

Maligne Erkrankungen bei Ataxia teleangiectatica – Häufigkeit und Therapie

Kathrin Seidemann, Alfred Reiter

Zusammenfassung

Patienten mit Ataxia teleangiectatica (AT) haben ein deutlich erhöhtes Malignomrisiko, das für alle Malignome um den Faktor 61, für Lymphome und Leukämien um den Faktor 252 erhöht ist. Die Ursachen liegen wahrscheinlich in einer Störung der Zellzyklusregulation, in deren Folge klonogene genetische Aberrationen gehäuft auftreten. Die meisten malignen Erkrankungen treten bei AT-Patienten im Kindesalter auf. Non-Hodgkin-Lymphome stellen die häufigste maligne Erkrankung bei AT im Kindesalter dar; dabei unterscheidet sich die Verteilung der morphologischen und immunologischen Subtypen deutlich im Vergleich zu Non-AT-Patienten. Maligne Erkrankungen stellen neben den Infektionen die häufigste Todesursache der AT im Kindes- und Jugendalter dar. Eine kurative Therapie der AT-assoziierten Malignome, insbesondere der Lymphome, ist prinzipiell möglich. Aufgrund des Immundefektes und des DNA-Reparaturdefektes ist jedoch mit einer deutlich verminderten Therapietoleranz zu rechnen; in der Literatur werden bis zu 35% infektionsbedingter Therapietodesfälle berichtet. Durch einschleichenden Therapiebeginn mit Dosisreduktionen für Schleimhaut- und myelotoxische Medikamente (MTX, Etoposid, Ifosfamid) und folgende Steigerung der Dosisintensität entsprechend der individuellen Therapietoleranz können schwere Nebenwirkungen jedoch vermieden werden. Alle Patienten mit AT (n=5) aus der multizentrischen Therapiestudie NHL-BFM kamen in Remission, drei Patienten sind nach mehr als ein Jahr Beobachtungszeit in stabiler erster Remission. Weitere prospektive Untersuchungen sind notwendig, um die Therapie zu optimieren und die Rolle der Heterozygotie in der Tumorprädisposition zu bestimmen.

Schlüsselwörter

Ataxia teleangiectatica, Lymphome, Chemotherapie

Summary

Malignant tumors in ataxia teleangiectasia – frequency and therapy

Patients with Ataxia teleangiectasia (AT) are predisposed to develop malignant disease; relative risks are calculated to be 61 for all malignancies and 252 for lymphomas and leukemias. Defective cell cycle regulation secondary to ATM-mutations leading to defective DNA-repair and high frequency of clonogenic chromosomal aberrations are likely to be involved in the pathogenesis of malignant disease in AT. Most tumors – especially lymphomas and leukemias – arise in childhood. Malignancies account, together with severe infections, for the majority of deaths in pediatric AT-patients. Morphological and immunological characteristics of lymphomas and leukemias in AT-patients differ significantly from Non-AT-patients. Therapy for malignant disease in AT appears to be possible. However, due to impaired DNA-repair and the associated immunodeficiency, AT-patients exhibit a markedly reduced tolerance to chemotherapy with up to 35% of toxic deaths secondary to infectious complications. Results of the multicenter therapy-trial NHL-BFM for the therapy of pediatric Non-Hodgkin's lymphoma are encouraging regarding therapy of malignant disease in AT-patients. Starting therapy with reduced dosages and increasing therapy intensity according to individual tolerance prevented severe toxic complications. All patients with AT and NHL (n=5) reached remission; 3 patients are in stable first remission after more than one year. Further prospective cooperative trials are required in order to optimize therapy and determine the possible role of heterozygosity as predisposing factor for malignant disease.

Keywords

Ataxia telangiectasia, lymphomas, chemotherapy

Einleitung

Seit der ersten großen retrospektiven Analyse von AT-Patienten (5) ist die außerordentliche Assoziation der Ataxia teleangiectatica mit malignen Erkrankungen bei AT treten vor allem im Kindesalter auf und stellen neben sino-pulmonalen Infekten die häufigste Todesursache bei AT in dieser Altersgruppe dar. (10, 17) Die folgende Übersicht hat das Ziel, bisherige Erfahrungen hinsichtlich der Epidemiologie, Art und Therapie der bei AT vorkommenden Malignome zusammenzufassen und mögliche therapeutische Ansätze aufzuzeigen.

