

Krebserkrankungen bei Kindern

Erfolg durch einheitliche Therapiekonzepte seit 25 Jahren

Ursula Creutzig¹, Günter Henze², Stefan Bielack¹, Ralf Herold²,
Peter Kaatsch³, Jan-Henning Klusmann¹, Norbert Graf⁴, Dirk Reinhardt¹,
Martin Schrappe⁵, Martin Zimmermann⁵, Heribert Jürgens¹

Zusammenfassung

Kinder mit Krebserkrankungen haben heute eine Heilungschance von mehr als 75 Prozent. Dieser Erfolg beruht wesentlich auf den seit 25 Jahren kontinuierlich durchgeführten Therapieoptimierungsstudien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Mehr als 90 Prozent aller an Krebs erkrankten Kinder und Jugendlichen in Deutschland werden nach einheitlichen Standards behandelt. Eine risikoadaptierte Therapie und die Weiterentwicklung durch die randomisierte Prüfung neuer Therapieoptionen begründet die ständige Verbesserung der Behandlung und führte zu neuen und weiterführenden wissenschaftlichen Erkenntnissen. Die Fortschreibung von Therapieoptimierungsstudien zur weiteren Verbesserung der Heilungsraten ist ein zentrales Anliegen der pädiatrischen Onkologie. In der derzeitigen Diskussion über regulatorische Anforderungen an klinische Studien muss die spezielle Situation der pädiatrischen Onkologie berücksichtigt werden.

Schlüsselwörter: Krebs im Kindesalter, Krebstherapie, pädiatrische Erkrankung, Therapiekonzept, Lebenserwartung

Summary

Improved Cure Rates in Pediatric Cancer
Cure rates in paediatric cancer have nowadays been raised to above 75 per cent. This success is mainly attributable to 25 years of treatment studies within the framework of the German Society of Paediatric Oncology and Haematology (GPOH). More than 90 per cent of all children and adolescents with cancer in Germany are enrolled in those studies to receive therapy according to standard protocols. Classification by relapse risk made it possible to tailor the treatment intensity to the individual patient's risk. Randomized questions helped to generate relevant knowledge. The continuation of treatment studies for further improvement of cure rates is a main objective of our society. The specific situation of paediatric oncology has to be considered in the current discussion of regulatory requirements for clinical studies.

Key words: cancer in childhood, cancer therapy, paediatric disease, therapeutic concept, life expectancy

Kinder und Jugendliche mit malignen Erkrankungen werden in Deutschland nach einheitlichen Therapieplänen behandelt, die von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie entwickelt, zertifiziert und regelmäßig an den aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst werden. Grundlagen für die Anpassung und Neufassung der Pläne sind neue wissenschaftliche Erkenntnisse über die Biologie der Erkrankungen oder die Wirkungsweise von Einzelkomponenten der Therapie, aber auch die Ergebnisse, die mit den vorhergehenden Protokollen erzielt worden sind. Die daraus resultierenden neuen Pläne zielen also darauf ab, die bisher erreichten Ergebnisse entweder im Hinblick auf die Heilungsrate und/oder auf die Verringerung von akuten oder späten unerwünschten Folgen der Behandlung zu verbessern. Es handelt sich bei dieser Entwicklung daher um einen stetigen Optimierungsprozess. Hierzu sind kontrollierte klinische Studien notwendig, die wegen der Seltenheit der Krebserkrankungen bei Kindern multizentrisch angelegt sein müssen. 1994 hat K. Winkler für diese Art von Studien den Begriff Therapieoptimierungsstudien (TOS) eingeführt (3), um diese

Untersuchungen von Arzneimittelstudien abzugrenzen. Bei Letzteren geht es um die Zulassung und die Einführung neuer Medikamente. Bei den TOS hingegen handelt es sich um Studien, die für die Behandlung notwendige Therapiepläne beinhalten. Häufiger müssen Medikamente eingesetzt werden, die nicht bei Kindern zugelassen sind. Bei der Behandlung von krebserkrankten Kindern und Jugendlichen sind daher Regelungen und Instrumente aus dem Bereich von Arzneimittelzulassungsstudien nur sehr bedingt anwendbar. Dennoch ist auch bei diesen Patienten zweifellos klinische Forschung notwendig, um sie an den Fortschritten der medizinischen Wissenschaft teilhaben zu lassen. Dies ist ein grundsätzliches Problem der pädiatrischen Onkologie.

