„Kinder sind keine kleinen Erwachsenen“ (Teil 1)

Allgemeine Grundlagen der pädiatrischen Onkologie

A. Längler¹, R. Herold², P. Kaatsch³, R. Souchon⁴, Chr. Tautz¹¹ Abteilung für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke (Leitender Arzt: Dr. Chr. Tautz)² Koordinationszentrale Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin (Sprecher: Prof. Dr. G. Henze)³ Deutsches Kinderkrebsregister, Mainz (Leiter: Dr. P. Kaatsch)⁴ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Allgemeines Krankenhaus Hagen gGmbH (Chefarzt: PD Dr. R. Souchon)

klinikarzt 2005; 34 (6): 159–164

Bösartige Erkrankungen im Kindesalter sind ein im Einzelfall schwer wiegendes, an der Gesamtzahl der bösartigen Neubildungen über alle Lebensalter gemessen aber ein seltenes Ereignis. Die oft unspezifischen Initialsymptome zum Beispiel einer Leukämie (Blässe, Abgeschlagenheit, Infektanfälligkeit) führen in aller Regel zur Vorstellung beim Kinderarzt und dann bei begründetem Verdacht auf eine bösartige Neubildung zur Überweisung zu einem pädiatrischen Onkologen.

Bei eher organbezogenen Symptomen solider Tumoren (z.B. Schwellung und Schmerz bei Knochentumoren oder Makrohämaturie bei Nierentumoren) werden die Kinder dagegen nicht selten an einen nichtpädiatrischen Facharzt überwiesen – liegen zum Beispiel Knochentumoren vor, ist dies oft der Orthopäde, bei Nierentumoren der Urologe. In dieser Situation ist es insbesondere auch unter prognostischen Gesichtspunkten oft von entscheidender Bedeutung, dass der in der Erwachsenenonkologie durchaus erfahrene Facharzt die Diagnose- und Therapiemodalitäten der pädiatrischen Onkologie in ihren wesentlichen Inhalten kennt und die weiteren diagnostischen und therapeutischen Schritte in enger Kooperation mit einer in der pädiatrischen

Krebserkrankungen von Kindern und Jugendlichen zeichnen sich gegenüber denen von Erwachsenen durch eine Reihe von Besonderheiten aus. Galt es bis vor gut 30 Jahren noch als aussichtslos, betroffene Kinder einer kurativen Therapie zuzuführen, hat sich dies inzwischen mit 15-Jahresüberlebensraten von über 80% grundlegend geändert. Die beste Prognose haben Kinder, die an einem Hodgkin-Lymphom erkrankt sind, deutlich schlechter ist sie beispielsweise bei Knochentumoren. Bereits wenn der Verdacht auf eine Krebserkrankung besteht, müssen die Kinder in eine kinderonkologische Behandlungseinrichtung überwiesen werden, die eine fachkompetente ärztliche, pflegerische und psychosoziale Versorgung und Betreuung gewährleisten kann. Sowohl die Diagnostik als auch die Therapie müssen konsequent und nach einem multimodalen Behandlungskonzept (z.B. Chemo- und Strahlentherapie, Resektion) erfolgen, um die zu Erkrankungsbeginn bestehenden Heilungschancen der Betroffenen zu wahren und zugleich Nebenwirkungen und Spätfolgen auf ein Mindestmaß zu begrenzen.

Onkologie erfahrenen Kinderklinik durchführt.

■ Vernetzte Strukturen führten zum Erfolg

Noch vor gut 30 Jahren galt es als nahezu aussichtslos, Kinder mit bösartigen Erkrankungen kurativen Therapieoptionen zuzuführen. Nur einige wenige Pioniere der pädiatrischen Onkologie, dazu zählen unter anderem Riehm (Berlin), Konhuber (Frankfurt) oder Schellong (Münster), haben damals solche Behandlungskonzepte auch in der onkologischen Pädiatrie eingesetzt – teilweise unter erheblichen Anfeindungen. Heute dagegen gibt es für nahezu jede bösartige Erkrankung im Kindesalter etablierte Therapiestrategien mit in der Regel guten bis sehr guten Heilungschancen.