Pathogenese

Alle bisher bekannten Mutationen des ATM-Gens bei Patienten mit homozygoter AT führten zu keiner oder einer deutlich verminderten Expression des ATM-Proteins. (7, 11, 21, 23, 28) Die verminderte Expression des an der Zellzyklusregulation beteiligten ATM-Genproduktes scheint in der Pathogenese der AT-assoziierten Malignome eine entscheidende Rolle zu spielen. Nach DNA-Schädigung kommt es zu einer vermehrten Expression von ATM sowie einem ATM-vermittelten Zellzyklusarrest; im Falle der inadäquaten oder inkompletten Reparatur wird (u.a. p53-abhängig) die Apoptose induziert. (14, 15, 27) Diese Mechanismen sind in ATM-defizienten Zellen gestört, und es kommt zu dem für AT charakteristischen Phänotyp mit mangelndem Zellzyklusarrest nach radio-induziertem DNA-Schaden, vermehrter Chromosomenbrüchigkeit und Häufung genetischer Aberrationen. (4, 6, 13, 16, 25, 29) Letztere werden bei AT-Patienten besonders häufig in Lymphozyten beobachtet, involvieren typischerweise Gene der Immunglobulin-Superfamilie, haben oft klonogenen Charakter und entsprechen zum Teil Aberrationen, wie sie bei spezifischen malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems gehäuft gesehen werden. (1–3)

Die wahrscheinlich ebenfalls durch Störung des Zellzyklus bedingte zelluläre Immundefizienz bei AT geht außerdem möglicherweise mit einer ineffizienten Tumor-Surveillance als weiterem Risikofaktor für die Entwicklung maligner Erkrankungen einher. (4, 9)

Tab 1
Malignome bei AT: Übersicht über die in der Literatur verfügbaren Daten

Autor	AT-Pat.	Malignome	Art		Überlebende
Morrell et.al. 1986	263	52 (20%)	Leukämien	14	2 (4%)
			Lymphome	31	
			Ca, andere	8	
Filipovich 1992	?	150	Leukämien	32	?
			Lymphome	85	
			Ca, andere	33	
Taylor/Stankovic 1996/98	78	17 (22%)	Leukämien	7	?
			Lymphome	10	
			Ca, andere	0	

Tab 2
AT-assoziierte Malignome in der Bundesrepublik

Daten aus den multizentrischen Therapiestudien NB-90, HD 79-95, HIT-93 sowie ALL-/NHL-BFM 86-90 (persönliche Mitteilung)

	NHL	ALL	M. Hodgkin	ZNS-Tumore/Sarkome/Neurobl.
n	5	2	4	0
in CR	3	1	0	
Tod	2		4	

NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; ALL: Akute Lymphoblastische Leukämie; CR: Complete Remission

Malignome bei homozygoter AT

In mehreren großen retrospektiven Studien an AT-Familien ergaben sich weitgehend übereinstimmende Schätzungen von Prävalenz und Art der bei AT vorkommenden malignen Erkrankungen. (17, 23, 25) Das Risiko eines homozygoten AT-Patienten, im Laufe seines Lebens an einer malignen Erkrankung zu erkranken, beträgt demnach etwa 20–30%; das relative Risiko für Malignome ist somit um den Faktor 61 gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. (24, 25) Bestimmte Malignome werden mit besonderer Häufigkeit bei AT beobachtet, insbesondere Lymphome und Leukämien. (9, 17, 25) Für diese Erkrankungen ist das relative Risiko gegenüber der Normalbevölkerung mit 252 am höchsten (Tab 1). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 9 Jahren für Leukämien, bei 8–14 Jahren für Non-Hodgkin-Lymphome und bei 10–12 Jahren für Hodgkin-Lymphome. (9, 25, 26)

Sowohl immunologische Linienzugehörigkeit als auch das Spektrum der morphologischen Entitäten unterscheiden sich deutlich zwischen AT- und Non-AT-Patienten: Bei den AT-assoziierten Leukämien handelt es sich fast ausschließlich um T-lymphoblastische Leukämien. Erwachsene Patienten (>25 Jahre) mit AT scheinen besonders häufig an einer Sonderform der T-lymphatischen Leukämie zu erkranken (T-PLL), welche sonst nur im hohen Erwachsenenalter beobachtet wird (>65 Jahre). (25) Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen ist eine so eindeutige Linienzugehörigkeit nicht beschrieben; es werden sowohl T- als

auch B-NHL beobachtet. (23) Außerdem kommen im Erwachsenenalter Astrocytome, Gliome und Carcinome vor, insbesondere Adeno-Carcinome (Magen, Parotis, Leber, Ovar); diese sind jedoch selten – auch im Erwachsenenalter dominieren die Leukämien und Lymphome. (17)

