

A4 Prinzipien der Pädiatrischen Onkologie

A4.1 Epidemiologie

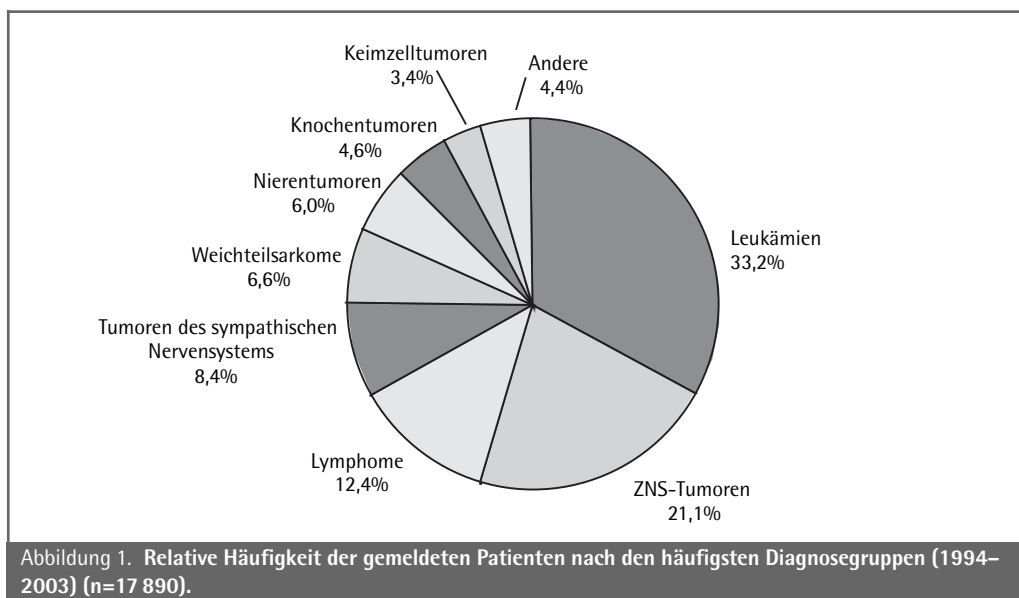
Maligne Erkrankungen sind insgesamt bei Kindern selten. In Deutschland lag die altersstandardisierte jährliche Inzidenz, gemessen in den Jahren 1994–2003, bei etwa 14 Neuerkrankungen pro 100 000 der unter 15-jährigen Kinder. Die Zahl der gemeldeten Patienten in dieser Altersgruppe lag bei zirka 1800 Neuerkrankungen pro Jahr (9).

Abbildung 1 zeigt die relative Häufigkeit der 1994 bis 2003 an das Deutsche Kinderkrebsregister gemeldeten Patienten nach den häufigsten Diagnosegruppen (nur Patienten unter 15 Jahren) (9). Der Vergleich der relativen Häufigkeit bösartiger Neubildungen bei Kindern und Erwachsenen ergibt, dass im Kindesalter die Leukämien und malignen Lymphome mit 46% überwiegen, gefolgt von ZNS-Tumoren (21%) und Sarkomen des Bindegewebes und

Knochens (11%), während Karzinome außerordentlich selten sind (1%). Damit bestehen grundlegende Unterschiede sowohl bezüglich der absoluten als auch der relativen Häufigkeit von Malignomen bei Kindern und Erwachsenen (> 90% Karzinome).

Ein großer Teil der Tumoren im Kindesalter wird pränatal angelegt; sie werden als embryonale Tumoren bezeichnet (Neuroblastom, Nephroblastom, Medulloblastom, Retinoblastom, Rhabdomyosarkom, Keimzelltumoren, Hepatoblastom). Diese Tumoren werden zur Hälfte bereits in den ersten vier Lebensjahren diagnostiziert. Bei den übrigen Malignomen ist die Altersverteilung zum Teil sehr unterschiedlich.

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL), die häufigste Einzeldiagnose, betrifft überwiegend ein bis sechs Jahre alte Kinder, während bei älteren Kindern Knochentumoren und



Lymphome eine vergleichsweise hohe Inzidenz aufweisen (9).

