive treten im dritten Jahr nach Initialdiagnose auf, also i.d.R. später als andere Rezidive[41]. Es wurden verschiedene Versuche unternommen die Hodenbeteiligung frühzeitig durch Routinebiopsien am Ende der Initialtherapie zu entdecken. So konnten Nachman et al. (1990) durch routinemäßige offene Hodenbiopsien nach Abschluß der 2-jährigen Dauertherapie zeigen, dass bei 10% der Jungen eine subklinische testikuläre Leukämie vorlag. Die Patienten erhielten bei positiver Biopsie eine spezifische Therapie, welche Reinduktionstherapie, Hodenbestrahlung (24 Gy), ZNS-Prophylaxe mit intrathekalem MTX und 2 Jahre zusätzliche Dauertherapie beinhaltete. Trotzdem hatten die Patienten mit positiver Hodenbiopsie ein signifikant höheres Risiko für Folgerezidiv und Tod als die Patienten mit negativer Biopsie. Die Folgerezidive, die in dieser Patientengruppe auftraten, waren mehrheitlich im Knochenmark und in wenigen Fällen im ZNS lokalisiert, Hodenrezidive traten in der Folge nicht auf. In einer kleineren Gruppe von 13 Patienten war zunächst die Hodenbiopsie negativ gewertet und erst im weiteren Verlauf von einem Referenzpathologen als positiv bewertet worden. Diese Patienten hatten keine spezifische Therapie erhalten, sondern wurden, wie die Patienten mit negativer Hodenbiopsie, randomisiert für ein weiteres Jahr Dauertherapie oder Beendigung der Therapie. Von diesen Patienten erlitten fünf ein

Hodenrezidiv, zwei ein ZNS-Rezidiv und bei zwei Patienten kam es zu einem Knochenmarkrezidiv. Nachman et al. beschreibt weiter, dass sich das 5-Jahres-EFS der Patienten mit subklinischem TR nicht von dem der Patienten mit klinischem manifestem testikulärem Rezidiv (ohne vorherige Biopsie) unterschied, so dass die frühzeitige Detektion des Hodenrezidivs keinen prognostischen Vorteil erbrachte [42]. Deswegen sind heutzutage in den gängigen Therapie-Protokollen routinemäßige Hodenbiopsien am Ende der Dauertherapie nicht vorgesehen.

### 1.3.2 Prognose testikulärer Rezidive

Testikuläre Rezidive haben im Vergleich zu Rezidiven anderer Lokalisation eine deutlich bessere Prognose. So berichten Buchanan et al. (1991) von einem signifikanten Vorteil bezüglich des krankheitsfreien Überlebens für Patienten mit frühem testikulärem Rezidiv gegenüber Patienten mit frühem Knochenmark-Rezidiv [43]. Gaynon et al. (1998) stellen Ergebnisse vor, die dies ebenfalls belegen mit einer 6-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für isolierte Knochenmarkrezidive von  $20 \pm 2\%$ , für isolierte ZNS-Rezidive von  $48 \pm 4\%$  und für isolierte testikuläre Rezidive von  $70 \pm 5\%$  [5]. Auch Jahnukainen et al. (1998) kommen zu sehr ähnlichen Ergebnissen [44]. Über die Gründe für die bessere Prognose testikulärer Rezidive wurde und wird vielfach spekuliert und verschiedenste Erklärungsmodelle vorgeschlagen. Ein Grund könnte sein, dass sie in einem Organ mit einer funktionellen Schranke gegenüber dem Blutkreislauf auftreten. Dadurch sind die Blasten vor der Wirkung von systemischer Chemotherapie bis zu einem gewissen Grad geschützt und sprechen auf eine erneute Rezidivtherapie besser an, als Blastenklone, die trotz ungeschützter Exposition gegenüber der Chemotherapie im Knochenmark ein systemisches Rezidiv verursachen [40, 45]. Ein anderer Erklärungsversuch stützt sich auf den Temperaturunterschied zwischen Hoden und restlichem Körper, da die niedrigere Temperatur im Hoden den intrazellulären Metabolismus einiger Medikamente beeinträchtigen könnte [40, 46]. Studien an Tiermodellen der ALL haben gezeigt, dass viele testikuläre Faktoren wie testikuläre Wachstumsfaktoren, das testikuläre Endothelium und testikuläre interstitielle Zellen in der Lage sind, die Penetration leukämischer Zellen in das testikuläre Interstitium und die intratestikuläre Proliferation leukämischer Lymphoblasten lokal zu kontrollieren [47-49]. Aus diesen Beobachtungen heraus nimmt Jahnukainan et al. (1998) an, dass der Hoden das Potential besitzt, vor dem Beginn der zytotoxischen Behandlung, leukämische Zellen im Interstitium zu sammeln

und wahrscheinlich die Sensitivität der leukämischen Zellen gegenüber den zytotoxischen Medikamenten durch Herabsetzung ihrer Proliferation zu beeinflussen [44].

Wird ein isoliertes testikuläres Rezidiv allein mit testikulärer Bestrahlung behandelt, so tritt meistens innerhalb einiger Monate ein Knochenmarkrezidiv auf [50-52]. Dies und die Tatsache, dass bei Diagnosestellung des Rezidives in vielen Fällen auch in abdominalen Lymphknoten, der Leber und der Milz leukämische Infiltrate gefunden wurden [53], sprechen dafür, dass auch isolierte testikuläre Rezidive als systemische Erkrankung anzusehen sind. Neuere Studien belegen dies zudem durch den Nachweis von subzytologischer leukämischer Knochenmarkbeteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose des ITR [54-56]. Schon Fengler et al. (1982) gehen davon aus, dass „Leukämiezellen im Hoden gleichsam überwintern und nach Therapieende zu einem lokalen Rezidiv mit nachfolgender systemischer Aussaat führen können“. Deswegen sei ein Hodenrezidiv grundsätzlich als systemisches Rezidiv anzusehen und zu behandeln [45]. Auch Wolfrom et al. (1997) sind der Meinung, dass man das isolierte testikuläre Rezidiv als ein frühes Stadium eines systemischen Rezidivs bezeichnen könne, welches sich von diesem durch die niedrigere leukämische Zell-Last unterscheidet [57]. Die Annahme, dass bei kombinierten Rezidiven die Besiedelung des Knochenmarks aus dem Extrakompartiment (Testis) heraus erfolgt und nicht umgekehrt, würde auch die Tatsache erklären, dass es keinen wesentlichen Unterschied in der Prognose für isolierte testikuläre Rezidive und kombinierte Rezidive in Testis und Knochenmark gibt [45, 57]. Diese Hypothese kann auch als Erklärungsmodell für die Beobachtung dienen, dass Patienten mit kombinierten Knochenmark-Rezidiven im Vergleich zu isolierten Knochenmark-Rezidiven eine deutlich bessere Prognose haben [5, 58].

Der wichtigste prognostische Faktor für testikuläre Rezidive, wie auch für Rezidive anderer Lokalisation, ist der Rezidiv-Zeitpunkt bzw. die Dauer der Erstremission. Auch wenn in verschiedenen Studien die Initialtherapie variiert, zeigen doch alle den deutlichen Einfluß des Rezidivzeitpunktes auf die Prognose: für Jungen mit isoliertem testikulärem Rezidiv während der Initialtherapie wurden EFS-Raten von 20% und 43% berichtet [59, 60]. Ein EFS von 30% und 48% wurden bei Patienten mit frühem ITR beobachtet [5, 57]. Jungen mit spätem ITR hatten eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit ereignisfrei zu überleben mit einem EFS von 66% und 81% [5, 57]. Uderzo et al. (1990) berichten von einer kleinen Gruppe von 10 Patienten, die ein ITR mehr als ein Jahr nach Ende der Initialtherapie erlitten und sich nach 4 Jahren alle in zweiter anhaltender Remission befanden [60].

Als zusätzlicher prognostischer Parameter für frühe und sehr frühe testikuläre Rezidive lässt sich nur der Immunphänotyp mit einer ungünstigen Prognose für Hoden-Rezidive einer T-ALL ausmachen [34].

### 1.3.3 Therapie testikulärer Rezidive

In verschiedenen Studien wurde Ende der 70er / Anfang der 80er Jahre festgestellt, dass nach einer alleinigen Lokaltherapie isolierter testikulärer Rezidive in den meisten Fällen nach einigen Monaten ein systemisches Rezidiv auftritt [1, 51, 52]. Da man davon ausgeht, dass auch ein ITR eine systemische Erkrankung darstellt, muß die Lokaltherapie durch eine intensive systemische Polychemotherapie ergänzt werden [43, 45, 57, 59-61]. Entsprechend ihrer schlechteren Prognose, ist für testikuläre Rezidive, die noch während der Initialtherapie oder kurz darauf auftreten, eine stärkere Intensität der Chemotherapie nötig [43, 59].

Die Chemotherapie für testikuläre Rezidive besteht nach den Protokollen der meisten Studiengruppen aus Reinduktionstherapie, Konsolidierungstherapie und Dauertherapie mit oder ohne Intensivierung [43, 59-61]. Die Reinduktionstherapie beinhaltet in der Regel Prednison, Vincristin, L-Asparaginase und ein Anthrazyklin und dauert meistens 4 Wochen. In der sich anschließenden 4-wöchigen Konsolidierungsphase erhalten die Patienten zum Beispiel Teniposid und Cytarabin [43] oder Cyclophosphamid, Cytosin Arabinosid und 6-Mercaptopurin bzw. Ara-C, L-Asparaginase, Thioguanin und MTX [59]. Auch die Dauertherapie unterscheidet sich von Studiengruppe zu Studiengruppe. Buchanan et al. (1991) verabreichen z.B. zwei verschiedene Medikamentenpaare (Teniposid und Cytarabin bzw. Cyclophosphamid und Vincristin), die sich wöchentlich abwechseln, und alle 16 Wochen eine Intensivierung mit Prednison, Vincristin, Daunorubicin und Asparaginase für 4 Wochen [43]. Bei Wofford et al. (1992) besteht die Dauertherapie ebenfalls aus Zyklen von sich abwechselnden Medikamentenpaaren: 6-MP/MTX (6 Wochen), Doxorubicin/Prednison (1 Woche), Vincristin/Cyclophosphamid (6 Wochen), Doxorubicin/Prednison (1 Woche). Die späte Intensivierung beinhaltet Vincristin, Doxorubicin und Prednison [61]. Die gesamte Therapiedauer variiert von 88 Wochen [61], über 24 Monate [43, 59], bis zu 30 Monaten [60]. Eine intrathekale ZNS-Prophylaxe ist vorgesehen mit MTX [59], MTX + ARA-C [60] bzw. MTX+ARA-C+Hydrocortison [61].

Die Lokaltherapie besteht bei den meisten Gruppen aus der beidseitigen testikulären Bestrahlung zu Beginn der Reinduktionstherapie mit Dosen von 20 Gy [60], 24 Gy [59] bzw. 26 Gy [43, 61].

Die Induktions- und Konsolidierungstherapie der ALL-REZ BFM Gruppe basiert seit 1983 im Gegensatz zu der kontinuierlichen Chemotherapie vieler anderer Studiengruppen auf hochdosierten Polychemotherapie-Blöcken mit anschließenden therapiefreien Intervallen zur Regeneration der Knochenmarkfunktion [29, 62]. Danach schließt sich gegebenenfalls eine Strahlentherapie an, gefolgt von einer 12 bzw. 24 monatigen Dauertherapie mit Thioguanin und MTX. Seit 1995 ist für bestimmte Patientengruppen obligatorisch eine SZT vorgesehen.

In den Studien ALL-REZ BFM 83 – 90 wurden die Patienten entsprechend des Rezidivzeitpunktes und der Rezidivlokalisierung in drei Strategie-Gruppen unterteilt: Strategie A – frühe Knochenmark-Rezidive; Strategie B – späte Knochenmark-Rezidive und Strategie C – isoliert extramedulläre Rezidive. Die Therapie für Jungen mit testikulärem Rezidiv in den Studien ALL-REZ BFM 83 – 90 sah folgendermaßen aus: die Behandlung beginnt mit der Gabe von alternierenden Polychemotherapie-Blöcken, in den Studien ALL-REZ BFM 83, 85, 87 zwei verschiedene Blöcke R1 und R2 und in der Studie ALL-REZ BFM 90 drei verschiedene Blöcke R1, R2 und R3, in Abständen von drei Wochen. Der Block R1 bestand aus Prednison, Mercaptopurin, Vincristin, MTX, Cytarabin und Asparaginase. Im Block R2 wurde Dexamethason, Thioguanin, Vindesin, MTX, Daunorubicin, Ifosfamid und Asparaginase gegeben und der Block R3 setzte sich zusammen aus Dexamethason, Cytarabin, Etoposid und Asparaginase. Jungen mit ITR erhielten entsprechend der Strategie C in der 83er Studie vier Blöcke und in den Studien 85 – 90 sechs Blöcke. Jungen mit KTR erhielten in den Studien 83 – 85 acht Blöcke (Strategie B), wobei Patienten mit frühem KTR zuvor eine zusätzliche Induktion erhielten (Strategie A). In der 90er Studie erhielten alle Patienten mit kombiniertem Rezidiv unabhängig vom Rezidivzeitpunkt 9 Blöcke (Strategie A/B). Die intrathekale ZNS-Prophylaxe bestand in den Studien 83 und 85 nur aus MTX und ab der Studie 87 aus einer Tripel-Therapie (MTX, Cytarabin und Prednison) und wurde während jedem Block der Chemotherapie verabreicht. Patienten mit Knochenmarkbeteiligung erhielten zusätzlich eine kraniale Bestrahlung von 12-18 Gy. Die Dauertherapie wurde den Jungen mit ITR für 12 Monate und denen mit KTR für 24 Monate gegeben. Die Lokalthherapie sah bei einseitigem testikulärem Rezidiv die Orchiektomie des befallenen Hodens und eine Bestrahlung des kontralateralen Hodens mit 12-24 Gy vor. Bei beidseitigem Rezidiv wurden beide Hoden entfernt und durch Prothesen ersetzt oder mit 24 Gy bestrahlt [57].

In der Studie ALL-REZ BFM 95/96 wurden aus den bekannten prognostischen Faktoren Zeitpunkt, Ort und Immunphänotyp neue Strategiegruppen S1-S4 entwickelt, die auch retrospektiv auf Vorläuferstudien angewendet werden können. Tabelle 1 zeigt die Einteilung in diese Strategiegruppen.

**Tabelle 1: Strategiegruppen S1-S4 der Protokolle ALL-REZ BFM 95 und 96**

Lokalisation Zeitpunkt	Immunphänotyp: non –T			Immunphänotyp: (prä-) T		
	Extramedullär	Knochenmark kombiniert	Knochenmark isoliert	Extramedullär	Knochenmark kombiniert	Knochenmark isoliert
sehr früh	S2	S4	S4	S2	S4	S4
früh	S2	S2	S3	S2	S4	S4
spät	S1	S2	S2	S1	S4	S4

In der 95/96er Studie erhielten die Patienten mit spätem ITR (S1) eine Induktion mit den Blöcken F1 (Dexamethason, Vincristin, MTX, Asparaginase) und F2 (Dexamethason, Vincristin, Cytarabin, Asparaginase), danach insgesamt sechs R-Blöcke, abwechselnd R1/R2, und eine 12 monatige Dauertherapie. Die Patienten mit sehr frühem und frühem ITR (non-T-ALL und T-ALL) sowie frühem und spätem KTR (non-T-ALL) erhielten entsprechend der Strategiegruppe 2 ebenfalls die Induktion mit den Blöcken F1/F2, im Anschluß acht R-Blöcke und eine 24 monatige Dauertherapie mit VP16 Reinduktionspulsen. Sehr frühe KTR (non-T-ALL) und alle KTR mit T-ALL (S4) erhielten einen alternativen Induktionsblock, anschließend S-Blöcke (u.a. mit Idarubicin, Etoposid, Thiotepa) und nach Erreichen einer vollständigen Remission erfolgte obligatorisch eine allogene SZT. Die ZNS-Prophylaxe unterschied sich nicht vom Vorgehen der 90er Studie. Bei der Lokalthherapie klinisch befallener Hoden stellte die Orchiektomie die Therapie der Wahl dar. Bei einseitigem Rezidiv wurde der befallene Hoden entfernt und gleichzeitig der kontralaterale Hoden biopsiert. War die Biopsie negativ wurde dieser Hoden mit 15 Gy bestrahlt, war die Biopsie positiv erfolgte eine Bestrahlung mit 18 Gy. Wurde ein klinisch befallener Hoden nicht entfernt, so wurde er mit 24 Gy bestrahlt [34].

In der Pilotstudie ALL-REZ BFM 02 wurden die strategischen Gruppen S1 – S4 beibehalten. In allen vier Gruppen wurde die Induktionstherapie mit den Blöcken F1 und F2 durchgeführt. Danach fand eine Zuordnung entweder zur herkömmlichen Konsolidierungstherapie mit alternierenden R1/R2-Blöcken oder zu einer kontinuierlichen Chemotherapie nach dem Protokoll II-IDA (Dexamethason, Vincristin, Idarubicin, PEG-Asparaginase, Cyclophosphamid, ARA-C und Thioguanin) statt. In Gruppe S1 folgten danach drei weitere R-Blöcke und die 12-monatige Dauertherapie. In der Gruppe S2 mit Knochenmarkbeteiligung wurde anhand des Befundes für minimale Resterkrankung (MRD) nach den Induktionsblöcken stratifiziert zwischen obligater allogener SZT oder Weiterführung der Polychemo- und Dauertherapie. In den Gruppen S3/S4 war nach Erreichen einer CR wie in der Vorläuferstudie eine obligate SZT vorgesehen. Die Richtlinien zur Lokalthherapie des testikulären Rezidivs entsprachen denen der Studie 95/96 [34].

Mit ihren unterschiedlichen Therapieprotokollen kommen die Studiengruppen durchaus zu ähnlichen Ergebnissen. Bei Uderzo et al. (1990) erlitten 26 von 48 Patienten ein zweites Rezidiv, davon zwei erneut ein testikuläres Rezidiv. Die Gesamt- und krankheitsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 4 Jahren beträgt 68% und 41%. Für die Patientengruppen mit ITR während der Initialtherapie, innerhalb des ersten Jahres nach Therapieende und nach einem Jahr oder mehr nach Therapieende, betrug die 3-Jahres DFS-Rate jeweils 20%, 47,6% und 100% [60]. Buchanan et al. (1991) berichten von Patienten mit TR während oder innerhalb sechs Monate nach Initialtherapie. 22 von 35 Patienten erlitten ein Folgerezidiv (davon 2 Patienten mit TR), die 3-Jahres DFS-Rate beträgt 40% [43]. Für Jungen mit subklinischem Hodenrezidiv am Ende der Initialtherapie und mit spätem klinischem Hodenrezidiv mehr als 6 Monate nach Ende der Initialtherapie kamen Wofford et al (1992) zu folgenden Ergebnissen. 26 von 55 Patienten mit subklinischem und 3 von 25 Patienten mit klinischem Hodenrezidiv erlitten ein zweites Rezidiv, davon vier erneut im Hoden. Die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt nach 4 Jahren für die Jungen mit subklinischem TR 53% und für die Jungen mit spätem klinischem TR 84% [61]. Finklestein et al. (1994) erreichten eine 5-Jahres EFS-Rate von 43% für Patienten, die noch während der Initialtherapie ein ITR erlitten [59]. Für die ALL-REZ BFM Studien 83 – 90 berichtet Wolfrom et al. (1997) von einem 8-Jahres EFS von 53 % für Patienten mit ITR, wobei Patienten mit spätem ITR mehr als 6 Monate nach Ende der Initialtherapie ein 8-Jahres EFS von 66% und Patienten mit frühem ITR von 33% hatten [57].

Dennoch ist es sehr schwer unter den vorgestellten Studienergebnissen, die beste systemische Therapie für die Behandlung testikulärer Rezidive zu bestimmen, da der Hintergrund der verschiedenen Studien bezüglich der initialen Therapieprotokolle, der Patientenpopulationen und -auswahlkriterien sehr unterschiedlich ist.

Auch für die Lokaltherapie gibt es keine einheitliche Handhabung. Die meisten Autoren empfehlen eine bilaterale Bestrahlung der Hoden mit Dosen über 22 Gy [43, 52, 59, 61, 63]. Allerdings treten bei Bestrahlungen mit Dosen zwischen 20 und 26 Gy sowohl lokale Folgerezidive in ca. 5% der Fälle, als auch persistierende leukämische Infiltrate auf [43, 60, 61, 64].

## 1.4 Normale Pubertätsentwicklung beim Jungen

Die Pubertät stellt eine einschneidende Phase im Leben eines jeden Menschen dar, in der die körperliche, sexuelle und psychosoziale Heranreifeung vom Kind zum Erwachsenen erfolgt. Um beurteilen zu können ob die Pubertät normal oder eventuell verzögert oder auch beschleunigt verläuft, ist zum einen die Einteilung in verschiedene Pubertätsstadien hilfreich, zum anderen Kenntnis über das Auftreten der Pubertätsstadien bezüglich des Alters der Jungen notwendig. Eine der grundlegendsten Arbeiten zu diesem Thema stammt von Tanner et al. 1962 [65]. Die darin beschriebenen Pubertätsstadien für Pubesbehaarung und Genitale (bzw. Brustentwicklung beim Mädchen) sind auch heute noch als „Tannerstadien“ weltweit im Gebrauch. Die Definition der Stadien sowie das mittlere Alter, in denen diese Stadien in der Studie von Largo et al.[66] erreicht wurden, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tabelle 2: Stadien der Pubertätsentwicklung beim Jungen nach Tanner '62 sowie mittleres Alter und Standardabweichung beim Erreichen dieser Stadien nach Largo et al. '83**

Pubertätsstadien nach Tanner		mittleres Alter und Standardabweichung bei Erreichen der Stadien (Jahre)
P1	Präpuberal: Behaarung der Genitalgegend ist gleich der des Abdomens, d.h. kein Pubes	
P2	Spärliches Wachstum von langen, leicht pigmentierten,geraden oder nur ganz leicht gelockten Haaren an der Basis des Penis	12,2 ± 1,5
P3	Wesentlich dunklere, dichtere und gekräuselte Haare über der Symphyse	13,5 ± 1,2
P4	Haarstruktur vom Erwachsenentyp, jedoch noch keine dreieckförmige Verteilung und kein Übergang auf die Oberschenkel	14,2 ± 1,1
P5	dreieckförmige Verteilung der Haare mit horizontalem Abschluß, Übergang auf die Innenseite der Oberschenkel	14,9 ± 1,0
G1	präpuberal: Testes, Skrotum und Penis haben gleiche Größe und Proportion wie in früher Kindheit	
G2	Skrotum und Testes sind vergrößert mit sichtbarer Veränderung von Textur und Rötung der Skrotalhaut, keine Vergrößerung des Penis	11,2 ± 1,5

G3	Wachstum des Penis vor allem in der Länge aber auch einige Zunahme des Umfanges, weiteres Wachstum von Hoden und Skrotum	12,9 ± 1,2
G4	Penis weiter gewachsen in Länge und Umfang mit Entwicklung der Glans, Hoden und Skrotum weiter vergrößert, außerdem Skotalhaut etwas dunkler geworden	13,8 ± 1,1
G5	Genitale hat Größe und Form eines Erwachsenen, keine weitere Vergrößerung findet mehr statt	14,7 ± 1,1

Die Pubertätsentwicklung geht mit einer großen zeitlichen Variabilität vonstatten. Largo et al. (1983) berichten von Standardabweichungen von 1-1,5 Jahren für die verschiedenen Entwicklungsstadien und einem Beginn der Pubertätsentwicklung zwischen dem 8. und 14. Lebensjahr. Desweiteren stellten die Autoren fest, dass die durchschnittliche Dauer der Genitalentwicklung mit  $3,5 \pm 1,1$  Jahren deutlich länger dauert als das Peniswachstum mit  $1,8 \pm 0,7$  Jahren und die Pubesentwicklung mit  $2,7 \pm 1,0$  Jahren. Eine große deutsche Querschnittsstudie, in der zwischen 1984 und 1986 über 8000 Jungen eingeschlossen wurden, kam zu ähnlichen Ergebnissen. Die Stadien G2 und G5 wurden mit einem mittleren Alter von 10,8 und 15,9 Jahren erreicht. Die Pubesstadien PH2 und PH5 mit einem mittleren Alter von 11,48 und 15,7 Jahren [67]. Eine amerikanische Querschnittsstudie aus dem Jahr 2001 berichtet über ethnische Unterschiede in der Pubertätsentwicklung, wonach afroamerikanische Jungen signifikant früher die jeweiligen Tannerstadien erreichen als weiße Jungen [68]. Eine niederländische Studie aus dem Jahr 2001 mit 4019 Jungen zog den Vergleich zu zwei großen niederländischen Studien der Jahre 1965 und 1980. Dabei zeigte sich zwischen 1965 und 1980 ein Trend hin zu einem früheren Beginn der Pubertätsentwicklung, der sich danach fast stabilisiert hat. Nach den aktuellen Daten dieser Studie werden die Pubertätsstadien G2 und G5 im Mittel mit 11,2 und 15,1 Jahren und die Stadien PH1 und PH5 mit 11,7 und 15,1 Jahren erreicht. Von verschiedenen Studien wird ein Hodenvolumen von 3ml als zuverlässigstes Zeichen für den Beginn der Pubertätsentwicklung angesehen [66, 69]. Das Hodenwachstum ist am ausgeprägtesten zwischen dem 13. und 14. Lebensjahr [70, 71], ein Jahr vor der größten Wachstumsgeschwindigkeit der Körpergröße [71].

Die Pubertät resultiert aus einem Anstieg der Sekretion des Gonadotropin-Releasing-Hormons im Hypothalamus, was zur gesteigerten Sekretion der Gonadotropine FSH und LH in der Hypophyse führt. Diese wiederum stimulieren die Sekretion des Testosterons im Hoden [72]. Gleichzeitig führt der Anstieg der Sexualsteroiden zu einer Stimulation der Sekretion von Wachstumshormon und Insulin-like-growth-factor-I (IGF-I), welche für den pubertären

Wachstumsschub verantwortlich sind [73]. In verschiedenen Studien werden die Veränderungen der Hormonwerte von LH, FSH und Testosteron beschrieben [72, 74-78]. Das LH beginnt zu steigen bevor die Testosteronkonzentration signifikant erhöht ist und in einem früheren Alter als das FSH und steigt während der gesamten Pubertät [75, 77]. Dagegen steigt das FSH stetig während der frühen Pubesstadien P1- P3, danach erfolgt kein weiterer Anstieg mehr [75, 77]. Butler et al. berichten über einen signifikanten Anstieg der Testosteronwerte im Speichel zwischen jedem Pubertätsstadium, sowohl Genitale als auch Pubes betreffend. Der Anstieg wurde steiler nachdem ein mittleres Hodenvolumen von 10ml erreicht wurde. Die Rate des monatlichen Anstiegs der Testosteronwerte war im Stadium G4 am größten [78].

### **1.5 Androgensubstitutionstherapie bei verzögerter Geschlechtsentwicklung**

Von verzögerter Pubertät spricht man beim Jungen, wenn im Alter von 14-15 Jahren bzw. 2-3 Jahre nach Altersmedian noch keine Zeichen für den Beginn der Pubertät sichtbar sind [72], wobei eine Vielzahl an Ursachen in Frage kommen. Die häufigste Form ist die konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Geschlechtsentwicklung, bei der eine Androgentherapie aus somatischen Gründen nicht indiziert, aber oft aus psychosozialen Gründen notwendig ist [79-81]. Wesentlich seltener ist der „echte“ Hypogonadismus. Dabei wird zwischen primärem Hypogonadismus (hypergonadotropem Hypogonadismus) mit kompensatorischer Erhöhung der zirkulierenden Gonadotropine FSH und LH und sekundärem Hypogonadismus (hypogonadotropinem Hypogonadismus) mit Erniedrigung der Gonadotropine im Serum infolge gestörter Sekretion auf Ebene der Hypophyse oder des Hypothalamus unterschieden. Der primäre Hypogonadismus kann wie bei den Jungen dieser Studie durch Strahlentherapie erworben sein, aber auch durch traumatische Schädigung, Entzündung u.a. oder er ist angeboren, wie beim Klinefelter-Syndrom (47, XXY) oder der kongenitalen Anorchie. Die Androgensubstitution als Dauertherapie ist derzeit die einzige Behandlungsmöglichkeit des primären Hypogonadismus. Als Präparate haben sich langwirksame Ester des natürlichen Androgens Testosteron durchgesetzt (z.B. Testosteron-Enanthat oder -Cypionat), da sie genau wie endogenes Testosteron metabolisiert werden und auch in der Langzeittherapie äußerst nebenwirkungsarm sind [79, 80]. Dagegen sollten die oral wirksamen 17-alkylierten Androgene, wie z.B. Methyltestosteron, aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen wie Lipoproteinveränderungen, Cholestase und Lebertumoren nicht mehr eingesetzt werden [79, 80].

