

Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

FAKULTÄT VI — MEDIZIN UND GESUNDHEITSWISSENSCHAFTEN

Department für Humanmedizin

Studiengang Humanmedizin

Longitudinales Forschungscurriculum Jahr 5

*Häufigkeit und Risikofaktoren für sekundäre
Malignome nach Hochdosis-Chemotherapie und
autologer Stammzelltransplantation bei soliden
Tumoren*

vorgelegt von

Jens Mathis Sauer

Betreuender Gutachter

Privatdozent Dr. med. Bernd Metzner

Zweiter Gutachter

Professor Dr. med. Claus-Henning Köhne

Oldenburg, 25. Januar 2021

Zusammenfassung

Um Inzidenz, Risikofaktoren und Outcome für sekundäre Malignome (SM) nach Hochdosismethotherapie und autologer Stammzelltransplantation (HD-ASCT) bei soliden Tumoren ermittelt zu können, wurde eine monozentrisch retrospektive Untersuchung von 182 Patienten (> 16 Jahre) vorgenommen. Diese Patienten wurden im Zeitraum von 1993 bis 2019 am Klinikum Oldenburg AöR mit HD-ASCT behandelt. Als mögliche Risikofaktoren kamen Anzahl an HD-ASCT, Nikotinkonsum, Zytostatika und Strahlentherapie in der Primärtherapie sowie Rezidivtherapien infrage.

Unter Berücksichtigung von konkurrierenden Ereignissen (competing risk analysis) wurde die kumulative Inzidenz (cumulative incidence) der SM berechnet. Für die Analyse von potentiellen Risikofaktoren wurden univariate Cox-Regression- und Subdistributional-Analysen durchgeführt. Das Auftreten eines Rezidivs oder sekundären Malignom wurde als zeitabhängige Covariate in der Berechnung der Hazard Ratio des Patienten, zu versterben, berücksichtigt.

Die 15-Jahres-Überlebensrate der Population betrug 28,3% (95% CI 20,8 - 38,5), das mittlere Überleben lag bei 5,7 Jahren (95% CI 4,2 - 10,1) nach HD-ASCT. Insgesamt traten 7 SM innerhalb des Beobachtungszeitraums auf. Die SM entwickelten sich im Median nach 9,1 Jahren (IQR 7,4 - 13,6), das mittlere Überleben nach Diagnosestellung des SM betrug 16,5 Monate (95% CI 6,7 - NA). Das 15-Jahres Risiko für ein SM betrug 5,9% (95% CI 1,0 - 10,7). Den untersuchten Prädiktoren konnte kein signifikanter Effekt nachgewiesen werden. Die Gesamtüberlebenszeit der Patienten mit sekundärem Malignom (12,8 Jahre [95% CI 8 - NA]) unterschied sich nicht signifikant von den restlichen Patienten ($p = 0,72$). Mit einer HR von 8,4 (95% CI 4,4 - 16,1 $p < 0,001$) ist ein SM jedoch ein starker Risikofaktor um frühzeitig zu versterben. Auch wenn in dieser Studie ein Benefit nicht klar gezeigt werden konnte, sollte die Nachsorge nach HD-ASCT lebenslang durchgeführt werden.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Forschungsfrage und Hypothesen	2
2	Patienten und Methoden	3
2.1	Studienpopulation	3
2.2	Studienziele	3
2.3	Sekundäre Malignome	3
2.4	Datenerhebung	4
2.5	Statistische Untersuchung	5
3	Ergebnisse	7
3.1	Transplantationsergebnis	7
3.2	Sekundäre Malignome	9
3.3	Risikofaktoren für sekundäre Malignome	12
4	Diskussion	13
4.1	Häufigkeit und Risiko	13
4.2	Überlebenszeit	14
4.3	Einfluss von Rezidiv-Therapie	14
4.4	Mögliche Risikofaktoren	14
4.5	Fazit	15
	Literatur	A
	Erklärung	E

Tabellenverzeichnis

1	Patientencharakteristik	8
---	-----------------------------------	---

2	Patientencharakteristik der SM-Patienten	10
3	Univariate Analysen zu möglichen Risikofaktoren	13

Abbildungsverzeichnis

1	Distribution der autologen Stammzelltransplantation	8
2	Überleben nach autologer Stammzelltransplantation	9
3	Überleben nach Diagnose eines sekundären Malignoms	11
4	Kumulative Inzidenz der sekundären Malignome	11
5	Überleben mit und ohne sekundärem Malignom	12

Copyright (C), 2021 Jens Mathis Sauer — jens.mathis.sauer@uni-oldenburg.de

Lizenz: Creative Commons: Namensnennung - Weitergabe unter gleichen Bedingungen 4.0
International (CC BY-SA 4.0)

1 Einleitung

Seit 1993 werden im Klinikum Oldenburg Hochdosis-Chemotherapien mit autologer Stammzelltransplantation durchgeführt. Bei mehr als 1900 autologen Stammzelltransplantationen, erfolgte die Therapiemaßnahme bei annäherungsweise 400 Patienten mit soliden Tumoren. Die Gruppe der behandelten soliden Tumore umfasst: Hodenkarzinome, Mammakarzinome, Ewing-Sarkome, periphere primitive Neuroektodermale Tumore, Weichteilsarkome, Ovarialkarzinome und Cancer of unknown primary site (CUP-Syndrom). Diese Subgruppe aller autolog transplantierten Patienten in Oldenburg ist Gegenstand dieser Arbeit.

Die Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation ist seit vielen Jahren ein wichtiger Baustein in der Therapie von verschiedenen malignen Erkrankungen¹⁻⁵ und in aktuellen Leitlinien empfohlen.

Durch die hochdosierte Chemotherapie, die zur Behandlung der primären Erkrankung indiziert ist, werden neben den Tumorzellen auch myeloblastische Zellen im Knochenmark des Patienten abgetötet. Dies wird myeloablative Chemotherapie (myeloablative conditioning (MAC)) genannt. Innerhalb von ein bis drei Wochen entwickelt sich eine lang anhaltende, in der Regel irreversible, Panzytopenie.⁶ Um die Hämatopoese des Patienten wiederherstellen zu können, werden hämatopoetische Stammzellen re-infundiert. Diese Stammzellen müssen dem Patienten vor der Hochdosis-Chemotherapie entnommen werden. Für die Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen existieren zwei Möglichkeiten. Zum einen durch Aspiration von Knochenmark, in der Regel am Beckenkamm, mittels einer Punktion oder durch Apherese aus peripherem Blut. Da normalerweise Stammzellen nur in sehr geringer Anzahl in peripherem Blut vorhanden sind, muss durch Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, wie G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), ein Ausschwemmen aus dem Knochenmark in das periphere Blut provoziert werden.⁷⁻¹⁰

Auch wenn die Überlebenszeiten nach Primärtherapie dieser Tumorerkrankungen immer weiter steigen, bleiben sekundäre maligne Erkrankungen ein Risiko für das Überleben der Patienten.¹¹⁻¹⁴ Ihre Häufigkeit wird mit 11 - 15% nach 15 Jahren angegeben.^{11,15}

Die bisher publizierten Daten zur Inzidenz und zu Risikofaktoren von sekundären Malignomen (SM) wurden überwiegend auf Basis von Stammzelltransplantations-Registerdaten erhoben. Der Zugriff auf Daten des Behandlungszentrums sowie der Nachsorgeeinheit in der Ambulanz, könnten Einblicke darüber hinaus ermöglichen. Die Hoffnung ist, dass ein genaueres Bild der Inzidenz und der Risikofaktoren für SM, von in Deutschland mit Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelten Patienten, gezeichnet werden kann.

1.1 Forschungsfrage und Hypothesen

Die zentralen Forschungsfragen dieser Arbeit sind: Wie hoch ist die Häufigkeit für sekundäre Malignome nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation von Patienten, die auf Grund eines soliden Tumors behandelt wurden? Was sind Risikofaktoren für die Entstehung sekundärer Malignome bei diesen Patienten? Wie ist das Outcome von Patienten die ein sekundäres Malignom entwickeln und wie ist die kurative Chance dieser Patienten?