Diese „Erfolgsgeschichte der pädiatrischen Onkologie“ (2) war nur möglich durch den Auf- und Ausbau integrierter, kooperativer und vernetzter Strukturen für Erfassung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge pädiatrisch-onkologischer Erkrankungen unter dem Dach der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Wesentliche institutionelle Elemente der genannten kooperativen Struktur sind insbesondere

- das Deutsche Kinderkrebsregister am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- das Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (KPOH), Koordinationszentrale an der Charité, Berlin

- das Deutsche Kindertumorregister an der Universität Kiel
- Therapieoptimierungsstudien der GPOH mit den jeweiligen diagnostischen und therapeutischen Referenzzentren (Tab. 1)
- das onkogenetische Labor für zyto- und molekulargenetische Leukämiediagnostik in Gießen
- das pädiatrische Register für Stammzelltransplantation
- Projekte zur Lebensqualität, zur psychosozialen Betreuung und ein Projekt zur Erfassung von Spätfolgen
- die Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Radioonkologie (APRO) der GPOH und DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie).

Krebserkrankungen von Kindern und Jugendlichen zeichnen sich gegenüber denen von Erwachsenen

durch eine Reihe von Besonderheiten aus: Zum einen ist Krebs bei Kindern und Jugendlichen selten, zum anderen handelt es sich dabei um Leukämien und Tumoren, die in den meisten Fällen kurativ behandelt werden können. Zudem geht es bei der Behandlung nicht allein darum, die maligne Erkrankung erfolgreich zu bekämpfen. Vielmehr muss das Therapiekonzept von Anfang an darauf ausgerichtet sein, akute Nebenwirkungen und Spätfolgen auf ein Mindestmaß zu limitieren.

Akute Nebenwirkungen sind häufig und zum Teil gravierend. Eine konsequente Supportivtherapie kann jedoch dazu beitragen, Nebenwirkungen zumindest in einem gewissen Umfang zu vermeiden und zu begrenzen, sodass diese meist beherrschbar sind. Spätfolgen werden unter Umständen erst nach Jahrzehnten manifest. Da die erfolgrei-

che Behandlung erst in den vergangenen drei Jahrzehnten entwickelt werden konnte, sind sie noch nicht in ihrem gesamten Ausmaß bekannt. Es ist aber eindeutig, dass die Inzidenz von therapieinduzierten Sekundärmalignomen bei Überlebenden einer Krebserkrankung höher ist als die von primären Malignomen in der Normalbevölkerung. Dies beeinflusst die Überlebenserwartung und die Lebensqualität der Kinder also maßgeblich.

■ Etwa 1 800 Kinder erkranken jährlich

Im Deutschen Kinderkrebsregister wurden von 1980–2003 35 367 Kinder unter 15 Jahren mit Neuerkrankungen an bösartigen Neubildungen (definiert nach der „International Classification of Childhood Cancer“, ICC; 4) erfasst. Demnach erkranken in der Wohnbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland jährlich zirka 1 800 Kinder unter 15 Jahren an einer der im deutschen Kinderkrebsregister erfassten Erkrankungen. Dies entspricht einer jährlichen Inzidenz von 14,2/100 000 Kinder unter 15 Jahren und einer kumulativen Inzidenz von 212/100 000 (0,2%). Anders ausgedrückt: Jedes 470. Kind wird im Laufe seiner ersten 15 Lebensjahre an einer der genannten Neoplasien erkranken.

Bei Langzeitverläufen der Inzidenzen allgemein und von Inzidenzen einzelner Malignome zeigen sich Schwankungen, die zum Beispiel durch unterschiedliches Meldeverhalten (Tumoren des zentralen Nervensystems), geänderte Differenzialdiagnostik (Leukämien, maligne Lymphome) oder spezielle Screeningprogramme (Neuroblastom) erklärt werden können (Abb. 1; 6). Eine generelle Zunahme der Inzidenz bösartiger Erkrankungen im Kindesalter in Deutschland ist nicht nachgewiesen.