Inzwischen können die Testosteronpräparate auf verschiedene Arten verabreicht werden (oral, intramuskuläre Injektion, implantierbare Presslinge, kutane Testosteronpflaster oder -gels). Allerdings ist bisher nur die intramuskuläre Injektion zur Induktion der Pubertät geeignet, da sie einfach an die zunächst geringen und dann steigenden Mengen des notwendigen Testosterons während der verschiedenen Pubertätsstadien anzupassen ist. Ziel der Androgensersatztherapie ist es, die physiologische Sekretionszunahme des Testosterons so genau wie möglich nachzuahmen. Für die kongenitale Anorchie konnte von Zachmann et al. ein Therapieschema erarbeitet werden, welches dem sehr nahe kommt (initiale Dosis von 50 mg/Monat für sechs Monate, dann Erhöhung auf 100mg/Monat für ein Jahr, danach Dauermedikation von 250 mg/Monat) [80]. Bei anderen Formen des primären Hypogonadismus könne aufgrund variierender Restfunktion der Hoden bei verschiedenen Patienten keine allgemeingültigen Behandlungsformen aufgestellt werden. In solchen Fällen sollten regelmäßige Testosteronbestimmungen durchgeführt werden und mit der Therapie erst begonnen werden, wenn die Testosteronspiegel im Verhältnis zum Knochenalter zu niedrig sind [80]. Nach Drobac et al. (2006) [82] ist der wichtigste Faktor, der nach Beginn einer Androgensubstitutionstherapie bei hypogonadalen Jungen berücksichtigt wird, die pubertäre Entwicklung und Virilisierung, danach folgen Aspekte wie Erwachsenengröße und Wachstumsschub. Als Entscheidungskriterium für den Beginn der Androgensubstitution werde vorwiegend ein chronologisches Alter von  $\geq 14$  Jahren herangezogen. Auch nach dieser Arbeit kommen als Präparate zur Pubertätsinduktion mehrheitlich die langwirksamen Testosteronester als intramuskuläre Depotinjektion zur Anwendung mit einer initialen Dosierung von 50-75mg/Monat. Danach folgt eine Dosissteigerung um 50mg alle 3-6 Monate, wenn noch keine Pubertätsentwicklung festgestellt werden konnte. Bei Patienten mit konstitutioneller Pubertätsverzögerung ist meist eine Androgensubstitution für 6-18 Monate ausreichend, während Jungen mit primärem Hypogonadismus eine Dauertherapie benötigen [79-83].

## **2 AUFGABENSTELLUNG UND ARBEITSZIELE**

### **2.1 Erfassung klinischer und therapeutischer Parameter, Detektion von Risikofaktoren**

Im Rahmen der ALL-REZ BFM Studien wurden klinische und therapeutische Parameter im Studienverlauf systematisch und prospektiv erfasst. Detaillierte Daten zum Ausmaß und der Seitigkeit des Hodenrezidivs sowie zur spezifischen Lokaltherapie inklusive Strahlentherapie und Operation wurden jedoch nicht erfasst. Die ALL-REZ BFM Studiengruppe konnte eine Reihe von Risikofaktoren definieren, die eine Zuordnung in therapeutische Strategieguppen erlaubt. Patienten mit Hodenrezidiven sind in den Strategieguppen S1 (späte isolierte Hodenrezidive), S2 (frühe und sehr frühe isolierte Hodenrezidive, späte und frühe kombinierte Hodenrezidive) und S4 (sehr frühe kombinierte Hodenrezidive) vertreten. Für Patienten der Gruppen S1 und S4 liegen klare therapeutische Strategien vor (Orchiektomie und alleinige Chemo/Strahlentherapie in S1, Orchiektomie, Chemotherapie und allogene SZT in S4). Patienten mit kombiniertem Hodenrezidiv der S2 Gruppe werden auf Grundlage des MRD-Befundes nach der Induktionstherapie in einen Zweig mit oder ohne allogene SZT stratifiziert. Dagegen ist bei Patienten mit frühen oder sehr frühen isolierten testikulären Rezidiven die optimale Konsolidierungstherapie unklar. Die EFS-Rate dieser Patienten liegt bei 30-40%, es lassen sich im Gegensatz zu Patienten mit isolierten ZNS-Rezidiven der gleichen Strategieguppe jedoch mit den vorliegenden Daten keine weiteren Risikofaktoren detektieren, die Rückfälle auch in dieser intermediären Gruppe voraussagen lassen.

Ziel dieser Arbeit ist somit zum einen die vollständige Dokumentation der ALL-REZ BFM – Studien hinsichtlich spezifischer klinischer und therapeutischer Parameter bei Kindern mit testikulärem Rezidiv einer ALL. Insbesondere soll das Ausmaß der testikulären Rezidive dokumentiert werden (Unilaterales versus bilaterales, klinisch manifestes versus subklinisches testikuläres Rezidiv, Lokalisation) sowie die spezifische Lokaltherapie (Orchiektomie und/oder Bestrahlung, genaue Dosen der Strahlentherapie, Zeitpunkt der Lokaltherapiemaßnahme). Anhand dieser Daten wird analysiert, inwieweit die Protokollrichtlinien tatsächlich umgesetzt wurden. Die Daten werden mit dem ereignisfreien und absoluten Überleben korreliert und hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz untersucht. Im Ergebnis sollte ein Risikoscore entwickelt werden, der erlaubt, Patienten mit isoliertem testikulärem Rezidiv der Strategieguppe S2 in eine Gruppe mit hohem Risiko für ein Folgerezidiv und damit mit Bedarf

für eine intensiviertere Therapie und eine Gruppe mit akzeptabler Prognose nach konventioneller Orchiektomie und Chemo/Radiotherapie einzuteilen.

## **2.2 Spätfolgen der Lokaltherapie bei Kindern mit testikulärem Rezidiv einer ALL**

Im Rückblick konnte durch Intensivierung der systemischen Therapie und gleichzeitige Lokaltherapie eine Verbesserung der Überlebensraten von Jungen mit testikulärem Rezidiv einer ALL erreicht werden [40, 43, 84, 85]. Gleichzeitig rückte damit das Interesse für das Auftreten von Langzeitfolgen weiter in den Vordergrund. Obwohl die Strahlentherapie bei der Behandlung der testikulären Rezidive schon einige Jahre routinemäßig eingesetzt wurde, wusste man bis zum Beginn der 80er Jahre wenig über den Effekt solcher Bestrahlung auf die endokrine Funktion des Hodens. So nahm man an, dass die verwendeten Bestrahlungsdosen keinen Einfluß auf die Leydig-Zell-Funktion haben, obgleich bekannt war, dass sie zur Zerstörung der Keimzellen im Hoden ausreichten [86-88]. Seit Anfang der 80er Jahre erscheinen vermehrt Publikationen über die Auswirkungen der Behandlung testikulärer Rezidive einer kindlichen ALL auf die endokrine Funktion des Hodens. In mehreren Studien wurde belegt, dass Bestrahlungen mit Dosen ab 24Gy Schädigungen der Leydig'schen Zellen nach sich ziehen, so dass die meisten Patienten eine lebenslange Androgensubstitution benötigen [63, 89-91]. Dagegen bewahrt eine Bestrahlung mit 12-15Gy eine ausreichende Funktion der Leydig'schen Zellen und erlaubt einen spontanen Eintritt in die Pubertät [63, 92-94]. Da die Bestrahlung mit einer Dosis von 12-15Gy bei Hodenrezidiven eine ausreichende Lokalkontrolle der Erkrankung nicht sicher gewährleisten kann, nehmen viele Studiengruppen die Langzeitfolgen hinsichtlich der gonadalen Dysfunktion durch Dosen von 24Gy und mehr in Kauf, um damit eine höhere Sicherheit bei der Eradikation von leukämischen Zellen zu erreichen.

Die Strategie der ALL-REZ BFM Gruppe sieht für die Lokaltherapie eines testikulären Rezidivs die Orchiektomie des klinisch befallenen Hodens und eine Biopsie des kontralateralen Hodens vor. Ist die Biopsie frei von leukämischem Infiltrat, wird dieser mit einer Dosis von 15 Gy bestrahlt, wird ein leukämisches Infiltrat nachgewiesen, erfolgt eine Bestrahlung mit 18 Gy. Ein klinisch befallener nicht entfernter Hoden muß dagegen mit 24 Gy bestrahlt werden. Sind beide Hoden klinisch befallen, wird eine bilaterale Orchiektomie mit nachfolgender Prothesenimplantation empfohlen, da dadurch eine sichere Lokalkontrolle und gleichzeitig ein besseres kosmetisches Ergebnis erzielt wird, als durch Belassen der atrophierten Hoden nach

einer Lokalbestrahlung mit 24 Gy. Diese Strategie sollte es zumindest ermöglichen, bei Patienten mit unilateralem Hodenrezidiv eine ausreichende endokrine Restfunktion des kontralateralen Hodens zu erhalten, damit ihnen die lebenslange Androgensubstitution erspart bleibt. Wolfrom et al. (1997) haben gezeigt, dass die Patienten mit testikulärem Rezidiv, die nach Protokollen der ALL-REZ BFM Gruppe behandelt wurden, ein mit Patienten anderer Studiengruppen vergleichbares ereignisfreies Überleben hatten, bei denen die Lokalthherapie aus einer bilateralen Bestrahlung mit Dosen zwischen 20 und 26 Gy bestand [57].

Zweiter Schwerpunkt dieser Arbeit ist die retrospektive Erfassung der Geschlechtsentwicklung sowie der Bedarf an hormoneller Substitutionstherapie von Kindern mit testikulärem Rezidiv einer ALL, die im Rahmen der ALL-REZ BFM Studien behandelt wurden und ereignisfrei überlebt haben. Die Pubertätsentwicklung soll im Vergleich zur Normalpopulation beurteilt werden. Daten zur Geschlechtsentwicklung sollen mit den zuvor erfassten lokalspezifischen klinischen und therapeutischen Daten in Beziehung gesetzt werden. Hypothese ist, dass bei unilateralem testikulärem Rezidiv die Strategie der ALL-REZ BFM Studien (Orchiektomie, kontralateral Bestrahlung mit 15-18 Gy) eine spontane Pubertätsentwicklung ohne den zwingenden Bedarf für eine hormonelle Substitution erlaubt. Die Ergebnisse sollen zu vergleichbaren publizierten Studien in Beziehung gesetzt werden.

Hypothesen der Arbeit sind, dass durch die Strategie der ALL-REZ BFM Studien eine sichere Lokalkontrolle gewährleistet ist und dass gleichzeitig bei Patienten mit nur einseitigem klinisch manifestem Hodenbefall durch die zurückhaltende Lokalthherapie der nicht befallenen Seite in der Regel eine spontane Pubertät ohne den Bedarf für Hormonsubstitution möglich ist. Eine insuffiziente Lokalthherapie bei Nicht-Befolgen der Protokollempfehlungen führt zu einer Verschlechterung der Prognose.

## 3 METHODEN

### 3.1 Einschlußkriterien und Definitionen

#### 3.1.1 Einschlußkriterien

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Arbeit rekrutiert sich aus dem Patientengut aller bisherigen ALL-REZ BFM-Studien von 1983 – 2002. In die Arbeit wurden alle Jungen mit testikulärem Rezidiv aufgenommen, um für diese die Dokumentation bezüglich Lokalisation, Ausmaß und Lokaltherapie des Rezidivs zu vervollständigen. Für die Erfassung der weiteren Geschlechtsentwicklung wurden nur die Patienten mit testikulärem Rezidiv aufgenommen, die sich bis zum Tag der Auswertung am 01.04.2004 in kompletter Remission befanden und zu diesem Zeitpunkt mindestens 12 Jahre alt waren. Es gelten folgende Einschlusskriterien:

- Für die Dokumentation bezüglich Lokalisation, Ausmaß und Lokaltherapie des Rezidivs:
  - Diagnose eines testikulären Rezidivs (isoliert oder kombiniert) als Erstrezidiv einer non-B-ALL
  - Diagnosedatum des Rezidivs bis einschließlich 01.04.2002
  - Behandlung gemäß den Protokollen der ALL-REZ BFM-Studien
- Für die Erfassung der weiteren Geschlechtsentwicklung zusätzlich zu den obigen Kriterien:
  - bis einschließlich 01.04.2004 in kompletter Remission
  - Alter am 01.04.2004 von mindestens 12 Jahren

#### 3.1.2 Definitionen

Für diese Arbeit gelten folgende Definitionen:

Klinisch manifestes testikuläres Rezidiv:	uni- oder bilaterale schmerzlose Hodenschwellung, aus der sich bioptisch eine Infiltration mit lymphoblastischen Leukämiezellen belegen lässt
Subklinisches testikuläres Rezidiv:	bioptischer Nachweis lymphoblastischer Leukämiezellen im Hoden, ohne klinische Anzeichen für einen Befall
Isoliertes testikuläres Rezidiv:	TR ohne Knochenmarkbeteiligung (< 5 % lymphoblastische Leukämiezellen im Knochenmark)

Kombiniertes testikuläres Rezidiv:	TR mit Knochenmarkbeteiligung ( $\geq 5\%$ lymphoblastische Leukämiezellen im Knochenmark)
Rezidivzeitpunkt:	sehr früh: Rezidiv im Zeitraum $< 6$ Monate nach Ende der Ersttherapie und $< 18$ Monate nach Erstdiagnose früh: Rezidiv im Zeitraum $< 6$ Monate nach Ende der Ersttherapie und $\geq 18$ Monate nach Erstdiagnose spät: Rezidiv $\geq 6$ Monate nach Ende der Ersttherapie
Komplette Remission:	regenerierendes Knochenmark mit einem Leukämiezellanteil von weniger als $5\%$ (KM1), keine extramedulläre Manifestation der Leukämie nachweisbar, blastenfreies Blutbild. Das Intervall von Rezidivdiagnose bis zum Erreichen der Remission wird auf 28 Tage gesetzt.
Beobachtungszeit:	Zeit zwischen Auswertungsdatum und Datum der Rezidivdiagnose
Follow Up:	Zeitdifferenz zwischen Auswertungsdatum und Datum der Rezidivdiagnose bei Patienten in CCR
Absolutes Überleben:	Zeitintervall vom Datum der Rezidivdiagnose bis zum Todesdatum bzw. zum Datum der Auswertung bei bis dahin überlebenden Patienten.
Ereignisfreies Überleben:	Zeitintervall vom Datum der Rezidivdiagnose bis zum Datum des relevanten Folgeereignis (Nonresponse, Induktionstod, Rezidiv, Tod in CR, Zweitmalignom, lost-to-follow-up) bzw. zum Datum der Auswertung bei bis dahin ereignisfreien Patienten. Bei Patienten mit Nonresponse oder Induktionstod wird das ereignisfreie Überleben auf 0 gesetzt.
Ideal-Tannerstadium:	Tannerstadium, das bei einer normalen Pubertätsentwicklung entsprechend dem Alter des Patienten zu erwarten wäre; zugrunde liegen die Studienergebnisse von Largo und Prader (1983) [66], da die Altersbereiche für die einzelnen Stadien überlappen, wurden die Grenzen bei den Mittelwerten der mittleren Alter, mit denen die jeweiligen Tannerstadien in der Studie von Largo und

Prader erreicht wurden, gezogen. Beispiel: Das Tannerstadium PH 2 wurde mit einem mittleren Alter von 12,2 Jahren und PH 3 mit einem mittleren Alter von 13,5 Jahren erreicht (Vgl. Tab.2). Die Grenze zwischen Ideal-Tannerstadium PH 2 und PH 3 wurde bei dem Mittelwert von 12,2 und 13,5 Jahren also bei 12,85 Jahren festgelegt.

Altersbereiche für

Ideal-Tannerstadium Pubes:	<12,20 Jahre	→ PH 1
	12,20 – 12,85 Jahre	→ PH 2
	12,86 – 13,85 Jahre	→ PH 3
	13,86 – 14,55 Jahre	→ PH 4
	> 14,55 Jahre	→ PH 5

Altersbereiche für

Ideal-Tannerstadium Genitale:	< 11,2 Jahre	→ G 1
	11,20 – 12,05 Jahre	→ G 2
	12,06 – 13,35 Jahre	→ G 3
	13,36 – 14,25 Jahre	→ G 4
	> 14,25 Jahre	→ G 5

### 3.2 Erfassung der Daten

Zunächst wurde mit dem Programm Visual FoxPro 7.0 eine Datentabelle erstellt, in die neben den bekannten Stammdaten, die für die testikuläre Lokalisation relevanten Datenfelder bezüglich des Rezidivs, der Therapie und der weiteren Geschlechtsentwicklung eingefügt wurden. Aus den Akten der ALL-REZ BFM-Studienzentrale und den Epikrisen der behandelnden Kliniken wurde der bisherige Dokumentationsstand erfasst und die entsprechenden Informationen in die Datei eingetragen. Zur Erfassung der fehlenden Daten wurde ein Fragebogen erstellt, der zum einen die schon gewonnenen Informationen enthielt, um diese von den behandelnden Kliniken überprüfen zu lassen, zum anderen die offenen Felder zur Ergänzung der noch ausstehenden Daten. Die von den behandelnden Kliniken zurückgesandten Fragebögen wurden ausgewertet und die entsprechenden Informationen in die Datentabelle übertragen.

### 3.2.1 Stammdaten

Zu den Stammdaten zählen u.a. Name, Geburtsdatum, Diagnose und Diagnosedatum der Ersterkrankung, Diagnosedatum des Rezidivs, Ort und Zeitpunkt des Rezidivs, Alter und Blastenzahl bei Rezidiv, Dauer der ersten Vollremission, Strategiegruppe, Immunophänotypisierung, zytogenetische und molekulargenetische Charakterisierung, Risikogruppe.

Die Stammdaten werden durch folgende lokalspezifische Daten zur Rezidivdiagnose jeweils getrennt für den rechten und linken Hoden ergänzt:

- Klinischer Befall des Hodens
- Biopsie des Hodens
- Volumen des Hodens bei Rezidivdiagnose

### 3.2.2 Therapiedaten

Zu den Therapiedaten zählt die Benennung der jeweiligen ALL-REZ BFM Studie, die Strategiegruppe und ggf. der Zweig innerhalb des Protokolls, Angaben zur cranialen Bestrahlung und / oder zur Stammzelltransplantation.

Die Therapiedaten werden durch folgende lokaltherapeutische Daten jeweils getrennt für den rechten und linken Hoden ergänzt:

- Datum der Orchiektomie
- Ausmaß der Orchiektomie
- Datum der testikulären Bestrahlung
- Bestrahlungsdosis
- Anzahl der Bestrahlungsfractionen
- Höhe der Einzeldosis
- Dauer der Bestrahlung

### 3.2.3 Verlaufsdaten

Die Verlaufsdaten umfassen Datum und Art von Folgeereignissen und ggf. vom Tod. Diese werden ergänzt durch Angaben zur Geschlechtsentwicklung und zum Bedarf hormoneller Substitution:

- Tannerstadien bei Rezidivdiagnose, im Verlauf und aktuell
- Aktuelle Körpergröße und –gewicht
- Knochenalter
- Hormonbestimmungen im Verlauf und aktuell (Basalwerte für Testosteron, FSH und LH, GnRH-Stimulationstest)
- Hormonsubstitution, wenn ja: Datum des Beginns, Name des Präparats und Dosis
- Bestehender Kinderwunsch
- Spermiogramm

Als Ausgangswert für die Verlaufsbeobachtung der Geschlechtsentwicklung dienen die Tannerstadien bei Rezidivdiagnose. Die vom Zeitpunkt der Datenauswertung am kürzesten zurückliegende Erhebung von o.g. Angaben zur Geschlechtsentwicklung liefert die Endwerte in der Verlaufsbeobachtung. Angaben die dazwischen erhoben wurden, stellen den Verlaufswert dar, unabhängig von der Zeitspanne zum Ausgangs- bzw. Endwert.

### **3.3 Einteilung des Patientenkollektivs**

Im Hinblick auf die Auswertung bezüglich der Geschlechtsentwicklung wurden nach Abschluß der Datenerfassung die Patienten entsprechend der erhaltenen Lokaltherapie in unterschiedliche Gruppen unterteilt. Gruppe 1 umfaßt Patienten, die entweder eine bilaterale Orchiektomie, eine bilaterale Bestrahlung mit einer Dosis von mind. 24 Gy oder kombiniert Orchiektomie auf einer Seite und kontralaterale Bestrahlung mit einer Dosis von  $\geq 24$  Gy erhalten haben. Bei dieser Gruppe ist mit den schlechtesten Ergebnissen bezüglich der Geschlechtsentwicklung und mit dem sicheren Bedarf für eine Hormonsubstitution zu rechnen. In Gruppe 2 sind Patienten zusammengefasst, die zur Orchiektomie bzw. Bestrahlung mit  $\geq 24$  Gy auf der einen Seite, kontralateral eine Bestrahlung mit 18 Gy erhalten haben. Bei dieser Gruppe besteht die Möglichkeit einer spontanen Pubertätsentwicklung ohne den zwingenden Bedarf für eine hormonelle Substitution. Gruppe 3 beinhaltet die Patienten, bei denen die kontralaterale Bestrahlung mit 15 Gy durchgeführt wurde und Gruppe 4 umfaßt alle Patienten mit sonstigen Lokaltherapien. Die Einteilung in die verschiedenen Lokaltherapiegruppen ist in Tabelle 3 noch einmal dargestellt.

**Tabelle 3: Einteilung der Lokaltherapiegruppen**

	Lokaltherapiegruppen			
	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Verabreichte Lokaltherapie	Bilaterale Orchiektomie	Orchiektomie und kontralaterale Bestrahlung = 18 Gy	Orchiektomie und kontralaterale Bestrahlung = 15Gy	Orchiektomie und kontralaterale Bestrahlung ≤ 12 Gy
	Bilaterale Bestrahlung ≥ 24 Gy			Orchiektomie und kontralateral keine Lokaltherapie
	Orchiektomie und kontralaterale Bestrahlung ≥ 24 Gy			Bestrahlung ≥ 24 Gy und kontralateral keine Lokaltherapie
				Bilaterale Bestrahlung < 24 Gy
				Bestrahlung 12 Gy und kontralateral keine Lokaltherapie
				Gar keine Lokaltherapie

### 3.4 Auswertung

#### 3.4.1 Statistik

Für den Vergleich zweier quantitativer Variablen kam der unverbundene zweiseitige U-Test nach Mann-Whitney, bei mehr als zwei Variablen der Test nach Kruskal-Wallis zur Anwendung. Die Prüfung der Unabhängigkeit zweier qualitativer Variablen erfolgte durch den exakten Test nach Fischer oder den Chi-Quadrat-Test. Bei mehr als zwei qualitativen Variablen wurde der Pearson-Chi-Quadrat-Test angewandt. Die Wahrscheinlichkeit ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens wurde mit Hilfe der Kaplan – Meyer - Überlebensanalyse ermittelt. Das ereignisfreie Überleben wurde vom Erreichen der zweiten vollständigen Remission (Diagnosedatum + 28 Tage) bis zum Datum des Folgeereignisses bzw. zur Auswertung bei Patienten ohne Folgeereignis berechnet. Die EFS-Wahrscheinlichkeit wird, wenn nicht anders angegeben nach 10 Jahren berechnet. Statistische Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeit wurden mit dem Log-Rank Test untersucht. Die Unabhängigkeit von Einflußfaktoren auf die Überlebenszeit wurde mit der Cox-Regression getestet. Bei allen Tests

wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt. Bei  $p \geq 0,05$  wurde der Unterschied des untersuchten Parameters als nicht signifikant angesehen.

Die Daten wurden mit Hilfe der Datenbank "Visual FoxPro 7.0" und dem Statistikprogramm "SPSS 11.0" erfaßt und ausgewertet.

### 3.4.2 Darstellung

Zur Veranschaulichung sind Daten und Ergebnisse in Tabellen und Graphiken dargestellt. Für kontinuierliche Parameter wird der Median mit Minimum und Maximum angegeben. Für kategoriale Parameter wird die Verteilung der jeweiligen Ausprägung in absoluten und prozentualen Fallzahlen angegeben. Für einige stetige Variablen wurden zur Veranschaulichung der Verteilung Boxplots erstellt. Darin sind jeweils der Median, oberes und unteres Quartil und Minimum/ Maximum dargestellt. Davon abgegrenzt sind Ausreißer (1,5- bis 3-facher interquartiler Bereich ober- bzw. unterhalb der Quartile) als Kreis und Extremwerte (mehr als 3-facher interquartiler Bereich ober- bzw. unterhalb der Quartile) als Stern dargestellt. Für einige kategoriale Variablen wurden zur Veranschaulichung der Verteilung Balkendiagramme erstellt. Dabei entsprechen die Balken der absoluten Patientenzahl des jeweiligen Ausprägungsmerkmals. Ergebnisse der Kaplan-Meier-Statistik sind in Überlebenskurven graphisch dargestellt. Der Beobachtungszeitraum ist auf der Abszisse in Jahren angegeben, auf der Ordinate die jeweilige Wahrscheinlichkeit in einem Wertebereich von Null bis Eins. Darunter sind die Gesamtanzahl der Patienten des entsprechenden Ausprägungsmerkmals, die Anzahl zensierter Ereignisse (unvollendete Beobachtung, Lost to Follow Up), die entsprechende Wahrscheinlichkeit mit Standardabweichung sowie der p-Wert des Log-Rank-Tests aufgeführt.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Patientenkollektiv

Seit 1983 bis zum 01.04.2002 wurden 219 Jungen mit testikulärer Manifestation eines ersten ALL-Rezidivs nach den Protokollen der ALL-REZ BFM-Studiengruppe behandelt. Die Verteilung der Patienten hinsichtlich klinischer und therapeutischer Parameter sowie die Wahrscheinlichkeiten ereignisfreien Überlebens und die prognostische Relevanz des jeweiligen Parameters sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Patientencharakteristik und Wahrscheinlichkeit ereignisfreien Überlebens**

Gesamtgruppe		Patienten		pEFS ± Standard Error	P (log rank)
		n	Prozent		
		219	100%		
<b>Klinische Parameter</b>					
Alter bei Rezidivdiagnose	< 5 J.	28	12,8%	.39 ± .09	.064
	5-10 J.	109	49,8%	.53 ± .05	
	≥ 10 J	82	37,4%	.65 ± .05	
Rezidivzeitpunkt	Sehr früh	26	11,9 %	.31 ± .09	< .001
	Früh	66	30,1%	.42 ± .06	
	Spät	127	58 %	.67 ± .04	
Immunphänotyp	c-ALL	132	60,3%	.56 ± .05	< .001*
	Prä-B-ALL	32	14,6%	.56 ± .09	
	Prä-T/T-ALL	23	10,5%	.30 ± .10	
	andere	9	4,1%	.33 ± .16	
	Keine Angaben	23	10,5%	.80 ± .10	
Rezidivlokalisierung	Komb. KM	115	52,5%	.48 ± .05	.026
	Isol.extramed.	104	47,5%	.64 ± .05	
ZNS-Rezidiv	Ja	11	5,0%	.27 ± .13	.008
	Nein	208	95,0%	.57 ± .04	
Sonstige Rezidive	Ja	6	2,7%	.17 ± .15	.001
	Nein	213	97,3 %	.57 ± .04	
Strategiegruppe	S 1	53	24,2%	.87 ± .05	< .001
	S 2	153	69,9%	.47 ± .04	
	S 3	0	-	-	
	S 4	13	5,9%	.31 ± .13	

Therapeutische Parameter					
Initialtherapie	ALL BFM	143	65,6%	.50 ± .04	.278 <sup>#</sup>
	NHL BFM	4	1,8%	.75 ± .22	
	CO ALL	35	16,1%	.68 ± .08	
	GDR ALL	6	2,8%	1.0 (kein Ereignis)	
	West Europa	11	5,0%	.46 ± .15	
	Ost Europa	16	7,3%	.73 ± .11	
	Andere	3	1,4%	.67 ± .27	
ZNS-Vorbestrahlung	Ja	151	68,9%	.51 ± .04	.043
	Nein	65	29,7%	.66 ± .06	
	Keine Angabe	3	1,4%	.33 ± .27	
ALL-REZ BFM Studie	83	11	5,0%	.27 ± .13	.285
	85	15	6,8%	.60 ± .13	
	87	33	15,1%	.61 ± .09	
	90	76	34,7%	.51 ± .06	
	95	23	10,5%	.52 ± .10****	
	96	55	25,1%	.67 ± .06***	
	02	6	2,7%	.50 ± .20**	

\*Fehlende Angaben ausgeschlossen, \*\* EFS nach 2 Jahren, \*\*\* EFS nach 6 Jahren, \*\*\*\* EFS nach 8 Jahren  
<sup>#</sup> GDR-ALL ausgeschlossen, da alle Beobachtungen zensiert sind

Das Alter bei initialer Diagnose der ALL lag im Median bei 4,7 Jahren (0-16 Jahre) und bei Diagnose des Rezidivs bei 8,3 Jahren (2-17 Jahre). Der Rezidivzeitpunkt war überwiegend spät. Bei über 10% der Patienten liegt kein Immunphänotyp vor, da dieser bei isoliert extramedullärer Erkrankung technisch nur schwer bestimmbar ist und ein Bezug auf Ergebnisse der Ersterkrankung nicht immer möglich ist. Gut 10% der bekannten Immunphänotypen lassen sich der T-Linie zuordnen. Unter den B-Vorläufer Typen dominiert die common-ALL. Bei gut der Hälfte der Patienten lag eine Knochenmarkbeteiligung vor. Bei einzelnen Patienten lag eine zusätzliche extramedulläre Beteiligung im ZNS oder in sonstigen extramedullären Organen vor. Aus den Parametern Zeitpunkt, Ort und Immunphänotyp ergibt sich definitionsgemäß (Kapitel 1.2.3) eine Zuordnung in die Strategieguppen S1,2 und 4 mit Dominanz der S2 Gruppe.