Dabei sollen folgende mögliche Risikofaktoren für die Entstehung von sekundären Malignomen betrachtet werden: Konsum von Tabakprodukten, Einfluss von verschiedenen Zytostatika in der Primärtherapie, Strahlentherapie im Zusammenhang mit der primären Erkrankung sowie möglicher Rezidivtherapien der primären Erkrankung.

Der Konsum von Tabak lässt sich mit einer Vielzahl von Krebserkrankungen assoziieren.^{16,17} Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass Patienten, die Tabak konsumieren oder konsumiert haben, häufiger sekundäre Malignome nach autologer Stammzelltransplantation entwickeln.

Viele der Substanzen, die vor, bei oder nach der Hochdosis-Therapie eingesetzt werden, können das Risiko für sekundäre Malignome erhöhen. Darunter fallen die Substanzgruppen der Alkylantien, Topoisomerasehemmer und Anthrazykline.^{18–20} Eine weitere Hypothese ist, dass Patienten, die mit diesen Substanzen häufiger behandelt wurden, ein höheres Risiko für sekundäre Malignome haben. Eine Internet-Recherche auf der Webseite <https://www.drugs.com> zeigte für viele Substanzen der genannten Gruppen ein Risiko für SM. Die Angaben auf dieser Website basieren auf Herstellerinformationen.

Strahlentherapie ist in verschiedenen Situationen ein bekannter Risikofaktor im Zusammenhang mit sekundären Malignomen.^{20–24} Eine Erfassung des zeitlichen Zusammenhanges zur autologen Stammzelltransplantation sowie die Strahlenexposition (unilokulär oder multilokulär) könnte einen Hinweis für einen Einfluss auf die Entwicklung von sekundären Malignomen geben.

Des Weiteren soll der Einfluss der Rezidivbehandlung nach autologer Stammzelltransplantation untersucht werden. Dieser ist in den bisher publizierten Analysen unklar geblieben. Es wurde zwar ein verringertes Risiko für *Maligne Melanome* bei älteren männlichen Patienten (>45 Jahre) nach Rezidivtherapie festgestellt, ein Einfluss auf das generelle Risiko für sekundäre Malignome wurde jedoch nicht beschrieben.¹⁴ Daraus ergibt sich die Hypothese, dass Rezidive und die daraus resultierende Behandlung, einen Einfluss auf die Entstehung von sekundären Malignomen haben.

2 Patienten und Methoden

Diese Forschungsarbeit ist eine monozentrisch und rein retrospektive Beobachtung von Patienten, die eine Hochdosis-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation (HD-ASCT) in der Universitätsklinik für Innere Medizin — Onkologie und Hämatologie am Klinikum Oldenburg AöR erhalten haben. Sie wurde im Rahmen des *Longitudinalen Forschungscurriculum* des Studiums der Humanmedizin an der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg verfasst. Eine Beratung durch die Medizinische Ethikkommission der Universität Oldenburg wurde vor Beginn der Forschungsarbeit durchgeführt. Es wurde unter dem Vorsitz von Professor Dr. med. Frank Griesinger am 1. April 2020 ein positives Votum ausgestellt (Referenznummer: 2020-057).

2.1 Studienpopulation

In die Studie wurden Patienten, die im Zeitraum vom 1. April 1993 bis zum 31. Dezember 2019 eine Hochdosis-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation erhalten haben, eingeschlossen. Bei der Indikation für die HD-ASCT musste es sich um einen soliden Tumor handeln. Als weiteres Einschlusskriterium wurde ein Mindestalter von 16 Jahren am Tag der ersten Stammzelltransplantation festgelegt. Als Ende des Beobachtungszeitraums auf sekundäre Malignome ist der 30. Juni 2020 definiert worden. Nachsorgeuntersuchungen wurden hauptsächlich in der Onkologischen Ambulanz des Klinikum Oldenburg durchgeführt. Externe Nachsorgeuntersuchungen (Follow-up) wurden ebenfalls berücksichtigt. Kontakte zu nicht-onkologischen Fachrichtungen, unabhängig von der durchführenden Institution, wurden nicht als Follow-up gewertet.

2.2 Studienziele

Das primäre Ziel der Studie ist die Bestimmung der Inzidenz von sekundären Malignomen (SM) nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation. Sekundäre Ziele sind das Outcome nach der Diagnose eines sekundären Malignoms, die Gesamtüberlebenszeit (overall survival) sowie Risikofaktoren für die Entwicklung eines sekundären Malignoms nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation.

2.3 Sekundäre Malignome

Als sekundäres Malignom wurden alle soliden Tumore gewertet, welche mindestens 30 Tage nach HD-ASCT diagnostiziert wurden, und maligne hämatologische Erkrankungen, unabhängig des Zeitpunktes nach HD-ASCT. Als weiteres Kriterium musste das SM eine andere Entität, pathologisch verifiziert, als die primäre Erkrankung haben, um nicht fälschlicherweise als Progression des primären Tumors fehlinterpretiert zu werden. Da die Studienpopulation keine hämatologischen Neoplasien als primäre Erkrankung enthält, wurden bei

der Wertung von hämatologischen Neoplasien als sekundäres Malignom keine weiteren Einschränkungen bezüglich der Differenzierung vorgenommen. Dermatologische Tumore, die nicht der Entität *Malignes Melanom* zuzuordnen sind, wurden als sekundäres Malignom ausgeschlossen.

2.4 Datenerhebung

Als Grundlage für die Datenerhebung diente eine interne Tabelle mit Details zu allen in der Klinik durchgeführten autologen Stammzelltransplantationen. Dieser Datensatz enthielt Daten wie Transplantationsnummer, Geburts- und Sterbedatum, Entität der Erkrankung, Datum der jeweiligen Transplantation, Datum eines möglichen Rezidivs, Datum und Entität eines möglichen sekundären Malignoms.

Im nächsten Schritt wurde systematisch die Patientengeschichte aller Patienten aufgearbeitet. Dazu wurden das Krankenhausinformationssystem (KIS), digitalisierte Akten sowie archivierte Papierakten verwendet. Die Erkenntnisse wurden in einer gemeinsamen Tabelle für die weitere Verarbeitung gespeichert. Während der Datenerhebung wurde, neben den Expositionen, auch auf Hinweise für weitere sekundäre Malignome dieser Patienten geachtet.

Für die Überlebenszeitanalyse (survival analysis) wurden verschiedene Zeitpunkte berechnet. Von Interesse waren Zeitabstände jeweils von Diagnosestellung, erster autologer Stammzelltransplantation, möglichem Rezidiv und möglichem sekundären Malignom bis zum Tode des Patienten. Sollte es nicht bekannt sein, ob dieses Ereignis eingetreten ist, wurde der Patient bei letztem Kontakt rechts zensiert. Dies bedeutet, dass nicht bekannt ist, ob das Ereignis von Interesse nach diesem Zeitpunkt noch eingetreten ist. In der survival analysis werden spätestens am Ende des Beobachtungszeitraums alle Patienten, die das Ereignis von Interesse nicht erreicht haben, rechts zensiert.²⁵ Es ist wahrscheinlich, dass in dieser Studie einige Patienten am Tag der letzten Nachsorgeuntersuchung oder Kontakt zur Klinik anstelle dem Ende der Studie zensiert werden müssen, obwohl sie kein Ereignis von Interesse erlangt haben. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass die Datenerhebung kurz nach Beendigung des Beobachtungszeitraums begonnen hat. Nicht alle Patienten ohne Ereignis hatten in dieser kurzen Zeit Kontakt zu der Studienzentrale. Analog zum Ereignis *Tod* wurden Zeitpunkte für das Ereignis *Rezidiv* sowie *sekundäres Malignom* ausgehend von der ersten autologen Stammzelltransplantation berechnet und erfasst. Für eine hohe Genauigkeit wurden alle Zeitpunkte in der Einheit *Tag* kalkuliert.

Des weiteren wurde das Jahr der primären Erkrankung, sowie ASCT, Anzahl an ASCT, sowie Todesursache erfasst.