Epidemiologie

Maligne Erkrankungen sind insgesamt bei Kindern selten. Die altersstandardisierte Inzidenz zwischen 1991 bis 2000 lag bei 13,7 Neuerkrankungen pro 100 000 pro Jahr bei Kindern, die jünger als 15 Jahre alt sind (7). Wichtig für die möglichst vollständige Erfassung aller Erkrankungsfälle war die Gründung des Kinderkrebsregisters am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation in Mainz am 1. Januar 1980. Das Deutsche Kinderkrebsregister ist heute mit etwa 30 000 erfassten Erkrankungen das größte seiner Art. Seit 1991, als mit der Erweiterung der Bundesrepublik die Erfassung ausgedehnt wurde, kommen jährlich bei einer Bevölkerung von 13,0 Millionen Kindern etwa 1 800 Neuerkrankungen pro Jahr hinzu. *Grafik 1* zeigt die relative Häufigkeit

¹ Universitäts-Kinderklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Heribert Jürgens), Universität Münster

² Universitäts-Kinderklinik Charité CVK (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Günter Henze), Berlin

³ Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universität Mainz, Deutsches Kinderkrebsregister (Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. rer. nat. Gerhard Hommel), Mainz

⁴ Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendmedizin (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Friedrich-Carl Sitzmann), Homburg/Saar

⁵ Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover (Direktor: Prof. Dr. med. Karl Welte), Hannover

der 1991 bis 2000 gemeldeten Patienten nach den häufigsten Diagnosegruppen (nur Patienten unter 15 Jahren) (7). Im Vergleich zum Erwachsenenalter treten im Kindesalter praktisch ausschließlich Malignome mesodermalen Ursprungs auf, wohingegen im Erwachsenenalter epi- und endodermale Neoplasien dominieren. Die Leukämien und malignen Lymphome überwiegen mit 47 Prozent, gefolgt von Tumoren des Zentralnervensystems, embryonalen Tumoren und Sarkomen des Bindegewebes und Knochens. Karzinome sind außerordentlich selten (1 Prozent). Damit bestehen grundlegende Unterschiede in der absoluten und relativen Häufigkeit der Malignome bei Kindern und Erwachsenen (mehr als 90 Prozent Karzinome).

Ein großer Teil der Tumoren im Kindesalter ist pränatal angelegt; sie werden als embryonale Tumoren bezeichnet (Neuroblastom, Nephroblastom, Medulloblastom, Retinoblastom, embryonales Rhabdomyosarkom, Keimzelltumoren, Hepatoblastom). Diese Tumoren werden meist bereits in den ersten fünf 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. Bei älteren Kindern weisen Knochentumoren und Lymphome eine vergleichsweise hohe Inzidenz auf (7).

Therapieoptimierungsstudien

Angesichts der Seltenheit von malignen Erkrankungen im Kindesalter haben sich die pädiatrischen Onkologen schon in den 70er-Jahren zusammengeschlossen, um ausreichende Erfahrungen in der Therapie so seltener Erkrankungen zu sammeln.

Sechs Jahre nachdem Donald Pinkel 1968 (Memphis/USA) auf einem Vortrag in München seine Heilungser-

gebnisse bei Kindern mit ALL vorstellte, wurden nahezu gleiche Ergebnisse innerhalb einer ersten gemeinsamen Therapiestudie zur Behandlung der ALL in Deutschland (6) erreicht. Die 1976 von H. Riehm gegründete BFM-Studiengruppe (Berlin, Frankfurt, Münster) ist durch ihr Behandlungskonzept und die erreichten hohen Heilungsraten bei der ALL international bekannt geworden (11). Heute beteiligen sich pädiatrisch-onkologisch tätige Ärzte aus mehr als 70 deutschen, österreichischen und schweizerischen Kliniken an dieser Kooperati-



on. Am internationalen Standard gemessen sind dadurch beispielgebende Behandlungsergebnisse erzielt worden (Grafik 2).

Die „Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämie-Forschung und -Behandlung im Kindesalter“ (DAL) wurde 1966 gegründet, 1973 folgte die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (GPO) mit dem Ziel, auch die Tumorerkrankungen im Kindesalter zu erforschen und gemeinsam zu behandeln. GPO und DAL tagten seitdem gemeinsam. Ihre wichtigsten Projekte sind die Durchführung von multizentrischen Therapiestudien, deren Überwachung, Auswertung und kontinuierliche Aktualisierung. Beide Arbeitsgemeinschaften wurden 1991 zur Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) vereinigt.