Daten zur Prävalenz der AT sowie AT-assoziierte Malignome in Europa oder in Deutschland liegen nur sehr spärlich vor, insbesondere für das Erwachsenenalter. (18, 23) Im Rahmen der kooperativen multizentrischen Therapiestudien der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) wurde eine Infrastruktur mit enger Verzahnung von Studienzentralen, behandelnden Kliniken und Kinderkrebsregister geschaffen, welche in den vergangenen 10 Jahren eine fast vollständige Erfassung aller malignen Erkrankungen des Kindesalters ermöglichte. (12) Aus diesen Daten lassen sich Angaben zur Häufigkeit der Assoziation maligner Erkrankungen mit AT allerdings nur begrenzt ableiten, da AT-Patienten mit Tumoren nur dann mit Sicherheit erfaßt werden, wenn sie einer Therapie zugeführt werden. Außerdem ist es gerade bei für das Kleinkindalter typischen Tumoren (Neuroblastom, ALL) denkbar, daß in Einzelfällen die Tumorerkrankung der Diagnose der AT vorausgeht und somit die Assoziation nicht erfaßt wird.

Therapie und Prognose maligner Erkrankungen bei AT

In der verfügbaren Literatur wurde bisher kaum zu Therapie und Prognose maligner Erkrankungen bei AT Stel-

lung genommen. Aus der Untersuchung Morrells (17) geht hervor, daß von 52 AT-Patienten mit malignen Erkrankungen noch 2 Patienten nach 7 bzw. 14 Jahren leben. Filipovich (8, 9) berichtet eine mediane Überlebenszeit von 6 Monaten.

Die schlechte Prognose maligner Erkrankungen bei AT ist zum einen im Erfassungszeitraum (1970–1990) mit entsprechend eingeschränkter Verfügbarkeit effektiver Therapieprotokolle begründet; wichtiger erscheint allerdings die bei AT-Patienten verminderte Therapietoleranz. Filipovich beobachtete eine Therapieletalität von 35%, überwiegend durch schwere Infektionen im Rahmen der Chemotherapie. (9) Die direkten toxischen Nebenwirkungen der Therapie bestehen in orointestinaler Schleimhauttoxizität (Mukositis als Infektionsquelle) und oft schwerer und prolongierter Myelosuppression. (16, 22) Durch den Immundefekt vorbedingte Organschäden (z.B. Bronchiektasien nach häufigen sinopulmonalen Infekten) limitieren zusätzlich die Therapietoleranz.

Aufgrund der erhöhten Chemosensibilität bei AT muß außerdem davon ausgegangen werden, daß AT-Patienten ein vielfach erhöhtes Zweitmalignomrisiko haben. Mit in Zukunft möglicherweise verbesserter Prognose maligner Erkrankungen bei AT ist deshalb möglicherweise auch mit dieser Spätkomplikation häufiger zu rechnen.

Erfahrungen aus der NHL-BFM-Studie

In der multizentrischen Therapiestudie NHL-BFM der GPOH werden seit 1986 alle in der Bundesrepublik, Österreich und der deutschsprachigen Schweiz neu diagnostizierten Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren erfaßt. (19, 20) Von 1431 gemeldeten Neuerkrankungen litten 5 Patienten an einer AT. Das mediane Alter bei Diagnose lag bei 9,5 Jahren (0,5–15 Jahre). In einem Fall wurde die AT erst nach Beginn der Lymphomtherapie diagnostiziert; hinweisend waren das ungewöhnlich junge Alter und die ausgeprägte Therapietoxizität. (22)

In den BFM-Studien wurden überwiegend B-Zell-Lymphome beobachtet. Dabei dominierten seltene Entitäten, insbesondere centroblastische (Kiel-Klassifikation) bzw. diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (REAL-Klassifikation), welche sonst bei nur 8% der pädiatrischen Patienten beobachtet wurden. Hals- und Gesichtsweichteile sowie Nasennebenhöhlen waren bei AT-Patienten besonders häufig befallen. Das NHL manifestierte sich somit an den typischen Prädispositionsorten für AT-assoziierte Infektionen, welche möglicherweise durch immunologische Stimulation und entsprechend häufige chromosomale Aberrationen eine wichtige pathogenetische Rolle spielen.