Um die Exposition der einzelnen Chemotherapeutika erfassen zu können, wurden diese nach Substanzgruppen zusammengefasst. Sobald ein Patient eine Substanz aus dieser Gruppe erhalten hat, wurde dies als positive Exposition gewertet. Zusätzlich wurde die Anzahl der verabreichten Zyklen innerhalb einer Gruppe kumuliert. Die Gruppe der *Alkylanzien*

(alkylating agents) beinhaltet neben den klassischen Alkylanzien Cyclophosphamid, Ifosfamid, Melphalan, Uramustin, Carmustin, Busulfan, Bendamustin, Trofosfamid, Treosulfan, Thiotepe auch die platinhaltigen Substanzen Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin. Als Topoisomerasehemmer wurden Substanzen der Klassen I und II zusammengefasst: Irinotecan, Topotecan, Etoposid und Mitoxantron. Die Gruppe der Anthrazykline beinhaltet Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin sowie Idarubicin. Die Expositionen der einzelnen Chemotherapeutika wurden für die Zeit vor, während und nach der HD-ASCT erfasst.

Als weitere Exposition wurde die Art der Behandlung (erneute autologe Stammzelltransplantation, Chemotherapie, Radiotherapie oder Operation) eines Rezidiv der primären Erkrankung erfasst.

Eine Anonymisierung der Daten wurde in einem zweistufigen Verfahren erreicht. Zunächst wurde jedem Patienten eine einzigartige Identifikationsnummer zugeordnet. Hierfür wurden die in RFC 4122^a standardisierten *Universally Unique Identifier* (UUID) verwendet. UUID der Version 4 basieren auf kryptografisch oder pseudo-kryptografisch sicheren Zufallszahlen. Die Wahrscheinlichkeit, dass zwei identische UUID generiert werden ist gering. Die Anzahl der generierbaren UUID beträgt $2^{122} \approx 5.3 \times 10^{36}$ und kann genug einzigartige Identifikationsnummer liefern um "Zeit und Raum"²⁶ zu füllen. Der Vorteil einer UUID Version 4, gegenüber einer manuell erstellten Reihenfolge von Zahlen oder anderen willkürlich erzeugten Identifikationsmerkmalen, sind die globale Einzigartigkeit, einfache Methoden zur Erzeugung sowie Vertraulichkeit^b. Im zweiten Schritt wurde die UUID des Patienten zusammen mit Vor- und Nachnamen, Geburtsdatum und Transplantations-Identifikationsnummer in einer verschlüsselten Identifikationstabelle gespeichert. Nur mit Zugang zu dieser Tabelle ist eine Identifikation möglich, nach erlangen des Studienziels muss die Identifikationstabelle gelöscht werden.²⁷ Da die UUID keine personenbezogenen Daten enthält, konnte sie mit den restlichen erhobenen Daten in einer weiteren Tabelle gespeichert werden und diente im Verlauf der Datenerhebung dazu einzelne Datensätze nachträglich bearbeiten zu können. Für die Erzeugung wurde das Programm `uuidgen` aus dem `util-linux 2.33.1`^c Paket verwendet.

2.5 Statistische Untersuchung

Die Berechnung des Gesamtüberlebens (overall survival) nach autologer Stammzelltransplantation wurde mit der Kaplan-Meier Methode durchgeführt. Hierbei wurde der Tag der ersten Transplantation als Startpunkt gewählt. Vergleiche von Überlebenskurven wurden mittels Log-Rank-Test durchgeführt.

Als Startzeitpunkt für das Risiko eines sekundären Malignoms (time at risk) wurde der Tag der ersten autologen Stammzelltransplantation gewählt. Der Endpunkt ist entweder der Tag der Diagnose eines SM, des letzten Follow-ups, des Todes oder einer allogenen

^a<https://tools.ietf.org/html/rfc4122>

^bAndere UUID Versionen können auch eindeutige Merkmale enthalten.

^c<https://mirrors.edge.kernel.org/pub/linux/utils/util-linux/v2.33>

Stammzelltransplantation.

Der Kaplan-Meier-Schätzer (Kaplan-Meier estimator)²⁸ ist eine häufig genutzte Funktion in der Ergebniszeitanalyse (survival analysis).²⁵ Der KM estimator ist jedoch in Situationen, in denen ein Patient konkurrierende Ereignisse erreichen kann nicht sehr geeignet.^{29–31} In der Analyse der kumulativen Wahrscheinlichkeit (cumulative probability), dass ein Patient ein sekundäres Malignom entwickelt, steht der Tod dem sekundären Malignom als konkurrierendes Ereignis entgegen.^{11,32} Der Tod eines Patienten kann durch die primäre Erkrankung oder durch ein unabhängiges Ereignis hervorgerufen werden. Unabhängig von der Ursache wird das Risiko für ein sekundäres Malignom beendet.

Die Berücksichtigung dieser konkurrierenden Ereignisse nennt sich *competing risk analysis*. Es existieren grundsätzlich zwei Möglichkeiten diesen Umstand in der *survival analysis* zu berücksichtigen. Bei dem Ansatz des *cause-specific hazard* wird Versagen aus anderen Gründen als Grund für eine Zensur interpretiert. Der Ansatz der *cumulative incidence function* bezieht das Versagen aus anderen Gründen mit in die Berechnung der Wahrscheinlichkeit ein.^{29,30,33} Die zugrundeliegende Methode wurde von Gray³⁴ veröffentlicht und kann, analog zum Kaplan-Meier-Schätzer, nicht-parametrisch verwendet werden. Die kumulative Inzidenz der sekundären Malignome wurde auf Basis der *cumulative incidence function* berechnet.

Für die Identifikation von möglichen Risikofaktoren wurden univariate Regressions-Analysen durchgeführt. Eine multivariate Analyse wird, in Abhängigkeit zur Fallzahl der SM, angewendet. Bei der Suche nach Risikofaktoren ist es ebenfalls sinnvoll eine *competing risk analysis* durchzuführen, denn auch hier steht dem sekundären Malignom das Ereignis Tod als konkurrierendes Ereignis entgegen. Es wurden für die verschiedenen Prädiktoren *cause-specific hazards* als auch *Subdistribution Analysis* Analysen effektiert. Die *cause-specific hazard* Analyse wurde mittels Cox-Regression (Cox proportional-hazard regression model)³⁵ realisiert. Die *Subdistribution Analysis* ist eine von Fine und Gray³³ veröffentlichte Methode zur Regressions-Analyse bei *competing risks*. Sie ist die parametrische Variante der *cumulative incidence function*. Die mittels Cox-Regression erstellten Modelle wurden dahingehend überprüft, ob sie den Annahmen der Cox-Regression entsprechen und verwendet werden können.³⁶ Einer möglichen Alphafehler-Kumulierung, durch mehrfaches Testen der kleinen Stichprobe (SM), wurde mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur entgegengewirkt.

Die *time at risk* startet, wie oben beschrieben, mit dem Tag der ersten Transplantation. Die Regressions-Analysen bauen auf der Annahme auf, dass die Covariaten zum *Beginn* der Überwachung ermittelt wurden. Sollten sich Covariate im Verlauf verändern, so muss dies speziell gekennzeichnet werden, da sonst Fehlinterpretation der Ergebnisse wahrscheinlich sind.^{37,38}

Um zeitabhängige Covariate (time-dependent covariates) berücksichtigen zu können, muss bekannt sein, zu welchem Zeitpunkt der Beobachtung (time at risk) die Variable ihren Status verändert hat. In der Vorbereitung der Analyse werden Intervalle gebildet, die eine Verän-

derung des Status einer Variable repräsentieren. Sowohl die Cox-Regression als auch die Subdistribution Analysis können diese Daten verarbeiten. Die Komplexität dieser zeitabhängigen Analyse ist jedoch ungleich höher.

Einige der Daten (Medikation während und nach ASCT inklusive Anzahl der verabreichten Zyklen, Radiotherapie nach ASCT und Art der Rezidivtherapie) wurden nicht als zeitabhängige Variable erhoben. Mit der Ausnahme der *Anzahl an Transplantationen*, welche ebenfalls eine zeitabhängige Variable ist, wurden keine dieser Variablen für Analysen verwendet.

Das Auftreten eines Rezidivs oder SM wurde zeitabhängig erfasst und wurde zur Ermittlung der Hazard ratio für das Ereignis *Tod* verwendet. Hierzu wurden Cox-Regressionsanalysen verwendet.