Zwei Drittel der Patienten hatten bei Ersterkrankung eine Therapie nach den ALL-BFM Protokollen erhalten. Unter den anderen verabreichten Initialtherapien war das COALL Protokoll mit 16% am häufigsten vertreten. Im Rahmen der Initialtherapie hatte die Mehrzahl der Patienten (69%) eine ZNS-Bestrahlung bekommen. Die Indikation zur ZNS-Bestrahlung wurde im Verlauf der ALL-BFM Studien sukzessive zurückgenommen. Daher kommen die ZNS-bestrahlten Patienten überwiegend aus den älteren Studien. In Tabelle 5 sind relevante Aspekte der

Postremissionsbehandlung dargestellt. Dabei wurden für den Parameter „ZNS-Bestrahlung“ die Patienten mit Ereignissen (Nonresponse, Induktionstod, früher Therapietod, frühes Folgerezidiv) innerhalb von 182 Tagen nach Rezidivdiagnose (= mediane Zeit bis zur Bestrahlung) ausgeschlossen. Dies trifft für 21 Patienten zu. Für den Parameter „Stammzelltransplantation“ wurden Patienten mit Ereignissen vor Tag 124 (= mediane Zeit bis zur Transplantation) ausgeschlossen.

**Tabelle 5: Postremissionsbehandlung; für den Parameter ZNS-Bestrahlung sind alle Patienten mit Ereignis vor Tag 182 (mediane Zeit bis zur Bestrahlung) und für den Parameter SZT sind alle Patienten mit Ereignis vor Tag 124 (mediane Zeit bis zur SZT) in Klammern angegeben und von der Berechnung des pEFS ausgeschlossen**

Gesamtgruppe		Patienten		pEFS ± Standard Error	P (log rank)
		n	Prozent		
		219	100%		
ZNS-Bestrahlung	Keine Bestrahlung	93 (18)	42,5% (8,2%)	.61 ± .05	.274*
	cranial	58	26,5%	.59 ± .07	
	craniospinal	5	2,3%	.20 ± .19	
	TBI	23 (2)	10,5% (0,9%)	.57 ± .10	
	Keine Angabe	19 (1)	8,7% (0,4%)	.90 ± .07	
SZT	Keine SZT	176 (11)	80,5% (5,0%)	.59 ± .04	.554
	MFD	16	7,3%	.50 ± .13	
	MMFD	4	1,8%	.50 ± .25	
	MUD	6	2,7%	.50 ± .20	
	Autologe SZT	2	0,9%	.50 ± .35	
	unbekannt	4	1,8%	#	

\*Fehlende Angaben ausgeschlossen; #EFS kann nicht berechnet werden, da alle Beobachtungen zensiert sind

Von den 219 Patienten erhielten im Rahmen der Postremissionsbehandlung ein Drittel der Patienten eine craniale oder eine craniospinale Bestrahlung. Die Indikation wurde bei Vorliegen eines ZNS-Befalls und ab dem Verlauf der Studie ALL-REZ BFM 87 auch bei einer Knochenmarkbeteiligung gestellt. Die zusätzliche spinale Bestrahlung wurde zentrumsspezifisch durchgeführt, da hierzu keine Empfehlung ausgesprochen werden konnte. Eine Ganzkörperbestrahlung wurde im Rahmen des Konditionierungsregimes vor allogenen und autologen Transplantationen durchgeführt. Bei 42,5% der Patienten wurde keine ZNS-Bestrahlung durchgeführt. Eine Stammzelltransplantation als Teil der Postremissionsbehandlung, erhielten insgesamt 28 Patienten. Bei 16 Jungen (7,3%) wurde eine Transplantation von einem

HLA-identischen verwandten Spender (überwiegend Geschwister, MFD) durchgeführt, während 4 Patienten Stammzellen von einem „mismatched family donor“ (MMFD) übertragen wurden. Eine SZT von einem HLA-identischen unverwandten Spender (MUD) wurde bei 6 Jungen (2,7%) durchgeführt. Eine autologe SZT erhielten 2 Patienten (0,9%).

#### 4.2 Ausmaß und Lokalisation der testikulären Rezidive

Von den 219 Patienten zeigten 120 einen klinischen Befall des linken Hodens. In 79 Fällen lag klinisch kein Anzeichen für ein Hodenrezidiv links vor und in 20 Fällen fehlt diese Angabe. Das Volumen des linken Hodens war dementsprechend signifikant größer ( $p < 0,001$ ) in der Gruppe mit klinischem Befall, mit einem medianen Volumen von 8ml (1-72ml), im Vergleich zur Gruppe ohne klinischen Befall des linken Hodens bei einem medianen Volumen des Hodens von 2ml (1-10ml). Das klinisch manifeste Rezidiv des linken Hodens wurde bei zwei Drittel der Patienten durch eine Biopsie bestätigt, während in 15 Fällen auf die Biopsie verzichtet wurde. Bei den 79 Patienten mit klinisch unauffälligem linken Hoden, konnte in gut 20% der Fälle eine subklinische leukämische Infiltration bioptisch nachgewiesen werden. Bei knapp der Hälfte der Patienten war die Biopsie des linken Hodens negativ und in weiteren 20% der Fälle wurde keine Biopsie durchgeführt. In Tabelle 6 sind diese Angaben zum Befall des linken Hodens zusammengestellt.

**Tabelle 6: Befall des linken Hodens**

Biopsie des linken Hodens	Klinischer Befall des linken Hodens*	
	Befallen	Nicht befallen
Biopsie positiv	91 (75,8%)	18 (22,8%)
Biopsie negativ	-	37 (46,8%)
Biopsie nicht durchgeführt	15 (12,5%)	17 (21,5%)
Keine Angabe	14 (11,7%)	7 (8,9%)
Gesamt	120 (100%)	79 (100%)

\*Fehlende Angaben (n=20) ausgeschlossen

144 Jungen hatten ein klinisches Hodenrezidiv auf der rechten Seite, während bei 56 Patienten der rechte Hoden klinisch unauffällig war. In 19 Fällen fehlt die Angabe zum klinischen Befall des rechten Hodens. Das Volumen des rechten Hodens betrug bei den Patienten mit klinischem Rezidiv im Median 6ml (1-300ml) gegenüber einem medianen Volumen von 2ml (1-31ml) bei

den Patienten mit unauffälligem rechten Hoden ( $p < 0,001$ ). Eine biopsische Bestätigung des klinischen Rezidivs des rechten Hodens fand bei rund 80% der Jungen statt, während bei ca. 10% der Patienten darauf verzichtet wurde. Bei den 56 Kindern mit klinisch unauffälligem rechten Hoden ergab die Biopsie ebenfalls in ca. 20% der Fälle einen subklinischen Befall des Hodens, in gut der Hälfte der Fälle war die Biopsie negativ und bei 12% der Jungen wurde keine Biopsie des rechten Hodens durchgeführt, bei 6 Patienten fehlt die Angabe. Tabelle 7 gibt einen Überblick über den klinischen und biopsischen Befall des rechten Hodens.

**Tabelle 7: Befall des rechten Hodens**

Biopsie des rechten Hodens	Klinischer Befall des rechten Hodens*	
	Befallen	Nicht befallen
Biopsie positiv	114 (79,2%)	13 (23,2%)
Biopsie negativ	-	30(53,69%)
Biopsie nicht durchgeführt	14 (9,7%)	7 (12,5%)
Keine Angabe	16 (11,1%)	6 (10,7%)
Gesamt	144 (100%)	56 (100%)

\*Fehlende Angaben (n=19) ausgeschlossen

Bei 160 Patienten liegen die vollständigen Daten über den klinischen und biopsischen Befall beider Hoden vor, während bei den restlichen 59 Patienten eine oder mehrere relevante Angaben fehlen, sodass keine valide Aussage über die Beteiligung beider Hoden am Rezidiv gemacht werden kann. Wie der Tabelle 8 zu entnehmen ist, liegt von den 160 Jungen bei 67 ein unilaterales und 93 ein bilaterales testikuläres Rezidiv vor. Bei den unilateralen testikulären Rezidiven war die rechte Seite mit 55% der Patienten etwas häufiger betroffen als die linke Seite mit 45% der Patienten. Die bilateralen testikulären Rezidive konnten bei 70% der Patienten durch schmerzlose Schwellung beider Hoden klinisch diagnostiziert werden, während bei 25 Jungen die subklinische leukämische Infiltration durch eine Biopsie nachgewiesen wurde. In drei Fällen war das bilaterale testikuläre Rezidiv auf keiner der beiden Seiten klinisch zu diagnostizieren, sondern wurde im Rahmen von sonografischen Kontrollen vermutet und durch Biopsien gesichert.

**Tabelle 8: Ausmaß und Lokalisation des testikulären Rezidivs\***

Ausmaß und Lokalisation des testikulären Rezidivs	Ausmaß des testikulären Rezidivs	
	Unilateral	Bilateral
Unilateral, links	30 (44,8%)	-
Unilateral, rechts	37 (55,2%)	-
Bilateral, links klinisch	-	10 (10,8%)
Bilateral, rechts klinisch	-	15 (16,1%)
Bilateral, beidseits klinisch	-	65 (69,9%)
Bilateral, beidseits bioptisch	-	3 (3,2%)
Gesamt	67 (100%)	93 (100%)

\*Fehlende Angaben (n=59) ausgeschlossen

Interessanterweise treten die unilateralen testikulären Rezidive signifikant später auf, als die bilateralen Rezidive ( $p = 0,001$ ). Im Median liegt die Dauer der ersten Remission bei den unilateralen Rezidiven bei 3,0 Jahren (1,2 – 10 Jahre) gegenüber 2,4 Jahren (0,3 – 12,5 Jahren) bei bilateralem Hodenbefall. Deswegen finden sich, wie aus Tabelle 9 zu ersehen ist, in der Gruppe der sehr frühen und frühen Rezidive signifikant mehr Patienten mit bilateralem Hodenbefall.

**Tabelle 9: Rezidivzeitpunkt vs. Ausmaß des testikulären Rezidivs**

Zeitpunkt des testikulären Rezidivs	Ausmaß des testikulären Rezidivs*	
	Unilateral	Bilateral
Sehr früh	2 (3,0%)	17 (18,3%)
Früh	18 (26,9%)	32 (34,4%)
Spät	47 (70,1%)	44 (47,3%)
Gesamt	67 (100%)	93 (100%)

\*Fehlende Angaben (n=59) ausgeschlossen,  $p = 0,001$

### 4.3 Lokalthherapie der testikulären Rezidive

Das Konzept zur Lokalthherapie testikulärer Rezidive der ALL-REZ BFM-Studiengruppe, das Orchiektomie und/oder Bestrahlung umfasst, ist in Kapitel 1.3.3 dargestellt. Eine Orchiektomie wurde insgesamt bei 132 Patienten (60%) durchgeführt. In 20% der Fälle wurde der linke Hoden entfernt, in ca. einem Drittel der rechten Hoden und bei ca. 8% der Jungen wurde eine beidseitige

Orchiektomie durchgeführt. Bei einem weiteren Drittel der Patienten wurde entgegen den Empfehlungen des Protokolls keine Orchiektomie durchgeführt und bei 17 Patienten fehlt die Angabe bezüglich der Orchiektomie. Tabelle 10 zeigt die Gegenüberstellung der Orchiektomie zum Ausmaß der testikulären Rezidive. In der Gruppe der bilateralen Rezidive, die beidseits klinisch offensichtlich waren, wurde meist eine beidseitige oder gar keine Orchiektomie vorgenommen. Dies ist zu erklären mit der erheblichen psychischen Hemmschwelle aller Beteiligten, eine beidseitige Orchiektomie durchzuführen und dem fehlenden Sinn, in diesem Fall nur eine einseitige Operation vorzunehmen. Dagegen wurde eine Orchiektomie eines einzelnen Hodens häufiger bei den unilateralen testikulären Rezidiven und den bilateralen Rezidiven mit klinischem Befall nur eines Hodens durchgeführt. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant.

**Tabelle 10: Orchiektomie vs. Ausmaß des testikulären Rezidivs**

Orchiektomie	Gesamt	Ausmaß des testikulären Rezidivs				
		Unilateral	Bilateral			keine Angabe
			einseitig klinisch	beidseits klinisch	beidseits bioptisch	
Keine	70 (32,0%)	6 (9,0%)	10 (40,0%)	43 (66,2%)	2 (66,7%)	9 (15,3%)
Links	43 (19,6%)	26 (38,8%)	5 (20,0%)	2 (3,1%)	-	10 (16,9%)
Rechts	72 (32,9%)	34 (50,7%)	10 (40,0%)	3 (4,6%)	-	25 (42,4%)
Beidseits	17 (7,8%)	1 (1,5%)	-	13 (20%)	1 (33,3%)	2 (3,4%)
keine Angabe	17 (7,8%)	-	-	4 (6,2%)	-	13 (22,0%)
Gesamt	219 (100%)	37 (100%)	25 (100%)	65 (100%)	3 (100%)	59 (100%)

Eine Hodenbestrahlung wurde bei 161 (73,5%) Kindern durchgeführt. Der linke Hoden wurde bei 60 Patienten bestrahlt, der rechte Hoden bei 39 Jungen und bei 62 Patienten fand eine Bestrahlung beider Hoden statt. Ohne Strahlentherapie verblieben 37 Patienten (16,9%) und in 21 Fällen (9,6%) fehlen die Angaben hierzu. Stellt man die Angaben zur Bestrahlung wieder der Lokalisation und dem Ausmaß des testikulären Rezidivs gegenüber (Tabelle 11), wird entsprechend dem ALL-REZ BFM-Konzept deutlich, dass in der Gruppe der unilateralen Rezidive und der bilateralen Rezidive mit klinisch nur einem auffälligen Hoden signifikant häufiger nur der kontralaterale Hoden bestrahlt wurde. Dem gegenüber findet man in der Gruppe

der bilateralen Rezidive mit klinisch eindeutigem Befall beider Hoden deutlich häufiger eine Strahlentherapie beider Hoden bzw. gar keine Bestrahlung.

**Tabelle 11: Bestrahlung vs. Ausmaß des testikulären Rezidivs**

Bestrahlung	Gesamt	Ausmaß des testikulären Rezidivs				
		Unilateral	Bilateral			keine Angabe
			einseitig klinisch	beidseits klinisch	beidseits bioptisch	
Keine	37 (16,9%)	6 (9,0%)	2 (8,0%)	19 (29,2%)	2 (66,7%)	8 (13,6%)
Links	60 (27,4%)	31 (46,3%)	8 (32,0%)	1 (1,5%)	-	20 (33,9%)
Rechts	39 (17,8%)	24 (35,8%)	4 (16,0%)	2 (3,1%)	-	9 (15,3%)
Beidseits	62 (28,3%)	5 (7,5%)	11 (44,0%)	38 (58,5%)	1 (33,3%)	7 (11,9%)
keine Angabe	21 (9,6%)	1 (1,5%)	-	5 (7,7%)	-	15 (25,4%)
Gesamt	219 (100%)	37 (100%)	25 (100%)	65 (100%)	3 (100%)	59 (100%)

p=0,000

Wie aus Tabelle 10 und Tabelle 11 zu ersehen ist, wurde bei den 65 Patienten mit beidseits klinisch manifestem testikulären Rezidiv nur in 13 Fällen eine Orchiektomie beider Hoden durchgeführt, wohingegen bei 38 Jungen eine bilaterale Bestrahlung stattfand. Dies überrascht, wird doch laut der ALL-REZ BFM-Studienprotokolle bei einer klinischen Beteiligung beider Hoden, der bilateralen Orchiektomie gegenüber der beiseitigen Bestrahlung der Vorzug gegeben. In Tabelle 12 und Tabelle 13 ist die Bestrahlungsdosis, mit der der linke bzw. rechte Hoden bestrahlt wurde, gegenüber dem Ausmaß und der Lokalisation des testikulären Rezidivs dargestellt. Zum Vergleich ist jeweils in der letzten Zeile aufgeführt, wie viele Patienten aus der jeweiligen Gruppe eine Orchiektomie auf der linken bzw. rechten bzw. beiden Seiten erhalten haben. Es ist ersichtlich, dass entsprechend den ALL-REZ BFM Studienprotokollen die Mehrzahl der Patienten mit unilateralem testikulären Rezidiv, nämlich 59,5% der Patienten mit Hodenrezidiv rechts und 70,0% der Patienten mit Hodenrezidiv links eine Bestrahlung des kontralateralen Hodens mit einer Bestrahlungsdosis von 15 Gy bekamen. Am zweithäufigsten, mit 21,6% und 13,3% wurde in Höhe von 18 Gy bestrahlt. In den restlichen Fällen wurde mit einer niedrigeren oder höheren Dosis bestrahlt. Dagegen fand in der Gruppe der Patienten mit bilateralem Rezidiv mit klinisch nur einem auffälligen Hoden, die vorgesehene Bestrahlung des

kontralateralen Hodens mit 18 Gy, nur in vereinzelt Fällen statt. Wesentlich häufiger wurde eine Bestrahlung mit einer Dosis von 24 Gy oder gar keine Bestrahlung des kontralateralen Hodens durchgeführt. Allerdings ist diese Gruppe mit insgesamt 25 Patienten nicht sehr groß. Von den 15 Jungen mit klinisch manifestem testikulären Rezidiv rechts und subklinischer Beteiligung des linken Hodens, bekamen 8 Patienten (53,3%) eine Bestrahlung des linken Hodens mit einer Dosis von 24 Gy, ein Patient bekam sogar eine Bestrahlungsdosis von über 24 Gy, während bei 2 Patienten (13,3%) gar keine Bestrahlung des kontralateralen Hodens stattfand. Nur 4 Patienten (26,7%) erhielten die laut ALL-REZ BFM-Protokollen vorgesehenen 18 Gy. Von den 10 Jungen mit klinisch testikulärem Rezidiv links und subklinischer Beteiligung des rechten Hodens, wurde bei 3 Patienten der rechte Hoden mit den vorgesehenen 18 Gy bestrahlt, bei 5 Patienten wurde mit 24 Gy bestrahlt. Zwei Jungen erhielten eine Bestrahlung mit einer Dosis <15 Gy.

**Tabelle 12: Bestrahlungsdosis linker Hoden vs. Ausmaß und Lokalisation des testikulären Rezidivs**

Bestrahlungsdosis linker Hoden	Gesamt	Ausmaß und Lokalisation des testikulären Rezidivs							
		Unilateral		Bilateral				keine Angabe	
		Links	Rechts	Links klinisch	Rechts klinisch	Beidseits klinisch	Beidseits bioptisch		
Keine Bestrahlung	77 (35,2%)	26 (86,7%)	4 (10,8%)	4 (40%)	2 (13,3%)	21 (32,3%)	2 (67,7%)	18 (30,5%)	
<15 Gy	9 (4,2%)	2 (6,7%)	1 (2,7%)	1 (10%)	-	3 (4,6%)	1 (33,3%)	1 (1,7%)	
15 Gy	26 (11,9%)	-	22 (59,5%)	-	-	-	-	4 (6,8%)	
18 Gy	35 (16,0%)	-	8 (21,6%)	1 (10%)	4 (26,7%)	5 (7,7%)	-	17 (28,8%)	
24 Gy	47 (21,5%)	2 (6,7%)	-	4 (40%)	8 (53,3%)	28 (43,1%)	-	5 (8,5%)	
>24 Gy	5 (2,3%)	-	1 (2,7%)	-	1 (6,7%)	3 (4,6%)	-	-	
Keine Angabe	20 (9,1%)	-	1 (2,7%)	-	-	5 (7,7%)	-	14 (23,7%)	
Gesamt	219 (100%)	30 (100%)	37 (100%)	10 (100%)	15 (100%)	65 (100%)	3 (100%)	59 (100%)	
Orchi ektomie	li.:	43	26	-	4	1	2	-	10
	re.:	72	-	34	-	10	3	-	25
	bds.:	17	1	-	-	-	13	1	2

p=0,000

In der Gruppe der Patienten mit beidseitigem klinischen Rezidiv wurde der linke bzw. rechte Hoden in ca. 44% der Fälle mit einer Dosis von 24 Gy bestrahlt und in rund 30% der Fälle fand keine Bestrahlung statt. Diese rund 30% enthalten allerdings auch die 13 Patienten, die eine beidseitige Orchiektomie erhalten hatten.

**Tabelle 13: Bestrahlungsdosis rechter Hoden vs. Ausmaß und Lokalisation des testikulären Rezidivs**

Bestrahlungsdosis rechter Hoden	Gesamt	Ausmaß und Lokalisation des testikulären Rezidivs							
		Unilateral		Bilateral				keine Angabe	
		Links	Rechts	Links klinisch	Rechts klinisch	Beidseits klinisch	Beidseits bioptisch		
Keine Bestrahlung	98 (44,2%)	2 (6,7%)	35 (97,2%)	-	10 (66,7%)	20 (30,8%)	2 (67,7%)	29 (49,1%)	
<15 Gy	11 (5,0%)	2 (6,6%)	-	2 (20%)	-	3 (4,6%)	1 (33,3%)	3 (5,1%)	
15 Gy	23 (10,5%)	21 (70,0%)	-	-	-	-	-	2 (3,4%)	
18 Gy	17 (7,8%)	4 (13,3%)	-	3 (30%)	-	5 (7,7%)	-	5 (8,5%)	
24 Gy	45 (20,5%)	1 (3,3%)	-	5 (50,0%)	4 (26,7%)	29 (44,6%)	-	6 (10,2%)	
>24 Gy	5 (2,3%)	-	1 (2,7%)	-	1 (6,7%)	3 (4,6%)	-	-	
Keine Angabe	20 (9,1%)	-	1 (2,7%)	-	-	5 (7,7%)	-	14 (23,7%)	
Gesamt	219 (100%)	30 (100%)	37 (100%)	10 (100%)	15 (100%)	65 (100%)	3 (100%)	59 (100%)	
Orchi- ekto- mie	li.:	43	26	-	4	1	2	-	10
	re.:	72	-	34	-	10	3	-	25
	bds.:	17	1	-	-	-	13	1	2

\*Fehlende Angaben ausgeschlossen, p=0,000

Faßt man die Informationen bezüglich Orchiektomie, Bestrahlung und Bestrahlungsdosis der einzelnen Hoden zusammen, kann man für die Patienten eine Aussage zur kompletten Lokaltherapie beider Hoden machen und sie somit in eine der in Kapitel 3.3 (S.27) bereits erwähnten Gruppen einordnen. Im folgenden werden eine Orchiektomie bzw. eine Bestrahlung mit einer Dosis von  $\geq 24$  Gy zusammengefasst aufgeführt, da beide Maßnahmen einer suffizienten/radikalen Lokaltherapie eines befallenen Hodens entsprechen und bezüglich der späteren Geschlechtsentwicklung der Patienten in beiden Fällen von einer fehlenden Funktion der Leydig-Zellen auszugehen ist. Von den insgesamt 219 Jungen erhielten 70 Patienten (32,0%)

entweder eine bilaterale Orchiektomie oder eine bilaterale Bestrahlung  $\geq 24$  Gy oder eine Orchiektomie auf der einen Seite und eine kontralaterale Bestrahlung  $\geq 24$  Gy (Gruppe 1). Eine Orchiektomie oder Bestrahlung  $\geq 24$  Gy auf der einen Seite und eine Bestrahlung des kontralateralen Hodens wurde bei 40 Patienten (18,3%) mit einer Dosis von 18 Gy (Gruppe 2) und bei 48 Patienten (21,9%) mit 15 Gy (Gruppe 3) durchgeführt. Alle im folgenden aufgeführten Lokaltherapievarianten werden als „sonstige Lokaltherapie“ in Gruppe 4 zusammengefaßt, da sie zum einen nur wenige Patienten umfassen und zum anderen nicht den Empfehlungen der ALL-REZ BFM-Studienprotokolle entsprechen. Eine Orchiektomie bzw. Bestrahlung  $\geq 24$  Gy auf der einen Seite und eine kontralaterale Bestrahlung in Höhe von  $\leq 12$  Gy erhielten 6 Patienten (2,7%). Bei 12 Jungen (5,5%) fand ausser der Orchiektomie bzw. der Bestrahlung  $\geq 24$  Gy auf der einen Seite, keine weitere Bestrahlung des kontralateralen Hodens statt. Eine bilaterale Bestrahlung mit einer Dosis unter 24 Gy bekamen ebenfalls 13 Patienten (5,9%). Bei einem Jungen wurde nur der klinisch betroffene Hoden mit einer Dosis von 12 Gy bestrahlt. Gar keine Lokaltherapie erhielten 8 Patienten (3,7%) und bei 21 Patienten (9,6%) fehlt die Angabe zur Lokaltherapie. In Tabelle 14 ist noch einmal die Lokaltherapie dem Ausmaß und der Lokalisation des testikulären Rezidivs gegenüber gestellt. Dabei wird wieder deutlich, dass in der Gruppe der unilateralen testikulären Rezidive die Mehrzahl der Patienten (66,7% bzw. 59,5%) mit einer kontralateralen Bestrahlung in Höhe von 15 Gy eine Lokaltherapie gemäß den ALL-REZ BFM-Protokollen bekam. Dagegen wurden in der Gruppe der bilateralen testikulären Rezidive mit klinisch befallenem Hoden auf nur einer Seite nur wenige Patienten nach den Empfehlungen der ALL-REZ BFM-Gruppe mit 18 Gy kontralateral bestrahlt. Von den 45 Jungen mit klinischen Rezidiven beider Hoden, die entsprechend der Gruppe 1 behandelt wurden, bekamen nur 13 Patienten die empfohlene bilaterale Orchiektomie, während 30 Patienten eine bilaterale Bestrahlung mit einer Dosis  $\geq 24$  Gy bekamen und in 2 Fällen eine Orchiektomie auf der einen Seite und eine Bestrahlung  $\geq 24$  Gy auf der anderen Seite statt fand.