Vom ersten bis zum zehnten Lebensjahr zeigt die altersspezifische Inzidenz eine abnehmende Tendenz. Sie erreicht dann zunächst ein stabiles Plateau, bevor bei Jugendlichen die Inzidenz an malignen Erkrankungen bis ins Erwachsenenalter hinein kontinuierlich zunimmt. Generell be-

Tab. 1 Aktive Therapieoptimierungsstudien der GPOH für die Primärtherapie (keine Rezidive)

Therapie-optimierungsstudie (Kurzname)	Erkrankung	jährlich registrierte Patienten*
SIOP 2003/GPOH	Nephroblastom (Wilmstumor)	100
COSS 96	Osteosarkom	45
EURO-E.W.I.N.G.-99	Ewingsarkom	140
CWS-2002P	Weichteilsarkom	40
HB 99	Hepatoblastom	35
SIOP CNS GCT 96	Keimzelltumoren (ZNS)	70
MAKEI 96	Keimzelltumoren (non-ZNS)	90
NB 2004	Neuroblastom	50
HIT 2000	Medulloblastom und PNET	120
HIT GBM C	Glioblastom	30
HIT-LGGS	niedrigmaligne ZNS-Tumoren	150
GPOH-HD 2003	Morbus Hodgkin	200
AML-BFM 2003	akute myeloische Leukämie	100
ALL-BFM 2000	akute lymphoblastische Leukämie	400
COALL-06-97	akute lymphoblastische Leukämie	120
B-NHL-BFM 04	Non-Hodgkin-Lymphom	85
EURO-LB 02	Non-Hodgkin-Lymphom	42
ALCL 99	Non-Hodgkin-Lymphom	20
CML-päd 95/96	chronische myeloische Leukämie	20
EWOG-MDS 98	myelodysplastisches Syndrom	40
MET 97	maligne endokrine Tumoren	35
SAA 94	schwere aplastische Anämie	25
NPC-2003-GPOH	Nasopharynxkarzinom	10
HIT-ENDO	Kraniopharyngeom	24

ZNS = zentrales Nervensystem, PNET = primitiver neuroektodermaler Tumor
 *Die Gesamtzahl der jährlich rekrutierten Patienten ist größer als die Gesamtzahl der im Deutschen Kinderkrebsregister erfassten Patienten (bis zum 15. Lebensjahr), da die genannten Rekrutierungsraten in der Regel alle Patienten bis zum 18. Lebensjahr einschließen

steht – über alle Altersgruppen hinweg – bei Jungen eine gegenüber Mädchen gering erhöhte Inzidenz. Regionale Unterschiede der Auftretenshäufigkeit bösartiger Neubildungen im Kindesalter konnten im Verlauf der letzten 25 Jahre in Deutschland nicht festgestellt werden.

Bei der Betrachtung der Häufigkeitsverteilung einzelner Tumorentitäten zeigt sich gegenüber der von Erwachsenen ein deutlich differentes Bild (Abb. 2–4). Mit 45,6% aller Neuerkrankungen überwiegen die Leukämien und malignen Lymphome, gefolgt von 21,1% Tumoren des Zentralnervensystems (Abb. 2). Bezogen auf einzelne Neoplasien bilden die akuten lymphatischen Leukämien die mit Abstand größte Gruppe – gefolgt von Astrozytomen (alle Grade), Neuroblastomen und malignen Lymphomen (Abb. 3).

■ Oft mit guter Prognose

Verbesserungen der Diagnose- und Behandlungsstrategien im Laufe der Jahre haben die Überlebensraten deutlich verbessert. Zwar war die Wahrscheinlichkeit des Fünf-Jahres-überlebens bezogen auf die Gesamtheit der Malignome bereits im Zeitraum von 1984–1988 mit 72% sehr hoch. Mit 81% konnte sie in den Jahren von 1999–2003 nochmals gesteigert werden.