Alle statistischen Analysen wurden mit R^d Version 3.5.2 durchgeführt. Die Pakete `cmprsk`^e Version 2.2-7 und `survival`^f Version 2.43-3 wurden für die verschiedenen statistischen Tests verwendet. Als statistisch signifikantes Niveau wurde $P < 0.05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

182 (94,8 %) Patienten von insgesamt 192 Patienten konnten in die Untersuchung eingeschlossen werden, 10 (5,2 %) haben die Bedingungen des Mindestalters nicht erfüllt und wurden ausgeschlossen. Das Alter bei Transplantation lag im Median bei 38,5 Jahre (16,45 - 69,22 [Spanne]; Interquartilabstand [interquartil range — IQR] 30.0 - 45.9). 423 autologe Stammzelltransplantationen konnten eingeschlossen werden, im Median wurden 2 (1 - 7; IQR 1 - 3) Transplantationen pro Person durchgeführt. Die kumulierte Dauer des Follow-up betrug über 1062 Patientenjahre, Median 40,6 Monate (0,1 - 284,9; IQR 17,9 - 114,3).

3.1 Transplantationsergebnis

7 Patienten waren nach Ende des Beobachtungszeitraums am Leben, 71 Patienten wurden zuletzt bei einem Nachsorge Termin angetroffen, 104 Patienten verstarben. Die mittlere Überlebenszeit betrug 5,7 Jahre (95% confidence interval (CI) 4,2 - 10,1 Jahre), die geschätzte 15-Jahres-Überlebensrate betrug 28,3% (95% CI 20,8 - 38,5 %).

102 Patienten haben ein Rezidiv der primären Erkrankung erlitten. Die Zeitspanne von ASCT bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug im Median 9,2 Monate (1,7 - 131,6; IQR 4,8 - 19,3). 16 dieser Patienten erhielten eine erneute HD-ASCT als Therapie. 94 Patienten sind im Verlauf verstorben, die mittlere Überlebenszeit nach ASCT betrug 26,9 Monate (95% CI 21,6 - 34,2 Monate). Nach Diagnose des Rezidivs betrug die mittlere Überlebenszeit noch

^d<https://www.R-project.org>

^e<https://cran.r-project.org/web/packages/cmprsk>

^f<https://cran.r-project.org/web/packages/survival>

Tabelle 1: Patientencharakteristik

Charakteristik	N = 182
Geschlecht	
weiblich	75 (41%)
männlich	107 (59%)
Alter (ASCT)	38.5 (30.0, 45.9)
Anzahl (ASCT)	2.00 (1.00, 3.00)
Erkrankungsdauer bis ASCT (Monate)	5.7 (2.0, 22.5)
Dauer der Nachsorge (Monate)	41 (18, 114)
Diagnose	
Breast cancer	62 (34%)
Cancer of unknown primary site	2 (1.1%)
Ewing sarcoma / PNET	12 (6.6%)
Germ cell tumor	97 (53%)
Ovarian cancer	2 (1.1%)
Soft tissue sarcoma	7 (3.8%)
Nikotinkonsum	46 (40%)
unbekannt	68
Pre Radiotherapie	40 (22%)
Pre Alkylanzien	175 (96%)
Pre Topoisomerasehemmer	109 (60%)
Pre Anthrazykline	73 (40%)

n (%); Median (IQR)

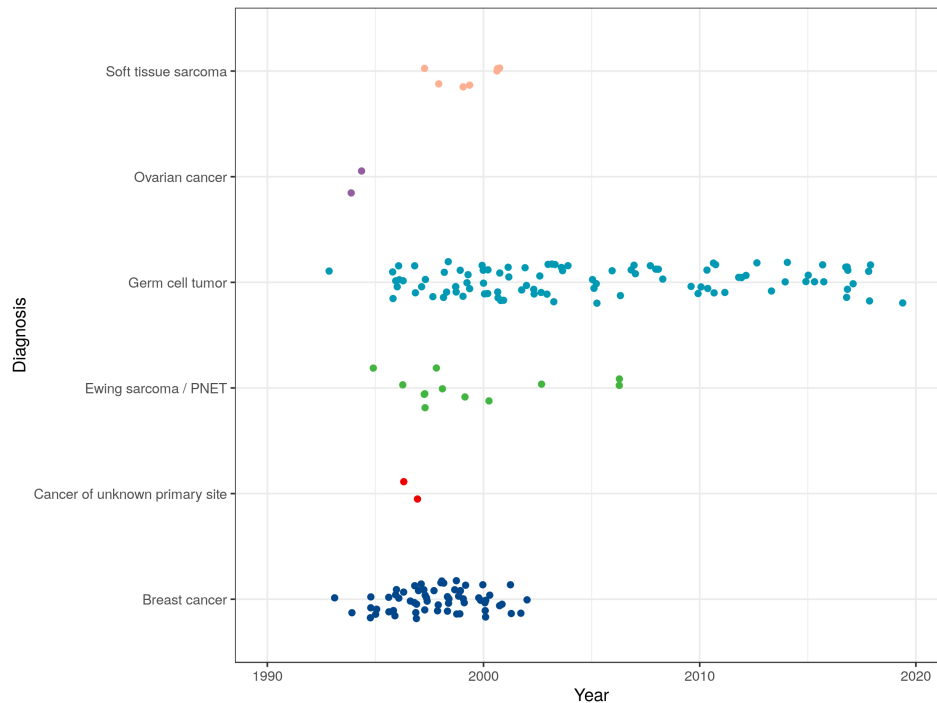


Abbildung 1: Distribution der autologen Stammzelltransplantation. Jitter-Plot der eingeschlossenen HD-ASCT über den Beobachtungszeitraum, aufgeteilt nach primärer Erkrankung des Patienten. Deutlich sichtbar ist die Veränderung der Entitäten im zeitlichen Verlauf. In den letzten 10 Jahren wurden lediglich Patienten mit einem Keimzelltumor behandelt.

15,4 Monate (95% CI 12,7 - 21,9 Monate). Die Hazard Ratio (HR) zu versterben sobald ein Rezidiv aufgetreten ist betrug 54,1 (95% CI 26 - 113) p-Wert < 0.001.

In der Subgruppe der Mammakarzinome (n = 62) betrug die mittlere Überlebenszeit 3,73 Jahre (95% CI 2,8 - 5,8), die geschätzte 15-Jahres-Überlebensrate war in diesem Kollektiv bei 6,9% (95% CI 2,5 - 19,2). Im Beobachtungszeitraum haben mehr als 50% der Patienten mit einem Keimzelltumor überlebt, die geschätzte 15-Jahres-Überlebensrate betrug 61,7% (95% CI 49,1 - 77,6). Die Differenz dieser beiden Überlebenskurven war im Log-rank-Test signifikant $p < 0,0001$.