In Deutschland werden derzeit mehr als 90 Prozent der an Krebs erkrankten Kinder und Jugendlichen in 23 ak-

tiven Therapiestudien eingeschlossen und einheitlich behandelt (Textkasten). Nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters liegt der relative Anteil von Studienpatienten je nach Diagnose zwischen 92 Prozent und 100 Prozent aller Erkrankten. Der hohe Anteil der erfassten und dokumentierten Patienten hat Deutschland im internationalen Vergleich eine herausragende Stellung in der Qualität von klinischer Krebsforschung und Krebsbehandlung im Kindesalter verschafft. Die Spitzenstellung geht zurück auf die Behandlungslogistik der pädiatrischen Onkologie und die weitgehende Konzentrierung der Therapie auf spezialisierte Zentren. So werden circa 75 Prozent der krebskranken Kinder und Jugendlichen an den 30 größten Zentren in Deutschland behandelt.

Therapiestudien in der pädiatrischen Onkologie beinhalten Aspekte der klinischen Forschung und dienen der Verbesserung der Behandlungsqualität für die betroffenen Kinder. Ein elementares qualitätssicherndes Element innerhalb der Studien sind Referenzlaboratorien. Nur hierüber ist die Etablierung innovativer diagnostischer Methodik möglich.

Zwischen den Studienleitungen und dem Kinderkrebsregister findet ein regelmäßiger Informationsaustausch über Initial- und Verlaufsdaten statt. Dieser Austausch trägt zu einer gegenseitigen Qualitätssicherung der Daten bei.

Therapiekonzepte

Den Therapiekonzepten bei soliden Tumoren liegt die Kombination einer intensivierten, systemisch wirkenden Polychemotherapie mit einer stetig weiterentwickelten lokalen operativen und/oder strahlentherapeutischen Behandlung zugrunde. 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 bei soliden Tumoren die Zerstörung und partielle Devitali-

sation des Primärtumors und von bereits zum Zeitpunkt der Diagnose vorhandenen Mikrometastasen angestrebt. Die definitive lokale Behandlung des Tumors erfolgt durch Operation und Strahlentherapie.

Die Kombination von Chemo- und Strahlentherapie wird prä- (neoadjuvant) oder postlokaltherapeutisch (adjuvant) eingesetzt. Chemo- und Strahlentherapie werden auch gleichzeitig (synchron) oder hintereinandergeschaltet (sequenziell) durchgeführt.

Therapieerfolge

Die 5-Jahres-Überlebensraten für alle malignen Erkrankungen im Kindesalter sind von weniger als 10 Prozent bis 20 Prozent in den 50er- und 60er-Jahren heute auf über 75 Prozent angestiegen (Grafik 3). Sie betragen mehr als 90 Prozent bei Morbus Hodgkin und beim Retinoblastom, mehr als 80 Prozent für die akute lymphatische Leukämie, die Non-Hodgkin-Lymphome, den Wilms-Tumor und Keimzelltumoren, mehr als 60 Prozent bei Hirntumoren und den Weichteilsarkomen und mehr als 50 Prozent bei der Erkrankung mit der derzeit noch ungünstigsten Prognose im Kindesalter, der akuten myeloischen Leukämie (Tabelle).

5-Jahres-Überlebensraten sind angesichts der Tatsache, dass Rezidive bösartiger Erkrankungen im Kindesalter meist innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach Diagnosestellung eintreten,

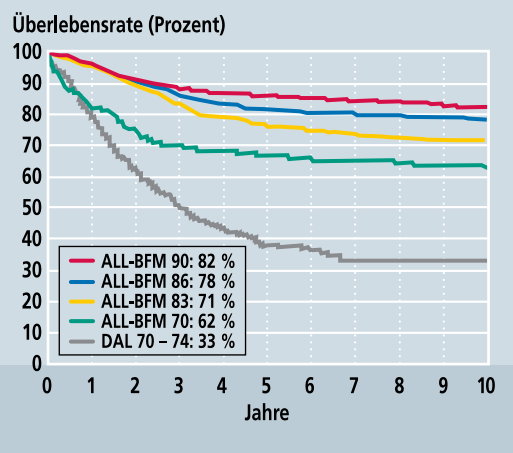
fast identisch mit den Heilungsraten. Nach erfolgreicher Therapie ist ein bei den meisten Kindern weitgehend normal verlaufendes Leben zu erwarten. Die Langzeitüberwachung ehemaliger krebskranker Kinder und Jugendlicher ist notwendig, auch um Spätfolgen und die Entwicklung möglicher Zweittumoren erkennen zu können. Sie ist angesichts der hohen Heilungsraten und der langen Lebenserwartung nach geheilter Krebserkrankung auch eine Aufgabe, die über die Kinderheilkunde hinausgeht.