Am deutlichsten sind die Prognoseverbesserungen bei den nicht-lymphatischen Leukämien (von 40 nach 62%) und den Neuroblastomen (von 57 nach 77%) zu erkennen. Teilweise ist dies dadurch bedingt, dass mithilfe des Neuroblastom-Screenings in den späten 1990er Jahren zusätzlich Patienten mit sehr guter Prognose diagnostiziert wurden. Besonders beeindruckend ist die Tatsache, dass die genannten Überlebensraten auch langfristig Bestand haben. Die 15-Jahresüberlebensrate für alle Neoplasien für den Diagnosezeitraum 1989–1993 liegt bei 71% (95%-Konfidenzintervall: 70–72%).

Am höchsten ist die Wahrscheinlichkeit eines ereignisfreien Überlebens („probability of event free survival“, pEFS) für Kinder mit Hodgkin-Lymphom: In diesem Fall leben nach 15 Jahren noch 84% der Betroffenen ohne ein weiteres Lymphom zu ent-

Abb. 1 Altersstandardisierte Inzidenzen in Westdeutschland

Abb. 2 Relative Häufigkeit nach Diagnosegruppen

wickeln. Eine deutlich schlechtere Prognose hingegen haben Kinder mit Knochentumoren (Ewingsarkom, Osteosarkom), Weichteiltumoren und primitiv neuroektodermalen Tumoren (PNET): Hier beträgt die Wahrscheinlichkeit eines ereignisfreien Überlebens nach 15 Jahren zwischen 53 und 40%.

■ Ein ganzheitliches Konzept ist gefragt

Die aufgezeigten Besonderheiten kindlicher Krebserkrankungen machen deutlich, dass die Behandlung alle diese Aspekte berücksichtigen, also ganzheitlich ausgerichtet sein muss. Bereits wenn der Verdacht auf eine Krebserkrankung besteht, müssen Kinder in eine kinder-onkologische Behandlungseinrichtung überwiesen werden, die eine fachkompetente ärztliche, pflegerische und psychosoziale Versorgung und Betreuung gewährleisten kann.

Sowohl die Diagnostik als auch die Therapie müssen konsequent und nach einem entsprechend ausgearbeiteten Behandlungskonzept erfolgen, um die zu Erkrankungsbeginn bestehenden Heilungschancen des Betroffenen zu wahren und Nebenwirkungen zu begrenzen. Behandlungsverläufe und -ergebnisse sind detailliert zu dokumentieren und auszuwerten, um aus den erhobenen Daten Rückschlüsse auf die Qualität des Therapiekonzepts und seiner Verwirklichung ziehen zu können. Nachfolgende Konzepte müssen mit dem Ziel der Therapieoptimierung konsequent diese Erkenntnisse der klinischen Forschung mit parallel dazu erarbeiteten Ergebnissen der Grundlagenforschung zusammenführen.

■ Diagnostik

Prinzipiell erfolgen sowohl die initiale als auch die Verlaufsdia-

Abb. 3 Relative Häufigkeit nach Einzeldiagnosen

Abb. 4 Prozentualer Anteil an der geschätzten Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2000

tik in der pädiatrischen Onkologie nach den gleichen Prinzipien wie in der Onkologie bei Erwachsenen. Bis auf wenige Ausnahmen sind auch die diagnostischen Methoden die gleichen. So kann zum Beispiel bei Säuglingen mit Verdacht auf Hirntumor die Verdachtsdiagnose oft schon mit einer einfachen und wenig aufwändigen Ultraschalluntersuchung des Schädels durch die noch offene Fontanelle abgeklärt werden. Dennoch wird auch hier im nächsten Schritt eine Magnetresonanztomografie des Schädels erforderlich sein.