**Tabelle 14: Lokalthherapie vs. Ausmaß testikulären Rezidivs**

Lokalthherapie		Gesamt	Ausmaß des testikulären Rezidivs				
			Unilateral	Bilateral			Keine Angabe
				einseitig klinisch	beidseits klinisch	beidseits bioptisch	
Gruppe 1	O. u./od. B. bds. $\geq 24$ Gy	70 (32,0%)	3 (4,5%)	14 (56,0%)	45 (69,2%)	1 (33,3%)	7 (11,9%)
Gruppe 2	O./B. $\geq 24$ Gy u. kontralat. B. 18 Gy	40 (18,3%)	12 (17,9%)	6 (24,0%)	2 (3,1%)	-	20 (33,9%)
Gruppe 3	O./B. $\geq 24$ Gy u. kontralat. B. 15 Gy	48 (21,9%)	42 (62,7%)	-	-	-	6 (10,2%)
Gruppe 4	O./B. $\geq 24$ Gy u. kontralat. B. $\leq 12$ Gy	6 (2,7%)	2 (3,0%)	1 (4,0%)	-	-	3 (5,1%)
	O./B. $\geq 24$ Gy u. kontralat. keine B.	12 (5,5%)	4 (6,0%)	2 (8,0%)	1 (1,5%)	-	5 (8,5%)
	B. bds. $< 24$ Gy	13 (5,9%)	2 (3,0%)	2 (8,0%)	7 (10,8%)	1 (33,3%)	1 (1,7%)
	Keine O., B. eins. $< 24$ Gy	1 (0,5%)	-	-	-	-	1 (1,7%)
	Keine O. u. Keine B.	8 (3,7%)	1 (1,5%)	-	5 (7,7%)	1 (33,3%)	1 (1,7%)
Keine Angabe		21 (9,6%)	1 (1,5%)	-	5 (7,7%)	-	15 (25,4%)
Gesamt		219 (100%)	67 (100%)	25 (100%)	65 (100%)	3 (100%)	59 (100%)

p= 0,000

Der Übersichtlichkeit halber ist die protokollgemäße bzw. protokollabweichende Therapie dem Ausmaß und der Lokalisation des Rezidivs in Tabelle 15 nocheinmal gegenüber gestellt.

**Tabelle 15: Protokollentsprechung der Lokalthherapie vs. Ausmaß des testikulären Rezidivs**

Protokollentsprechung der Lokalthherapie	Gesamt	Ausmaß des testikulären Rezidivs				
		Unilateral	Bilateral			keine Angabe
			einseitig klinisch	beidseits klinisch	beidseits bioptisch	
protokollgerecht	94 (42,9%)	42 (62,7%)	6 (24,0%)	45 (69,2%)	1 (33,3%)	-
übertherapiert	30 (13,7%)	15 (22,4%)	14 (56,0%)	-	1 (33,3%)	-
untertherapiert	30 (13,7%)	9 (13,4%)	5 (20,0%)	15 (23,1%)	1 (33,3%)	-
keine Angabe	65 (29,7%)	1 (1,5%)	-	5 (7,7%)	-	59 (100%)
<b>Gesamt</b>	<b>219 (100%)</b>	<b>67 (100%)</b>	<b>25 (100%)</b>	<b>65 (100%)</b>	<b>3 (100%)</b>	<b>59 (100%)</b>

\*Fehlende Angaben ausgeschlossen, p= 0,000

#### 4.4 Folgeereignisse und Überleben

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 12,4 Jahren (3,2 Jahre – 21,5 Jahre) befinden sich von den insgesamt 219 Jungen mit testikulärem Rezidiv gut die Hälfte der Patienten in anhaltender kompletter Remission (CCR). In Tabelle 16 sind die Angaben zu den Folgeereignissen zusammengefasst.

**Tabelle 16: Folgeereignisse**

Gesamtgruppe		Patienten	
		n	Prozent
		219	100%
Folgeereignisse	Verstorben ohne CR	2	0,9%
	Nonresponder	4	1,8%
	Verstorben in CCR	11	5,0%
	Erneut Rezidiert	78	35,6%
	Zweitmalignom	1	0,5%
	Lost to follow up	1	0,5%
	In CCR	122	55,74%

Zwei Patienten verstarben während der Induktionsphase, ohne eine komplette Remission erreicht zu haben. In vier Fällen kam es zu keinem Ansprechen auf die Therapie (Nonresponse). Bei 5% der Patienten war ein therapieassoziiertes Todesfall zu verzeichnen. Ein Folgerezidiv trat bei ca. einem Drittel der Patienten auf. Ein Junge entwickelte ein Zweitmalignom und ein weiterer Patient konnte nicht mehr nachverfolgt werden (lost to follow-up).

Das Knochenmark war mit 68 Rezidiven am häufigsten betroffen. Ein erneutes testikuläres Rezidiv war bei fünf Jungen (2,3 %) zu beobachten. Von diesen erlitt ein Patient das zweite testikuläre Rezidiv bevor die Lokaltherapie verabreicht werden konnte. In zwei weiteren Fällen fand außer der Orchiektomie des klinisch befallenen Hodens keine Bestrahlung des kontralateralen Hodens statt. Zwei Jungen erlitten nach Orchiektomie und Bestrahlung des kontralateralen Hodens mit 18 bzw. 15 Gy ein erneutes Testesrezidiv. 15 der 78 Patienten mit zweitem Rezidiv einer ALL sind noch am Leben. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der gesamten Gruppe beträgt nach 10 Jahren  $0,63 \pm 0,03$  und die EFS-Wahrscheinlichkeit  $0,55 \pm 0,03$ . In Tabelle 17 ist die Lokalisation der Folgerezidive in Bezug zu den Lokaltherapiegruppen dargestellt.

**Tabelle 17 Lokalisation der Folgerezidive versus Lokaltherapiegruppen**

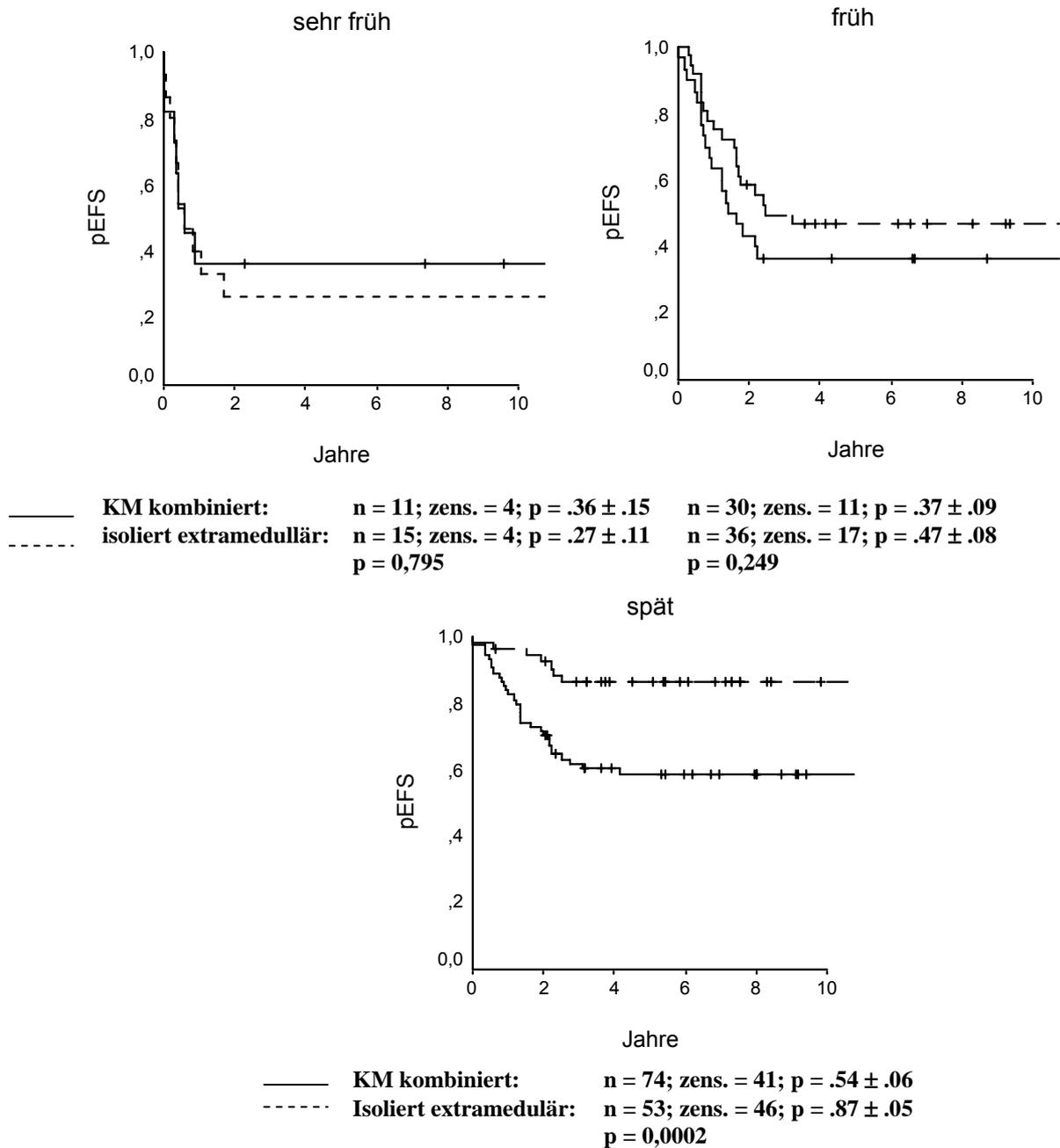
Folgerezidive	Gesamt	Lokaltherapiegruppen						
		Gruppe 1			Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	keine Angabe
		Orchie. bds.	Bestrahlg. $\geq 24$ Gy bds.	Orchie. u. kontralat. Bestr. $\geq 24$ Gy				
isol. KM	59 (75,6%)	8 (88,9%)	17 (77,3%)	4 (100%)	8 (80%)	5 (50%)	12 (70,5%)	5 (83,3%)
isol. ZNS	7 (8,9%)	-	4 (18,2%)	-	-	1 (10%)	1 (5,9%)	1 (16,7%)
isol. Testes	2 (2,6%)	-	-	-	1 (10%)	1 (10%)	-	-
komb. KM/ZNS	6 (7,7%)	1 (11,1%)	1 (4,5%)	-	1 (10%)	2 (20%)	1 (5,9%)	-
komb. KM/Testes	2 (2,6%)	-	-	-	-	1 (10%)	1 (5,9%)	-
komb. ZNS/Testes/Sonst. Extramedullär	1 (1,3%)	-	-	-	-	-	1 (5,9%)	-
komb. KM/Sonst.	1 (1,3%)	-	-	-	-	-	1 (5,9%)	-
Gesamt	78 (100%)	9 (100%)	22 (100%)	4 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	17 (100%)	6 (100%)

#### 4.4.1 Prognostische Faktoren

Wie in anderen Studien, ist auch in diesem Patientenkollektiv die Prognose der testikulären Rezidive vor allem abhängig vom Rezidivzeitpunkt, aber auch vom Immunphänotyp. In Tabelle 4 (S.30) sind die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens, der Standardfehler und der dazugehörige p-Wert für die einzelnen klinischen und therapeutischen Parameter aufgeführt. Wie daraus ersichtlich wird, haben Patienten mit sehr frühem und frühem Rezidiv eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten mit spätem Rezidiv. Die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens beträgt für Jungen mit sehr frühem Rezidiv nur  $0,31 \pm 0,09$ . Etwas günstiger, mit einem pEFS von  $0,42 \pm 0,06$ , ist die Prognose für Patienten mit frühem Rezidiv. Gegenüber diesen beiden Gruppen, haben Jungen mit spätem Rezidiv (mehr als 6 Monate nach Ende der Initialtherapie) eine weitaus höhere Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens (EFS  $0,67 \pm 0,4$ ). Auch der Immunphänotyp des Rezidivs hat einen statistisch signifikanten Einfluß auf das Überleben der Patienten. Für Jungen mit einer prä-B-ALL bzw. einer c-ALL liegt das pEFS bei  $0,56 \pm 0,09$  bzw.  $0,56 \pm 0,05$ . Dagegen haben Jungen mit einer prä-T- oder T-ALL nur eine EFS-Wahrscheinlichkeit von  $0,30 \pm 0,10$ .

Entgegen früheren Publikationen über Patienten mit testikulärem Rezidiv, die nach den ALL-REZ BFM-Protokollen behandelt wurden [57], ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,025$ ) für das pEFS von Patienten mit kombiniertem ( $0,48 \pm 0,05$ ) versus Patienten mit isoliertem testikulärem Rezidiv ( $0,64 \pm 0,05$ ) nachweisen. Analysiert man die EFS-Wahrscheinlichkeit für die beiden Gruppen getrennt nach dem Rezidivzeitpunkt, zeigt sich für die späten Rezidive ein wesentlich deutlicherer Unterschied der pEFS-Raten, wohingegen die Unterschiede bei den sehr frühen und frühen Rezidiven nicht signifikant sind (siehe Abbildung 1).

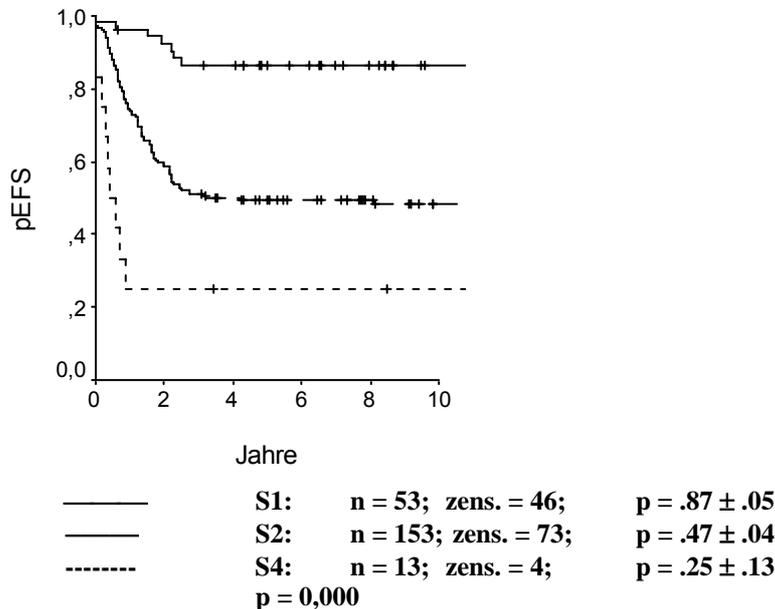
Abbildung 1: EFS abhängig von der Rezidivlokalisierung für die einzelnen Rezidivzeitpunkte



Da die Einteilung in die verschiedenen Strategiegruppen (siehe Tabelle 1, Seite 14) auf den prognostischen Faktoren Rezidivzeitpunkt, Rezidivlokalisierung und Immunphänotyp basiert, ergibt sich natürlich auch für diese ein signifikanter Unterschied im Überleben der Patienten. Die 53 Patienten der Gruppe S1 hatten mit einem pEFS von  $0,87 \pm 0,05$  die beste Prognose. Eine intermediäre Prognose zeigen die 153 Patienten der Gruppe S2 mit einem pEFS von  $0,47 \pm 0,04$ . Die 13 Patienten der Gruppe S4 hatten lediglich ein pEFS von  $0,31 \pm 0,13$  und damit die

schlechteste Prognose. Die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens ist in Abbildung 2 noch einmal grafisch dargestellt.

**Abbildung 2: EFS der Strategiegruppen**



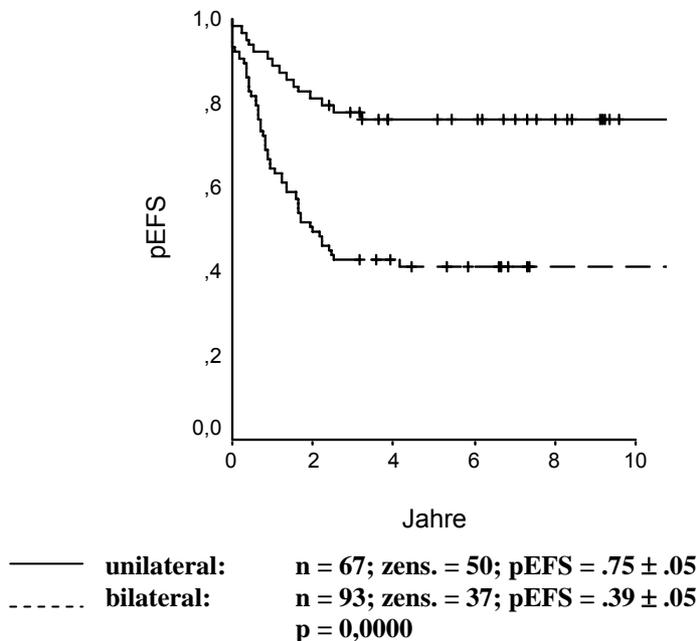
Die Patienten mit zusätzlichem ZNS-Rezidiv ( $n = 11$ ) haben eine signifikant schlechtere Prognose mit einem pEFS von  $0,27 \pm 0,13$  im Vergleich zu den Patienten ohne ZNS-Rezidiv (pEFS:  $0,57 \pm 0,04$ ). Trat zusätzlich ein sonstiges extramedulläres Rezidiv auf, war die Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens gegenüber den anderen Patienten zwar auch deutlich schlechter, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant. Für Patienten, die in zweiter Remission eine Stammzelltransplantation erhalten haben, liegt das pEFS bei  $0,50 \pm 0,9$ , das pEFS von Patienten, die Chemo/Strahlentherapie erhalten haben, liegt bei  $0,59 \pm 0,4$  ( $p = 0,157$ ). Bei diesem Vergleich wurden Patienten, die in der medianen Zeit bis zur Transplantation (124 Tage) ein negatives Ereignis erlitten haben, ausgeschlossen („time to transplant adapted“). Da in der Regel eine risikobezogene Transplantationsindikation gestellt wurde, erlaubt dieser Vergleich jedoch keine Aussage über die Wertigkeit beider Therapiestrategien.

#### 4.4.1.1 Prognostische Bedeutung des Ausmaßes und der Lokalisation des Hodenrezidivs

Das Überleben der 160 Patienten, bei denen vollständige Daten über das Ausmaß des Hodenrezidivs vorliegen, war des weiteren abhängig von eben dem Ausmaß des Hodenbefalls. Wie in Abbildung 3 zu sehen, haben Patienten mit unilateralem testikulärem Rezidiv eine

signifikant höhere Wahrscheinlichkeit ereignisfrei zu überleben (pEFS:  $0,75 \pm 0,05$ ), als Patienten mit bilateralem Hodenbefall (pEFS:  $0,39 \pm 0,05$ ;  $p < 0,001$ ).

**Abbildung 3: EFS abhängig vom Ausmaß des testikulären Rezidivs**



Weitere Aspekte bezüglich der Auswirkung des bilateralen Hodenbefalls auf das Überleben der Patienten werden im nächsten Kapitel ausführlicher betrachtet.

Die Lokalisation des testikulären Rezidivs hat keinen wesentlichen Einfluß auf das Überleben der Kinder. Bei den unilateralen Rezidiven ist die Wahrscheinlichkeit ereignisfreien Überlebens für Patienten mit linkem bzw. rechtem befallenen Hoden mit  $0,73 \pm 0,08$  (n=30) bzw.  $0,76 \pm 0,07$  (n=37) nahezu identisch. Bei den bilateralen testikulären Rezidiven, bei denen nur ein Hoden klinisch auffällig war, unterscheidet sich die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens mit einem pEFS =  $0,50 \pm 0,16$  (n=10) für Patienten mit linksseitigem bzw.  $0,40 \pm 0,13$  (n=15) für Patienten mit rechtsseitigem klinisch manifestem Rezidiv ebenfalls nicht signifikant ( $p = 0,521$ ).

#### 4.4.1.2 Prognostische Bedeutung der Lokalthherapie

Der prognostische Einfluß der Lokalthherapie bei Patienten mit Hodenrezidiv wird zunächst getrennt für chirurgische und strahlentherapeutische Maßnahmen betrachtet, sowie zusammenfassend für die in Tabelle 3 (siehe S.28) definierten Gruppen 1-4. Dabei werden nur die Patienten eingeschlossen, bei denen vollständige Daten zur Lokalthherapie vorliegen .

Abbildung 4 zeigt isoliert den prognostischen Einfluß der Orchiektomie. Patienten, bei denen eine einseitige Orchiektomie vorgenommen wurde, weisen ein besseres pEFS auf, als Patienten, bei denen keine bzw. eine beidseitige Orchiektomie durchgeführt wurde.

**Abbildung 4: EFS abhängig von der Durchführung einer Orchiektomie**

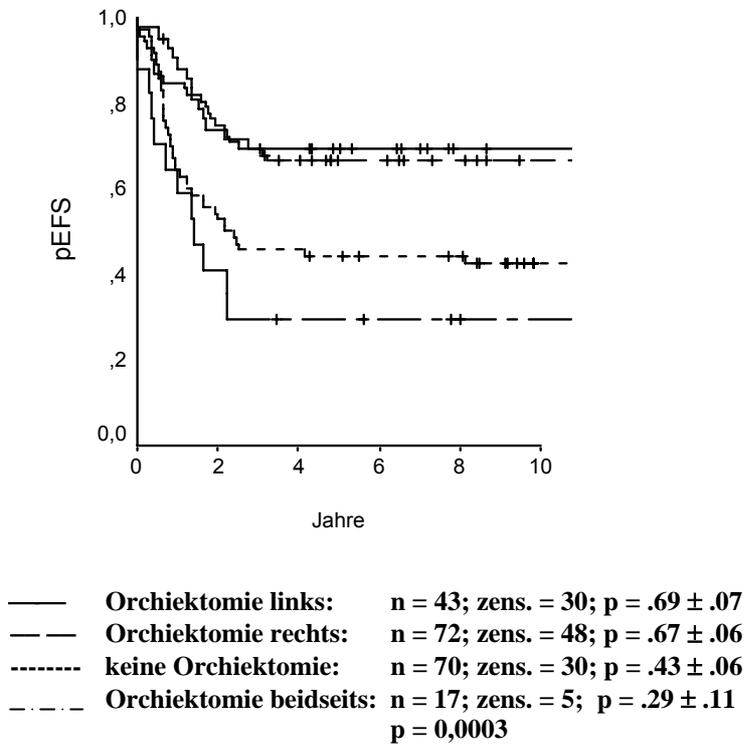
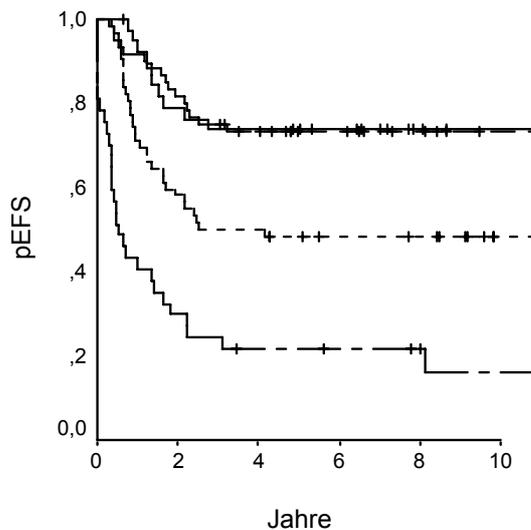


Abbildung 5 zeigt isoliert die prognostische Bedeutung der lokalen Bestrahlung. Patienten mit einer einseitigen Bestrahlung weisen ein signifikant besseres pEFS auf, als diejenigen mit beidseitiger Bestrahlung oder ohne jegliche Bestrahlung.

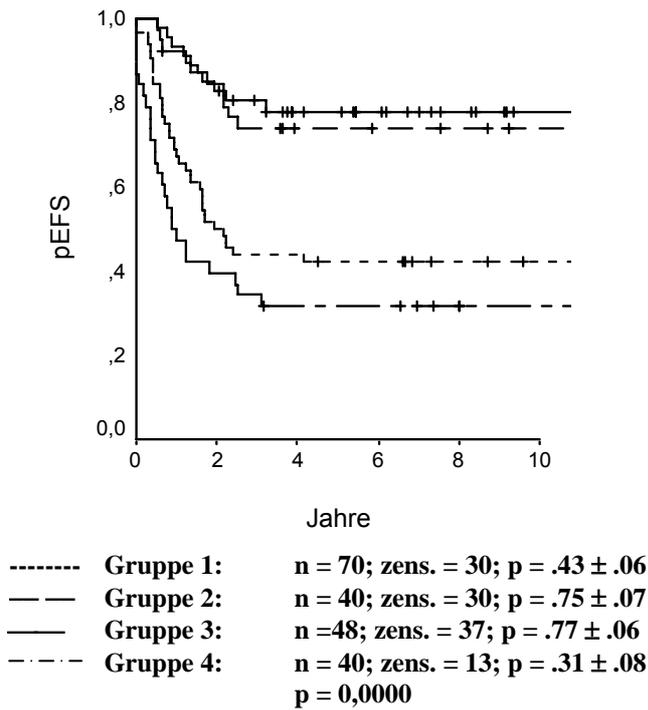
**Abbildung 5: EFS abhängig von der Durchführung einer Bestrahlung**



—	<b>Bestrahlung rechts:</b>	<b>n = 39; zens. = 29; p = .74 ± .07</b>
- - -	<b>Bestrahlung links:</b>	<b>n = 60; zens. = 44; p = .73 ± .06</b>
- - - - -	<b>Bestrahlung beidseits:</b>	<b>n = 62; zens. = 30; p = .48 ± .06</b>
- · - · -	<b>Keine Bestrahlung:</b>	<b>n = 37; zens. = 7 ; p = .16 ± .07</b>
		<b>p = 0,0000</b>

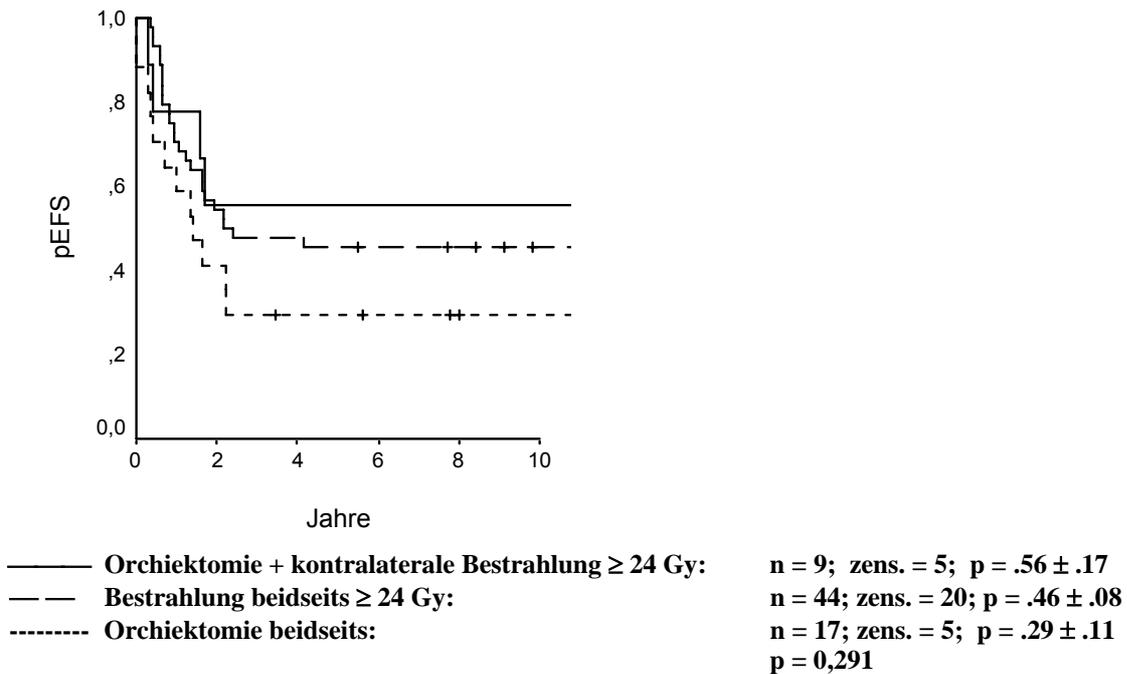
Auch die auf Seite 28 definierten Gruppen, bei denen die lokaltherapeutischen Maßnahmen zusammengefasst sind, unterscheiden sich bezüglich des ereignisfreien Überlebens der Patienten signifikant. Die besten Ergebnisse weisen die Patienten der Gruppen 2 und 3 mit pEFS-Raten von  $0,75 \pm 0,07$  bzw.  $0,77 \pm 0,06$  auf. Dieses sind in der Regel Patienten mit klinisch einseitigem Befall und protokollgemäßer Lokaltherapie. Deutlich schlechter schneiden die Jungen der Gruppe 1 mit einer Wahrscheinlichkeit für das EFS von  $0,43 \pm 0,06$  ab. Es handelt sich in der Regel um Patienten mit klinisch beidseitigem Befall und protokollgemäßer Lokaltherapie. Die geringste ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit von  $0,31 \pm 0,08$  zeigen die Patienten der Gruppe 4 (Abbildung 6). Diese Gruppe hat eine nicht protokollgemäße Lokaltherapie erhalten, zumindest für einen Hoden wurde eine insuffiziente Lokaltherapie durchgeführt.