A4.2 Therapiekonzepte

Die Behandlung erfolgt bei fast allen malignen Erkrankungen von Kindern und Jugendlichen nach einem neoadjuvanten Konzept, bestehend aus einer Kombination von einer intensiven, systemisch wirkenden Polychemotherapie, gefolgt von einer stetig verbesserten lokalen operativen und/oder strahlentherapeutischen Behandlung. Fast alle malignen Tumoren und hämatologischen Systemerkrankungen im Kindesalter sprechen auf eine Behandlung mit Zytostatika an. Aus diesem Grund steht die Chemotherapie, von wenigen Ausnahmen abgesehen, im Mittelpunkt oder sie ist wesentlicher Bestandteil der kombinierten Behandlungsstrategie. Mit der Chemotherapie wird die Vernichtung der in den meisten Fällen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose vorhandenen Mikrometastasen und eine Größenreduktion und Devitalisierung des Primärtumors angestrebt, sodass dieser gefahrloser und weniger mutilierend operiert werden kann. Wenn eine Operation nicht möglich ist, erfolgt die lokale Behandlung des Tumors mit Hilfe der Strahlentherapie.

Die Kombination von Chemo- und Strahlentherapie kann auch bereits präoperativ (neoadjuvant) oder auch postoperativ (adjuvant) eingesetzt werden. Es besteht auch die Möglichkeit, Chemo- und Radiotherapie gleichzeitig (synchron) oder hintereinandergeschaltet (sequenziell) durchzuführen.

A4.3 Bausteine des Therapieerfolges

Präoperative Chemotherapie

Die heute verfügbare intensive Kombinationschemotherapie dient nicht nur der Vernichtung von wahrscheinlich bereits bestehenden Mikrometastasen, sondern kann bei initialer Inoperabilität in vielen Fällen zu einer deutlichen Verkleinerung des Primärtumors führen. Durch das Vorschalten einer Chemotherapie-

phase können häufig primär inoperable oder nur mit schwerer Verstümmelung radikal zu resezierende Tumoren so verkleinert werden, dass eine komplette Resektion, bei Extremitätentumoren z. B. mit Implantation einer Endoprothese, möglich wird, ohne dass schwere Folgen in Kauf genommen werden müssen (15).

Gleichzeitig kann durch die präoperative Chemotherapie in vivo die individuelle Empfindlichkeit eines Tumors auf die Chemotherapie getestet werden. Die Responsekinetik (= Größenänderung des Tumors pro Zeiteinheit) erlaubt es, das Ansprechen des Tumors anhand des klinischen Verlaufs und diagnostischer Maßnahmen, wie Ultraschall, Röntgen, Computertomographie (CT) und Kernspintomographie, zu messen. Da die Kinetik des Ansprechens von prognostischer Bedeutung ist, muss bei inkomplettem Ansprechen die Chemotherapie, gegebenenfalls die Strahlentherapie zur besseren Tumorkontrolle verstärkt werden: z. B. synchrone Strahlentherapie zur geänderten Chemotherapie zur lokalen Verstärkung des Chemotherapieeffektes (1, 14).

Das Prinzip der Therapieadaptation an die Responsekinetik wird in der deutschen kooperativen Weichteilsarkomstudie (CWS) konsequent eingesetzt. Nach drei Blöcken Chemotherapie wird entsprechend der Tumorrestgröße über die Intensität der weiteren Behandlung entschieden (siehe auch Kapitel Weichteilsarkome).

Die histologische Untersuchung des Tumorresektates nach präoperativer Chemotherapie schließt auch ein histologisches Grading der Response ein. Dies kann für die Planung einer postoperativen Chemotherapie bedeutungsvoll sein.

Postoperative Chemo-/Strahlentherapie

Patienten mit gutem Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie und optimaler Operation im Sinne der onkologischen Radikalität bedürfen oft keiner (z. B. Stadium I mit günstiger Histologie beim Wilms-Tumor, Neuro-

blastom) oder nur geringer (Rhabdomyosarkom) Nachbehandlung. Bei inkompletter Tumoresektion oder bei Nachweis von vitalem Tumorgewebe im Rahmen der Second-look-Operation wird synchron zur adjuvanten Chemotherapie oder sequenziell bestrahlt. Hierdurch wird der Resttumor devitalisiert, das Metastasenrisiko gesenkt und gegebenenfalls eine sekundäre Operabilität bei primär inoperablen Patienten erreicht (7, 8).