Während ein Großteil der Untersuchungen im Rahmen des Stagings bei Erwachsenen zumeist ambulant erfolgen kann, ist bei der Initialdiagnostik bei tumor erkrankten Kindern

in aller Regel ein stationärer Aufenthalt erforderlich. Dieser sollte ausnahmslos in einer entsprechend erfahrenen pädiatrisch-onkologischen Abteilung erfolgen, denn eine kritische Auswahl der Untersuchungsverfahren und vor allem die Interpretation ihrer Ergebnisse ist angesichts der erheblichen Unterschiede der einzelnen diagnostischen Aussagen die Voraussetzung für eine synoptische und spezifische Feststellung der Diagnose. Die Zuweisung zu einzelnen spezialisierten und erfahrenen diagnostischen Einrichtungen (z.B. MIBG-Szintigrafie [Meta-Iod¹²³-Benzylguanidin] bei Neuroblastom) erfolgt ebenfalls durch den pädiatrischen Onkologen, der sich als „Fallmanager“ für die gesamte

Behandlung versteht. Insbesondere aufwändigere, stark kooperationsabhängige und/oder schmerzhaft Untersuchungen erfordern bei Kindern eine adäquate Sedierung oder Narkose.

Eine gute Planung der Sequenz notwendiger diagnostischer Maßnahmen ist im Interesse des Kindes unabdingbar. So kann bei guter lokaler Infrastruktur und entsprechenden Planung ein Großteil dieser Maßnahmen beispielsweise im Rahmen einer Narkose durchgeführt werden (z.B. bei Verdacht auf abdominales Lymphom: Probebiopsie, Knochenmarkpunktion und -biopsie, Liquoruntersuchung und intrathekale Chemotherapie, wenn erforderlich Anlage eines zentralen Venenkatheters [Port, Broviak]).

Da bei bestimmten Tumoren des Kindesalters die Therapiestrategien entscheidend von den Ergebnissen des Stagings abhängen, ist es wesentlich, die erhobenen Befunde von einem pädiatrischen Onkologen mit beurteilen und bewerten zu lassen. Zum Beispiel werden Nephroblastome – die häufigsten Nierentumoren bei Kindern – nach radiologischer Diagnosestellung im entsprechenden radiologischen Referenzzentrum nicht primär operiert, sondern ohne histologische Sicherung der Diagnose zunächst chemotherapiert. Bei den meisten Hirntumoren hingegen ist eine primär möglichst weit gehende operative Tumorentfernung entscheidend für die weitere Prognose.

Eine unvollständige Initialdiagnostik (z.B. das Fehlen einer Knochenmarkdiagnostik oder MIBG-Szintigrafie bei durch Probebiopsie gesichertem Neuroblastom) kann zum einen zur falschen Therapiestrategie führen (potenzielle Untertherapie) und zum anderen die Chance vergeben, das Therapieansprechen vollständig zu evaluieren.

Therapie

Generell erfolgt die onkologische Therapie bei Kindern multimodal und risikoadaptiert. Eine onkologische Primärtherapie außerhalb der etablierten und in Therapieoptimierungsstudien (Tab. 1) (weiter)entwickelten Behandlungsstrategien ist

strikt abzulehnen, denn schon geringfügige Änderungen können möglicherweise die erreichbaren günstigen Ergebnisse gefährden. Dabei kann eine Behandlung im Rahmen von Therapiestudien eine insbesondere auch im Umgang mit kritischen Situationen notwendige klinische Erfahrung nicht ersetzen. In diagnostisch oder therapeutisch unklaren Situationen sind die genannten Referenzeinrichtungen bzw. Studienzentralen dringend mit einzu beziehen.