**Abbildung 6: ESF abhängig von der Lokaltherapiegruppe**



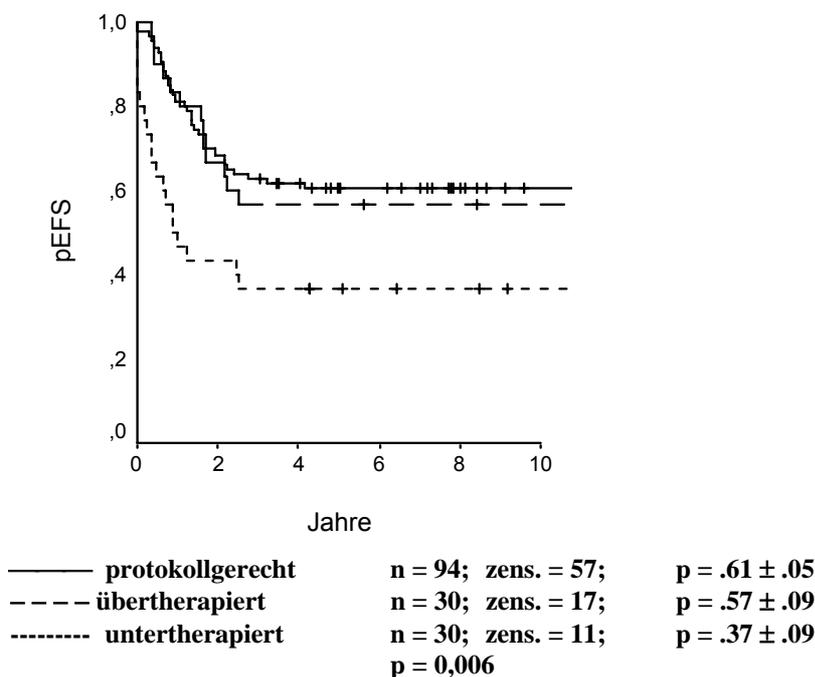
Wie in Abbildung 7 gezeigt, unterscheidet sich das ereignisfreie Überleben für Patienten der Gruppe 1 in Abhängigkeit der einzelnen lokaltherapeutischen Maßnahmen nicht signifikant ( $p = 0,228$ ).

**Abbildung 7: EFS abhängig von der erhaltenen Lokaltherapie in Gruppe 1**



Ob die Lokalthherapie den Empfehlungen des Protokolls entspricht, hat ebenfalls Auswirkungen auf das ereignisfreie Überleben der Patienten (Abbildung 8). Jungen, die gemäß dem Protokoll bzw. intensiver, als im Protokoll vorgesehen, behandelt wurden, hatten mit einem pEFS von  $0,61 \pm 0,05$  bzw.  $0,57 \pm 0,09$  ein statistisch signifikant besseres Ergebnis, als Patienten, die entgegen den Empfehlungen im Protokoll untertherapiert wurden. Diese Patienten hatten eine ereignisfreie Überlebenschance von  $0,37 \pm 0,09$  ( $p = 0,006$ ).

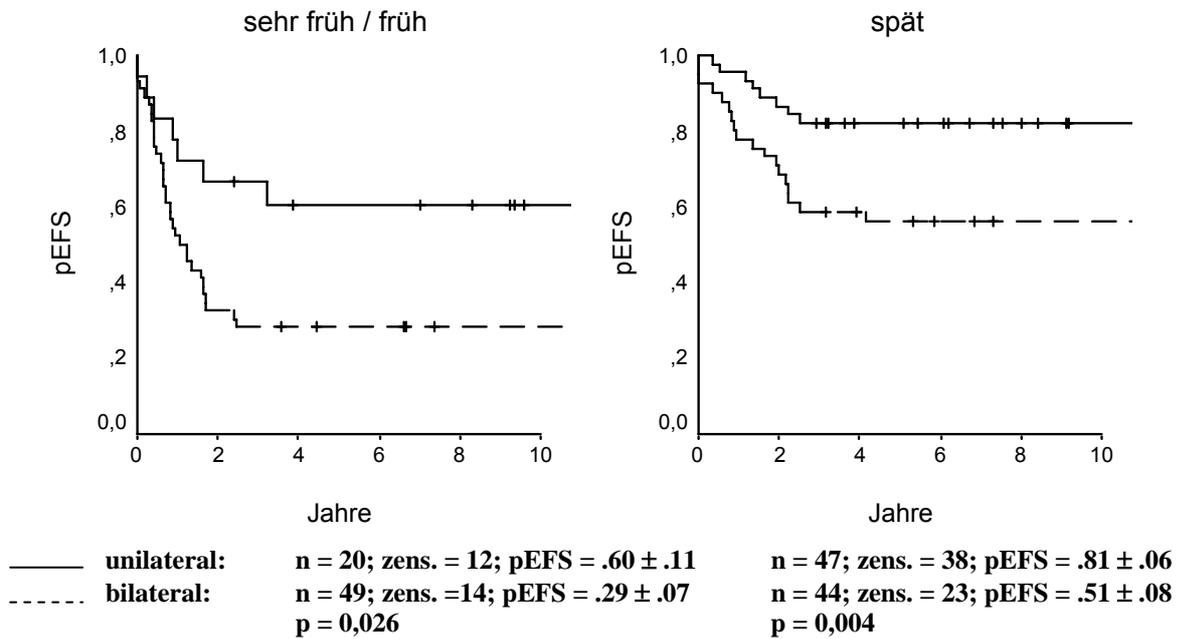
**Abbildung 8: Protokollentsprechung der Lokalthherapie**



#### 4.5 Das bilaterale testikuläre Rezidiv

Patienten mit bilateralem testikulären Rezidiv haben eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten mit unilateralem Hodenrezidiv (s. Abbildung 3). Der Unterschied besteht unabhängig vom Zeitpunkt des Rezidivs, wie aus Abbildung 9 hervorgeht.

**Abbildung 9: pEFS abhängig vom Ausmaß des testikulären Rezidivs, getrennt für sehr frühe/frühe und späte Rezidive**



In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse, bei der die Abhängigkeit einzelner Faktoren hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung getestet wird, erweist sich das Ausmaß des Hodenbefalls (uni- versus bilateral) neben dem bekannten und gut etablierten Rezidivzeitpunkt als weiterer signifikanter und unabhängiger prognostischer Faktor (Tabelle 18). Dagegen weisen weitere bei der univariaten Analyse signifikante prognostische Faktoren wie eine zusätzliche KM- oder ZNS-Beteiligung bzw. der Immunphänotyp keine unabhängige prognostische Relevanz auf.

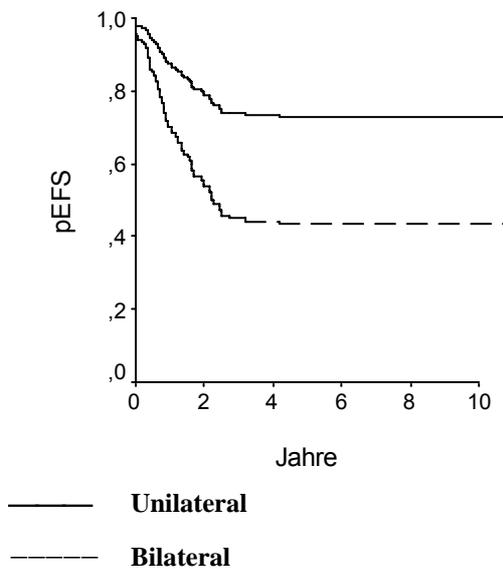
**Tabelle 18: Multivariate Cox – Regression für das Ereignisfreie Überleben aller Patienten mit testikulärem Rezidiv**

Variablen in der Gleichung					
Parameter	Chi <sup>2</sup>	P	Risiko ratio	95% Konfidenzintervall für Risiko ratio	
				Untere	Obere
<b>Rezidivzeitpunkt</b>	15,772	.000			
Spät			1		
Früh	7,246	.007	2,093	1,222	3,583
Sehr früh	14,484	.000	3,646	1,873	7,097
<b>Ausmaß des testikulären Rezidivs</b>	9,642	.002			
Unilateral			1		
Bilateral			2,441	1,390	4,289

Variablen nicht in der Gleichung
Rezidivort
Studienindex
Immunphänotyp
Alter bei Erstdiagnose
Alter bei Rezidivdiagnose
Knochenmarkbefund vor Therapie
ZNS – Rezidiv
Protokollabweichung

In der Cox-Regressionsanalyse wurde für den Parameter „Ausmaß des testikulären Rezidivs“ der unilaterale Hodenbefall als Referenzvariable mit einer Risikoratio=1 definiert. Im Vergleich dazu haben Patienten mit bilateralem Hodenrezidiv ein 2,4fach höheres Risiko ein negatives Folgeereignis zu erleiden. In Abbildung 10 ist die prognostische Bedeutung des Ausmaßes des Hodenrezidivs innerhalb des Cox-Modells grafisch als Überlebensfunktion dargestellt.

**Abbildung 10: Überlebensanalyse basierend auf dem Cox-Regressionsmodell abhängig vom Ausmaß des testikulären Rezidivs**



Wie sich die Patienten bezüglich des neuen unabhängigen prognostischen Faktors auf die verschiedenen Strategiegruppen verteilen, ist in Tabelle 19 dargestellt. In der prognostisch günstigsten Strategiegruppe S1, die Patienten mit späten isoliert extramedullären Rezidiven umfasst, sind signifikant mehr Patienten mit unilateralem Hodenbefall (71,4%) als Patienten mit bilateralem Befall (28,6%) vertreten. Dagegen finden sich in der Strategiegruppe mit intermediärer Prognose S2, in der u.a. Patienten mit sehr frühen und frühen extramedullären sowie frühen und späten kombinierten Knochenmarkrezidiven vertreten sind, signifikant mehr Patienten mit beidseitigem (63,8%) als Patienten mit einseitigem Hodenrezidiv (36,2%). Strategiegruppe S3 ist nicht mit aufgeführt, da sie nur Patienten mit frühen isolierten Knochenmarkrezidiven beinhaltet, die es im Patientenkollektiv dieser Arbeit nicht gibt. In der prognostisch ungünstigsten Strategiegruppe S4, die u.a. Patienten mit sehr frühen kombinierten KM-Rezidiven sowie sehr frühe, frühe und späte kombinierte KM-Rezidive mit dem Immunphänotyp (prä-) T-ALL umfasst, ist ein Patient mit unilateralem und 9 Patienten mit bilateralem testikulärem Rezidiv vertreten.

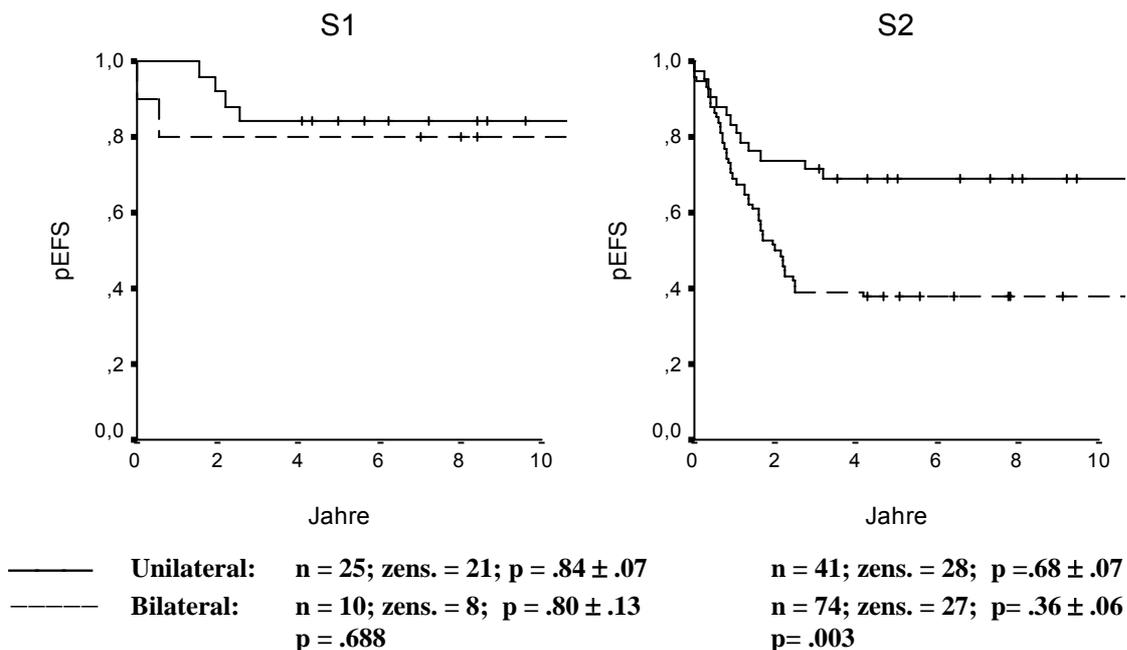
**Tabelle 19: Strategieguppen vs. Ausmaß des testikulären Rezidivs**

Strategieguppen	Gesamt	Ausmaß des testikulären Rezidivs		
		unilateral	bilateral	Keine Angabe
S 1	53 (24,2%)	25 (37,3%)	10 (10,8%)	18 (30,5%)
S 2	153 (69,9%)	41 (61,2%)	74 (79,6%)	38 (64,4%)
S 4	13 (5,9%)	1 (1,5%)	9 (9,7%)	3 (5,1%)
Gesamt	219 (100%)	67 (100%)	93 (100%)	59 (100%)

p= 0,000

Das ereignisfreie Überleben der Patienten mit uni- bzw. bilateralen testikulären Rezidiven in den Strategieguppen S1 und S2 ist in Abbildung 11 dargestellt.

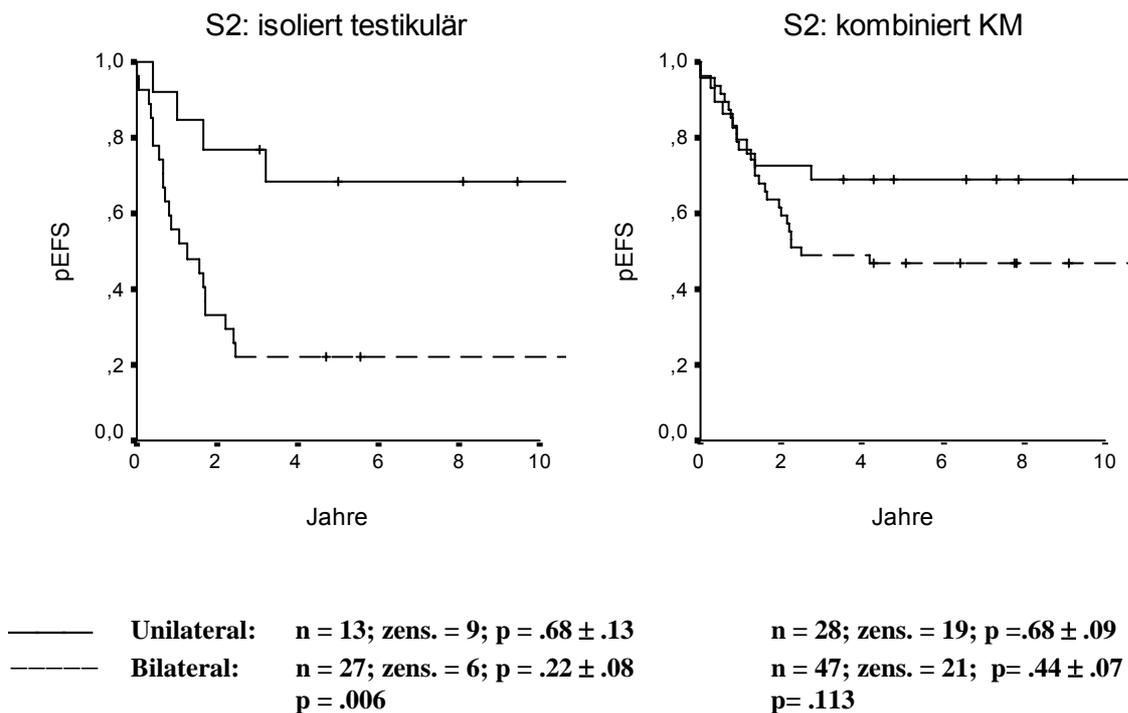
**Abbildung 11: EFS abhängig vom Ausmaß des testikulären Rezidivs getrennt für Strategieguppe S1 und S2**



In der Strategieguppe S1 liegt die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens mit  $0,84 \pm 0,07$  bzw.  $0,80 \pm 0,13$  für Patienten mit uni- bzw. bilateralem isoliert testikulären Rezidiven sehr nah beieinander. Ein Patient mit spätem bilateralem Hodenbefall hatte einen lokalen Nonresponse auf die Rezidivtherapie. Nach beidseitiger Orchiektomie blieb er in anhaltender zweiter Remission. Dagegen differiert in Strategieguppe S2 das pEFS der Patienten mit ein- vs. beidseitigem Hodenbefall mit  $0,68 \pm 0,07$  vs.  $0,36 \pm 0,06$  statistisch signifikant ( $p = 0,003$ ). Die Patienten mit bilateralem Testisrezidiv der Strategieguppe S4 haben eine EFS-

Wahrscheinlichkeit von  $0,22 \pm 0,14$ . Die getrennte Auswertung der ereignisfreien Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit uni- vs. bilateralem Hodenbefall in der großen heterogenen Gruppe S2 für isolierte testikuläre Rezidive gegenüber kombinierten KM-Rezidiven, ist in Abbildung 12 dargestellt.

**Abbildung 12: EFS abhängig vom Ausmaß des testikulären Rezidivs getrennt für Patienten mit isoliertem bzw. kombiniertem Rezidiv der Strategiegruppe S2**



Dabei fällt auf, dass bei den Jungen mit isoliert testikulären Rezidiven in der Gruppe S2 der Unterschied des pEFS für ein- vs. beidseitigen Hodenbefall mit  $0,68 \pm 0,13$  vs.  $0,22 \pm 0,08$  sehr gravierend und statistisch signifikant ( $p = 0,006$ ) ausfällt. Hingegen ist der Unterschied der ereignisfreien Überlebenswahrscheinlichkeit mit  $0,68 \pm 0,09$  vs.  $0,44 \pm 0,07$  für die Patienten mit kombinierten KM-Rezidiven zwar auch vorhanden, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,113$ ). In der Cox-Regressionsanalyse, in die nur Patienten mit isoliert testikulären Rezidiven eingeschlossen wurden, erweisen sich wiederum Rezidivzeitpunkt und bilateraler Hodenbefall als unabhängige prognostische Faktoren (Tabelle 20).

**Tabelle 20: Multivariate Cox – Regression für das Ereignisfreie Überleben der Patienten mit isoliertem testikulärem Rezidiv**

Variablen in der Gleichung					
Parameter	Chi <sup>2</sup>	p	Risiko ratio	95% Konfidenzintervall für Risiko ratio	
				Untere	Obere
<b>Rezidivzeitpunkt</b>	<b>12,812</b>	<b>.002</b>			
spät			1		
früh	5,959	.015	3,369	1,270	8,935
sehr früh	12,811	.000	7,560	2,497	22,890
<b>Ausmaß des testikulären Rezidivs</b>	<b>5,154</b>	<b>.023</b>			
unilateral			1		
bilateral			2,707	1,146	6,396

Variablen nicht in der Gleichung
Rezidivort
Studienindex
Immunphänotyp
Alter bei Erstdiagnose
Alter bei Rezidivdiagnose
Knochenmarkbefund vor Therapie
ZNS – Rezidiv

In Tabelle 21 sind dem Ausmaß des testikulären Rezidivs die verschiedenen Folgeereignisse gegenüber gestellt. In der Gruppe mit bilateralem testikulären Rezidiv sind signifikant mehr Folgeereignisse zu verzeichnen.

**Tabelle 21: Folgeereignis vs. Ausmaß des testikulären Rezidivs**

Folgeereignis	Ausmaß des testikulären Rezidivs*	
	unilateral	bilateral
In CCR	50 (74,6%)	37 (39,8%)
Verstorben in CR (Therapietod)	0	7 (7,5%)
Zweitmalignom	1 (1,5%)	0
Erneut rezidiert	15 ( 22,4%)	44 (47,3%)
Nonresponder, progressive disease	0	4 (4,3%)
Verstorben ohne CR (Induktionstod)	1 (1,5%)	1 (1,1%)
Gesamt	67 (100%)	93 (100%)

\*Fehlende Angaben ausgeschlossen, p= 0,000

Diese sind vor allem durch mehr Folgeereignisse, aber auch durch mehr Nonresponder und Therapietodesfälle bedingt. Die Lokalisation des Folgeereignisses ist für die Patienten mit ein- bzw. beidseitigem Hodenrezidiv in Tabelle 22 dargestellt.

**Tabelle 22: Lokalisation des Folgeereignisses vs. Ausmaß des testikulären Rezidivs**

Folgeereignis	Ausmaß des testikulären Rezidivs*	
	unilateral	bilateral
Isoliertes KM-Rezidiv	11 (73,3%)	34 (77,3%)
Isoliertes ZNS-Rezidiv	1 (6,7%)	6 (13,6%)
Isoliertes Testis-Rezidiv	-	-
Kombiniertes KM+ZNS-Rezidiv	2 (13,3%)	2 (4,5%)
Kombiniertes KM+Testis-Rezidiv	1 (6,7%)	-
Kombiniertes Testis+ZNS-sonst. extramed. Rezidiv	-	1 (2,3%)
Kombiniertes KM+ sonst. extramedulläres Rezidiv	-	1 (2,3%)
Gesamt	15 (100%)	44 (100%)

\*Fehlende Angaben ausgeschlossen

Sowohl bei den Patienten mit unilateralem als auch bei den Patienten mit bilateralem testikulären Rezidiv trat mit 73,3% bzw. 79,6% das Folgeereignis am häufigsten isoliert im Knochenmark auf.

In der Gruppe der bilateralen Hodenrezidive war das Folgerezidiv am zweithäufigsten (13,6%) isoliert im ZNS lokalisiert, gefolgt von kombinierten KM+ZNS-Rezidiven (4,5%). In der Gruppe der unilateralen Hodenrezidive war die zweithäufigste Lokalisation (13,3%) des Folgerezidivs das Knochenmark kombiniert mit ZNS, ein Patient (6,7%) erlitt ein isoliertes ZNS-Rezidiv. In beiden Gruppen war kein isoliertes Testisrezidiv als Folgerezidiv zu verzeichnen. Bei einem Patienten (6,7%) mit einseitigem Hodenbefall entwickelte sich ein zweites Rezidiv mit Lokalisation im KM und Testis. Ein Junge mit beidseitigem Hodenbefall (2,3%) erlitt in der Folge ein kombiniertes Testis-ZNS-Rezidiv.

Um zu erkennen, ob das Ausmaß des testikulären Rezidivs einen Einfluss auf die Protokollentsprechung der Lokalthherapie hat, wurden diese beiden Parameter in Tabelle 23 einander gegenüber gestellt.

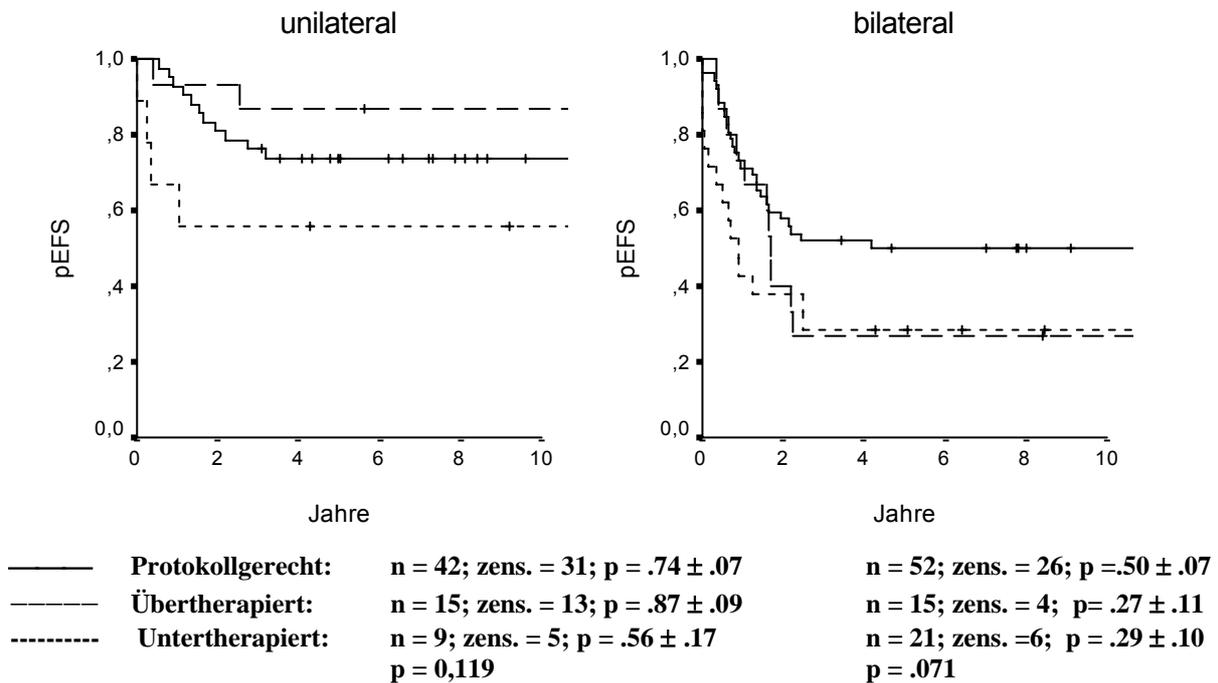
**Tabelle 23: Protokollentsprechung der Lokalthherapie vs. Ausmaß des testikulären Rezidivs**

Protokollentsprechung der Lokalthherapie*	Ausmaß des testikulären Rezidivs*	
	unilateral	bilateral
Protokollgerecht	42 (63,6%)	52 (59,1%)
Abweichend	24 (36,4%)	36 (40,9%)
Übertherapiert	15 (22,7%)	15 (17,0%)
Untertherapiert	9 (13,6%)	21 (23,9%)
Gesamt	66 (100%)	88 (100%)

\*Fehlende Angaben ausgeschlossen, p= 0,249

Dabei wird deutlich, dass in beiden Gruppen ein annähernd gleicher Prozentsatz an Patienten protokollgemäß bzw. abweichend von den Protokollempfehlungen behandelt wurde. Jeweils knapp 2/3 der Patienten wurde protokollgemäß behandelt. Bei Patienten mit bilateralem Hodenbefall war allerdings der Anteil an Patienten, die untertherapiert wurde mit 23,9% gegenüber 13,6% bei Patienten mit unilateralem Hodenrezidiv höher. Die Auswirkung der Protokollentsprechung auf die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens ist in Abbildung 13 noch einmal getrennt für Patienten mit unilateralen bzw. bilateralen testikulären Rezidiven dargestellt. In beiden Gruppen ist ein prognostisch ungünstiger Einfluß der protokollabweichenden „Untertherapie“ erkennbar, jedoch ohne statistische Signifikanz.