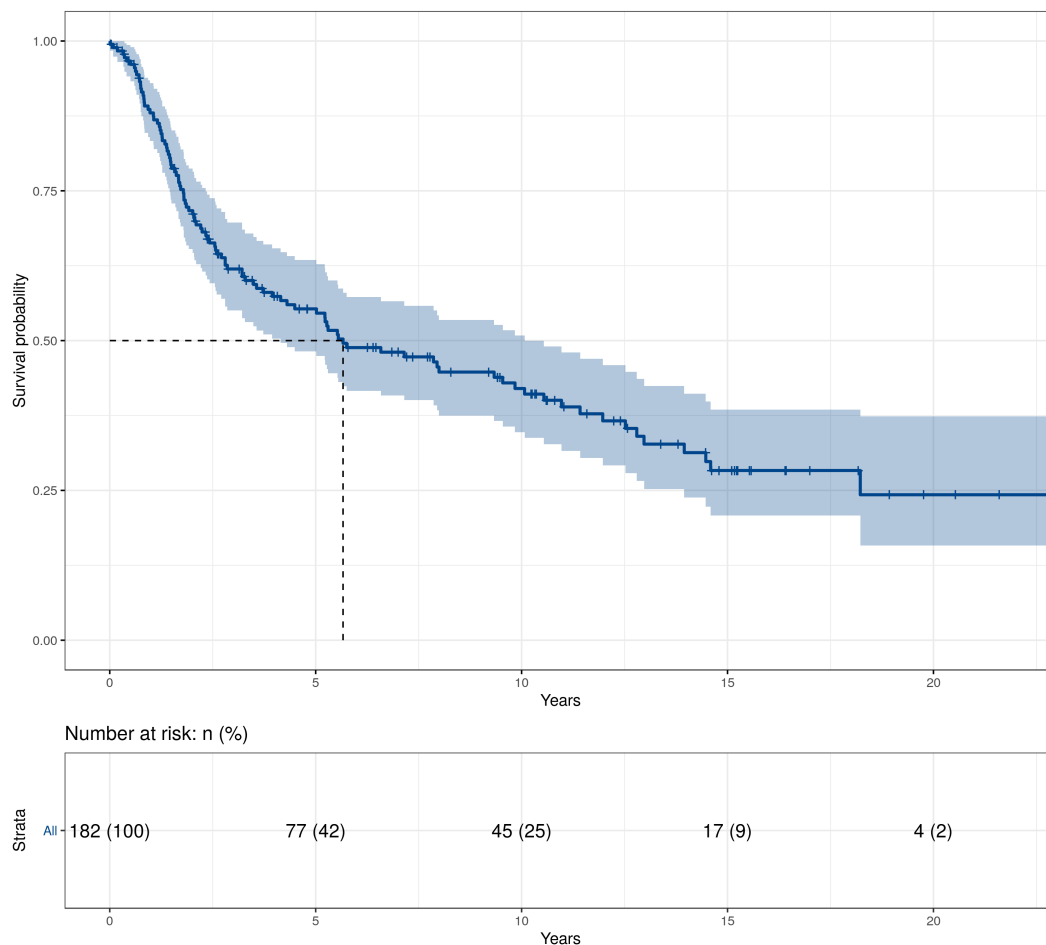


Abbildung 2: Überleben nach autologer Stammzelltransplantation. Kaplan-Meier-Schätzer des Überlebens nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation, ausgehend von der ersten Transplantation des Patienten. Das geschätzte mittlere Überleben betrug 5,7 Jahre. Die *Number at risk* repräsentiert die Anzahl der Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch am Leben waren. Senkrechte Markierungen auf dem Graphen zeigen eine Zensur zu diesem Zeitpunkt an.

3.2 Sekundäre Malignome

Im Beobachtungszeitraum konnten sieben sekundäre Malignome bei sieben Patienten erfasst werden. In der Gruppe der *Mammakarzinome* traten insgesamt vier sekundäre Malignome

auf: ein Lungenkarzinom, ein Adenokarzinom des Dünndarms, ein myelodysplastisches Syndrom, welches sich im Verlauf in eine akute myeloische Leukämie äquivalent zu FAB M2 entwickelte und ein weiteres Karzinom der Brust. Letzteres trat kontralateral zum Primärtumor auf, eine pathologische Differenz (invasiv-duktales zu invasiv-lobuläres Karzinom) wurde diagnostiziert. Zwei sekundäre Malignome traten in der Gruppe der *Keimzelltumore* auf: Ein Ösophaguskarzinom und eine akute myeloische Leukämie äquivalent zu FAB M5a. Bei einem Patienten aus der Gruppe *Ewing Sarkom / PNET* entwickelte sich ein Prostatakarzinom.

Tabelle 2: Patientencharakteristik der SM-Patienten

Charakteristik	N = 7
Geschlecht	
weiblich	4 (57%)
männlich	3 (43%)
Alter (ASCT)	45.5 (41.9, 51.7)
Anzahl (ASCT)	1.00 (1.00, 1.50)
Erkrankungsdauer bis ASCT (Monate)	4.5 (3.6, 10.3)
Zeit bis sekundäres Malignom (Jahre)	9.0 (7.4, 13.6)
primäre Diagnose	
Breast cancer	4 (57%)
Ewing sarcoma / PNET	1 (14%)
Germ cell tumor	2 (29%)
sekundäres Malignom	
Acute myeloid leukemia equivalent FAB M2 on base of MDS	1 (14%)
Acute myeloid leukemia equivalent FAB M5a	1 (14%)
Breast cancer	1 (14%)
Esophagus cancer	1 (14%)
Lung cancer	1 (14%)
Prostate cancer	1 (14%)
Small bowel adenocarcinoma	1 (14%)
Nikotinkonsum	2 (33%)
unbekannt	1
Pre Radiotherapie	2 (29%)
Pre Alkylanzien	7 (100%)
Pre Topoisomerasehemmer	3 (43%)
Pre Anthrazykline	5 (71%)
n (%); Median (IQR)	

Diese sekundäre Malignome traten im Median nach 9,1 Jahren (1,2 - 17,9; IQR 7,4 - 13,6) auf. Fast alle Patienten, bei denen ein SM auftrat, verstarben (6 von 7) und die mittlere Überlebenszeit nach ASCT betrug 12,8 Jahre (95% CI 8 - NA Jahre). Nach Diagnosestellung des SM betrug die mittlere Überlebenszeit 16,5 Monate (95% CI 6,7 - NA Monate). Auf Grund der niedrigen Anzahl war das obere Limit des Konfidenzintervalls nicht zu berechnen. Die Hazard Ratio nach dem Auftreten eines SM zu versterben betrug 8,4 (95% CI 4,4 - 16,1) p-Wert < 0.001. Das 15-Jahres Risiko für ein SM betrug 5,9 % (95% CI 1,0 - 10,7 %).

Ein Vergleich des *overall survival* der Patienten die ein sekundäres Malignom entwickelt

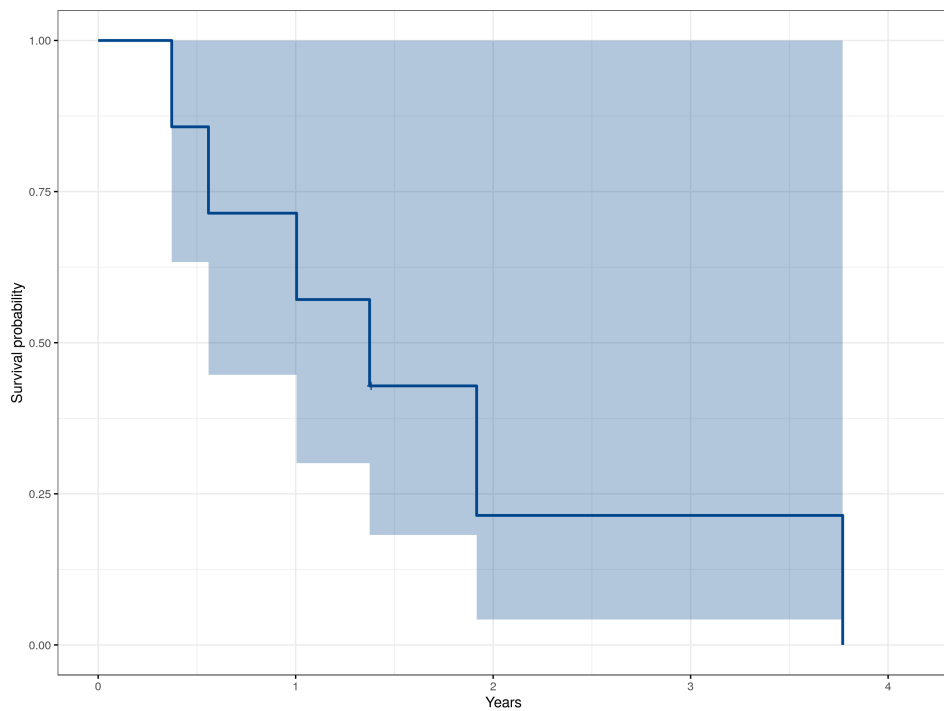


Abbildung 3: Überleben nach Diagnose eines sekundären Malignoms. Die geschätzte mittlere Überlebensdauer betrug ungefähr 1,4 Jahre. Die obere Grenze des Konfidenzintervalls war nicht bestimmbar.