Alle Patienten mit AT und NHL erhielten wesentliche Elemente der BFM-Chemotherapie. (19, 20) Dosisreduktionen waren an die individuelle Therapietoleranz angepaßt und betrafen vor allem schleimhaut-toxische Medikamente wie Doxorubicin und insbesondere Methotrexat; Epipodophyllotoxine und Alkylantien wurden aufgrund des Zweitmalignom-Risikos nicht oder nur in stark reduzierter Dosis appliziert. Die Therapie wurde zunächst in reduzierter Form begonnen und in den Folgekursen entsprechend der individuellen Toleranz intensiviert.

Mit diesem Vorgehen konnten fünf AT-Patienten mit NHL (trotz bekannter klinisch manifester Immunschwäche) ohne wesentliche Therapieverzögerungen oder Komplikationen behan-

delt werden. Alle Patienten erreichten eine Remission; drei Patienten sind in anhaltender stabiler erster Remission nach einem medianen Follow-up von 17 Monaten. Ein Patient verstarb an einem Rezidiv, ein weiterer an einem Zweitlymphom (niedrig-malignes T-NHL nach T-lymphoblastischem Lymphom (22)).

Eine Chemotherapie mit lang anhaltenden Remissionen auch bei AT erscheint somit prinzipiell möglich. Adaptation der Therapieintensität an die individuelle Therapietoleranz sowie eine an die Infektionsanamnese angepaßte intensive Supportivtherapie (Antibiotika-Prophylaxe, Immunglobulin-Substitution) können zusätzlich die Therapietoleranz verbessern. Die Langzeitprognose, insbesondere hinsichtlich des Zweitmalignomrisikos, ist jedoch nach wie vor ungewiß.

Ausblick

Mit zunehmend verbesserter Prävention und Therapie schwerer Infektionen bei AT-Patienten ist in Zukunft mit einer weiteren Zunahme jugendlicher AT-Patienten mit malignen Erkrankungen zu rechnen. Es muß deshalb dringendes Interesse aller in der Behandlung und Beratung dieser Patientengruppe involvierten medizinischen Disziplinen sein, im kritischen Dialog kooperative Strategien zur Prävention, Diagnose und Therapie für diese Patientengruppe zu entwickeln, um nicht nur die Tumormortalität zu senken und die Lebensqualität zu verbessern, sondern auch, um die ebenfalls von einem erhöhten Malignomrisiko betroffenen heterozygoten Verwandten ersten Grades einer frühzeitigen Beratung und effizienten Tumervorsorge zuführen zu können.

Literatur

1. Aurias A, Croquette MF, Nuyts JP, Griscelli C, Dutrillaux B (1986) New data on clonal anomalies of chromosome 14 in ataxia teleangiectasia: tct(14;14) and inv(14). *Hum Genet* 72:22-24.
2. Aurias A, Dutrillaux B (1986) Probable involvement of immunoglobulin superfamily genes in most recurrent chromosomal rearrangements from ataxia teleangiectasia. *Hum Genet* 72:25-26.
3. Aurias A, Dutrillaux B, Buriot D, Lejeune L (1980) High frequencies of inversions and translocations of chromosome 7 and 14 in ataxia teleangiectasia. *Mutat Res* 69:369-374.

4. Barlow C, Hirotsune S, Paylor R, Liyanage M, Eckhaus M, Collins F et al. (1996) ATM-deficient mice: A paradigm of ataxia teleangiectasia. *Cell* 86:159-171.

5. Boder E (1985) Ataxia-teleangiectasia: An overview. In RA Gatti, M Swift, editors. *Ataxia-teleangiectasia: Genetics, neuropathology and immunology of a degenerative disease of childhood*. Alan R. Liss, New York: 1-63.

6. Bunday S (1994) Clinical and genetic features of ataxia teleangiectasia. *Int J Radiat Biol* 66:23-29.

7. Byrd PJ, McConville CM, Cooper P, Parkhill J, Stamkovic T, McGuire GM et al. (1996) Mutations revealed by sequencing the 5-prime half of the gene for ataxia teleangiectasia. *Hum Molec Genet* 5:145-149.

8. Filipovich AH (1992) Primary immunodeficiencies: Genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res* 52(19):5465-5467.

9. Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Kersey JH, Shapiro RS (1994) Lymphoproliferative disorders and other tumors complicating immunodeficiency. *Immunodeficiency* 5(2):91-112.

10. Gatti RA, Boder E, Vinters HV, Sparkes RS, Norman A, Lange K (1991) Ataxia-teleangiectasia: An interdisciplinary approach to pathogenesis. *Medicine* 70(2):99-117.

11. Gilad S, Chessa L, Khosravi R, Russel P, Galanty Y, Piane M et al. (1998) Genotype-phenotype relationships in ataxia-teleangiectasia and variants. *Am J Hum Genet* 62:551-561.

12. Kaatsch P, Kaletsch U, Michaelis J (1996) Jahresbericht 1996 des Deutschen Kinderkrebsregisters. Mainz: IMSD, University of Mainz, Germany.

13. Kastan M (1991) Ataxia teleangiectasia – broad implications for a rare disorder. *N Engl J Med* 333(10):662-663.

14. Kastan MB, Onyekwere O, Sidransky D, Vogelstein B, Craig RW (1991) Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer Research* 51:6304-6311.

15. Lee JM, Abrahamson JLA, Kendel R, Donehower LA, Bernstein A (1994) Susceptibility to radiation-carcinogenesis and accumulation of chromosomal breakage in p53 deficient mice. *Oncogene* 9:3731-3736.

16. Meyn MS (1997) Chromosome instability syndromes: Lessons for carcinogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 221:72-148.

17. Morrell D, Cromartie E, Swift M (1986) Mortality and cancer incidence in 236 patients with ataxia teleangiectasia. *J Natl Cancer Inst* 77:89-92.

18. Pippard EC, Hall AJ, Barker DJP, Bridges BA (1988) Cancer in homozygotes and heterozygotes of ataxia-teleangiectasia and xeroderma pigmentosum in Britain. *Cancer Res* 48:2929-2932.

19. Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, Henze G, Müller-Weihrich S, Sauter S et al. (1995) Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: Results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage – A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. *J Clin Oncol* 13(2):359-372.

20. Reiter A, Schrappe M, Yakisan E, Sauter S, Ebell W, Zimmermann M et al. (1994) Therapie-studie NHL-BFM 90 zur Behandlung maligner Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen. Teil 3: Eine Zwischenanalyse der Therapiegruppen B-NHL/B-ALL. *Klin Pädiatr* 206:242-252.

21. Sandoval N, Platzer M, Rosenthal A, Dörk T, Bendix R, Skawran B et al. (1998) Characterization of ATM gene mutations in 66 ataxia teleangiectasia families. *Hum Genet* submitted

22. Schulte Overberg-Schmidt U, Wegner R-D, Baumgarten E, Günther A, Ebell W, Stein H et al. (1994) Low-grade Non-Hodgkin's lymphoma after high-grade Non-Hodgkin's lymphoma in a child with ataxia teleangiectasia. *Cancer* 73:1522-1525.

23. Stankovic T, Kidd AMJ, Sutcliffe A, McGuire GM, Robinson P, Weber P et al. (1998) ATM mutations and phenotypes in ataxia-teleangiectasia families in the British Isles: Expression of mutant ATM and the risk of leukemia, lymphoma and breast cancer. *Am J Hum Genet* 62:334-345.

24. Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL (1991) Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia teleangiectasia. *New Engl J Med* 325(26):1831-1836.

25. Taylor AMR, Metcalfe JA, Thick J, Mak Y-F (1996) Leukemia and lymphoma in ataxia teleangiectasia. *Blood* 87(2):423-438.

26. Toledano SR, Lange BJ (1980) Ataxia teleangiectasia and acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 45:511-512.

27. Westphal CH, Rowan S, Schmaltz C, Elson A, Fisher DE, Leder P (1997) atm and p53 cooperate in apoptosis and suppression of tumorigenesis, but not in resistance to acute radiation toxicity. *Nature Genetics* 16:397-401.

28. Wright J, Teraoka S, Onengut S, Tolun A, Gatti RA, Ochs HD et al. (1996) A high frequency of distinct ATM gene mutations in ataxia-teleangiectasia. *Am J Hum Genet* 59:839-846.

29. Zhang N, Chen P, Khana KK, Scott S, Gatei M, Kozlov F et al. (1997) Isolation of full-length ATM cDNA and correction of the ataxia-teleangiectasia cellular phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:8021-8026.