An den kontinuierlich angestiegenen Überlebensraten bei den Krebserkrankungen der Kinder und Jugendlichen haben die bundesweiten multizentrischen Therapieoptimierungsstudien einen erheblichen Anteil. Durch sie wurde der Standard für Diagnostik und Therapie definiert und weiter entwickelt.

Deutschland im Vergleich zu anderen europäischen Ländern

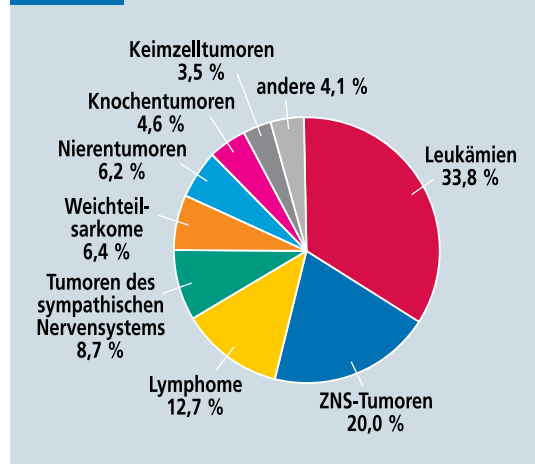
Die Situation in Deutschland unterscheidet sich von den meisten anderen Ländern Europas und auch den USA dadurch, dass hierzulande grundsätzlich fast alle Kinder mit einer Krebserkrankung innerhalb von Therapieoptimierungsstudien einheitlich für die jeweilige Krankheit behandelt werden. Es ist davon auszugehen, dass mehr als 95 Prozent aller Patienten zentral dem Kinderkrebsregister gemeldet werden. Eine landesweite Erfassung erfolgt sonst nur im Rahmen der skandinavischen NOPHO-Studien. In Großbritannien werden etwa zwei Drittel der pädiatrischen Patienten innerhalb von Studien behandelt. In Frankreich und Italien nimmt nur eine begrenzte Zahl von Kliniken an den Studien teil (Ausnahme: nationale ALL-Studie in Italien).

Grafik 2



Anstieg der Überlebenswahrscheinlichkeit von Kindern und Jugendlichen am Beispiel der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL), Ergebnisse von Studien seit 1970.

Grafik 1



Relative Häufigkeit der gemeldeten Patienten nach den häufigsten Einzeldiagnosen (1991 bis 2000)

Bedingt durch die landesweite Ausdehnung in Deutschland beteiligen sich auch kleinere Kliniken mit geringeren Patientenzahlen an den Therapieoptimierungsstudien. Dadurch wird die gesamte Patientengruppe mit einer bestimmten Krankheit erfasst und einheitlich behandelt. So wird eine Auswahl, beispielsweise die Begrenzung auf bestimmte Krankheitsstadien oder bestimmte Kliniken oder der Ausschluss von Patienten mit Begleiterkrankungen, vermieden.

Die deutschen Studien zeichnen sich zusätzlich durch die Beratungsleistung der Studienzentralen für die teilnehmenden Kliniken aus, die durch die zeitnahe Dokumentation und Information über die einzelnen Patienten möglich ist. Es ist hinzuzufügen, dass eine zunehmende Internationalisierung in der pädiatrischen Onkologie zu verzeichnen ist und mehrere internationale Studien von Deutschland ausgehen.

Therapie- und Prognoseverbesserung bei Leukämien und Tumoren

Akute Leukämien

Akute lymphoblastische Leukämien (ALL) und akute myeloische Leukämien (AML) sind mit etwa 600 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland die häufigsten bösartigen Neoplasien

bei Kindern. Ohne Behandlung führen sie innerhalb weniger Monate zum Tod. Heute werden mit modernen Kombinationschemotherapien, bestehend aus Induktions-, Konsolidierungs- und Dauertherapie mit Zytostatika, insgesamt mehr als 80 Prozent der Kinder mit ALL und mehr als 50 Prozent der Kinder mit AML geheilt.