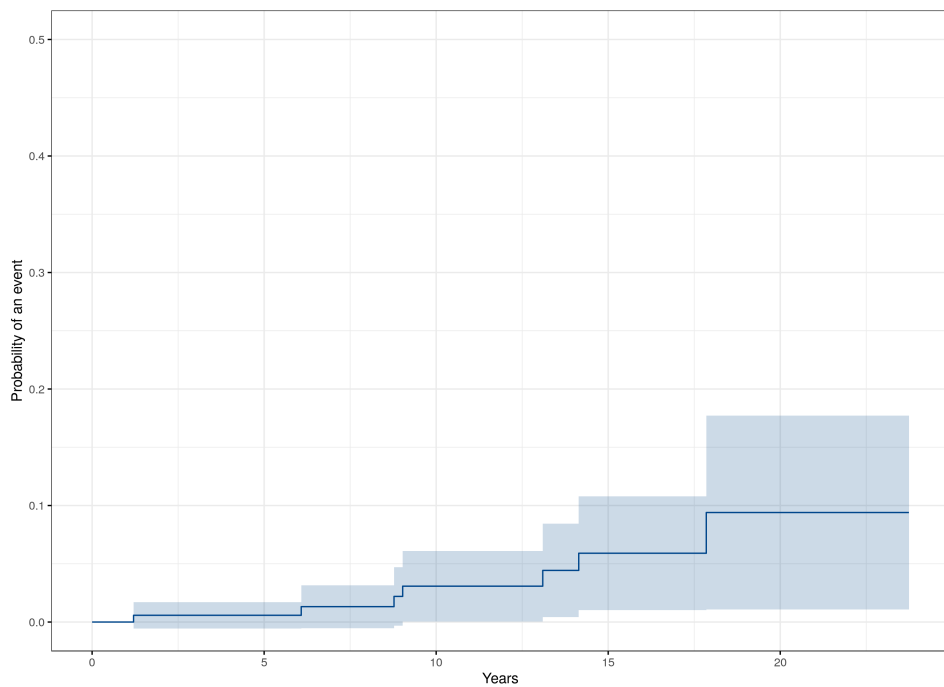


Abbildung 4: Kumulative Inzidenz der sekundären Malignome. Die Inzidenz wurde mittels *cumulative incidence function* unter Berücksichtigung des konkurrierenden Ereignis (competing risk analysis) *Tod des Patienten* berechnet. Die Skalierung der y-Achse wurde für eine verbesserte Darstellung auf 50% reduziert.

haben, mit den Patienten ohne SM, konnte keinen signifikanten Unterschied feststellen; Log-Rank-Test: $p = 0,72$)

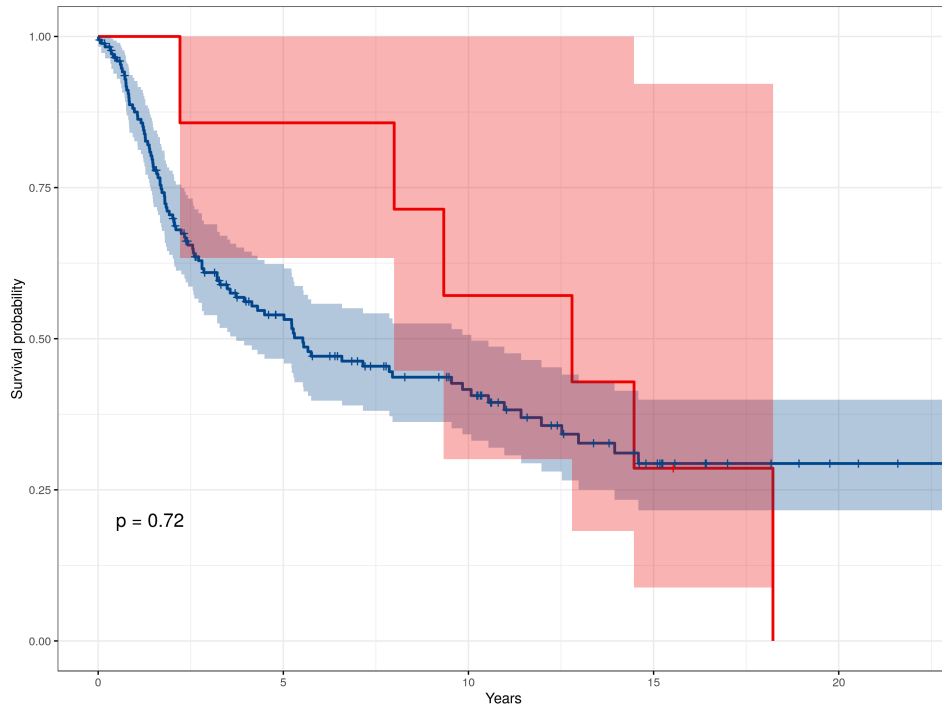


Abbildung 5: Überleben mit und ohne sekundärem Malignom. Dargestellt ist das Überleben, ausgehend von der HD-ASCT. Während die blaue Linie die Patienten anzeigt, die kein sekundäres Malignom entwickelt haben, zeigt die rote Linie die Patienten mit sekundärem Malignom. Es ist keine signifikante Differenz zu ermitteln (log-rank-Test $p = 0,72$).

3.3 Risikofaktoren für sekundäre Malignome

In der univariate *Cause-specific Hazard* Analyse durch die Cox-Regression lag das Alter bei Transplantation ($p = 0,047$), die Exposition von Anthrazyklinen vor ASCT ($p = 0,041$) und die Anzahl an durchgeführten Transplantation ($p = 0,047$) innerhalb des definierten Signifikanzniveaus. In der *Subdistribution Analysis* lag nur die Anzahl an ASCT ($p = 0,033$) im signifikanten Bereich. Nach Korrektur der Alphafehler-Kumulierung mittels der *Bonferroni-Methode* wies keiner der Prädiktoren eine statistische Signifikanz auf.

Auf Grund der niedrigen Anzahl an sekundären Malignomen in der Studienpopulation, wurde auf eine multivariate Regressionsanalyse verzichtet. Ebenfalls wurde die Anzahl der verabreichten Zyklen, innerhalb der verschiedenen Substanzklassen, nicht weiter untersucht.

Keiner der Patienten, die an einem sekundären Malignom erkrankten, erlitten ein Rezidiv der primären Erkrankung. Eine Regressions-Analyse mittels Cox-PH und dem Zeitpunkt des Rezidivs als zeitabhängiger Prädiktor war nicht erfolgreich. Das Konfidenzintervall des Koeffizienten der Regressionsanalyse ragt ins Unendliche.

Für 68 Patienten konnte die Exposition auf Nikotin nicht hinreichend belegt oder widerlegt werden. 68 (60%) Patienten haben einen Nikotinkonsum verneint, für 46 (40%) konnten

Tabelle 3: Univariate Analysen zu möglichen Risikofaktoren

	Cause-specific Hazard*				Subdistribution Analysis†			
	HR ¹	95% CI ²	p-Wert	p-Wert ³	HR ¹	95% CI ²	p-Wert	p-Wert ³
Alter bei ASCT	1.10	1 - 1.2	0.047	0.329	1.06	0.99 - 1.14	0.093	0.651
Anzahl ASCT ^a	0.30	0.089 - 0.98	0.047	0.329	0.33	0.119 - 0.912	0.033	0.231
Erkrankungsdauer	1.00	1 - 1	0.960	1.000	1.00	0.999 - 1	0.550	1.000
Nikotinkonsum	0.70	0.12 - 3.9	0.680	1.000	0.85	0.174 - 4.12	0.850	1.000
Pre Radiotherapie	2.70	0.51 - 14	0.250	1.000	1.31	0.26 - 6.6	0.740	1.000
Pre Topoisomerasehemmer	0.33	0.073 - 1.5	0.160	1.000	0.73	0.17 - 3.12	0.670	1.000
Pre Anthrazykline	5.60	1.1 - 29	0.041	0.287	2.61	0.527 - 12.9	0.240	1.000

¹ Hazard Ratio ² Confidence Interval ³ Bonferroni adjustiert

^a Zeitabhängige Variable — eingeschränkte Beurteilbarkeit

* Cox proportional hazard; Tod wurde zensiert † Competing Risk Analysis nach Fine & Gray

Belege für einen positiven Konsum in den Akten gefunden werden. Unter den sieben SM-Patienten waren zwei Raucher, vier Nichtraucher und einer mit unbekanntem Status.