Chemotherapie

Bei den systemischen lokalen Chemotherapien werden weitgehend „altbewährte“ und auch in der Behandlung Erwachsener etablierte Zytostatika in unterschiedlicher Abfolge und Kombination eingesetzt. Da die in den meisten Fällen beachtlichen und ermutigenden Behandlungserfolge auf dieser Basis erreicht wurden, erfolgt der Einsatz neuerer Zytostatika in der Front-line-Therapie kindlicher Malignome ausschließlich im Rahmen kontrollierter Prüfungen in entsprechenden klinischen Studienprotokollen mit Kindern (z.B. Topotecan beim Neuroblastom; 5). Die Dosierung erfolgt in der Regel bezogen auf die Körperoberfläche, wobei zum Beispiel bei Kindern unter 10 kg Körpergewicht eine Dosisanpassung bzw. -reduktion erfolgen muss.

Operation

Da der Zeitpunkt der Operation oft entscheidend von der Verdachtsdiagnose abhängt und in vielen Fällen eine initiale Biopsie ausreicht, ist auch die Planung einer Operation unter Federführung eines pädiatrischen Onkologen zu betreiben. Der Operateur muss in der pädiatrischen Tumorchirurgie ausreichend erfahren sein. Aufgrund der Seltenheit von Tumoren im Kindes- und Jugendalter ist deshalb zur Operation nicht selten eine Verlegung (auch aus universitären Einrichtungen!) in ein entsprechend erfahrenes kinderchirurgisches Zentrum erforderlich. Auch hier geben bei unklaren Entscheidungen Referenzeinrichtungen der jeweiligen Studien konsiliarisch Hilfestellung.

Kasuistik

Ein bei stationärer Aufnahme drei Jahre und acht Monate altes Mädchen hat seit einigen Monaten vermehrt zervikale Lymphknotenschwellungen, welche zunächst als Lymphadenitis behandelt werden. Wenige Wochen vor der stationären Aufnahme war eine deutliche Leistungsminderung mit vor allem belastungsabhängigen Knochenschmerzen zu verzeichnen. Einige Tage vor der Aufnahme fielen den Eltern kleine rötlich-livide Pünktchen (Petechien) an den Beinen auf. Schwangerschafts- und Geburtsanamnese sind unauffällig.

Bei Aufnahme sehen wir ein sehr blasses kreislaufstabiles Kind in deutlich reduziertem Allgemeinzustand mit diffus verteilten Petechien und unterschiedlich alten Hämatomen. Es bestehen eine tastbare Hepatosplenomegalie sowie eine generalisierte Lymphadenopathie (nicht schmerzhaft). Bereits im peripheren Blut konnte bei einem Hämoglobinwert von 5,8 g/dl, einer Thrombozytenzahl von 9 000/μl und 20 000 Leukozyten/μl eine akute lymphatische Leukämie (ALL) mit L1-Morphologie (80% Blasten) diagnostiziert und im Knochenmark bestätigt werden. Immunologisch handelte es sich um eine common-ALL.

Nach Aufklärung der Eltern und Komplettierung der Initialdiagnostik erfolgte eine Therapie nach dem Therapieprotokoll ALL-BFM 2000. Am Tag acht nach Therapiebeginn hatte das Mädchen im peripheren Blutausschlag noch 2 900/μl Leukozyten mit 39% Blasten, was als „Prednison-poor-response“ (mehr als 1000 Blasten) gewertet wurde. In der Kontroll-Knochenmarkpunktion am Tag 33 zeigte sich eine Erstremission (M1-Mark). Aufgrund des Prednison-poor-response wurde die weitere Therapie im Hochrisikozweig fortgeführt. Nach Ende der intensiven Chemotherapie erfolgte eine prophylaktische Hirnschädelbestrahlung (initial kein ZNS-Befall) mit 12 Gy (nur bei Hochrisiko und/oder ZNS-Befall erforderlich). Parallel wurde mit einer oralen Dauertherapie (6-Mercaptopurin und Methotrexat) begonnen, die bis zu einer Gesamttherapiedauer von zwei Jahren (nach Erstdiagnose) fortgeführt wurde.