Akute lymphoblastische Leukämie

In den 50er-Jahren wurden erstmals Medikamente zur Behandlung von Leukämien mit mäßigem Erfolg eingesetzt. Die Überlebensdauer betrug nur wenige Monate. Die erste erfolgreiche Leukämietherapie, mit der Überlebensraten von 30 Prozent im St. Jude Childrens Research Hospital in Memphis erreicht wurden (9), führte 1971 F. Lampert bundesweit erfolgreich ein. Etwa parallel dazu entwickelte H. Riehm eine intensive Kombinationstherapie, die alle bis dahin bekannten bei der ALL wirksamen Mittel enthielt (10). Sie führte zu verbesserten Überlebensraten von mehr als 50 Prozent, und im weiteren Verlauf wurden die Ergebnisse innerhalb von sechs aufeinander folgenden Studien noch verbessert (*Grafik 2*). Durch Risikoanpassung wurde die Therapie für Patienten mit Standardrisiko maßvoll gestaltet, wohingegen sie bei Kindern mit mittlerem und hohem Risiko weiter intensiviert wurde. In den weiteren Studien konnte die präventive Schädelbestrahlung immer mehr durch eine auf das Zentralnervensystem ausgerichtete Chemotherapie ersetzt werden.

Im Rahmen der Studien konnte gezeigt werden, dass die Ansprechrate auf Prednison in der Vorphase sich als Prognosefaktor eignet. Etwa 10 Prozent der Patienten sprachen unzureichend auf die initiale einwöchige Prednisontherapie an. Sie zeigten ein ereignisfreies Überleben (Wahrscheinlichkeit ohne Ereignisse wie Rückfall oder Tod ohne Rückfall zu überleben) von weniger als 40 Prozent im Vergleich zu 65 Prozent bei den gut auf die Behandlung ansprechenden Patienten (Studie ALL-BFM 83).

Die Hochdosistherapie mit Methotrexat führte in der Studie ALL-BFM 86

zu einer Verbesserung der Überlebensraten bei Kindern mit T-ALL (ALL vom T-Zelltyp). Zugleich kam es zu deutlich weniger Rezidiven im Zentralnervensystem. In den 90er-Jahren war das Ziel, die Spätfolgen bei Patienten mit einem guten Ansprechen auf Prednison zu reduzieren. Die Anthrazyklindosen wurden reduziert und die Strahlentherapie auf Hochrisikopatienten und T-ALL begrenzt. Heute wird die Therapie auch nach dem Ergebnis der molekularen Untersuchungen zur „minimalen Rest-erkrankung“ (MRD) gesteuert.

Aus den erwähnten Studien konnte gefolgert werden, dass

- die Reintensivierung der Chemotherapie auch bei Patienten mit einem niedrigen Rückfallrisiko einen entscheidenden Teil der Behandlung darstellt,

- die Intensität der präventiven Strahlentherapie des ZNS gesenkt oder komplett durch eine systemische und intrathekale Chemotherapie ersetzt werden kann,

- durch eine 24-monatige Erhaltungstherapie eine höhere Anzahl von Rückfällen im Vergleich zu einer 18-monatigen Behandlung verhindert wird,

- das frühe Ansprechen die Zuordnung zu Risikogruppen ermöglicht.

Heute sind die BFM-ALL-Studien weltweit anerkannt. In den USA wurden wesentliche Therapieelemente übernommen. Die Studie wird jetzt gemeinsam mit Österreich und Italien durchgeführt sowie in weiteren Studiengruppen in Osteuropa, Mittel- und Südamerika, zum Teil in adaptierter Form. In der zweiten in Deutschland laufenden Studie CoALL wurden ähnliche Ergebnisse mit einer etwas anders gestalteten Intensivphase erzielt.

Akute myeloische Leukämie

Nur 20 Prozent aller Leukämien im Kindesalter sind akute myeloische Leukämien (AML). 1978 wurde in Deutschland die erste kooperative Therapiestudie bei Kindern mit AML durchgeführt (2). Die Therapiestrategie war ähnlich aufgebaut wie bei der Behandlung der ALL, wobei Substanzen, die bei der AML wirksamer sind, besonders Cytosinarabinosid und Anthrazykline, verstärkt verwendet wurden. Wie bei der ALL wurde auch bei der AML eine präventive Schädelbestrahlung und eine Erhaltungstherapie durchgeführt. Mithilfe der Anfangstherapie (Induktion) erreichten 1978 fast 80 Prozent der Patienten eine Remission, und die 5-Jahres-Überlebensrate konnte von weniger als 10 Pro-

Textkasten

Projekte und die entsprechenden Studienbezeichnungen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