■ **Synchrone Chemo-/Strahlentherapie**

Durch die synchrone Chemo-/Strahlentherapie kann die Effektivität der Tumorbehandlung gesteigert werden, wobei in Abhängigkeit von der Art der Medikamente, der Art der durchgeführten Strahlenbehandlung sowie der anatomischen Region der Lokalbehandlung gegebenenfalls mit einer Erhöhung von Akut- und Spät komplikationen gerechnet werden muss.

Die zeitlich gleichgesetzte Behandlung führt zu einer additiven und synergistischen Wirkung der zytotoxischen Effekte beider Therapieformen (11). Die Sensibilität der Tumorzellen auf die Bestrahlung wird erhöht und die Erholung der malignen Zellen von subletalen Strahlenschäden verzögert (5). Radiosensibilisierende Substanzen, wie Bleomycin, Adriamycin und Cisplatin, werden bereits bei der Behandlung von Weichteilsarkomen, Hepatoblastomen und Hirntumoren eingesetzt (2). Damit steigt die Wahrscheinlichkeit, ein vollständiges Ansprechen zu erreichen, und es ergeben sich Möglichkeiten für organerhaltende operative Maßnahmen (12).

Parallel dazu sollen durch die systemische Chemotherapie bereits vorhandene Mikrometastasen, die nicht im Bestrahlungsfeld liegen, vernichtet werden (7).

Die Strahlentherapie kann andererseits bestimmte Orte erreichen, in die die systemische Chemotherapie nur unzureichend eindringt. Ein Beispiel dafür ist die präventive Bestrahlung des Zentralnervensystems bei den Leukämien, denn die Blut-Hirn-Schranke verhindert eine ausreichende Penetration der meisten Zytostatika in das ZNS.

■ **Sequenzielle Chemo-/Strahlentherapie**

Bei dieser Form der Behandlung wird primär die Chemotherapie eingesetzt und erst im Intervall oder nach dem Abschluss der Chemotherapie bestrahlt. Ziel dieser Behandlung ist die Vermeidung zu großer System- und Lokaltoxizität. Außerdem kann der Tumor initial verkleinert und damit die Effektivität der Bestrahlung verstärkt werden.

In den Hirntumorstudien (HIT, Kapitel Medulloblastom) wird diese Behandlungsstrategie verfolgt (10). Hochdosiertes Methotrexat ist liquorgängig und hat eine nachgewiesene Wirksamkeit bei Hirntumoren. Bei einer Kombination mit der Strahlentherapie besteht Gefahr für das Auftreten einer Leukenzephalopathie. Dieses Risiko wird durch die Verabreichung von Methotrexat vor der Bestrahlung gesenkt.

■ **Reduktion der Therapietoxizität**

Bei optimaler stadienangepasster Therapie kann das Ausmaß aller drei Therapiekomponenten (Chemotherapie, Strahlentherapie und Chirurgie) gesenkt werden.

Die modernen Chemotherapieprotokolle in der pädiatrischen Onkologie haben diese risikoadaptierte Patienten-angepasste Behandlung zum Ziel. Unter dem Einfluss der Chemotherapie konnte die Dosierung der Strahlentherapie und die Ausdehnung der Strahlenfelder im Vergleich zu bisherigen Standardmaßnahmen, z. B. in den Studien zur Behandlung des Morbus Hodgkin (13), gesenkt werden. Ebenso erlaubt die präoperative Chemotherapie eine Senkung von mutilierenden Eingriffen bei großen lokalisierten Tumoren (z. B. Osteosarkome). Insgesamt werden mit den multidisziplinären Therapiekonzepten höhere Überlebensraten bei gleichzeitiger Senkung der Akut- und Spättoxizität angestrebt und wurden z. T. schon erreicht.

