

## 4.5 Krebs bei Kindern

*Beitrag von Univ.-Doz. Dr. Andreas Zoubek und Univ.-Prof. Dr. Helmut Gadner,  
St. Anna Kinderspital*

### Zusammenfassung

Die Ursachen der Krebsentstehung im Kindesalter sind noch weitgehend unbekannt. Die Häufigkeit von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter blieb in den letzten Jahrzehnten relativ konstant. Allerdings konnten die Behandlungsmethoden während der vergangenen 20 Jahre laufend verbessert sowie eine Zunahme der Heilungsraten beobachtet werden.

Insgesamt nehmen unter den bereits bei Kindern und Jugendlichen auftretenden Krebserkrankungen Leukämien den ersten Rang ein, gefolgt von bösartigen Gehirntumoren, Hodgkin-Lymphomen und Hodenkrebs.

Zu den Krebsarten, welche bereits in sehr frühem Alter auftreten, zählen vor allem Leukämien, Erkrankungen der Niere und der sonstigen Harnorgane sowie bösartige Neubildungen im Gehirn. Letztere werden insbesondere bei Kleinkindern unter 5 Jahren gehäuft diagnostiziert.

Bei den Jugendlichen und jungen Erwachsenen treten hingegen Erkrankungen der Hoden, das Hodgkin-Lymphom sowie bösartige Neubildungen des Darms, der Knochen und Gelenke gehäuft auf.

*Summary: Cancer in children*

### 4.5.1 Ursachen der Krebsentstehung

Die Ursachen der Krebsentstehung im Kindesalter sind noch weitgehend unbekannt, wenngleich große Fortschritte im Verständnis von Vorgängen auf zellulärem Niveau erarbeitet worden sind, die die Entstehung einer krebsartigen Entartung plausibel machen. Auf Grund der besonderen Krebserkrankungen und der Tatsache, daß etwa die Hälfte aller Krebserkrankungen im Kindesalter in den ersten 5 Lebensjahren manifest werden, kann davon ausgegangen werden, daß die Ursache dieser Erkrankungen wohl eher auf eine konstitutionelle, genetische Prädisposition zurückzuführen ist, als auf den Einfluß von Umwelttoxinen. Eine Ausnahme stellt allerdings die Einwirkung von

*The causes of the development of cancer in children are largely unknown. The frequency of cancerous diseases in children and adolescents have remained relatively constant over the past decades. However, the therapeutic methods were continuously improved over the past 20 years; likewise, the percentage of cures increased over that period.*

*All in all, the type of cancer most frequently diagnosed in children and adolescents is leukaemia, followed by malignant brain tumours, Hodgkin's syndrome and testicular cancer.*

*The various types of leukaemia as well as renal and urethral cancers and malignant neoplasms of the brain are observed particularly often at a very early age. The latter type is observed especially frequently in small children aged under 5 years.*

*Conversely, testicular cancer, Hodgkin's syndrome and malignant neoplasms of the intestine, bones and joints occur above all in adolescents and young adults.*

Strahlen dar, von denen durch Untersuchungen in Gegenden verstärkter radioaktiver Belastung nachgewiesen ist, daß sie für den Menschen (und damit auch für Kinder) ein höheres Risiko darstellen, an Blutkrebs oder an einem Schilddrüsenkrebs zu erkranken.

### 4.5.2 Inzidenz und Spektrum bösartiger Erkrankungen

Die Häufigkeit von Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter hat in Mitteleuropa in den vergangenen Jahrzehnten nicht zugenommen. Allerdings ist zehn Jahre nach dem Atomreaktorunfall von Tschernobyl in den angrenzenden Regionen ein signifikanter Zuwachs von Schilddrüsenkarzinomen bei Kindern zu beobachten. Die allgegenwärtige Sorge, daß es nach dieser Katastrophe zu einer Erhöhung der Inzidenz von bösartigen Erkrankungen (insbesondere Leukämie) in Österreich und in Wien kommen könnte, war sicherlich berechtigt, bisher konnte jedoch keine Zunahme der Erkrankungen bei Kindern beobachtet werden. Auch von seiten der Belastung des kindlichen Organismus durch andere Arten der Umweltbelastung ist wegen der frühzeitigen Inzidenz kindlicher bösartiger Erkrankungen eine Zunahme von Krebs vorerst nicht abzuleiten.