- Akute lymphoblastische Leukämie: ALL-BFM 2000
- Akute lymphoblastische Leukämie: CoALL-06-97
- Akute lymphoblastische Leukämie: Rezidive – ALL-REZ BFM 96
- Akute myeloische Leukämie: AML-BFM 98
- Schwere aplastische Anämie: SAA94
- Chronische myeloische Leukämie bei Kindern: CML-päd 95/96
- Ewingsarkom: European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups – EURO-E.W.I.N.G. - 99
- Hepatoblastom: HB 94
- Hirntumoren Medulloblastome: HIT MED
- Kraniopharyngeom: HIT-ENDO
- Hochmaligne Gliome: HIT-GBM
- Niedrigmaligne Gliome: HIT-LGG
- Morbus Hodgkin: GPOH HD-2002 (in Planung)
- Maligne nichttestikuläre Keimzelltumoren: MAKEI 96
- Testikuläre Keimzelltumoren: MAHO 98
- Maligne endokrine Tumoren – MET 97
- Myelodysplastische Syndrome (einschließlich CMML) -98: EWOG-MDS 98
- Nephroblastom (Wilms-Tumor) Nephroblastom-Studie: SIOP 2002/GPOH
- Non-Hodgkin-Lymphom: NHL-BFM 95
- Neuroblastom: NB 97
- Osteosarkom: COSS 96
- Weichteilsarkome: CWS-96
- Nasopharynxkarzinom: 98

Zentrale Einrichtungen und Projekte: Deutsches Kinderkrebsregister und das Projekt Spätfolgen (LESS)
Cooperatives Pädiatrisches Stammzelltransplantations-Register

zent auf 40 Prozent angehoben werden.

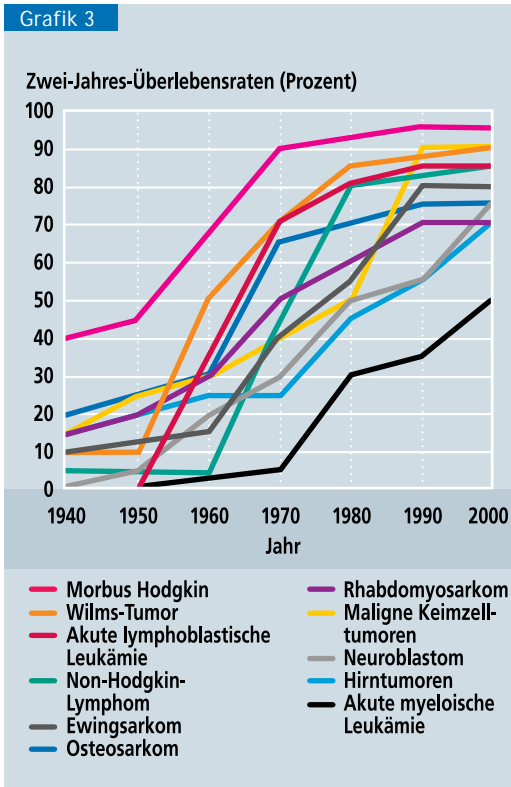
In den weiteren Studien wurde die Therapie deutlich intensiviert und optimiert, sodass heute eine 5-Jahres-Überlebensrate von mehr als 50 Prozent erreicht wird. Die schematische Entwicklung in der Struktur der AML-BFM-Studien wird in *Grafik 4* dargestellt. Die Erfahrungen der Vorgängerstudien wurden jeweils zur Optimierung der folgenden Studie genutzt. Dieses Vorgehen hat zusammen mit der Verbesserung der supportiven Therapie und dem Erfahrungsgewinn der Teilnehmer entscheidend zu einem Anstieg der Überlebensraten in den fünf aufeinander folgenden AML-BFM-Therapiestudien geführt.

Knochen- und Weichteilsarkome am Beispiel der Osteosarkome

Drei Prozent aller bösartigen Neuerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen sind Osteosarkome. Damit gehören Osteosarkome zu den häufigsten bösartigen Knochentumoren in dieser Altersgruppe. Sie sind meist in den Wachstumsfugen der langen Röhrenknochen lokalisiert und kommen häufig bei Jungen vor.

Bei etwa 70 Prozent der Patienten mit Osteosarkom wird davon ausgegangen, dass Mikrometastasen zum Zeitpunkt der Diagnose vorliegen. Durch eine präoperative Therapie werden diese Mikrometastasen frühzeitig behandelt und der Tumor wird partiell devitalisiert. Bei gutem Ansprechen auf die Chemotherapie werden oft extremitätenerhaltende Operationen möglich. Aus dem Ansprechen können auch die Prognose und das weitere Vorgehen abgeleitet werden. Nach der Operation wird die Chemotherapie fortgesetzt (1). Die Bestrahlung spielt in der Lokaltherapie wegen der hohen Resistenz der Osteosarkomzellen eine untergeordnete Rolle.