Alle SM-Patienten haben vor der autologen Stammzelltransplantation Substanzen aus der Gruppe der *Alkylanzien* bekommen. Auch hier reicht in der Regressions-Analyse das Konfidenzintervalls bis ins Unendliche.

4 Diskussion

4.1 Häufigkeit und Risiko

Die Anzahl an sekundären Malignomen, respektive das 15-Jahres Risiko, lag in dieser Population mit 5,9% unterhalb der üblichen Raten von 11 - 15%.^{11,15} Auf Grund der geringen Anzahl an eingeschlossenen Patienten und aufgetretener SM, gestaltet sich ein Vergleich dieser Daten schwierig. Zudem haben beide zitierten Studien nicht nur solide Tumore in ihre Untersuchung eingeschlossen, sondern alle Entitäten die eine HD-ASCT erhalten haben. Das geschätzte 15-Jahres Risiko von 5,9 % ist, wenn überhaupt, nur auf die kleine Population der soliden Tumore innerhalb der HD-ASCT Patienten anwendbar. In einer Studie mit 5295 Keimzelltumorphaten aus der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Datenbank, die mit HD-ASCT behandelt wurden, konnte gezeigt werden, dass das Risiko für dieses Kollektiv bis 20 Jahre nach HD-ASCT bei ungefähr 5,54% liegt und erst danach ansteigt.³⁹ Auch wenn diese Forschungsarbeit nicht direkt mit Necchi et al³⁹ vergleichbar ist, so mag der große Anteil an Keimzelltumoren einen Einfluss auf das hier gezeigte Risiko haben. Der signifikante Unterschied im Überleben der Mammakarzinom- und Keimzelltumorphaten hat diese Studienpopulation weiter in Richtung Keimzelltumoren selektiert. Das späte Auftreten der sekundären Malignome nach 9,1 Jahren (1,2 - 17,9; IQR 7.4, 13.6) sollte Anlass geben, lebenslange Krebsfrüherkennung und Nachsorgeuntersuchungen für Patienten nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation zu empfehlen.

4.2 Überlebenszeit

Die Schätzung der Überlebenszeit nach Diagnosestellung des SM ist auf Grund der niedrigen Anzahl schwierig. Die obere Begrenzung des Konfidenzintervalls ist mit diesen Daten nicht zu berechnen. Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnose eines SM betrug 16,5 Monate. Jedoch konnte sich zeigen, dass die Entwicklung eines SM mit einer Hazard ratio von 8,4 einen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat. Das Überleben der Patienten mit sekundärem Malignom ist jedoch nicht signifikant unterschiedlich zur restlichen Studienpopulation (log-rank-Test: $p = 0.72$). Die 15-Jahres Gesamtüberlebenszeit (overall survival) der gesamten Population ist mit 28,3 % vergleichbar mit der publizierten Rate von Forrest et al.¹¹

4.3 Einfluss von Rezidiv-Therapie

Ob eine Rezidiv-Therapie einen Einfluss auf die Entstehung von sekundären Malignomen hat, kann zur Zeit nicht abschließend geklärt werden. In der Gruppe der SM-Patienten traten keine Rezidive der primären Erkrankung auf, multiple Ursachen und Konstellationen könnten zu diesem Umstand geführt haben. Eine mögliche Erklärung wäre, dass Rezidiv-Patienten deutlich früher versterben (Median 26,9 Monate) als SM-Patienten (Median 12,8 Jahre). In einer Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass die Hazard ratio zu versterben in der Gruppe der Rezidiv-Patienten stark erhöht ist (HR 54,1). Es bleibt abzuwarten ob eine größere Studienpopulation dazu belastbarere Ergebnisse liefern kann.

4.4 Mögliche Risikofaktoren

Nach Bonferroni-Korrektur, zur Behebung der Alphafehler-Kummulierung aufgrund von multiplen Testen einer kleinen Stichprobe, waren keine Prädiktoren mehr im statistisch signifikanten Bereich. Dennoch ergaben sich Ansätze für weitere Analysen in größeren Studienpopulationen. Es sollen, mit Berücksichtigung der fehlenden Signifikanz, einige der untersuchten Prädiktoren im folgenden Abschnitt diskutiert werden.

Ein höheres Alter bei HD-ASCT könnte auch in dieser Studie zur Entwicklung von sekundären Malignomen beigetragen haben. Dies würde sich mit den Erkenntnissen anderer Veröffentlichungen decken.^{11,15} Eine im Jahr 2014 veröffentlichte Kohorten-Studie konnte allerdings ein höheres Risiko für jüngere Patienten, die in einer früheren Ära der HD-ASCT behandelt wurden oder an Hodenkrebs erkrankt waren, feststellen.¹⁴ Da diese Studienpopulation sowohl viele Patienten aus der frühen Ära (vor 2004),¹⁴ als auch Patienten mit Hodentumoren enthielt, lässt das Ergebnis noch schwieriger interpretieren.

Eine hohe Anzahl an durchgeführten HD-ASCT könnte einen möglichen protektiven Effekt auf die Entstehung von sekundären Malignomen haben. Zusätzlich zur nicht vorhandenen Signifikanz, muss in diesem Zusammenhang noch einmal auf die eingeschränkte Beurteilbarkeit der Regressionsanalyse dieser Covariate, auf Grund der Zeitabhängigkeit,

hingewiesen werden. Interessanterweise reduziert die Anzahl an Transplantationen auch das Risiko zu versterben HR 0,73 (95% CI 0,6 - 0,88) p-Wert < 0,0001. Ob dieser Effekt sich in einer Analyse, mit Berücksichtigung der Zeitabhängigkeit, bestätigen lässt, muss in weiterführenden Studien gezeigt werden. Die Verwendung der Anzahl an durchgeführten Transplantationen als Surrogat-Parameter für die Exposition aller Substanzen während der Hochdosis-Chemotherapie, wäre dabei denkbar.

Überraschend ist der Hinweis auf den protektiven Effekt des Tabakkonsums. Die dahingehend schwache Datenlage, bei 68 Patienten blieb der Nikotinkonsum eine unbekannte Variable, könnte zu diesem Ergebnis geführt haben. Ob eine Radiotherapie vor HD-ASCT einen Effekt auf die Entstehung von SM hat, kann ebenfalls nicht beantwortet werden.

Erwähnenswert erscheint die unadjustierte Hazard Ratio (Crude Hazard Ratio) der Exposition von Anthrazyklinen vor HD-ASCT, die mit 2,61 (95% CI 0,527 - 12,9 p-Wert = 0.24) einen Beitrag zum Auftreten von sekundären Malignomen leisten könnte.

Ob sich die tendenziellen Risiken in einer größeren Population als signifikant erweisen, muss in Studien mit höherer Fallzahl untersucht werden.

4.5 Fazit

Anhand der zur Verfügung stehenden Daten konnte die Inzidenz und das Risiko für sekundäre Malignome in dieser Studienpopulation gezeigt werden. Das 15-Jahres Risiko lag bei 5,9%. Das mittlere Überleben nach Auftreten eines sekundären Malignoms betrug 16,5 Monate. Die kurative Chance war in dieser Studienpopulation schlecht, 6 von 7 Patienten sind verstorben. Die Daten konnten zeigen, dass die Entwicklung eines sekundären Malignoms ein relevanter Faktor für das Versterben nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation ist. Das späte Auftreten der sekundären Malignome nach 9,1 Jahren legt die lebenslange Nachsorge sowie generelle Krebsprävention für Patienten nach HD-ASCT nahe, auch wenn ein Benefit nicht eindeutig gezeigt werden konnte.

Systematische statistische Evaluation der Daten aus diesem Kollektiv konnten einige Hinweise auf mögliche Risikofaktoren liefern. Auf Grund der Größe des Kollektives sind diese jedoch nicht belegbar und eine Bestätigung oder Falsifizierung sollte an einem größeren Kollektiv durchgeführt werden. Diese Forschungsarbeit konnte valide Methoden und relevante Erfahrungen generieren, die es ermöglichen sollten, die Fragestellungen und Hypothesen im Rahmen einer Promotionsarbeit an einer größeren Studienpopulation, die auch hämatologische Neoplasien mit einschließt, weiter zu untersuchen.