In Westeuropa und in den USA wird die Inzidenz von Malignomen während der ersten 14 Lebensjahre mit 12 bis 14 Erkrankungen pro 100 000 Kinder und Jahr angegeben. Berücksichtigt man auch die Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr, ergibt das z.B. für Österreich eine errechnete Größe von **180 bis 220 Neuerkrankungen pro Jahr**. Die **höchste Erkrankungsrate** findet sich im **Säuglingsalter mit 24 Erkrankungen pro 100.000 und Jahr**. Die Häufigkeit nimmt - besonders bis zum 5. Lebensjahr, aber auch in den folgenden Jahren - kontinuierlich ab und erreicht bei 10- bis 14jährigen ca. 10 Erkrankungen pro Jahr. In allen Altersgruppen erkranken Knaben häufiger als Mädchen.

Auch das Spektrum der malignen Erkrankungen hat sich in den vergangenen Jahrzehnten nicht verändert. Im Jahresbericht 1994 des Deutschen Kinderkrebsregisters in Mainz werden für die Altersgruppe von 0 bis 15 Jahren 34,3 Prozent Leukämien angegeben, gefolgt von ZNS-Tumoren (16,5 Prozent), Lymphomen (11,4 Prozent), Tumoren des sympathischen Nervensystems (7,6 Prozent), Weichteiltumoren (insbesondere Rhabdomyosarkome, 6,6 Prozent), Nephroblastomen (6,4 Prozent), Knochentumoren (5,1 Prozent), Keimzelltumoren (3,9 Prozent), retikuloendothelialen Neubildungen (3,4 Prozent) und sonstigen Diagnosen (4,8 Prozent).

**Tabelle 11:** Krebs: Häufigste Diagnosegruppen<sup>1)</sup>

Diagnosegruppen	Häufigkeit
Leukämien	34,9 %
ZNS-Tumoren	16,0 %
Lymphome	10,9 %
Tumoren d. sympath. Nervensystems	7,7 %
Weichteiltumoren	6,9 %
Nierentumoren	6,4 %
Knochentumoren	5,2 %
Keimzelltumoren	3,6 %
Retikuloendotheliale	3,5 %
Sonstige Diagnosegruppen	4,9 %
Total	100,0 %

1) Relative Häufigkeit der 1980-1990 gemeldeten PatientInnen nach den häufigsten Diagnosegruppen (nur PatientInnen unter 15 Jahre).

Quelle: Deutsches Krebsregister, Jahresbericht 1994

Tabelle 12: Krebs bei Kindern und Jugendlichen in Österreich<sup>1)</sup> 1996

ICD	Lokalisation	Altersgruppen				Zusammen
		0 - 5 Jahre	5 - 10 Jahre	10 - 15 Jahre	15 - 20 Jahre	
147	Nasopharynx	-	-	1	-	1
149	Rachen n.n.b.	1	-	-	-	1
151	Magen	1	-	1	1	3
153	Colon	-	-	1	10	11
155	Leber	-	1	1	1	3
157	Bauchspeicheldr.	-	1	-	-	1
158	Peritoneum / Retroperitoneum	1	1	-	-	2
162	Lunge, Trachea	-	-	-	1	1
164	Mediastinum	1	-	-	-	1
170	Knochen / Gelenke	1	3	5	10	19
171	Bindegewebe / Weichteile	4	2	3	6	15
172	Melanom der Haut	-	-	-	6	6
174, 175	Brustdrüse	1	-	-	-	1
180	Cervix uteri	-	-	-	1	1
183	Ovar / Adnexe	-	-	-	1	1
185	Prostata	1	-	-	-	1
186	Hoden	2	-	-	18	20
187	Sonst. n.n.b. männl. Geschlechtsorgane	-	-	1	-	1
188	Harnblase	1	-	-	1	2
189	Niere u. sonst. n.n.b. Harnorgane	11	1	-	-	12
190	Auge	2	-	-	-	2
191	Gehirn	10	7	5	5	27
192	Nervensystem	2	1	-	1	4
193	Schilddrüse	-	-	2	5	7
194	Sonst. Endokrine Drüsen	4	2	-	-	6
195, 199	Sonst. n.n.b. Sitz	1	-	1	-	2
200, 202	Non-Hodgkin-Lymphom	4	2	-	4	10
201	Hodgkin-Lymphom	-	2	5	14	21
204-208	Leukämien	19	13	7	6	45
	Insgesamt	67	36	33	91	227

1) Auswertungen nach Alter derzeit nur für Österreich verfügbar.

Quelle: Österreichisches Statistisches Zentralamt

Jenseits des 10. Lebensjahres sind die relativen Häufigkeiten der Diagnosegruppen gegenüber dem Kleinkindesalter deutlich verändert. Die in den ersten 5 Lebensjahren am häufigsten diagnostizierten akuten lymphoblastischen Leukämien nehmen ab. Das Neuroblastom und die Nephroblastome, die nächsthäufigsten Erkrankungen und somit häufigsten soliden Tumoren im Kindesalter, stellen nur mehr eine Rarität dar. Dafür präsentieren sich stärker die Tumoren des Skelett- und Muskelsystems, die malignen Lymphome und Keimzelltumoren.