A4.4 Prognose und Ausblick

Die in den letzten 30 Jahren in der Bundesrepublik durchgeführten Therapiestudien haben einen nicht unwesentlichen Anteil an den heu-

te international möglichen Therapieerfolgen (4). Bei optimaler ärztlicher Versorgung können etwa 75% aller krebskranken Kinder geheilt werden; z. T. sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Krebserkrankungen jedoch erheblich (Tabelle 1).

Die Differenz zwischen der Zahl der Neuerkrankungen und der Zahl der Todesfälle ist besonders in den letzten 20 Jahren stetig gewachsen und hat zu einer Kumulation langfristig zu überwachender Kinder, Jugendlicher und Erwachsener geführt, die von einer früheren Krebserkrankung geheilt sind (derzeit etwa 9000 bis 10 000 Patienten pro Jahr in Betreuung oder Nachsorge). In den folgenden Kapiteln wird auf die Spätschäden der Behandlung eingegangen.

Das seltene Vorkommen von Krebskrankheiten im Kindesalter und die Notwendigkeit einer hohen ärztlichen und pflegerischen Erfahrung in der Steuerung der Therapie und ihrer Nebenwirkungen haben zu einer regional weiträumigen Zentralisierung der Patientenversor-

gung in speziellen Kliniken geführt. Darüber hinaus ist in der pädiatrischen Onkologie auch in großen Zentren nur dann ein auswertbarer Therapieerfolg möglich, wenn mit anderen Zentren kooperiert wird. Diese Notwendigkeit hat dazu geführt, dass heute über 90% der Kinder innerhalb von Studien behandelt werden. Prospektive aufeinander folgende Therapiestudien im Kindes- und Jugendalter sind damit ein Mittel zur Optimierung und Qualitätssicherung der Therapie geworden.

Im Vergleich zur Erwachsenenonkologie besteht in der pädiatrischen Onkologie eine Besonderheit darin, dass Versorgungsforschung und klinische Forschung simultan erfolgen müssen, weil deren aktueller Stand allen Patienten in Form von festgelegten Behandlungskonzepten zugänglich gemacht werden muss und wegen der Seltenheit der Erkrankungen eine sukzessive Vorgehensweise kaum möglich ist.

Seit 1999 konnten durch das Kompetenznetz „Pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ (KPOH) bestehende Strukturen miteinander vernetzt und so der Wissenstransfer horizontal und vertikal intensiviert und beschleunigt werden (3).

Bisher fehlt jedoch innerhalb dieser Strukturen ein Qualitätsmanagementsystem, wie es z. B. im Gesundheitsmodernisierungsgesetz (GMG) beschrieben wird. Es fehlen auch noch bestimmte Voraussetzungen für die Etablierung eines derartigen Systems. Dieser Mangel war bereits 1999 als Grenze der bisherigen Leistungsfähigkeit offensichtlich und eines der umfangreichsten Projekte des KPOH war es daher, ein Assistenzberufsbild, die „Forschungs- und Studienassistenten“ (FSA), zu schaffen. Diese verbesserten nachweislich die zuvor unzureichende Datenerhebung, Dokumentation, Datenübermittlung und Biomateriallogistik und haben die untrennbar miteinander verbundene klinische, Versorgungs- und Grundlagenforschung substanziell unterstützt (6). Für die Zukunft ist der Aufbau eines umfassenden Qualitätsmanagementsystems zur Überwachung, Erhaltung und Fortentwicklung der

Tabelle 1. Geschätzte Überlebenschancen nach Diagnosen^a.

Diagnose	Wahrscheinlichkeit des Überlebens ^b
Retinoblastom	97%
Morbus Hodgkin	98%
Nephroblastom	91%
Keimzelltumoren	95%
Non-Hodgkin-Lymphom	86%
Akute lymphoblastische Leukämie	87%
Rhabdomyosarkom	69%
Osteosarkom	74%
Ewingsarkom	71%
Astrozytome	79%
Neuroblastom	77%
Akute Myeloische Leukämie	62%
Alle Malignome n = 8929	81%

^a Jahresbericht 2003 des Deutschen Kinderkrebsregisters. Kaatsch et al. 2003

^b Nach fünf Jahren für Patienten mit Diagnosedatum zwischen 1999–2003

Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität in der pädiatrischen Onkologie geplant.