Mit Ausnahme weniger komplikationslos verlaufender Infektionen hat das Mädchen die Therapie gut vertragen und ist nun vier Jahre nach Diagnosestellung in anhaltender Erstremission. Ihre statomotorische und mentale Entwicklung verlief bislang ohne negative Auffälligkeiten.

Die pädiatrisch-onkologische Nachbetreuung findet derzeit in dreimonatlichen Abständen mit körperlichen Untersuchungen, Blutbilduntersuchungen und in längeren Intervallen weiteren apparativen Untersuchungen (Ultraschall, Herzecho, Nierenfunktion) statt. Eine Nachbetreuung über zehn Jahre nach Diagnosestellung zur Erfassung von therapiebedingten Spätfolgen ist notwendig.

Neben der persönlichen Erfahrung des Operateurs ist ein logistischer Minimalstandard unabdingbar. So ist für die meisten Tumorentitäten inzwischen auch eine molekulargenetische Begleituntersuchung am Tumormaterial zur Risikoadaptation der Therapie erforderlich. Hierzu stehen im Rahmen der Kompetenznetzstruktur entsprechende „Tumorboxen“ und Biomaterialbanken zur Verfügung. In speziell dafür ausgerüsteten Behältnissen können Gewebe- und/oder Blutproben bei unterschiedlichen Temperaturen (schockgefroren in Stickstoff bis Raumtemperatur) an die betreffenden zentralen Referenzeinrichtungen gesandt werden. Damit diese oft sehr störanfällige Logistik zum gewünschten (diagnostischen) Erfolg führt, ist die Anwesenheit des pädiatrischen Onkologen bei dem Eingriff meist unabdingbar.

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist ein unverzichtbarer Bestandteil des multimodalen Therapiekonzepts kindlicher Hämoblastosen und solider Malignome – ob im Rahmen einer kurativ oder einer palliativ ausgerichteten Therapie. Als Prophylaxe erfolgt sie beispielsweise bei Kindern mit akuten Leukämien bei definierten Risikokonstellationen in Form einer Hirnschädelbestrahlung. Hierdurch kann die Rate von Rezidiven im zentralen Nervensystem entscheidend gesenkt werden.

Ebenso wie bei den anderen Therapieformen sollte auch die Radiotherapie von Kindern nur in Kliniken erfolgen, die über entsprechende Erfahrung auf diesem Gebiet verfügen. Indikationsstellungen und Festlegungen der zu bestrahlenden Region sowie der Dosierungen und der Fraktionierungen werden für die un-

terschiedlichen Tumorarten in der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Radioonkologie (APRO) beraten. Sie werden für die einzelnen Therapieprotokolle mit der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie unter Berücksichtigung der weiteren bei den verschiedenen Tumoren eingesetzten Therapiemodalitäten, des Alters der Patienten und histologischer Kriterien abgestimmt.

Bei der Indikationsstellung zur Radiotherapie ist in besonderer Weise die für den Erhalt einer Heilungschance erforderliche Radikalität der Primärtherapie gegenüber möglichen chronischen Behandlungsfolgen abzuwägen. Das ist für die Strahlentherapie von besonderer Bedeutung, da sich die betroffenen Kinder in aller Regeln noch in der Wachstums- und Entwicklungsphase befinden. Denn die Bestrahlungsbehandlung kann zur Kuration beitragen, aber eben auch dosisabhängige chronische unerwünschte Behandlungsfolgen, wie zum Beispiel Wachstumsstörungen, induzieren. Zusätzliche Chemotherapeutika können diese unerwünschten Folgen noch verstärken, die in erster Linie von der Entwicklungsphase der zu bestrahlenden Organe bzw. Körperregion und daher vom Alter des Kindes abhängen.

Die angesprochenen Therapieprotokolle berücksichtigen alle diese Aspekte. So wird einerseits bei Säuglingen und Kleinstkindern die Indikation zur Radiotherapie nur bei Hochrisikokonstellationen gestellt. Andererseits werden die Fraktionierungen und die zu applizierenden Gesamtdosen dem Alter der Kinder, der zu bestrahlenden Region und der Therapieintention (palliativ, kurativ, adjuvant) angepasst.