Im Alter von 15 bis 19 Jahren wird dieser Trend fortgesetzt. In einer vom National Cancer Institut in Bethesda veröffentlichten Statistik werden maligne Lymphome am häufigsten diagnostiziert, gefolgt von akuten Leukämien, Keimdrüsentumoren und ZNS-Tumoren. Schilddrüsentumoren und

Melanome erreichen in dieser Altersgruppe bereits Inzidenzen von 8 bzw. 6 Prozent. Während in der Altersgruppe unter 15 Jahren die nicht-epithelialen Krebsformen 92 Prozent aller Krebserkrankungen einnehmen, kommt es in den folgenden 5 Jahren zu einer deutlichen Zunahme der epithelialen Karzinome, mit Überschneidung der Inzidenzlinien bei ca. 15 Jahren.

**Grafik 8:** EINSCANNEN: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzen für alle Malignome<sup>1)</sup>

### GRAFIK EINSCANNEN!

1) Gemittelt über die Jahre 1985-1989; bezogen auf 100.000 Kinder der entsprechenden Gruppe.

*Quelle: Deutsches Krebsregister, Jahresbericht 1994*

### 4.5.3 Prognose

Bedingt durch die Fortschritte in der Therapie ist es seit den siebziger Jahren zu einer stetigen Verbesserung der Behandlungserfolge für die meisten Diagnosen gekommen. In der Altersgruppe unter 15 Jahren ergibt sich für alle Malignome zusammen eine Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren von 74 Prozent und nach 5 Jahren von 69 Prozent. Die Ergebnisse variieren natürlich bei den einzelnen Krankheitsgruppen (*siehe Tabelle 13*). Abgesehen von der Erkrankungsart spielen das initiale Krankheitsstadium, der histopathologische und biologische Subtyp sowie das Ansprechen auf die gewählte Therapie hinsichtlich Prognose eine entscheidende Rolle.

Bei einzelnen Diagnosen sind geschlechtsspezifische Unterschiede festzustellen. Nach den Überlebenskurven haben die Mädchen mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) und ZNS-Tumoren eine bessere Prognose. Rhabdomyosarkome und Keimzelltumoren bieten hingegen den Knaben bessere Chancen zu überleben.

Bei allen Malignomen zusammen sind auch altersspezifische Unterschiede in den Überlebenswahrscheinlichkeiten zu beobachten. Die Prognose verschlechtert sich mit zunehmendem Alter. Während die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit in den ersten 5 Lebensjahren bei 67 Prozent liegt, fällt sie für 10- bis 14-Jährige auf 62 Prozent ab. Besonders deutlich ist dieser Unterschied bei Vergleich der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der 1- bis 4-jährigen ALL-Patienten (80 Prozent) mit derjenigen bei 10- bis 14-jährigen (64 Prozent). Da diese Ergebnisse auf multizentrische prospektive Studien zurückzuführen sind, bleiben die Ursachen für

das unterschiedliche Verhalten unklar. Am ehesten dürfte nicht so sehr die unterschiedliche Toleranz von hohen Zytostatika-Dosen, sondern biologische Unterschiede der bösartigen Zelle die Ursache sein.

Leider gibt es für die Altersgruppe zwischen 15 und 19 Jahren keine umfassenden Daten, da diese Patienten nur teilweise in Kinderkliniken und zum Großteil in Abteilungen für Erwachsene behandelt werden. Dies führt bei einzelnen Diagnosegruppen unter Umständen zu unterschiedlichen, auf die Zytostatikatoleranz des Erwachsenen abgestimmten Therapieansätzen und folglich zu schlechteren Resultaten.

#### **4.5.4 Therapie**

Die Behandlung von kindlichen Krebserkrankungen basiert vor allem auf den drei Säulen:

- Zytostatische Chemotherapie,
- Chirurgie und
- Strahlentherapie.

Je nach Art der kindlichen Krebserkrankung kommen diese Behandlungsmodalitäten unterschiedlich zum Einsatz.

Damit gelingt es heute, zwei von drei Kindern mit Krebs einer dauerhaften Heilung zuzuführen. Oberstes Ziel, das nur durch intensive Erforschung der Krankheitsmechanismen möglich ist, muß es sein, für jedes Kind individuell die Stärke der notwendigen Behandlung zu definieren, um unerwünschte Langzeit-Effekte bzw. Befindlichkeitsstörungen zu vermeiden.

Über die konventionelle Behandlung hinaus steht heute mit der Transplantation von Knochenmarkstammzellen ein Therapieverfahren zur Verfügung, mit dem es gelingt, Patienten mit höchstem Rückfallrisiko einer besonders starken Chemo- bzw. Radiotherapie zuzuführen.