Literatur

- 1 Palumbo A, Cavallo F, Gay F, *u. a.* Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 2014; **371**: 895–905.
- 2 Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, *u. a.* Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2018; **24**: 1172–9.
- 3 Whelan J, Deley M-CL, Dirksen U, *u. a.* High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *Journal of Clinical Oncology* 2018; **36**: 3110–9.
- 4 Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, *u. a.* Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *The Lancet* 2002; **359**: 2065–71.
- 5 Dreyling M. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005; **105**: 2677–84.
- 6 Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, *u. a.* Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working Definitions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009; **15**: 1628–33.
- 7 McCredie KB, Hersh EM, Freireich EJ. Cells Capable of Colony Formation in the Peripheral Blood of Man. *Science* 1971; **171**: 293–4.
- 8 Sheridan WP, Fox RM, Begley CG, *u. a.* Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *The Lancet* 1992; **339**: 640–4.
- 9 Socinski MarkA, Elias A, Schnipper L, Cannistra StephenA, Antman KarenH, Griffin JamesD. GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY STIMULATING FACTOR EXPANDS THE CIRCULATING HAEMOPOIETIC PROGENITOR CELL COMPARTMENT IN MAN. *The Lancet* 1988; **331**: 1194–8.
- 10 Siena S, Bregni M, Brando B, Ravagnani F, Bonadonna G, Gianni A. Circulation of CD34+ hematopoietic stem cells in the peripheral blood of high-dose cyclophosphamide-treated patients: enhancement by intravenous recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1989; **74**: 1905–14.

- 11 Forrest DL, Nevill TJ, Naiman SC, *u. a.* Second malignancy following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: incidence and risk factor analysis. *Bone Marrow Transplantation* 2003; **32**: 915–23.
- 12 Krishnan AY, Mei M, Sun C-L, *u. a.* Second Primary Malignancies after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2013; **19**: 260–5.
- 13 Vaxman I, Ram R, Gafter-Gvili A, *u. a.* Secondary malignancies following high dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation-systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplantation* 2015; **50**: 706–14.
- 14 Bilmon IA, Ashton LJ, Marsney REL, *u. a.* Second cancer risk in adults receiving autologous haematopoietic SCT for cancer: a population-based cohort study. *Bone Marrow Transplantation* 2014; **49**: 691–8.
- 15 Danylesko I, Shimoni A. Second Malignancies after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Current Treatment Options in Oncology* 2018; **19**. DOI:10.1007/s11864-018-0528-y.
- 16 Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer* 2004; **45**: S3–9.
- 17 Jacobs EJ, Newton CC, Carter BD, *u. a.* What proportion of cancer deaths in the contemporary United States is attributable to cigarette smoking? *Annals of Epidemiology* 2015; **25**: 179–182.e1.
- 18 Vega-Stromberg T. Chemotherapy-induced Secondary Malignancies. *Journal of Infusion Nursing* 2003; **26**: 353–61.
- 19 Metayer C. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: a multicenter case-control study. *Blood* 2002; **101**: 2015–23.
- 20 Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, Herausgeber. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. John Wiley & Sons, Ltd, 2015 DOI:10.1002/9781118416426.
- 21 Stone RM, Neuberg D, Soiffer R, *u. a.* Myelodysplastic syndrome as a late complication following autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1994; **12**: 2535–42.
- 22 Burt LM, Ying J, Poppe MM, Suneja G, Gaffney DK. Risk of secondary malignancies after radiation therapy for breast cancer: Comprehensive results. *The Breast* 2017; **35**: 122–9.
- 23 Mahmood S, Vu K, Tai P, *u. a.* Radiation-induced Second Malignancies. *Anticancer Research* 2015; **35**: 2431–4.

- 24 Jin T, Song T, Deng S, Wang K. Radiation-Induced Secondary Malignancy in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urologia Internationalis* 2014; **93**: 279–88.
- 25 Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses. *British Journal of Cancer* 2003; **89**: 232–8.
- 26 Leach P, Mealling M, Salz R. A universally unique identifier (uuid) urn namespace. 2005. <https://tools.ietf.org/html/rfc4122>.
- 27 Jendges S, Koeppe D, Letter M, u. a. Datenschutz bei Klinischen Studien. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik Biometrie und Epidemiologie, 2019 https://web.archive.org/web/20210118211258/https://gesundheitsdatenschutz.org/download/datenschutz_klin-studien.pdf.
- 28 Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* 1958; **53**: 457–81.
- 29 Satagopan JM, Ben-Porat L, Berwick M, Robson M, Kutler D, Auerbach AD. A note on competing risks in survival data analysis. *British Journal of Cancer* 2004; **91**: 1229–35.
- 30 Competing Risk Analysis. Columbia Public Health, 2021 <https://web.archive.org/web/20210115113527/https://www.publichealth.columbia.edu/research/population-health-methods/competing-risk-analysis>.
- 31 Kim HT. Cumulative Incidence in Competing Risks Data and Competing Risks Regression Analysis. *Clinical Cancer Research* 2007; **13**: 559–65.
- 32 Mitani S, Kadowaki S, Oze I, u. a. Risk of second primary malignancies after definitive treatment for esophageal cancer: A competing risk analysis. *Cancer Medicine* 2019; **9**: 394–400.
- 33 Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association* 1999; **94**: 496–509.
- 34 Gray RJ. A Class of K -Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *The Annals of Statistics* 1988; **16**: 1141–54.
- 35 Cox DR. Regression Models and Life-Tables. In: Kotz S, Johnson NL, Hrsg. Breakthroughs in Statistics: Methodology and Distribution. New York, NY: Springer New York, 1992: 527–41.
- 36 GRAMBSCH PM, THERNEAU TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994; **81**: 515–26.
- 37 Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response. *Journal of Clinical Oncology* 1983; **1**: 710–9.

- 38 Fisher LD, Lin DY. TIME-DEPENDENT COVARIATES IN THE COX PROPORTIONAL-HAZARDS REGRESSION MODEL. *Annual Review of Public Health* 1999; **20**: 145–57.
- 39 Necchi A, Vullo SL, Secondino S, *u. a.* Secondary malignancies after high-dose chemotherapy in germ cell tumor patients: a 34-year retrospective study of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplantation* 2018; **53**: 722–8.

Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Außerdem versichere ich, dass ich die allgemeinen Prinzipien wissenschaftlicher Arbeit und Veröffentlichung, wie sie in den Leitlinien guter wissenschaftlicher Praxis der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg ferstegelegt sind, befolgt habe.

Unterschrift

Jens Mathis Sauer

Digitale Unterschrift

-----BEGIN PGP SIGNED MESSAGE-----

Hash: SHA512

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich diese Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Außerdem versichere ich, dass ich die allgemeinen Prinzipien wissenschaftlicher Arbeit und Veröffentlichung, wie sie in den Leitlinien guter wissenschaftlicher Praxis der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg ferstegelegt sind, befolgt habe.

Jens Mathis Sauer

-----BEGIN PGP SIGNATURE-----

iHUEARYKAB0WIIQQWmGLqVXtfgHUOGPhxTtz6LXuXSAUCYA10vgAKCRBxTtz6LXuX
SJNDAP9n6kiwxaExg70WSjugCl810nc4SCji47PTxk+1NCtv9QD/bNiSK0ZU4w4B
SBRNGuuGi1lvaLD4chrvdrrhc2lyupwg=
=C7MU
-----END PGP SIGNATURE-----

Diese Signatur wurde erstellt mittels GnuPG-Schlüssel:

ed25519/0x76B8B786045CB34A 2020-12-14 [C] [expires: 2022-11-04]

Key fingerprint = 3A61 4258 D2BD F935 E264 49A3 76B8 B786 045C B34A

Der öffentliche Schlüssel sowie signiertes Statement sind unter
<https://git.oxygin.net/jsauer/lfc5> zum Download verfügbar.

Zur Überprüfung der digitalen Signatur wird das Programm GnuPG <https://gnupg.org> benötigt. Sollten Fragen zur Verifizierung auftreten, senden Sie bitte eine E-Mail an jens.mathis.sauer@uni-oldenburg.de