Weitere Therapieverfahren

Auch in der pädiatrischen Onkologie gelangen „modernere“ als die bislang beschriebenen Therapiestrategien zur Anwendung. Tumorstabilisatoren oder Antikörper werden bisher jedoch nahezu ausschließlich in Rezidivsituationen (und auch hier nur im Rahmen von Studien) erprobt.

Ein einfaches Therapieprinzip, die Therapieintensität zu steigern,

ist weitgehend ausgereizt. Wesentliche Verbesserungen der Heilungsraten werden sich auf diese Weise nicht mehr erreichen lassen. Andererseits gibt es neue Erkenntnisse über den Metabolismus von Medikamenten, woraus sich Konsequenzen für eine Individualisierung der Behandlung ergeben könnten. Hierfür müssen pharmakogenetische Untersuchungen durchgeführt werden. Es ist ebenso notwendig, individuelle Therapieverläufe zu analysieren, um konkrete Hinweise auf Toxizitäten zu erhalten.

Darüber hinaus wird durch zunehmend verbesserte molekulargenetische Untersuchungen von Tumoren die Entwicklung genspezifischer Medikamente („gene targeted therapy“) möglich. Auch bei Kindern werden solche Medikamente in bestimmten Situationen bereits klinisch eingesetzt – beispielsweise der Kinaseinhibitor ST1571 bei Leukämien mit Nachweis der Translokation (9; 22).

Children are not Diminutive Adults (Part 1) – Fundamentals of Paediatric Oncology

In contrast to adults, cancer in children and adolescents is characterized by a wide range of peculiarities. 30 years ago curative treatment for children with cancer was considered a non-starter. Today, however, with 15-year survival rates in excess of 80%, the situation has undergone a dramatic change. Children with Hodgkin's lymphoma have the best prognosis, while in those with bone cancer, for example, it is appreciably poorer. Whenever cancer is suspected, the child must be admitted to a centre specializing in paediatric oncology, in which medical, nursing and psychosocial specialists can provide the necessary management and care. Both diagnostic and therapeutic measures must be applied resolutely and be oriented to a multimodal therapeutic concept (e.g. chemotherapy and radiotherapy, resection) aimed at making the most of the chances of a cure that are best at the start of the disease, while at the same time minimizing side effects and late sequelae.

Key Words

paediatric oncology – general considerations – epidemiology – multimodal treatment concept

Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg). Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends (4. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe, 2004). www.rki.de/KREBS
2. Creutzig U, Henze G, Bielack S et al. Krebserkrankungen bei Kindern – Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. Dtsch Arztebl 2003; 100: A842–A852
3. Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J (Hrsg). Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Heidelberg: Springer-Verlag, 2005
4. Kramarova E, Stiller CA. The international classification of childhood cancer. Int J Cancer 1996; 68: 759–765
5. Längler A, Christaras A, Abshagen K et al. Topotecan in the treatment of refractory neuroblastoma and other malignant tumors in childhood – a phase-II-study. Klin Pädiatr 2002; 214: 153–156
6. Schrappe M, Creutzig U, Reinhardt D et al. Akute Leukämien im Kindesalter. Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin (Vol. 1, neu: Lieferung 4). München: Urban & Fischer, 2002

Anschrift für die Verfasser

Dr. Alfred Längler
Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke
Abteilung für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Gerhard-Kienle-Weg 4
58313 Herdecke

Der zweite Teil dieses Beitrags aus unserer Fortbildungsreihe „Onkologie“, der in der nächsten Ausgabe des **klinikarzt** erscheinen wird, widmet sich nach den Grundlagen der speziellen pädiatrischen Onkologie. Darin informieren die Autoren über einige, für Kinder spezifische Besonderheiten von bedeutsamen und in dieser Form im Erwachsenenalter eher seltenen Tumorgruppen.