#### **DAS ST. ANNA KINDERSPITAL**

Das St. Anna Kinderspital besteht nunmehr seit 160 Jahren und war eines der drei ersten Kinderspitäler Europas, die am Beginn des vorigen Jahrhunderts errichtet wurden. Es hat sich heute zu einer Einrichtung entwickelt, die modernste medizinische Versorgung anbietet. Als Zentrum für Kinder- und Jugendheilkunde bietet es Leistungen im Bereich der allgemeinen Pädiatrie an und konnte sich österreichweit und international einen hervorragenden Ruf als Zentrum zur Behandlung kindlicher Blut- und Tumorkrankheiten schaffen.

Es besteht eine enge Kooperation mit der Universitäts-Kinderklinik im AKH Wien, wo sich ein Schwerpunkt für die Behandlung von kindlichen Hirntumoren entwickelt hat.

Auf dem Gebiet der Kinderkrebsforschung deckt das Forschungsinstitut im St. Anna Kinderspital (CCRI) in Zusammenarbeit mit der Universitäts-Kinderklinik die für diese Erkrankung unbedingt erforderliche Weiterentwicklung zur optimalen Behandlung der krebskranken Kinder ab.

### 4.5.5 Langzeit-Effekte / Befindlichkeitsstörungen bei Überlebenden

Die Behandlung von kindlichen Malignomen ist während der vergangenen 20 Jahre laufend verbessert worden. Die Heilungsraten sind ständig im Zunehmen begriffen. Vermutlich wird im Jahre 2000 einer von 900 jungen Menschen im Alter zwischen 16 und 34 Jahren Überlebender einer Krebserkrankung sein. Als Ergebnis dieser Entwicklung können permanente Konsequenzen der früheren Erkrankung, z.B. in Form von orthopädischen Behinderungen nach Amputation oder Endoprothesenversorgung, die heranwachsenden Kinder und Jugendlichen begleiten.

Im wesentlichen handelt es sich aber bei den Spätfolgen um Langzeit-Effekte im Anschluß an eine erfolgreiche Therapie. Diese sind zunehmend in den Mittelpunkt des ärztlichen Interesses gerückt und sind ein wichtiges Arbeitsgebiet der Kinder- und Jugendmedizin geworden. Die Folgeerscheinungen sind selten bei Abschluß der antineoplastischen Therapie präsent, im Regelfall sind sie jedoch vorhersagbar (z.B. die Infertilität nach einer bestimmten vorausgegangenen Chemotherapie oder Gonadenbestrahlung). Das Spektrum möglicher Spätfolgen umfaßt verschiedenste Organe; oft jedoch sind diese schlecht definiert und somit unbekannt.

Die frühzeitige Erkennung der therapiebedingten Spätfolgen ist insofern bedeutsam, weil unter Umständen eine rechtzeitige medizinische Maßnahme erforderlich ist (z.B. eine Behandlung mit Wachstumshormon oder eine psychologische Unterstützung) und dadurch weitere Folgezustände vermeidbar werden. Ein weiterer Vorteil einer konsequenten Erfassung von Spätfolgen ergibt sich für die primäre Behandlung der bösartigen Erkrankungen, weil die Erkenntnisse in zukünftige Protokollplanungen Eingang finden und die Therapien entsprechend modifiziert werden können.

**Tabelle 13:** Überlebenswahrscheinlichkeit nach Krebsbehandlung bei Kindern

Anzahl d. Fälle	Diagnose	Überlebenswahrscheinlichkeit	
		nach 3 Jahren	nach 5 Jahren
33	Retinoblastom (B.N. d. Netzhaut)	96 %	96 %
824	Morbus Hodgkin (B.N. d. Lymphdrüsen)	97 %	95 %
1.053	Nephroblastom (B.N. d. Nieren)	86 %	85 %
511	Keimzelltumoren	86 %	84 %
822	Non-Hodgkin-Lymphomen (B.N. d. Lymphdrüsen)	78 %	76 %
4.073	ALL (Akute lymphoblastische Leukämien)	81 %	75 %
669	Rhabdomyosarkom (B.N. d. Muskelgewebes)	71 %	65 %
349	Osteosarkom (B.N. d. Knochen)	71 %	63 %
330	Ewingsarkom (B.N. d. Knochen)	70 %	61 %
2.444	ZNS-Tumoren (B.N. d. Zentralnervensystems)	65 %	60 %
1.286	Neuroblastom (B.N. d. peripheren Nervensystems)	60 %	56 %
737	AML (Akute myeloische Leukämien)	45 %	42 %
14.810	Alle Malignome	74 %	69 %

Quelle: Deutsches Kinder-Krebsregister, Mainz 1994 (mit Ergänzungen)