Die deutsch, österreichisch, schweizerische Studiengruppe COSS führt seit 1977 multizentrische Studien zur Behandlung von Osteosarkomen durch. Während das erste Protokoll COSS-77 auf einer postoperativen adjuvanten Chemotherapie basierte, beinhalteten alle Studienprotokolle nach



Anstieg der Überlebensraten von Kindern und Jugendlichen mit bösartigen Erkrankungen seit 1940 (es wird nur eine 2-Jahres-Überlebensrate angegeben, da es aus der Zeit vor 1970 keine längeren Verlaufsdaten gibt).

1980 eine neoadjuvante Chemotherapie. Ein Prinzip, das auch bei Ewing- und Weichteilsarkomen gilt. Der Zusammenhang zwischen Tumorgröße, dem Ansprechen auf die Chemotherapie und dem rückfallfreien Überleben wurde in der COSS-80-Studie etabliert.

Insgesamt stieg die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben nach 10 Jahren von 46 Prozent in der Studie COSS-77 auf 66 Prozent in der Studie COSS-86 an. Mit der Studie COSS-96 wird an die guten Ergebnisse der COSS-86-Studie angeknüpft und gleichzeitig versucht, die Nebenwirkungen und Spätfolgen der Therapie zu minimieren.

Embryonale Tumoren am Beispiel des Wilms-Tumors

70 Prozent der an Wilms-Tumoren (Nephroblastom) neu erkrankten Kinder sind zwischen 1 und 5 Jahre alt. Säuglinge sind zu etwa 15 Prozent betroffen. Bei 10 Prozent der Patienten wird der Tumor bei einer Vorsorgeun-

tersuchung als tastbarer Bauchtumor festgestellt. Die Diagnose beruht wesentlich auf bildgebenden Untersuchungen (abdominale Sonographie, CT oder MRT).

Die Behandlung besteht aus einer Kombination von Operation, Chemotherapie und eventuell einer Bestrahlung. Sie wird nach dem Alter des Kindes, dem Stadium (1 bis 5) und dem histologischen Subtyp, einem der wesentlichen Prognosefaktoren beim Wilms-Tumor, stratifiziert. Das Ziel der Operation ist immer eine radikale Entfernung des Tumors und der Metastasen und eine genaue Bestimmung des Stadiums (5).

Die Durchführung der Chemotherapie und Strahlentherapie wird in Abhängigkeit von unterschiedlichen Risikofaktoren stratifiziert. Weltweit sind hier die prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studien der NWTSG (National Wilms Tumor Study Group) in den USA und der SIOP (International Society of Paediatric

Oncology), vorwiegend in Europa, führend. Hauptziele dieser Studien sind, durch risikoangepasste Behandlung hohe Heilungsraten zu erzielen, Akut- und Spätfolgen zu reduzieren und die Belastung durch die Therapie zu minimieren.

Innerhalb der SIOP wurde insbesondere die Wertigkeit einer präoperativen Behandlung analysiert. Diese führt zu einer Reduktion des Tumorumfanges und bewirkt ein so genanntes Downstaging des Tumors nach der Operation. Die operative Entfernung des geschrumpften Tumors wird dadurch erleichtert und das Risiko von Tumorrupturen deutlich vermindert. Gleichzeitig werden Mikrometastasen ohne Verzögerung behandelt und das Ansprechen auf die präoperative Therapie kann gemessen und zur Stratifizierung der postoperativen Therapie herangezogen werden.

Im Rahmen dieser insgesamt sechs SIOP-Studien konnten bedeutende Erkenntnisse hinzugewonnen werden. In der SIOP-2-Studie wurde nachgewiesen, dass, im Vergleich zu einer sofortigen

gen Operation, signifikant weniger intraoperative Tumorrupturen bei präoperativer Bestrahlung und präoperativer Therapie mit Actinomycin D stattfanden. Dass kein Unterschied in den Überlebensraten und im ereignisfreien Überleben mit präoperativer Chemotherapie oder Radiotherapie besteht, geht aus den Ergebnissen der SIOP-5-Studie (1977) hervor. Seitdem ist die vierwöchige nebenwirkungsarme präoperative Chemotherapie mit Actinomycin D und Vincristin Standard. In der 1980 durchgeführten SIOP-6-Studie

aber keine Erniedrigung des postoperativen Stadiums erfolgte. Die postoperative Chemotherapie bestand aus Vincristin und Actinomycin D und wurde im Stadium 2 und 3 durch Doxorubicin ergänzt. Die lokale Radiotherapie wurde auf wenige Indikationen reduziert, sodass nur noch 18 Prozent aller Patienten bestrahlt wurden. Die ereignisfreie Überlebensrate betrug 84 Prozent und die Überlebensrate 90 Prozent nach jeweils fünf Jahren (4). Eine weitere Therapiereduktion im Stadium 1 wurde prospektiv randomisiert in der SIOP-93-