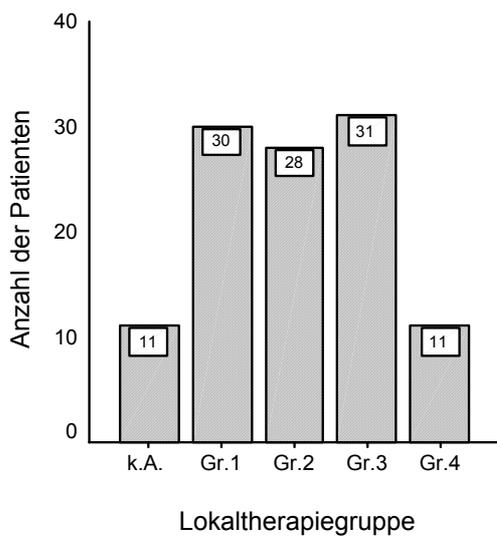
**Abbildung 13: EFS abhängig von der Protokollentsprechung der Lokaltherapie getrennt für uni- und bilaterale testikuläre Rezidive**



#### 4.6 Geschlechtsentwicklung der Patienten mit testikulärem Rezidiv

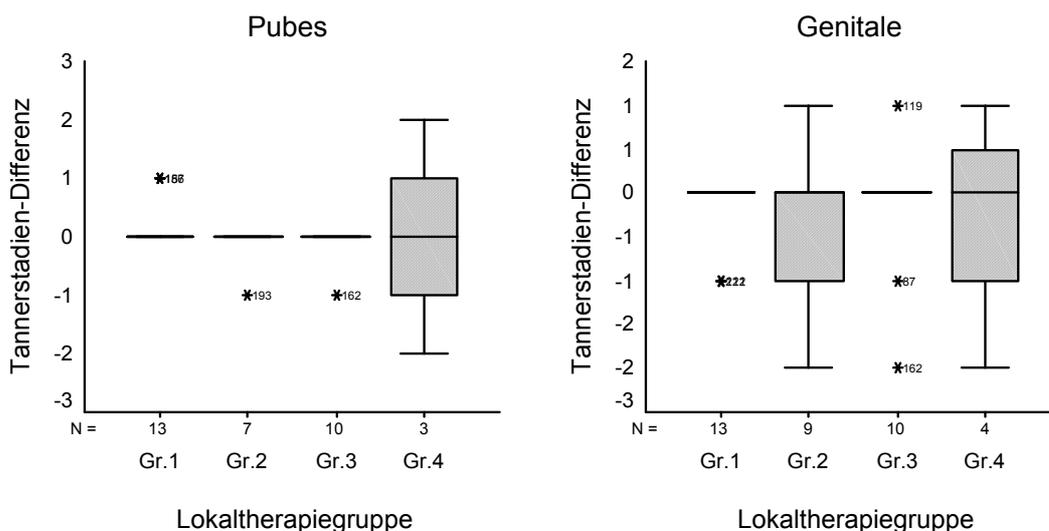
Von den insgesamt 219 Patienten mit testikulärem Rezidiv, die nach den ALL-REZ BFM-Protokollen behandelt wurden, sind heute 111 Jungen mindestens 12 Jahre alt und befinden sich in anhaltender kompletter Remission. Abhängig von der erhaltenen Lokaltherapie wurden die Patienten wie bereits in Kapitel 3.3 (S.27) beschrieben in die entsprechenden Lokaltherapiegruppen eingeteilt. Dabei umfasst Gruppe 1 alle Patienten, die entweder eine beidseitige Orchiektomie, beidseitige Bestrahlung mit einer Dosis  $\geq 24$  Gy oder kombiniert Orchiektomie und kontralaterale Bestrahlung  $\geq 24$  Gy erhalten haben. Die Patienten der Gruppen 2 und 3 erhielten als Lokaltherapie auf einer Seite eine Orchiektomie oder Bestrahlung  $\geq 24$  Gy und kontralateral eine Bestrahlung mit einer Dosis von 18 Gy bzw. 15 Gy. In Gruppe 4 sind alle Patienten mit sonstiger Lokaltherapie zusammengefasst. Wie sich die 111 Patienten auf die einzelnen Lokaltherapiegruppen verteilen, zeigt Abbildung 14. In 11 Fällen war aufgrund fehlender Daten keine Zuordnung zu einer der Gruppen möglich.

**Abbildung 14: Verteilung der Patienten auf die Lokaltherapiegruppen**



Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Rezidivs hatten die Patienten ein medianes Alter von 9,9 Jahren (3,6 – 17,1 Jahre) und in allen Gruppen lagen die Tannerstadien für Pubes und Genitale im Median bei 1 (1-5), was in den meisten Fällen dem idealen Tannerstadium entsprach. In Abbildung 15 sind die Differenzen zwischen dem idealen Tannerstadium und dem tatsächlichen Tannerstadium für Pubes und Genitale abhängig von den Lokaltherapiegruppen dargestellt.

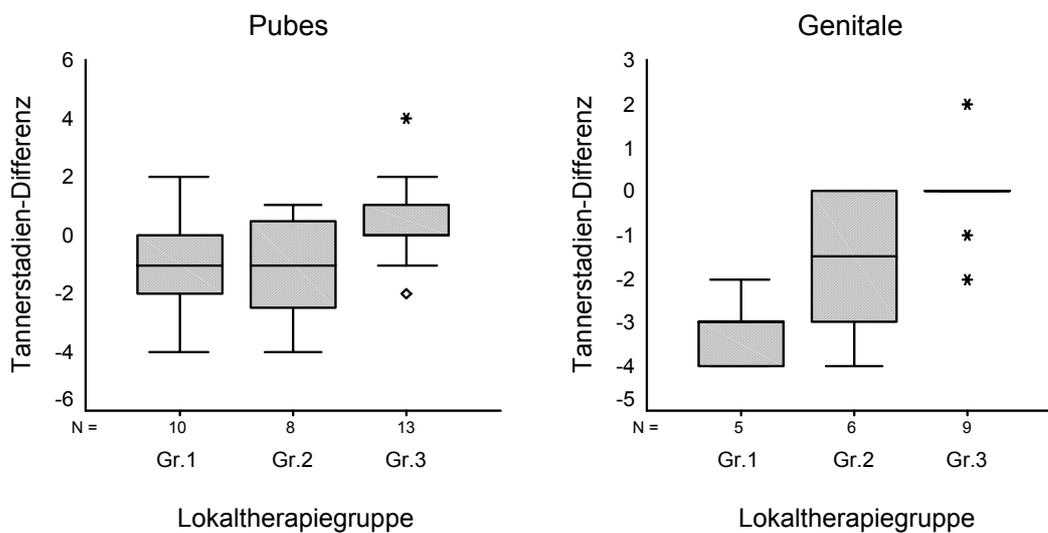
**Abbildung 15: Differenz zwischen realem und idealem Tannerstadium für Pubes und Genitale zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose in Abhängigkeit von der Lokaltherapiegruppe**



Bei der Verlaufsuntersuchung waren die Patienten durchschnittlich 14 Jahre alt (6,8 – 25,8 Jahre). Damit liegt der Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung im Median 4,2 (0,1 – 10,4) Jahre

nach der Rezidivdiagnose. Es liegen für 32 bzw. 20 Patienten Daten zum Tannerstadium-Pubes bzw. Tannerstadium-Genitale vor. Bei 75 Patienten konnten auf Grund des retrospektiven Designs der Studie keine Daten erhoben werden (missing values). Bei den auswertbaren Patienten zeigen sich Unterschiede für die Tannerstadien in Abhängigkeit von den Lokaltherapiegruppen (Abbildung 16). Da in Gruppe 4 die Angaben nur für einen Patienten zur Verfügung standen, wurde diese Gruppe in der Abbildung 16 nicht mit dargestellt.

**Abbildung 16: Differenz zwischen realem und idealem Tannerstadium für Pubes und Genitale bei der Verlaufsuntersuchung in Abhängigkeit von der Lokaltherapiegruppe**

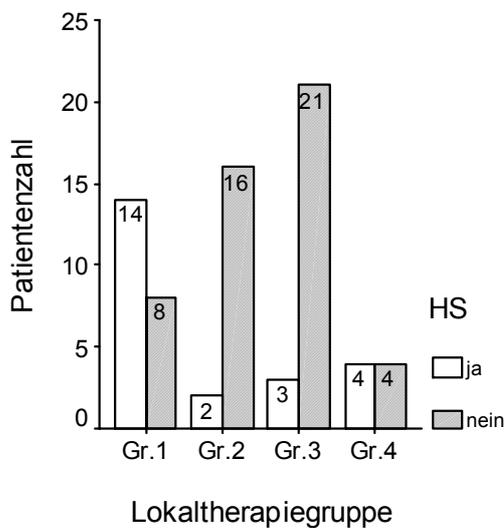


Bezüglich des Tannerstadiums Pubes hatten die meisten Patienten in Gruppe 3 keine bzw. eine positive Differenz zwischen dem tatsächlichen Tannerstadium und dem idealem Tannerstadium für ihr Alter. Das bedeutet, dass der Großteil der Patienten in Gruppe 3 bezüglich der Pubesbehaarung ihrem Alter entsprechend oder sogar ihrem Alter voraus entwickelt waren. Hingegen lag der Median der Differenz zwischen realem und idealem Tannerstadium in den Gruppen 1 und 2 im negativen Bereich, was einer Verzögerung der Entwicklung entspricht. Diese Unterschiede sind statistisch jedoch nicht signifikant ( $p = 0,094$ ). Noch deutlicher und statistisch auch signifikant fallen die Unterschiede für die Tannerstadien des Genitale bei der Verlaufsuntersuchung aus. Während in Gruppe 1 und 2 der Median der Differenz bei  $-3$  bzw.  $-2$  liegt, weist Gruppe 3 im Median wiederum keine Differenz zwischen realem und idealem Tannerstadium für das Genitale auf ( $p = 0,005$ ).

Der Unterschied im Auftreten von Verzögerungen der Pubertätsentwicklung in den einzelnen Lokaltherapiegruppen, spiegelt sich auch in der Anzahl der daraufhin begonnenen Androgensubstitutionstherapien wider. Insgesamt erhalten 31,9% der Patienten eine

Hormontherapie. Das Alter bei Beginn der Androgensubstitution lag im Median bei 14,7 Jahren (12,2 – 20,1 Jahre). Abbildung 17 zeigt, dass die Mehrzahl der Patienten, die eine Hormonsubstitution erhalten, der Gruppe 1 angehören. Dagegen ist die Anzahl der Patienten, die keine Androgentherapie erhalten, in Gruppe 2 und 3 am höchsten. In Gruppe 4 sind genauso viele Patienten mit wie ohne Hormonsubstitution vertreten. Der Unterschied ist statistisch signifikant ( $p = 0,001$ ).

**Abbildung 17: Verteilung der Patienten mit bzw. ohne Hormonsubstitution (HS) auf die verschiedenen Lokaltherapiegruppen**



Wie in Abbildung 18a zu sehen, weicht das Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung in der Gruppe 1 (Median: 7,7 Jahre) deutlich von den anderen Gruppen ab (Median: Gr.2: 11,4 Jahre, Gr.3: 10,4 Jahre, Gr.4: 9,6 Jahre), jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p:0,339$ ). Abbildung 18b zeigt das Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung für die Patienten mit bzw. ohne Androgensubstitution in den einzelnen Lokaltherapiegruppen. Während in den Gruppen 1 und 2 die Patienten, die eine Hormontherapie erhalten, tendenziell früher bestrahlt wurden als die Patienten der gleichen Gruppe, die keine Hormonersatztherapie benötigten (Median: 7,7 vs. 8,5 Jahre in Gr.1 und 10,5 vs. 12,3 Jahre in Gr.2), ist in den Gruppen 3 und 4 kein wesentlicher Unterschied feststellbar (Median: 10,4 vs. 10,6 Jahre in Gr.3 und 10,3 Jahre in Gr.4).

**Abbildung 18a: Alter zum Zeitpunkt der Hodenbestrahlung in den verschiedenen Lokaltherapiegruppen; Abbildung 18b: zusätzlich getrennt für die Patienten mit bzw. ohne Hormonsubstitution (HS = Hormonsubstitution)**

Abb.18a

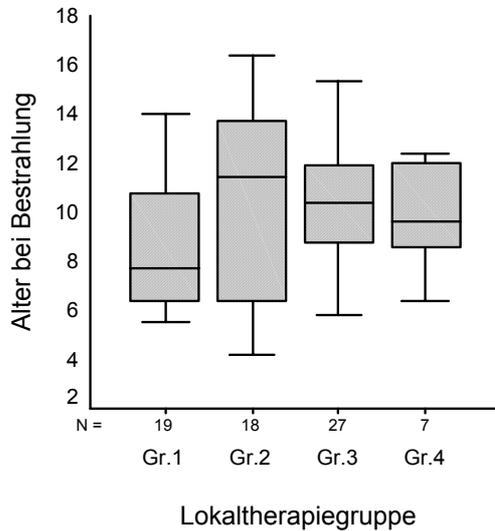
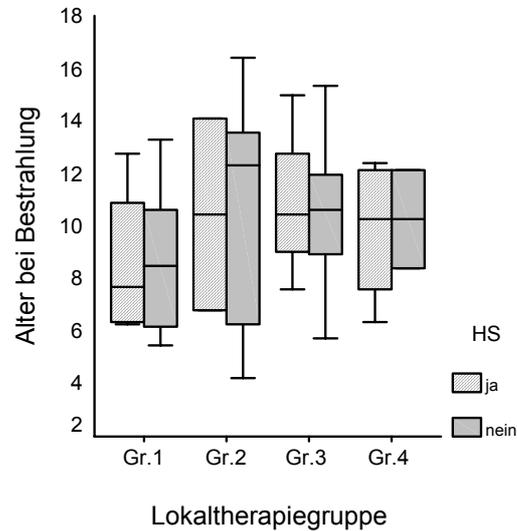
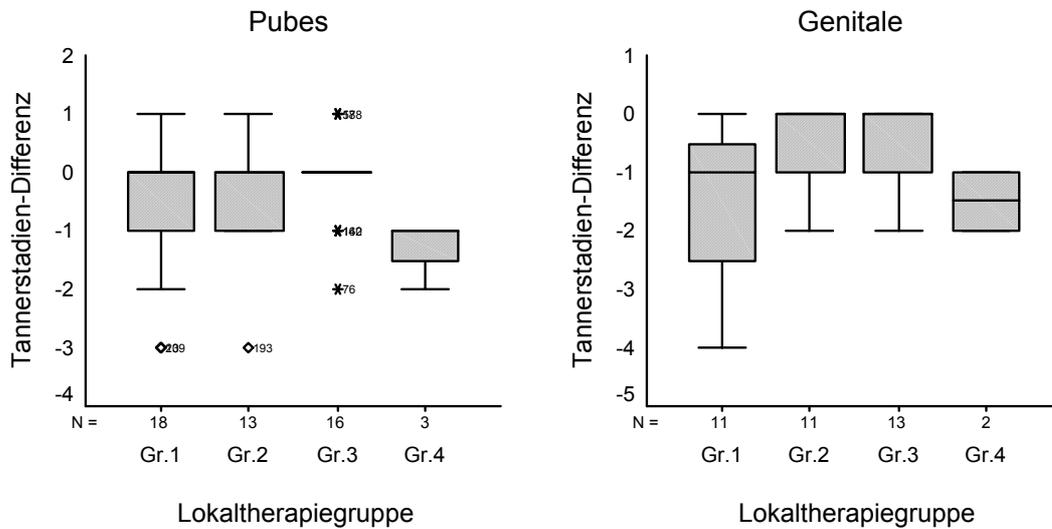


Abb.18b



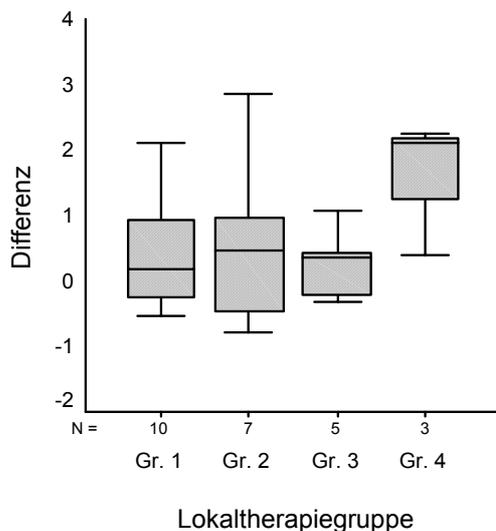
Bei der aktuellsten Untersuchung waren die Patienten im Median 17,1 Jahre (12 – 27 Jahre) alt. Die mediane Zeit zwischen Rezidivdiagnose und dieser Untersuchung war 8,2 (1,8 – 14,9) Jahre. Bei 50 Patienten konnten auf Grund des retrospektiven Designs der Studie keine Daten erhoben werden (missing values). Bei den auswertbaren Patienten (n=61) betrug Gewicht und Größe im Median 65,9 kg und 171,0 cm und variierten in den einzelnen Gruppen nicht wesentlich. Bei den Patienten, die eine Hormonsubstitution bekamen (n = 17), dauerte diese Androgentherapie zum Zeitpunkt dieser Untersuchung im Median 3,4 Jahre (0 – 8 Jahre). Im Vergleich zur Verlaufsuntersuchung differierten die Tannerstadien zwischen den einzelnen Lokaltherapiegruppen weniger stark und ohne statistische Signifikanz. Der Median der Differenz zwischen tatsächlichem und idealem Tannerstadium bezüglich der Pubesbehaarung liegt bei den Gruppen 1 – 3 bei 0. Nur in der Gruppe 4 liegt er im negativen Bereich. Bei der Beurteilung des Genitale liegt die Differenz aus realem und idealem Tannerstadium im Median in der Gruppe 1 bei –1, in den Gruppen 2 und 3 bei 0 und in der Gruppe 4 bei –1,5 (Abbildung 19).

**Abbildung 19: Differenz zwischen realem und idealem Tannerstadium für Pubes und Genitale bei der aktuellsten Untersuchung in Abhängigkeit von der Lokalthherapiegruppe**



Bei 28 Patienten fand eine Bestimmung des Knochenalters statt und dieses betrug im Median 13,7 Jahre (7 – 19 Jahre). Das chronologische Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung lag im Median bei 14,0 Jahren (7,5 – 19,9 Jahre). Die mediane Differenz zwischen chronologischem Alter und Knochenalter liegt bei 0,41 Jahren (-0,9 – 2,86 Jahre). Für die einzelnen Lokalthherapiegruppen sehen die Ergebnisse sehr ähnlich aus, nur Gruppe 4 weicht mit einer medianen Differenz von 2,1 Jahren etwas ab (Abbildung 20). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,433$ ).

**Abbildung 20: Differenz zwischen chronologischem Alter und Knochenalter in Abhängigkeit von der Lokalthherapiegruppe**



## **5 DISKUSSION**

Nach dem ZNS ist der Hoden der zweithäufigste Manifestationsort für extramedulläre Rezidive einer akuten lymphoblastischen Leukämie. Obgleich schon seit mehreren Jahrzehnten weltweit verschiedenste klinische Studien zur Optimierung der Rezidivtherapie der ALL durchgeführt werden, gibt es noch kein einheitliches Konzept für die Lokaltherapie der testikulären Rezidive. Ein Grund dafür wird sein, dass bei Orchiektomie bzw. Bestrahlung abzuwägen ist zwischen höchstmöglicher Sicherheit bezüglich der Verhinderung von lokalen Folgerezidiven und den Langzeitfolgen hinsichtlich der Geschlechtsentwicklung der Patienten. Diese retrospektive Arbeit stellt die Ergebnisse der ALL-REZ BFM Studiengruppe von 1983 bis 2002 bezüglich der Behandlung von Jungen mit testikulärem Rezidiv einer ALL vor und zeigt die Auswirkung dieser Behandlung auf die Geschlechtsentwicklung. Sie befasst sich mit klinischen und therapeutischen Parametern, die spezifisch für die besondere Lokalisation sind und die im Rahmen der konsekutiven ALL-REZ BFM Studien nicht erfasst wurden. Dies betrifft sowohl das Ausmaß des Hodenbefalls, die Seitigkeit, als auch detaillierte Angaben zur Lokaltherapie. Durch die Verbindung dieser Parameter kann erstmalig nachvollzogen werden, inwiefern die Protokollempfehlungen tatsächlich umgesetzt wurden und welche prognostische Bedeutung das Ausmaß des Hodenrezidivs und die Lokaltherapie tatsächlich spielen. Das Prinzip der Lokaltherapie bei Hodenrezidiven der ALL-REZ BFM Studien unterscheidet sich von anderen Studiengruppen durch eine radikale Lokaltherapie bei klinisch manifestem Rezidiv durch Orchiektomie und eine zurückhaltende Therapieintensität durch reduzierte Strahlendosen bei nicht oder nur bioptisch befallenen Hodenrezidiven.

### **5.1 Diskussion der Methoden**

#### **5.1.1 Patientenkollektiv und Datenerhebung**

Für diese Arbeit wurden alle Patienten mit Erstrezidiv im Hoden, die nach den Protokollen der ALL-REZ BFM Studien 83 bis 02 behandelt wurden eingeschlossen, unabhängig davon, ob das Rezidiv isoliert oder kombiniert mit einem Befall des Knochenmarks auftrat. Da die Betrachtung der Geschlechtsentwicklung erst ab einem gewissen Alter sinnvoll ist, wurden dafür nur Jungen ab 12 Jahren berücksichtigt. Durch die recht niedrig gesetzte Grenze sollten möglichst alle Patienten, die im Beobachtungszeitraum in die Pubertät eintreten, erfasst werden. Dadurch

wurden auch Jungen eingeschlossen, die keine Anzeichen für einen Beginn der Geschlechtsentwicklung zeigten. Ob dies im Einzelfall an der großen Schwankungsbreite für das Alter bei Pubertätseintritt oder an der Auswirkung der Lokaltherapie lag, kann im Rahmen dieser Arbeit nicht ausreichend geklärt werden. Wichtige Frage der Arbeit war jedoch, wie viele Patienten längerfristig eine Hormontherapie benötigen, um eine Pubertät zu durchlaufen und wie viele trotz der Lokaltherapie eine spontane Pubertät erleben können.

Die Daten wurden retrospektiv erfasst, zum einen anhand der vorhandenen Akten in der ALL-REZ Studienzentrale, zum anderen wurden die so gewonnenen Informationen durch einen Fragebogen von den behandelnden Kliniken überprüft und gegebenenfalls vervollständigt. Die Fragebögen wurden nach Einschätzung der jeweiligen behandelnden Ärzte aus den vielen verschiedenen teilnehmenden Kliniken der multizentrischen ALL-REZ Studie ausgefüllt. Zum Teil lagen die zu beurteilenden Patientenfälle schon mehrere Jahre zurück. Dadurch muss gerade bei den Verlaufsbeobachtung hinsichtlich der Geschlechtsentwicklung eine erhebliche Rate an fehlenden Werten hingenommen werden, die die Interpretierbarkeit der Daten beeinträchtigt. Außerdem ergaben sich von Beginn der Studie 1983 bis zum Zeitpunkt der Auswertung erhebliche diagnostische und therapeutische Fortschritte, so dass ein Einfluß auf die Ergebnisse nicht auszuschließen ist. Die retrospektive Art der Datenerhebung, die sich auf Epikrisen und Befragung verschiedener Ärzte stützt, bringt eine gewisse Ungenauigkeit mit sich, die bei der Bewertung der Ergebnisse dieser Arbeit zu berücksichtigen ist.

### 5.1.2 Patienteneinteilung und Auswertung der Daten

Um die Ergebnisse der Behandlung der Patienten mit testikulären Rezidiven einer ALL darzustellen, wurden die Patienten zunächst nach Ausmaß und Lokalisation des Rezidivs aufgeschlüsselt. Dadurch konnte sehr übersichtlich dargestellt werden, ob es sich um ein einseitiges oder beidseitiges Rezidiv handelte und ob der Befall klinisch oder nur subklinisch nachweisbar war. Da von diesen Parametern laut Protokoll die Lokaltherapie abhängig ist, hat die Aufschlüsselung den Vorteil, dass dem Ausmaß und der Lokalisation genau die tatsächlich verabreichte Lokalbehandlung gegenübergestellt werden konnte. So liess sich ablesen, inwieweit nach den Protokollempfehlungen vorgegangen wurde. Der Nachteil dieser Aufschlüsselung ist, dass durch die Verknüpfung verschiedener einzelner Parameter einige Patienten herausgefallen sind, für die eine oder mehrere dieser Informationen nicht vorlagen.

Für die Beurteilung der Geschlechtsentwicklung wurden die Patienten abhängig von der erhaltenen Lokalthherapie in die Gruppen 1 bis 4 eingeteilt. Da für die Aussage über die Lokalthherapie wiederum viele Einzelinformationen nötig waren, musste auch hier ein Teil der Patienten ausgeschlossen werden, da bei ihnen nicht alle Daten vorhanden waren. In mehreren Studien [63, 89-91] wurde belegt, dass eine Bestrahlung der Hoden mit Dosen ab 24 Gy zu einer Dysfunktion der Leydig'schen Zellen führt und die meisten Patienten eine Androgensubstitution benötigen. Deshalb wurden alle Patienten mit beidseitiger Orchiectomie bzw. Bestrahlung mit Dosen  $\geq 24$  Gy in der Gruppe 1 zusammengefasst, da bei ihnen mit einer gestörten Geschlechtsentwicklung zu rechnen war. Die Gruppen 2 und 3 setzten sich aus Patienten zusammen, bei denen der eine Hoden wie in Gruppe 1 radikal behandelt wurde, der andere Hoden aber mit 18 bzw. 15 Gy bestrahlt wurde. Intention der Lokalthherapie dieser Gruppen war, bei ausreichender Lokalkontrolle durch die geringere Strahlendosis einem Großteil der Patienten einen spontanen Eintritt in die Pubertät zu ermöglichen. Die Gruppe 4 beinhaltet alle anderen Lokaltherapieformen, die abweichend von den Protokollempfehlungen gegeben wurden. Dadurch ist diese Gruppe sehr heterogen und umfasst nur eine geringe Patientenzahl, so dass Aussagen für diese Gruppe nur eingeschränkt möglich sind.

Bei der Auswertung der Daten wurde deutlich, dass einige Parameter (bestehender Kinderwunsch, Spermogramm) aufgrund sehr hoher Raten an fehlenden Daten für die Beurteilung der Geschlechtsentwicklung nicht zur Verfügung standen. Auch die Hormonbestimmungen wurden bei vielen Patienten gar nicht durchgeführt. Wenn sie durchgeführt wurden, dann zu unterschiedlichsten Zeitpunkten was den Verlauf der Nachsorge (Zeitspanne zwischen Therapieende und Hormonbestimmung) und das Alter der Patienten betrifft. Desweiteren lagen in einigen Fällen nur die Bestimmung zu einem Zeitpunkt vor. Da außerdem die Patientengruppe sehr heterogen bezüglich Alter und Geschlechtsentwicklung ist, war es schwierig einzuordnen, ob die Hormonwerte dem jeweiligen normalen Stand der Geschlechtsentwicklung entsprachen oder nicht. Darüber hinaus konnte nicht immer sicher zugeordnet werden, ob die Hormonwerte bereits durch Hormon-Substitution beeinflusst waren. Deshalb wurden die Hormonwerte bei der Betrachtung der Geschlechtsentwicklung nicht berücksichtigt und zur Beurteilung der Wirkung der Lokalthherapie die Tannerstadien und die Rate der Hormonsubstitution herangezogen. Um die Tannerstadien beurteilen zu können, wurden für die Patienten abhängig von ihrem Alter Idealtannerstadien definiert, die auf den Ergebnissen von Largo und Prader 1983 basieren [66]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Grenzen der Altersbereiche für die Idealtannerstadien willkürlich bei den Mittelwerten der Alter mit denen die Jungen in der Studie von Largo und Prader dieses Tannerstadium erreichten, gezogen

wurden. Diese Einteilung ermöglicht, für jedes Alter der Patienten zu den erhobenen Tannerstadien eine Abweichung vom Median einer Normalpopulation zu bestimmen.