Literatur

- 1 Bielack S, Brecht IB, Jürgens H (2004) Chemotherapie bei Weichteilsarkomen des Kindes- und Jugendalters. In: Wirth A, Zichner L (eds) Orthopädie und orthopädische Chirurgie. Band 8: Tumoren und tumorähnliche Erkrankungen. Thieme, Stuttgart, pp 332–346
- 2 Brady LW, Markoe AM, Micaily B, Fisher SA, Lamm FR (1990) Innovative techniques in radiation oncology. Clinical research programs to improve local and regional control in cancer. *Cancer* 65: 610–624
- 3 Creutzig U, Calaminus G (2000) Vertikale Vernetzung in der Pädiatrischen Onkologie. Von der Diagnose bis zur Nachsorge. *Onkologie* 6: 814–818
- 4 Creutzig U, Henze G, Bielack S, Herold R, Kaatsch P, Klusmann JH, Graf N, Reinhardt D, Schrappe M, Zimmermann M, Jürgens H (2003) Krebserkrankungen bei Kindern. Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren. *Deutsches Ärzteblatt* 13: A842–A852
- 5 Fu KK (1985) Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. *Cancer* 55: 2123–2130
- 6 Herold R, Creutzig U, Henze G (1999) Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. *Onkologie* 5: 292–295
- 7 Jürgens H, Exner U, Gadner H, Harms D, Michaelis J, Sauer R, Treuner J, Voute T, Winkelmann W, Winkler K (1988) Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European Cooperative Trial. *Cancer* 61: 23–32
- 8 Jürgens H, Paulussen M, Zoubek A (2005) Ewing-Tumoren. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeier C, Ritter J (eds) Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer, Heidelberg in press
- 9 Kaatsch P, Spix C (2004) Jahresbericht 2003 des Deutschen Kinderkrebsregisters. Mainz: Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik. Buchdruckerei Johannes Krüger OHG Berlin, pp 1–93
- 10 Kühl J, Müller HL, Berthold F, Kortmann RD, Deinlein F, Maass E, Graf N, Gnekow A, Scheurlen W, Göbel U, Wolff JE, Bamberg M, Kaatsch P, Kleihues P, Rating D, Sorensen N, Wiestler OD (1998) Preradiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: results of the German pilot trial HIT'88/'89. *Klin Padiatr* 210: 227–233
- 11 Marcial VA, Pajak TF, Mohiuddin M, Cooper JS, al Sarraf M, Mowry PA, Curran W, Crissman J, Rodriguez M, Velez Garcia E (1990) Concomitant cisplatin chemotherapy and radiotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck. Long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group study 81-17. *Cancer* 66: 1861–1868
- 12 Rotman M, Aziz H (1990) Concomitant continuous infusion chemotherapy and radiation. *Cancer* 65: 823–835
- 13 Schellong G, Brämswig HJ, Hörnig-Franz I (1992) Treatment of children with Hodgkin's disease – Results of the German Pediatric Oncology Group. *Ann Oncol* 4: 73–76
- 14 Treuner J, Kaatsch P, Anger Y, Seipp A, Spaar HJ, Gerein V, Suder J, Niethammer D (1986) Ergebnisse der Behandlung von Rhabdomyosarkomen (RMS) bei Kindern. Ein Bericht der Kooperativen Weichteilsarkomstudie (CWS-81) der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie. *Klin Padiatr* 198: 208–217
- 15 Winkler K, Jürgens H, Treuner J (1987) Neoadjuvante Chemotherapie von Sarkomen: Erfahrungen im Rahmen der GPE-Studien zum Osteosarkom (COSS), Ewing Sarkom (CESS) und Rhabdomyosarkom (CWS). *Dtsch Med Wochenschr* 112: 1385–1390

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch die GPOH.

Autoren: Ursula Creutzig, Münster; Thomas Lehrnbecher, Frankfurt

Leitlinienkoordinatoren: Ursula Creutzig, Münster; Thomas Lehrnbecher, Frankfurt

Eine Abstimmung der Leitlinie mit anderen Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften fand nicht statt