Zusammenfassend ist die Interpretierbarkeit der Daten durch das retrospektive Design und die fehlenden Werte beeinträchtigt. Andererseits lassen sich wichtige Schlüsse ziehen, die bei einer entsprechenden prospektiven Erhebung erst in vielen Jahren möglich wären. Ergebnisse dieser Arbeit können darüber hinaus Hinweise geben, worauf bei einer zukünftigen prospektiven Erhebung zu achten ist.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **5.2.1 Patientencharakteristik**

Die 219 Patienten mit testikulärem Rezidiv einer ALL, die seit 1983 nach den Protokollen der ALL-REZ BFM-Studiengruppe behandelt wurden, haben insgesamt eine Überlebenschance von  $0,63 \pm 0,03$  und ein EFS von  $0,55 \pm 0,03$ . Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studiengruppen. Uderzo (1990) berichtet über 49 Jungen mit isoliertem testikulärem Rezidiv, bei denen die Wahrscheinlichkeit für das Überleben und das ereignisfreie Überleben bei 67,7 % bzw. 41% lag [60]. Bei Gaynon findet man ebenfalls für Patienten mit isoliertem Hodenrezidiv eine Überlebenschance von 70% [5]. Patienten mit isolierten testikulären Rezidiven haben in der vorliegenden Arbeit eine damit vergleichbar gute Überlebenschance von  $0,71 \pm 0,05$  und ein EFS von  $0,64 \pm 0,05$ . Patienten mit kombinierten Rezidiven haben dagegen mit einem EFS von  $0,48 \pm 0,05$  eine deutlich schlechtere Prognose. Dies steht im Widerspruch zu früheren Publikationen über die ALL-REZ BFM-Studien, bei denen man keinen Unterschied zwischen isolierten und kombinierten testikulären Rezidiven finden konnte [57]. Darüber hinaus wurde gefunden, dass Patienten mit isolierten Knochenmarkrezidiven eine signifikant schlechtere Überlebenschance haben als solche mit kombinierten Rezidiven [44]. Die Autoren schlussfolgerten u.a. daraus, dass die Besiedelung des Knochenmarks aus dem Hoden heraus erfolgt und nicht umgekehrt. Sie gehen von einem günstigeren Resistenzprofil bei kombinierten Rezidiven aus, da die Leukämiezellen im Hoden eine geringere Exposition gegenüber Zytostatika im Rahmen der Erstbehandlung hatten bzw. auf Grund ungünstigerer Bedingungen des lokalen Milieus weniger empfindlich gegenüber der Chemotherapie waren und daher einem geringeren Selektionsdruck ausgesetzt waren. Diese Ansicht vertritt auch Jahnukainen (1998),

obwohl ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit die EFS-Raten für die isolierten und kombinierten testikulären Rezidive mit 0,63 und 0,32 relativ stark voneinander abweichen. Eine Erklärung für das schlechtere Abschneiden der kombinierten im Vergleich zu den isolierten testikulären Rezidiven könnte die höhere Zelllast bei den kombinierten Rezidiven sein. Allerdings bleibt die Frage, warum der Unterschied des EFS zwischen den kombinierten und isolierten testikulären Rezidiven nur bei den späten Rezidiven deutlich zu sehen ist, während er bei den frühen und sehr frühen Rezidiven nicht signifikant ist. Eine mögliche Erklärung liefert Uderzo (1990), der die frühen und sehr frühen isolierten testikulären Rezidive allerdings als erstes Signal eines disseminierten systemischen Rezidivs ansieht, welches partiell durch die Initialtherapie in Schach gehalten wird [60]. Hingegen nimmt Uderzo an, dass die späten isolierten testikulären Rezidive tatsächlich nur eine lokale Erkrankung darstellen. Einen wichtigen Beitrag zu diesen Überlegungen haben Hagedorn et al 2007 geleistet, die die minimale Resterkrankung unterhalb der zytologischen Nachweisgrenze bei Patienten mit zytologisch isoliertem extramedullärem Rezidiv mit klonalen Markern bestimmt haben. Dabei findet sich die ganze Bandbreite zwischen hoher Zell-Last gerade unterhalb der zytologischen Nachweisgrenze und tatsächlich fehlendem Signal bei einer Sensitivität von  $< 10^{-4}$ . Diese Befunde bestätigen, dass auch isoliert extramedulläre Erkrankungen als Systemerkrankungen angesehen werden müssen. In der erwähnten Arbeit war der Nachweis von MRD  $> 10^{-4}$  mit einer höheren kumulativen Rezidivinzidenz verbunden [95].

Wie in anderen Studien sind Rezidivzeitpunkt und Immunphänotyp unabhängige prognostische Faktoren, mit einer deutlich schlechteren Prognose für sehr frühe und frühe Rezidive und Rezidive mit dem Immunphänotyp einer T-ALL.

Im Rahmen der Initialtherapie wurden zwei Drittel der Jungen nach den Protokollen der ALL BFM Studien behandelt und knapp 70% erhielten eine ZNS-Bestrahlung, so dass man von einer relativ einheitlichen Vorbehandlung ausgehen kann. Bemerkenswert ist, dass die Jungen mit ZNS-Vorbestrahlung ein signifikant geringeres EFS haben als die Jungen ohne Vorbestrahlung ( $0,51 \pm 0,04$  vs.  $0,66 \pm 0,06$ ,  $p = 0,04$ ). Man kann spekulieren, dass im Rahmen der Vorbehandlung nur Kinder mit bestimmten Risikofaktoren einer ZNS-Bestrahlung zugeführt wurden und sich dieses höhere Risiko im geringeren EFS der bestrahlten Kinder widerspiegelt.

Bei der Verteilung der Patienten auf die verschiedenen ALL-REZ BFM-Studien entfallen etwas mehr als die Hälfte der Patienten auf die 90er (35%) und die 96er Studie (25%), während in den anderen Studien nur zwischen 3% und 15% der Jungen behandelt wurden. Von der 90er zur 96er Studie ist eine leichte Verbesserung des ereignisfreien Überlebens von 0,51 zu 0,67

abzulesen, allerdings sind die Unterschiede des EFS zwischen den einzelnen Studien nicht statistisch signifikant.

### 5.2.2 Ausmaß und Lokalisation der testikulären Rezidive

Bei der Betrachtung des Ausmaßes der testikulären Rezidive fällt auf, dass die bilateralen Rezidive häufiger und signifikant früher auftreten als die unilateralen Rezidive. Desweiteren zeigte sich, dass der bilaterale Hodenbefall im Vergleich zum unilateralen mit einem signifikant niedrigerem pEFS verbunden ist und zwar unabhängig vom Rezidivzeitpunkt (pEFS für sehr frühe u. frühe Rez.: 0,29 vs. 0,60; pEFS für späte Rez.: 0,51 vs. 0,81). Das bilaterale testikuläre Rezidiv erweist sich in der multivariaten Cox-Regression als signifikanter und unabhängiger ungünstiger prognostischer Faktor, auf dessen Bedeutung im Kapitel 5.2.4 noch näher eingegangen wird.

Bei den unilateralen Rezidiven war dieses etwas häufiger im rechten (55%) als im linken (45%) Hoden lokalisiert. Auch bei den bilateralen Rezidiven, bei denen nur ein Hoden klinisch befallen war, trat dies häufiger rechts (15 Patienten) als links (10 Patienten) auf. In einer früheren Publikation über die Patienten mit testikulärem Rezidiv der ALL-REZ BFM Studien war bei den unilateralen Rezidiven die Bevorzugung der rechten Seite mit 71% noch wesentlich deutlicher. Die Autoren vermuteten, dass durch die unterschiedliche Mündung der Hodenvenen im rechten Hoden bessere Bedingungen für eine Ansiedlung von Lymphoblasten entstehen. In der vorliegenden Arbeit wurde kein Einfluß der Lokalisation des Rezidivs auf das ereignisfreie Überleben festgestellt.

### 5.2.3 Lokaltherapie der testikulären Rezidive

Über die optimale Lokaltherapie und dabei vor allem die richtige Bestrahlungsdosis für die testikulären Rezidive wird noch immer viel diskutiert. Das Behandlungskonzept der ALL-REZ BFM-Studiengruppe sieht im Gegensatz zu vielen anderen Studiengruppen, die generell beide Hoden meist mit 24 Gy bestrahlen, eine Bestrahlungsdosis abhängig vom Ausmaß des testikulären Rezidives vor und erreicht mit einer Rate an Folgerezidiven von 2,3% eine gute Lokalkontrolle des leukämischen Infiltrates. In den anderen Studien wird über lokale Folgerezidivraten von 1,8% [59] bis 5,7% [43] berichtet.

Allerdings wurden die Empfehlungen der ALL-REZ BFM-Studienprotokolle nur zum Teil eingehalten. In der Gruppe der unilateralen Hodenrezidive erhielten die Mehrzahl der Patienten zusätzlich zur Behandlung des betroffenen Hodens eine Bestrahlung des kontralateralen Hodens mit der empfohlenen Dosis von 15Gy. Hingegen wurde in der Gruppe der bilateralen testikulären Rezidive bei denen ein Hoden nur bioptisch befallen war, dieser nur in einzelnen Fällen mit der empfohlenen Dosis von 18 Gy bestrahlt. Wesentlich häufiger wurde der bioptisch befallene Hoden entweder auch entfernt oder mit  $\geq 24$  Gy bestrahlt. Anscheinend gibt es die Neigung bei bioptisch gesichertem Befall des kontralateralen Hodens, diesen sicherheitshalber doch höher zu bestrahlen, als im Protokoll vorgesehen. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen jedoch, dass die Patienten die kontralateral mit der empfohlenen Dosis von 18 Gy (Gruppe 2) bestrahlt wurden, ebenso wie die Patienten mit unilateralem Rezidiv, die kontralateral mit 15 Gy (Gruppe 3) bestrahlt wurden, mit einem EFS von 75% und 77% eine sehr gute Prognose haben. Dagegen haben die Jungen der Gruppe 1, die mit beidseitiger Bestrahlung mit einer Dosis  $\geq 24$  Gy oder beidseitiger Orchiektomie behandelt wurden, mit 43% eine deutlich schlechtere ereignisfreie Überlebenschance. Da sich diese Gruppe fast ausschließlich aus Patienten mit bilateralem Hodenbefall zusammensetzt und sich dieser als ungünstiger prognostischer Faktor herausstellte, ist das schlechte Abschneiden der Gruppe 1 sicherlich darauf zurückzuführen. Obwohl in den ALL-REZ BFM-Studienprotokollen bei bilateralen klinischen Hodenrezidiven die beidseitige Orchiektomie empfohlen wird, wurde die Mehrzahl dieser Patienten mit der beidseitigen Bestrahlung mit einer Dosis von  $\geq 24$  Gy behandelt. Allerdings zeigt sich, dass die Patienten mit beidseitiger Orchiektomie bezüglich des pEFS tendenziell schlechter abschneiden, als die Patienten mit beidseitiger Bestrahlung  $\geq 24$  Gy oder einseitiger Orchiektomie und einseitiger Bestrahlung  $\geq 24$  Gy, obgleich der Unterschied nicht statistisch signifikant ist. In den ALL-REZ BFM Protokollen wird bei klinisch manifestem Befall grundsätzlich die Orchiektomie empfohlen. Diese Empfehlung basiert auf der Annahme, dass bei einem belassenen und mit  $\geq 24$  Gy bestrahlten Hoden ein gewisses Risiko für ein Lokalrezidiv bestehen bleibt, dass die hormonelle Funktion ohnehin erloschen sein wird und dass das kosmetische Ergebnis bei Hodenprothesen besser ist als bei bestrahlten atrophischen Hoden. Da eine beidseitige Orchiektomie von den betroffenen Patienten und Familien häufig abgelehnt wird, sprechen die Daten dieser Arbeit zumindest dafür, dass das lokale Rezidivrisiko bei alleiniger Bestrahlung nicht höher ist und dass es daher keinen zwingenden therapeutischen Grund gibt, eine beidseitige Orchiektomie gegen die strikte Ablehnung der Familie durchzusetzen.

Die niedrigste ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der Lokalthherapiegruppen zeigt mit 32% die Gruppe 4, in der die Patienten mit sonstiger Lokalthherapie zusammengefasst wurden. Man kann davon ausgehen, dass diese sonstigen Lokalthapievarianten in der Mehrzahl der Fälle weniger intensiv waren als im Protokoll vorgesehen. Denn bei Analyse der prognostischen Bedeutung einer protokollgerechten gegenüber einer abweichenden Behandlung zeigt sich, dass eine Unterschreitung der empfohlenen Intensität der Lokalthherapie mit einem signifikant schlechterem pEFS einhergeht, als die protokollgerechte bzw. gegenüber der Protokollempfehlung intensivierten Lokalthherapie.

#### 5.2.4 Das bilaterale testikuläre Rezidiv

Patienten mit bilateralem testikulären Rezidiv haben unabhängig vom Rezidivzeitpunkt eine geringere Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens als Patienten mit unilateralem Hodenbefall. Das bilaterale testikuläre Rezidiv erweist sich in der multivariaten Cox-Regression als unabhängiger ungünstiger prognostischer Faktor. Diese Erkenntnisse über bilaterale Hodenrezidive sind neu und in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden. Dieser neue prognostische Faktor könnte für die Indikationsstellung einer Stammzelltransplantation hilfreich sein. Durch die seit der Studie ALL-REZ BFM 95/96 vorgenommene Einteilung der Patienten in die Strategiegruppen S1-S4, ließen sich bisher Patientengruppen definieren, die keine (S1) oder auf jeden Fall (S3/S4) eine SZT benötigen. Die Strategiegruppe S2 stellt ein Problem dar, da sie eine große und heterogene Patientengruppe umfasst, bei der die Indikation zur SZT schwieriger zu stellen ist. In der Studie ALL-REZ BFM Pilot 02 wird innerhalb der Gruppe S2 anhand des Minimal Residual Disease (MRD)-Befundes stratifiziert und bei positivem Befund erfolgt eine obligatorische SZT. Unabhängig vom MRD-Befund können Kinder mit frühen oder sehr frühen isolierten ZNS-Rezidiven durch die unabhängigen prognostischen Faktoren Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Immunphänotyp und Rezidivzeitpunkt in eine Hochrisikogruppe mit obligater autologer SZT und eine Standardrisikogruppe mit Chemo-Radiotherapie eingeteilt werden. Daran angelehnt könnte man auch für die Kinder mit frühen und sehr frühen isolierten testikulären Rezidiven anhand des prognostischen Faktors bilateraler Hodenbefall eine Einteilung in Hoch- und Standardrisikogruppe vornehmen. Die ungünstige Prognose von Patienten mit einer EFS-Rate von 22% rechtfertigt eine allogene Stammzelltransplantation von einem guten HLA-kompatiblen Spender analog zu Patienten mit KM-Beteiligung und MRD-Niveau über  $10^{-3}$  nach der Induktionstherapie. Im Gegensatz zu den Hoch-Risiko-ZNS-

Rezidiven, bei denen die Folgerezidive zu fast 50% erneut im ZNS stattfinden, erfolgen die Folgerezidive nach bilateralen isolierten Hodenrezidiven fast ausschließlich im Knochenmark. Deshalb ist bei Hodenrezidiven auch eine allogene SZT mit einem überwiegend systemisch und weniger extrakompartimentär wirkenden Alloimmun-Effekt angezeigt, während beim ZNS-Rezidiv zur Zeit die Wirksamkeit der autologen SZT geprüft wird, die eine intensivere und anhaltendere Lokaltherapie erlaubt. Dagegen erfolgte die Indikation zur allogenen SZT bei Patienten mit kombiniertem Hodenrezidiv gemäß dem MRD-Response im Knochenmark. Dabei kann nur prospektiv geklärt werden, ob ein bilateraler Hodenbefall bei kombinierten Rezidiven ein zusätzlicher und unabhängiger Risikofaktor ist, der auch bei gutem Ansprechen auf MRD-Niveau mit einer hohen Rezidivrate assoziiert ist und daher eine allogene SZT erfordert. In den Studien von Buchanan (1991)[43] und Finklestein (1994)[59], die Patienten mit frühen isolierten testikulären Rezidiven untersucht haben, wurden EFS-Raten von 44% bzw. 43% erreicht. Im Vergleich dazu schneiden die Patienten mit unilateralem isoliertem Hodenrezidiv der Gruppe S2 mit einem EFS von  $67\% \pm 13\%$  wesentlich besser ab und könnten in der Standardrisikogruppe einheitlich mit Chemo-Radiotherapie ausreichend behandelt werden. Dagegen ist die Rate des ereignisfreien Überlebens der Jungen mit bilateralem isoliertem Hodenrezidiv der Gruppe S2 mit 22% deutlich niedriger als in den Vergleichsstudien, so dass diese Patienten von einer Intensivierung durch die obligate SZT in der Hochrisikogruppe profitieren könnten.

Patienten mit späten isolierten testikulären Rezidiven werden entsprechend der Strategiegruppe S1 behandelt. Im Gegensatz zu den Patienten mit frühen und sehr frühen isolierten Testisrezidiven der Gruppe S2 gibt es bei den Jungen mit späten isolierten testikulären Rezidiven mit 84% bzw. 80% keinen nennenswerten Unterschied des ereignisfreien Überlebens zwischen uni- bzw. bilateralen Rezidiven. Diese Ergebnisse sind mit anderen Studien durchaus vergleichbar. So berichten Wofford et al. (1992) von einem EFS nach 4 Jahren von 84% für Jungen mit späten testikulären Rezidiven [61]. Aufgrund der guten Ergebnisse für die späten isolierten testikulären Rezidive kann die Chemo-Radiotherapie gemäß der Strategiegruppe S1 sowohl für die unilateralen als auch für die bilateralen späten Rezidive beibehalten werden.

Die ungünstige Prognose, die mit dem beidseitigen im Vergleich zum einseitigen Hodenbefall assoziiert ist, spiegelt sich auch in der höheren Folgerezidivrate der Patientengruppe mit bilateralem Testisrezidiv wider. Da in dieser Gruppe aber auch mehr Fälle von Therapietod und Nonresponse zu verzeichnen sind, könnte dies darauf hindeuten, dass das leukämische Infiltrat bei bilateralen Hodenrezidiven schwerer unter Kontrolle zu bringen ist. Unabhängig vom Ausmaß des testikulären Rezidivs sind die Folgerezidive bei der Mehrzahl der Patienten isoliert im Knochenmark lokalisiert. In beiden Gruppen war in der Folge kein isoliertes Hodenrezidiv zu

beobachten, was für eine suffiziente Lokalkontrolle des leukämischen Infiltrats sowohl bei Patienten mit unilateralem als auch bilateralem Testisrezidiv spricht. Das Ausmaß des Hodenrezidivs hat keinen Einfluss auf das Befolgen der Protokollempfehlungen für die Lokaltherapie. In beiden Gruppen wurden ca. 60% der Patienten laut Protokoll behandelt. Wenn davon abgewichen wurde, so wurden Patienten mit unilateralem Hodenbefall eher intensiver, Patienten mit bilateralem Hodenbefall eher weniger intensiv als im Protokoll vorgesehen therapiert.

### 5.2.5 Geschlechtsentwicklung der Patienten mit testikulärem Rezidiv

Die Auswirkung der Behandlung von Jungen mit testikulärem Rezidiv einer ALL auf die Geschlechtsentwicklung wurde in verschiedenen Studien untersucht. Die Mehrzahl dieser Studien sind prospektiv angelegt und umfassen nur relativ kleine Patientenzahlen. In der vorliegenden Arbeit sind insgesamt 111 Patienten in anhaltender kompletter Remission und zum Zeitpunkt der Auswertung mindestens 12 Jahre alt. Nach Einteilung in die Lokaltherapiegruppen ergeben sich für die Gruppen 1, 2 und 3 mit Patientenzahlen von 30, 28 und 31 vergleichbar große Patientengruppen. Auf die Patienten der Gruppe 4 soll bei der Diskussion der Geschlechtsentwicklung nicht näher eingegangen werden, da man bei dieser Gruppe aufgrund der unterschiedlichen erhaltenen Lokaltherapievarianten, diese nicht gemeinsam in Beziehung zur Geschlechtsentwicklung setzen kann.

Ogleich für die Nachsorgeuntersuchungen in den ALL-REZ BFM-Studienprotokollen ein einheitlicher Zeitplan sowie durchzuführende Untersuchungen vorgeschlagen wurden, so sind doch in nicht wenigen Fällen die speziell für diese Arbeit interessanten Untersuchungen zu Tannerstadien, Hodenvolumen, Hormonstatus von Testosteron, LH und FSH entweder nicht vollständig durchgeführt oder nicht dokumentiert worden. Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit konnten diese Daten somit nicht mehr gewonnen werden und die Patientenzahlen der Lokaltherapiegruppen sanken für die verschiedenen Parameter auf durchschnittlich 10 Patienten, was im Größenbereich der Patientenzahlen anderer Studien liegt.

Zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose war mit einem durchschnittlichen Alter der Patienten von 9,9 Jahren und einem medianen Tannerstadium für Pubes und Genitale von 1, eine ausgeglichene präpubertäre Ausgangssituation für alle Lokaltherapiegruppen zu verzeichnen. Bei der Verlaufsuntersuchung lag das durchschnittliche Alter der Jungen bei 14 Jahren und somit wäre normalerweise ein erfolgter Eintritt in die Pubertät zu erwarten gewesen. Für die Patienten der

Gruppe 3 zeichnet sich aufgrund der Tannerstadien im Schnitt eine altersentsprechende Pubertätsentwicklung ab, während für die Jungen der Gruppe 1 bzw. 2 die Tannerstadien für eine mehr bzw. weniger starke Verzögerung der Geschlechtsentwicklung sprechen. Dies wird durch die große Zahl an begonnenen Androgensubstitutionstherapien in Gruppe 1 bestätigt, wohingegen in Gruppe 2 wie auch in Gruppe 3 nur in wenigen Fällen mit einer Hormonsubstitution begonnen wurde. In verschiedenen Studien wurde die These aufgestellt, das Ausmaß der Leydigzellschädigung sei abhängig vom Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung, mit einem höheren Risiko hierfür bei einer Bestrahlung in der frühen Kindheit [63, 90]. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass die Patienten der Gruppe 1 im Median tendenziell früher bestrahlt wurden als die Patienten der anderen Gruppen. Folglich könnte der Unterschied in der Rate der begonnenen Hormonsatztherapien nicht nur an der unterschiedlichen Bestrahlungsdosis liegen, sondern zum Teil auch an dem Alter bei Bestrahlung. Allerdings zeigt sich bei einer getrennten Auswertung für die Patienten mit bzw. ohne Androgensubstitution in den einzelnen Lokalthherapiegruppen nur für Gruppe 1 und 2 ein jüngeres Alter bei den Patienten mit Hormontherapie, während in den Gruppen 3 und 4 kein Unterschied zwischen den Subgruppen festzustellen war. Die Frage warum in einer Gruppe von Patienten, die eine Hodenbestrahlung mit der gleichen Dosis bekamen, ein Teil der Jungen spontan pubertiert, während der andere Teil eine Hormonsubstitution benötigt, lässt sich also nicht allein mit dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Bestrahlung beantworten. Der Umstand, dass die Unterschiede im Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung in den verschiedenen Lokalthherapiegruppen nicht signifikant sind und dass bei der Auswertung getrennt für Patienten mit bzw. ohne Androgentherapie die Unterschiede nur in zwei Lokalthherapiegruppen vorhanden sind, spricht in der vorliegenden Arbeit eher gegen eine Abhängigkeit der Rate an begonnenen Hormontherapien und dem Alter bei Hodenbestrahlung.

Bei der aktuellsten Untersuchung waren die Patienten durchschnittlich 17 Jahre alt und eine begonnene Hormontherapie dauerte zu diesem Zeitpunkt 3,6 Jahre. Die Unterschiede in den Tannerstadien der einzelnen Lokalthherapiegruppen waren wesentlich weniger stark bis gar nicht mehr vorhanden, was für einen Erfolg der Androgensatztherapie spricht.

Andere Studien zum gleichen Thema kommen zu vergleichbaren Ergebnissen. Shalet et al. (1985) berichten über die Leydigzellfunktion von 11 Jungen nach Hodenbestrahlung mit 24-25 Gy bei ALL-Rezidiv. Alle sieben Jungen, die im präpubertären Alter bestrahlt wurden, zeigten keine messbare basale Testosteronkonzentration und bei einem konnte nach hCG Stimulation ein Anstieg des Testosterons gemessen werden. Zwei von vier Jungen, die während der Pubertät bestrahlt wurden zeigten normale basale Testosteronwerte, aber der Testosteron-Anstieg nach

hCG-Stimulation war bei drei von vier Jungen subnormal. Abweichungen in der Gonadotropin-Sekretion wurden bei 9 von 11 Jungen registriert [91]. Leiper et al. (1986) untersuchten die gonadale Funktion nach testikulärer Bestrahlung von 13 Jungen mit Rezidiv einer ALL. Sechs Jungen, die zum Zeitpunkt der Studie 13,3 bis 17,3 Jahre alt waren und mit einem durchschnittlichen Alter von 9,8 Jahren bestrahlt wurden (ein Patient erhielt prophylaktisch 15 Gy, die anderen 24 Gy) erreichten die Tannerstadien III – V und zeigten ein normales Knochenalter. Zwei Jungen im Alter von 13 und 14,2 Jahren (Bestrahlung mit 24 Gy im Alter von 7,6 bzw. 9,6 Jahren) zeigten frühpubertäre Veränderungen aber ohne Weiterentwicklung in den letzten 12 Monaten und eine Verzögerung des Knochenalters um 3-4 Jahre. Fünf weitere Jungen im Alter von 12,6 bis 14,2 Jahren zeigten keinerlei Anzeichen für eine beginnende pubertäre Entwicklung und bei drei dieser Jungen war das Knochenalter um 1,2 bis 1,9 Jahre verzögert. Diese Jungen wurden im Durchschnitt mit 7,8 Jahren bestrahlt. Die Basalwerte für FSH und LH waren bei allen 13 Jungen über die Norm erhöht. Die Jungen mit Verzögerung der Geschlechtsentwicklung zeigten präpubertäre Testosteronwerte. Laut den Autoren könnte das Ausmaß der Leydigzellschädigung vom Alter, bei dem bestrahlt wurde, abhängig sein [90]. Castillo et al. (1990) berichten über die Geschlechtsentwicklung von insgesamt 15 Jungen, die im Median mit 6,8 Jahren eine Hodenbestrahlung im Rahmen der ALL-Behandlung erhalten haben. In 12 Fällen wurde prophylaktisch mit 12 Gy bestrahlt, während die anderen drei nach testikulärem Rezidiv in zwei Fällen mit 24 Gy und in einem Fall mit 15 Gy bestrahlt wurden. Mit zwei Ausnahmen (davon ein Patient mit konstitutionell verzögerter Pubertät in der Familiengeschichte) zeigten alle Patienten, die mit 12 oder 15 Gy bestrahlt wurden, klinisch eine altersentsprechende Pubertätsentwicklung und normale bzw. erhöhte basale und stimulierte Testosteronwerte. Die Autoren schließen daraus auf eine normale Leydigzell- Funktion, während die zum Teil hohen basalen und stimulierten Gonadotropinwerte ihrer Meinung nach für eine subklinische Leydigzellschädigung sprechen. Die beiden Patienten, die mit 24 Gy bestrahlt wurden zeigten sowohl klinisch, als auch endokrinologisch eine fehlende Leydigzellfunktion [94]. In einer weiteren Studie wurden die Auswirkungen einer testikulären Bestrahlung mit 24 Gy auf die Geschlechtsentwicklung von 22 Jungen mit Hodenrezidiv einer ALL untersucht [63]. Insgesamt 18 Patienten (82%) benötigten eine Androgensersatztherapie. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Bestrahlung in der Gruppe der Jungen, die spontan in die Pubertät eintraten lag bei 9,5 Jahren im Vergleich zu 7,7 Jahren bei den Jungen mit induzierter Pubertät. Bei 19 bzw. 18 Patienten lagen erhöhte FSH- bzw. LH-Werte vor. Insgesamt bestätigen diese Studien wie auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass nach einer testikulären Bestrahlung mit einer Dosis von 12 bis 15 Gy, der Großteil der Patienten eine spontane

Geschlechtsentwicklung zeigt, wobei bei den meisten dieser Jungen die erhöhten Gonadotropinwerte für eine subklinische Leydigzellschädigung sprechen. Hingegen ist bei einer Bestrahlung der Hoden mit Dosen von 24 Gy ein spontaner Pubertätseintritt in der Mehrzahl der Fälle nicht möglich und deswegen eine Androgensubstitution von Nöten. Das Alter zum Zeitpunkt der Hodenbestrahlung scheint zum Teil das Risiko für eine dauerhafte Leydigzellschädigung mit zu beeinflussen.

Demgegenüber berichten van den Berg et al. (1997) über die Möglichkeit Jungen mit isoliertem testikulären Rezidiv einer ALL ohne Lokalthherapie zu behandeln. Die fünf Patienten mit spätem Hodenrezidiv erhielten nur eine systemische Therapie, die u.a. Hochdosis-Methotrexat beinhaltete. Nach einer Beobachtungszeit von 1 bis 15 Jahren (Median: 8 Jahre) traten keine Folge rezidive auf [96]. Obwohl es sich hierbei nur um eine sehr kleine Patientenzahl handelt und bei zwei dieser Patienten nach einer Beobachtungszeit von 1 und 1,5 Jahren noch nicht mit Sicherheit von einer Heilung ausgegangen werden kann, so scheint es doch eine Subpopulation von Jungen mit testikulärem Rezidiv zu geben, die ohne Orchiektomie oder Bestrahlung auskommen und dadurch eine normale Geschlechtsentwicklung erwarten können. Studien mit größeren Fallzahlen und längerem Follow Up müssen dies überprüfen. Die Mehrzahl der Patienten mit testikulärem Rezidiv wird jedoch einer spezifischen Lokalthherapie bedürfen. Diese Jungen können von einer Therapie nach den Protokollen der ALL-REZ BFM-Studien profitieren, da diese sehr effektiv die leukämischen Blasten bekämpft und zugleich für die Mehrheit der Patienten mit unilateralem Hodenrezidiv sowie Patienten mit bilateralem Rezidiv mit klinisch einseitigem Hodenbefall einen spontanen Pubertätseintritt ermöglicht.

## **6 ZUSAMMENFASSUNG**

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist die häufigste maligne Erkrankung im Kindesalter. Trotz moderner und intensiver Behandlungsmethoden erleiden etwa 20% der Kinder ein Rezidiv. Der Hoden ist nach Knochenmark und ZNS der dritthäufigste Manifestationsort für ALL-Rezidive. Ein testikuläres Rezidiv muss wie jedes andere Rezidiv auch als systemische Erkrankung angesehen werden. Die Therapie besteht deswegen meist aus einer Kombination von systemischer Chemotherapie und einer spezifischen Lokalthherapie (Orchiektomie oder Bestrahlung). Die optimale Dosis der Bestrahlung ist noch immer umstritten, da dem Ziel, eine komplette Eradikation des leukämischen Infiltrats zu erreichen, die Langzeitfolgen hinsichtlich

der endokrinen Funktion des Hodens gegenüberstehen. In den meisten internationalen Studien wird unabhängig vom Ausmaß des Rezidivs eine Strahlendosis bis über 24 Gy auf beide Hoden appliziert. Die Mehrzahl dieser Patienten benötigt später eine langfristige Androgensubstitution. Nach den Protokollen der ALL-REZ BFM-Studien erhalten Patienten abhängig vom Ausmaß des testikulären Rezidivs als Lokaltherapie Orchiektomie des klinisch befallenen Hodens und nach Biopsie des kontralateralen Hodens eine Bestrahlung mit 15 Gy bei negativem Ergebnis oder bei subklinischem Befall desselben eine Bestrahlung mit 18 Gy. Sind beide Hoden klinisch befallen, wird vorzugsweise eine bilaterale Orchiektomie durchgeführt oder beide Hoden mit 24 Gy bestrahlt. Diese Arbeit stellt nach retrospektiver Datenerfassung, die Ergebnisse dieser Behandlungsmethode und deren Auswirkung auf die Geschlechtsentwicklung der Jungen vor.

Die 219 Patienten mit isoliertem (ITR) oder kombiniertem testikulären Rezidiv (KTR) einer ALL, die nach den ALL-REZ BFM-Studien von 1983 bis 2002 behandelt wurden, erreichten insgesamt ein EFS von  $0,55 \pm 0,03$  (ITR:  $0,64 \pm 0,05$  und KTR:  $0,48 \pm 0,05$ ). Nur bei fünf Jungen (2,3 %) trat ein erneutes testikuläres Rezidiv auf. Der bilaterale Hodenbefall erwies sich als unabhängiger prognostischer Faktor, mit deutlich ungünstigerer Prognose (EFS:  $0,39 \pm 0,05$ ) gegenüber dem unilateralen Hodenbefall (EFS:  $0,74 \pm 0,05$ ), was bisher in der Literatur noch nicht beschrieben wurde. Dies könnte künftig zur Indikationsstellung für die Stammzelltransplantation herangezogen werden. Dem Protokoll entsprechend wurden 69,2% der Patienten mit beidseitigem klinischem Hodenrezidiv mit bilateraler Orchiektomie oder beidseits mit mind. 24 Gy (Lokaltherapiegruppe 1) bestrahlt. Bei den Patienten mit unilateralem Hodenrezidiv wurden 62,7% laut Protokoll mit Orchiektomie des klinisch befallenen Hodens und kontralateraler Bestrahlung mit 15 Gy (Lokaltherapiegruppe 3) behandelt. In der Gruppe mit klinisch offensichtlichem Befall eines Hodens und subklinischer Beteiligung des anderen Hodens wurden nur 24,0% der Patienten den Protokollempfehlungen entsprechend mit Orchiektomie und kontralateraler Bestrahlung mit 18 Gy (Lokaltherapiegruppe 2) behandelt. Die Mehrzahl dieser Jungen (52%) wurde intensiver als im Protokoll vorgesehen behandelt. Insgesamt 111 Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Auswertung in kompletter Remission befanden und mindestens 12 Jahre alt waren, standen für die Beurteilung der Therapieauswirkung auf die Geschlechtsentwicklung zur Verfügung. Die Rate an begonnenen Hormonsubstitutionstherapien betrug für die gesamte Gruppe 31,9%. Bei den Patienten der Lokaltherapiegruppe 1, zeigte der Großteil nach Auswertung der Tannerstadien eine stark verzögerte Geschlechtsentwicklung und benötigte eine Androgensubstitution (63,6%). In der Lokaltherapiegruppe 2 war insgesamt eine leichte Verzögerung der Geschlechtsentwicklung abzulesen, jedoch wurde nur in wenigen Fällen

mit einer Hormonsubstitution begonnen (11,1%). Die Patienten der Lokaltherapiegruppe 3 waren mehrheitlich altersentsprechend pubertiert und auch hier fand eine Hormonsubstitution nur in wenigen Fällen statt (12,5%). Eine noch genauere und einheitlichere Dokumentation ist bei Diagnosestellung hinsichtlich Ausmaß und Lokalisation des testikulären Rezidivs sowie über die verabreichte Lokaltherapie und nicht zuletzt die Geschlechtsentwicklung der Patienten nötig, um die guten Ergebnisse dieser Arbeit auch prospektiv überprüfen zu können.

Schlussfolgerungen: Die Therapie testikulärer Rezidive nach den Protokollen der ALL-REZ BFM-Studien ist sehr effektiv und erreicht hinsichtlich Überleben, EFS und lokalen Folgerezidiven ebenso gute Ergebnisse wie vergleichbare internationale Studien. Das Bestrahlungskonzept der ALL-REZ BFM-Studien, welches abhängig vom Ausmaß des testikulären Rezidivs mit unterschiedlichen Dosen von 15 – 24 Gy durchgeführt wird, ermöglicht für die Mehrheit der Patienten einen spontanen Eintritt in die Pubertät ohne Androgensubstitution. Dies stellt einen entscheidenden Vorteil gegenüber den Behandlungsmethoden vergleichbarer Studien dar, weshalb eine noch bessere Einhaltung der Protokollempfehlungen anzustreben ist.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Miller, D.R., M.E. Nesbit, H. Sather, et al., *Local versus systemic therapy after isolated testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. Childrens Cancer Study Group.* Proc ASCO, 1982. **1**: p. 132.
2. Reiter, A., M. Schrappe, W.D. Ludwig, et al., *Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86.* Blood, 1994. **84**(9): p. 3122-33.
3. Pui, C.H. and W.E. Evans, *Acute lymphoblastic leukemia.* N Engl J Med, 1998. **339**(9): p. 605-15.
4. Schrappe, M., B. Camitta, C.H. Pui, et al., *Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia.* Leukemia, 2000. **14**(12): p. 2193-4.
5. Gaynon, P.S., R.P. Qu, R.J. Chappell, et al., *Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: impact of site and time to first relapse--the Children's Cancer Group Experience.* Cancer, 1998. **82**(7): p. 1387-95.
6. Henze, G., *Chemotherapy for Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia.* International Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 1997. **5**(2-4): p. 199-213.
7. Greaves, M.F., *Aetiology of acute leukaemia.* Lancet, 1997. **349**(9048): p. 344-9.
8. Pui, C.H., F.G. Behm, S.C. Raimondi, et al., *Secondary acute myeloid leukemia in children treated for acute lymphoid leukemia.* N Engl J Med, 1989. **321**(3): p. 136-42.
9. Winick, N.J., R.W. McKenna, J.J. Shuster, et al., *Secondary acute myeloid leukemia in children with acute lymphoblastic leukemia treated with etoposide.* J Clin Oncol, 1993. **11**(2): p. 209-17.
10. Young, J.L., Jr., L.G. Ries, E. Silverberg, et al., *Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years.* Cancer, 1986. **58**(2 Suppl): p. 598-602.
11. Kaatsch, P., G. Haaf, and J. Michaelis, *Childhood malignancies in Germany--methods and results of a nationwide registry.* Eur J Cancer, 1995. **31A**(6): p. 993-9.
12. Reid, M.M. and S.J. Proctor, *Failure of FAB classification to predict relapse-free survival in acute leukemia.* Lancet, 1982. **2**(8290): p. 153-4.
13. Lilleyman, J.S., I.M. Hann, R.F. Stevens, et al., *Cytomorphology of childhood lymphoblastic leukaemia: a prospective study of 2000 patients. United Kingdom Medical Research Council's Working Party on Childhood Leukaemia.* Br J Haematol, 1992. **81**(1): p. 52-7.

14. Pui, C.H., F.G. Behm, and W.M. Crist, *Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Blood, 1993. **82**(2): p. 343-62.
15. Schott, G., C. Sperling, M. Schrappe, et al., *Immunophenotypic and clinical features of T-cell receptor gamma delta+ T-lineage acute lymphoblastic leukaemia*. Br J Haematol, 1998. **101**(4): p. 753-5.
16. Niehues, T., P. Kapaun, D.O. Harms, et al., *A classification based on T cell selection-related phenotypes identifies a subgroup of childhood T-ALL with favorable outcome in the COALL studies*. Leukemia, 1999. **13**(4): p. 614-7.
17. Kurec, A.S., P. Belair, C. Stefanu, et al., *Significance of aberrant immunophenotypes in childhood acute lymphoid leukemia*. Cancer, 1991. **67**(12): p. 3081-6.
18. Fink, F.M., U. Koller, H. Mayer, et al., *Prognostic significance of myeloid-associated antigen expression on blast cells in children with acute lymphoblastic leukemia. The Austrian Pediatric Oncology Group*. Med Pediatr Oncol, 1993. **21**(5): p. 340-6.
19. Wiersma, S.R., J. Ortega, E. Sobel, et al., *Clinical importance of myeloid-antigen expression in acute lymphoblastic leukemia of childhood*. N Engl J Med, 1991. **324**(12): p. 800-8.
20. Uckun, F.M., H.N. Sather, P.S. Gaynon, et al., *Clinical features and treatment outcome of children with myeloid antigen positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group*. Blood, 1997. **90**(1): p. 28-35.
21. Pui, C.H., J.E. Rubnitz, M.L. Hancock, et al., *Reappraisal of the clinical and biologic significance of myeloid-associated antigen expression in childhood acute lymphoblastic leukemia*. J Clin Oncol, 1998. **16**(12): p. 3768-73.
22. Pui, C.H., *Acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Clin North Am, 1997. **44**(4): p. 831-46.
23. Trueworth, R., J. Shuster, T. Look, et al., *Ploidy of lymphoblasts is the strongest predictor of treatment outcome in B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia of childhood: a Pediatric Oncology Group study*. J Clin Oncol, 1992. **10**(4): p. 606-13.
24. Borkhardt, A., G. Cazzaniga, S. Viehmann, et al., *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-Munster Study Group*. Blood, 1997. **90**(2): p. 571-7.

25. Fletcher, J.A., E.A. Lynch, V.M. Kimball, et al., *Translocation (9;22) is associated with extremely poor prognosis in intensively treated children with acute lymphoblastic leukemia*. Blood, 1991. **77**(3): p. 435-9.
26. Crist, W.M., A.J. Carroll, J.J. Shuster, et al., *Poor prognosis of children with pre-B acute lymphoblastic leukemia is associated with the t(1;19)(q23;p13): a Pediatric Oncology Group study*. Blood, 1990. **76**(1): p. 117-22.
27. Behm, F.G., S.C. Raimondi, J.L. Frestedt, et al., *Rearrangement of the MLL gene confers a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia, regardless of presenting age*. Blood, 1996. **87**(7): p. 2870-7.
28. Heerema, N.A., J.B. Nachman, H.N. Sather, et al., *Hypodiploidy with less than 45 chromosomes confers adverse risk in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's cancer group*. Blood, 1999. **94**(12): p. 4036-45.
29. Henze, G., R. Fengler, and R. Hartmann, *Chemotherapy for Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the BFM Study Group*. Haematol Blood Transfus, 1994. **36**: p. 374-9.
30. Buhner, C., R. Hartmann, R. Fengler, et al., *Peripheral blast counts at diagnosis of late isolated bone marrow relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia predict response to salvage chemotherapy and outcome. Berlin-Frankfurt-Munster Relapse Study Group*. J Clin Oncol, 1996. **14**(10): p. 2812-7.
31. Beyermann, B., H.P. Adams, and G. Henze, *Philadelphia chromosome in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: a matched-pair analysis. Berlin-Frankfurt-Munster Study Group*. J Clin Oncol, 1997. **15**(6): p. 2231-7.
32. Seeger, K., H.P. Adams, D. Buchwald, et al., *TEL-AML1 fusion transcript in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. The Berlin-Frankfurt-Munster Study Group*. Blood, 1998. **91**(5): p. 1716-22.
33. Hartmann, R., D. Hubalek, R. Fengler, et al., *Impact of early treatment intensity on outcome after first relapse of childhood ALL*. Ann Hematol, 1995. **70**(Suppl 2): p. A132.
34. Henze, G., R. Fengler, A. von Stackelberg, et al., *ALL-REZ BFM Pilot 02: Pilotprotokoll zur Behandlung von Kindern mit Rezidiv einer akute lymphoblastischen Leukämie. Therapieoptimierungsstudie mit Einsatz von Chemo- und Strahlentherapie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)*. 2002.
35. Taube, T., K. Seeger, B. Beyermann, et al., *Multiplex PCR for simultaneous detection of the most frequent T cell receptor-delta gene rearrangements in childhood ALL*. Leukemia, 1997. **11**(11): p. 1978-82.

36. Eckert, C., A. Biondi, K. Seeger, et al., *Prognostic value of minimal residual disease in relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia*. Lancet, 2001. **358**(9289): p. 1239-41.
37. den Boer, M.L., R. Pieters, K.M. Kazemier, et al., *The modulating effect of PSC 833, cyclosporin A, verapamil and genistein on in vitro cytotoxicity and intracellular content of daunorubicin in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia, 1998. **12**(6): p. 912-20.
38. den Boer, M.L., R. Pieters, K.M. Kazemier, et al., *Relationship between major vault protein/lung resistance protein, multidrug resistance-associated protein, P-glycoprotein expression, and drug resistance in childhood leukemia*. Blood, 1998. **91**(6): p. 2092-8.
39. Den Boer, M.L., R. Pieters, K.M. Kazemier, et al., *Relationship between the intracellular daunorubicin concentration, expression of major vault protein/lung resistance protein and resistance to anthracyclines in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia, 1999. **13**(12): p. 2023-30.
40. Smith, S.D., R.C. Trueworthy, P.M. Klopovich, et al., *Management of Children With Isolated Testicular Leukemia*. Cancer, 1984. **54**: p. 2854-8.
41. Henze, G., *Childhood acute lymphoblastic leukaemia*. Eur J Cancer, 1997. **33**(1): p. 8-9.
42. Nachman, J., N.F. Palmer, H.N. Sather, et al., *Open-wedge testicular biopsy in childhood acute lymphoblastic leukemia after two years of maintenance therapy: diagnostic accuracy and influence on outcome--a report from Children's Cancer Study Group*. Blood, 1990. **75**(5): p. 1051-5.
43. Buchanan, G.R., J.M. Boyett, B.H. Pollock, et al., *Improved treatment results in boys with overt testicular relapse during or shortly after initial therapy for acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology group study*. Cancer, 1991. **68**(1): p. 48-55.
44. Jahnukainen, K., T.T. Salmi, J. Kristinsson, et al., *The clinical indications for identical pathogenesis of isolated and non-isolated testicular relapses in acute lymphoblastic leukaemia*. Acta Paediatr, 1998. **87**(6): p. 638-43.
45. Fengler, R., G. Henze, H.J. Langermann, et al., *[Frequency and therapy results of testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia]*. Klin Padiatr, 1982. **194**(4): p. 204-8.
46. Van Eys, J. and M.P. Sullivan, *Letter: Testicular leukaemia and temperature*. Lancet, 1976. **2**(7979): p. 256-7.
47. Jahnukainen, K., I. Morris, S. Roe, et al., *A rodent model for testicular involvement in acute lymphoblastic leukaemia*. Br J Cancer, 1993. **67**(5): p. 885-92.

48. Jahnukainen, K., T. Saari, T.T. Salmi, et al., *Reactions of Leydig cells and blood vessels to lymphoblastic leukemia in the rat testis*. *Leukemia*, 1995. **9**(5): p. 908-14.
49. Jahnukainen, K., P. Attermo, T. Saari, et al., *Effects of testicular cytokines on proliferation of rat T-leukaemic lymphoblasts in vitro*. *J Reprod Immunol*, 1995. **28**(3): p. 263-73.
50. Heaney, J.A., G.T. Klauber, and G.R. Conley, *Acute leukemia: diagnosis and management of testicular involvement*. *Urology*, 1983. **21**(6): p. 573-7.
51. Byrd, R.L., *Proceedings of the tumor board of the Children's Hospital of Philadelphia. Testicular leukemia: incidence and management results*. *Med Pediatr Oncol*, 1981. **9**(5): p. 493-500.
52. Sullivan, M.P., C.A. Perez, J. Herson, et al., *Radiotherapy (2500 rad) for testicular leukemia: local control and subsequent clinical events: a Southwest Oncology Group study*. *Cancer*, 1980. **46**(3): p. 508-15.
53. Baum, E., R. Heyn, M. Nesbit, et al., *Occult abdominal involvement with apparently isolated testicular relapse in children with acute lymphocytic leukemia*. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1984. **6**(3): p. 343-6.
54. O'Reilly, J., J. Meyer, D. Baker, et al., *Correlation of bone marrow minimal residual disease and apparent isolated extramedullary relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia*. *Leukemia*, 1995. **15**: p. 624-7.
55. Neale, G.A., C.H. Pui, H.H. Mahmoud, et al., *Molecular evidence for minimal residual bone marrow disease in children with 'isolated' extra-medullary relapse of T-cell acute lymphoblastic leukemia*. *Leukemia*, 1994. **8**(5): p. 768-75.
56. Goulden, N., K. Langlands, C. Steward, et al., *PCR assessment of bone marrow status in 'isolated' extramedullary relapse of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukaemia*. *Br J Haematol*, 1994. **87**(2): p. 282-5.
57. Wolfrom, C., R. Hartmann, S. Böhmler, et al., *Similar Outcome in Boys with Isolated and Combined Testicular Acute Lymphoblastic Leukemia Relapse After Stratified BFM Salvage Therapy*. *Haematol Blood Transfus*, 1997. **38**: p. 647-52.
58. Buhner, C., R. Hartmann, R. Fengler, et al., *Superior prognosis in combined compared to isolated bone marrow relapses in salvage therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia*. *Med Pediatr Oncol*, 1993. **21**(7): p. 470-6.
59. Finklestein, J.Z., D.R. Miller, J. Feusner, et al., *Treatment of overt isolated testicular relapse in children on therapy for acute lymphoblastic leukemia. A report from the Childrens Cancer Group*. *Cancer*, 1994. **73**(1): p. 219-23.

60. Uderzo, C., M. Grazia Zurlo, L. Adamoli, et al., *Treatment of isolated testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: an Italian multicenter study. Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica.* J Clin Oncol, 1990. **8**(4): p. 672-7.
61. Wofford, M.M., S.D. Smith, J.J. Shuster, et al., *Treatment of occult or late overt testicular relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study.* J Clin Oncol, 1992. **10**(4): p. 624-30.
62. Henze, G., R. Fengler, R. Hartmann, et al., *Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM 85). A relapse study of the BFM group.* Blood, 1991. **78**(5): p. 1166-72.
63. Grundy, R.G., A.D. Leiper, R. Stanhope, et al., *Survival and endocrine outcome after testicular relapse in acute lymphoblastic leukaemia.* Arch Dis Child, 1997. **76**(3): p. 190-6.
64. Mirro, J., Jr., M.D. Wharam, H. Kaizer, et al., *Testicular leukemic relapse: rate of regression and persistent disease after radiation therapy.* J Pediatr, 1981. **99**(3): p. 439-40.
65. Tanner, J.M., *Growth at adolescence, with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity.* 2d ed. 1962, Oxford,: Blackwell Scientific Publications. 325.
66. Largo, R.H. and A. Prader, *Pubertal development in Swiss boys.* Helv Paediatr Acta, 1983. **38**(3): p. 211-28.
67. Willers, B., L. Engelhardt, and L. Pelz, *Sexual maturation in East German boys.* Acta Paediatr, 1996. **85**(7): p. 785-8.
68. Herman-Giddens, M.E., L. Wang, and G. Koch, *Secondary sexual characteristics in boys: estimates from the national health and nutrition examination survey III, 1988-1994.* Arch Pediatr Adolesc Med, 2001. **155**(9): p. 1022-8.
69. Biro, F.M., A.W. Lucky, G.A. Huster, et al., *Pubertal staging in boys.* J Pediatr, 1995. **127**(1): p. 100-2.
70. Fujieda, K. and N. Matsuura, *Growth and maturation in the male genitalia from birth to adolescence. I. Change of testicular volume.* Acta Paediatr Jpn, 1987. **29**(2): p. 214-9.
71. Zachmann, M., A. Prader, H.P. Kind, et al., *Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies.* Helv Paediatr Acta, 1974. **29**(1): p. 61-72.
72. Ducharme, J.R. and R. Collu, *Pubertal development: normal, precocious and delayed.* Clin Endocrinol Metab, 1982. **11**(1): p. 57-87.

73. MacGillivray, M.H., *Induction of puberty in hypogonadal children*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2004. **17 Suppl 4**: p. 1277-87.
74. August, G.P., M.M. Grumbach, and S.L. Kaplan, *Hormonal changes in puberty. 3. Correlation of plasma testosterone, LH, FSH, testicular size, and bone age with male pubertal development*. J Clin Endocrinol Metab, 1972. **34**(2): p. 319-26.
75. Burr, I.M., P.C. Sizonenko, S.L. Kaplan, et al., *Hormonal changes in puberty. I. Correlation of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone with stages of puberty, testicular size, and bone age in normal boys*. Pediatr Res, 1970. **4**(1): p. 25-35.
76. Knorr, D., F. Bidlingmaier, O. Butenandt, et al., *Plasma testosterone in male puberty. I. Physiology of plasma testosterone*. Acta Endocrinol (Copenh), 1974. **75**(1): p. 181-94.
77. Lee, P.A., R.B. Jaffe, and A.R. Midgley, Jr., *Serum gonadotropin, testosterone and prolactin concentrations throughout puberty in boys: a longitudinal study*. J Clin Endocrinol Metab, 1974. **39**(4): p. 664-72.
78. Butler, G.E., R.F. Walker, R.V. Walker, et al., *Salivary testosterone levels and the progress of puberty in the normal boy*. Clin Endocrinol (Oxf), 1989. **30**(5): p. 587-96.
79. Nieschlag, E. and H.M. Behre, [*Therapy of hypogonadism and infertility*]. Internist (Berl), 1993. **34**(8): p. 756-66.
80. Zachmann, M., [*Hypogonadism and delayed puberty. Indications for androgen treatment in adolescents*]. Fortschr Med, 1993. **111**(10): p. 160-3.
81. Rogol, A.D., *New facets of androgen replacement therapy during childhood and adolescence*. Expert Opin Pharmacother, 2005. **6**(8): p. 1319-36.
82. Drobac, S., K. Rubin, A.D. Rogol, et al., *A workshop on pubertal hormone replacement options in the United States*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2006. **19**(1): p. 55-64.
83. Rogol, A.D., *Pubertal androgen therapy in boys*. Pediatr Endocrinol Rev, 2005. **2**(3): p. 383-90.
84. Ortega, J.J., G. Javier, and N. Toran, *Testicular infiltrates in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective study*. Med Pediatr Oncol, 1984. **12**(6): p. 386-93.
85. Russo, A. and G. Schiliro, *The enigma of testicular leukemia: a critical review*. Med Pediatr Oncol, 1986. **14**(6): p. 300-5.
86. Rowley, M.J., D.R. Leach, G.A. Warner, et al., *Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis*. Radiat Res, 1974. **59**(3): p. 665-78.
87. Hahn, E.W., S.M. Feingold, L. Simpson, et al., *Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients*. Cancer, 1982. **50**(2): p. 337-40.

88. Clifton, D.K. and W.J. Bremner, *The effect of testicular x-irradiation on spermatogenesis in man*. J Androl, 1983. **4**: p. 387-92.
89. Brauner, R., P. Czernichow, P. Cramer, et al., *Leydig-cell function in children after direct testicular irradiation for acute lymphoblastic leukemia*. N Engl J Med, 1983. **309**(1): p. 25-8.
90. Leiper, A.D., D.B. Grant, and J.M. Chessells, *Gonadal function after testicular radiation for acute lymphoblastic leukaemia*. Arch Dis Child, 1986. **61**(1): p. 53-6.
91. Shalet, S.M., A. Horner, S.R. Ahmed, et al., *Leydig cell damage after testicular irradiation for lymphoblastic leukaemia*. Med Pediatr Oncol, 1985. **13**(2): p. 65-8.
92. Sklar, C.A., L.L. Robison, M.E. Nesbit, et al., *Effects of radiation on testicular function in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children Cancer Study Group*. J Clin Oncol, 1990. **8**(12): p. 1981-7.
93. Dorffel, W., M. Grulich, and B. Liedtke, [*The endocrinological aspects of the therapy of testicular involvement in children with acute leukemias*]. Padiatr Grenzgeb, 1990. **29**(2): p. 107-10.
94. Castillo, L.A., A.W. Craft, J. Kernahan, et al., *Gonadal function after 12-Gy testicular irradiation in childhood acute lymphoblastic leukaemia*. Med Pediatr Oncol, 1990. **18**(3): p. 185-9.
95. Hagedorn, N., C. Acquaviva, E. Fronkova, et al., *Submicroscopic bone marrow involvement in isolated extramedullary relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia: a more precise definition of "isolated" and its possible clinical implications, a collaborative study of the Resistant Disease Committee of the International BFM study group*. Blood, 2007. **110**(12): p. 4022-9.
96. van den Berg, H., N.E. Langeveld, C.H. Veenhof, et al., *Treatment of isolated testicular recurrence of acute lymphoblastic leukemia without radiotherapy. Report from the Dutch Late Effects Study Group*. Cancer, 1997. **79**(11): p. 2257-62.

## 8 ANHANG

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

6-MP	6-Mercaptopurin
6-TG	6-Thioguanin
ALL	akute lymphoblastische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
ARA-C	Cytarabin
BFM	Berlin-Frankfurt-Münster
c-ALL	common ALL
CCR	andauernde vollständige Remission
CR	vollständige Remission
EFS	ereignisfreies Überleben
FAB	French-American-British
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
G1-G5	Tannerstadien für die Entwicklung des Genitale
ITR	Isoliertes testikuläres Rezidiv
KM	Knochenmark
KMT	Knochenmarktransplantation
KTR	Kombiniertes testikuläres Rezidiv
L-ASP	L-Asparaginase
LH	Luteinisierendes Hormon
MTX	Methotrexat
NR	Nonresponse
PH1-PH5	Tannerstadien für die Entwicklung der Pubesbehaarung
S1-S4	Strategiegruppen 1-4
SZT	Stammzelltransplantation
TBI	Total body irradiation=Ganzkörperbestrahlung
TR	Testikuläres Rezidiv
VP16	Etoposid
ZNS	zentrales Nervensystem

## 8.2 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 8.3 Erklärung

„Ich, Ulrike Tabien, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

*Ergebnisse der Behandlung von Jungen mit testikulärem Rezidiv einer ALL nach Protokollen der ALL – REZ BFM Studien und Auswirkungen auf ihre Geschlechtsentwicklung*

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

## 8.4 Danksagung

Zunächst danke ich meinem Doktorvater für die Überlassung des Themas. Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer A.v.Stackelberg, der mich in allen Phasen des Dissertationsprojektes zuverlässig unterstützt hat und stets ein offenes Ohr und passende Lösungsvorschläge für mich hatte. Ausserdem danke ich allen Mitarbeitern in der ALL-REZ Studienzentrale, allen voran A. Kretschmann. Desweiteren danke ich meiner Familie, vor allem meinem Mann dafür, mir stets den Rücken frei gehalten zu haben.