Hirntumoren

Die Tumoren des Zentralnervensystems sind mit circa 20 Prozent aller Krebserkrankungen im Kindesalter die größte Diagnosegruppe unter den soliden Tumoren. Dies sind in Deutschland jährlich circa 380 neuerkrankte Kinder und Jugendliche. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 6,5 Jahren. Astrozytome sind mit circa 50 Prozent aller Hirntumoren die größte Gruppe. Es folgen Medulloblastome mit 20 Prozent, Ependymome mit 10 Prozent und Kraniopharyngeome mit 8 Prozent. Zwei Drittel der Tumoren betreffen das Kleinhirn. Das biologische Verhalten der Tumoren und die Prognose hängen vom feingeweblichen Typ, aber auch von der Lokalisation und Operabilität des Tumors und dem Alter des Kindes ab. Häufig führen neurologische, intellektuelle, hormonelle und psychosoziale Defizite zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Medulloblastome

Das Medulloblastom entsteht durch eine Störung der normalen Kleinhirnentwicklung. Der Tumor kann in angrenzende Strukturen hineinwachsen, zum Beispiel in den Hirnstamm, aber auch in den 4. Ventrikel und entlang der Liquorwege. Die Anamnese ist aufgrund der Bösartigkeit der Medulloblastome meist kurz. Kopfschmerzen und Erbrechen sind typisch, ebenso mentale oder emotionale Veränderungen, Gleichgewichtsprobleme oder Störung der Feinmotorik. Bildgebende Verfahren wie Computertomographie oder Magnetresonanztomographie bestätigen die Diagnose und ermöglichen eine genaue Lokalisation des Tumors.

Die Prognose von Kindern mit einem Medulloblastom war noch in den 80er-Jahren schlecht. In Deutschland überlebten damals die Hälfte der Kinder fünf Jahre und nur 39 Prozent zehn Jahre. Die körperliche und geistige Entwicklung sowie das psychosoziale Verhalten der geheilten Kinder wurde häufig durch die Tumorerkrankung, aber auch durch die Therapie, insbesondere die Bestrahlung von Kopf-

wurde eine reduzierte postoperative Behandlung, abhängig vom lokalen Stadium, mit der damaligen postoperativen Standardtherapie verglichen, um Spätfolgen zu senken. Das Ergebnis zeigte für das Stadium 1 keine Prognoseverschlechterung durch Therapiereduktion, jedoch in den Stadien 2 und 3. Daraufhin wurde die Behandlung für diese Stadien in der folgenden SIOP-9-Studie intensiviert. Beim Vergleich einer verlängerten präoperativen Chemotherapie (8 gegenüber 4 Wochen) wurde in dieser Studie zwar demonstriert, dass eine weitere Tumolvolumenreduktion,

Studie geprüft. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass die postoperative Therapie im Stadium 1 auf vier Wochen ohne Prognoseverschlechterung reduziert werden kann. Dafür konnte die Prognose bei Hochrisikopatienten mit einem Klarzellensarkom durch eine weitere Intensivierung der Therapie verbessert werden.

In zukünftigen Studien zum Wilms-Tumor sollen unter Einbeziehung von molekularbiologischen Untersuchungen weitere Risikofaktoren ermittelt werden, um die Behandlung noch besser dem jeweiligen Risiko anzupassen.

Tabelle

5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für ausgewählte Diagnosen im 5-Jahres-Abschnitt (1991–1995)

Diagnose	Patientenzahl (n)	5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (Prozent) und 95%-Kofidenzintervalle
Retinoblastom	192	100
Morbus Hodgkin	458	96 (95–98)
Non-Hodgkin-Lymphom	594	89 (86–91)
Nephroblastom	561	88 (85–91)
Keimzelltumoren	307	87 (83–91)
Akute lymphoblastische Leukämie (ALL)	2 444	85 (84–87)
Hirntumor	1 683	68 (66–71)
Ewingsarkom	179	67 (60–73)
Osteosarkom	217	66 (60–73)
Neuroblastom	677	65 (61–68)
Rhabdomyosarkom	331	65 (60–70)
Periphere neuroektodermale Tumoren	452	57 (52–62)
Akute myeloische Leukämie (AML)	433	50 (45–55)
Alle Erkrankungen*	8 642*	77 (76–78)

*inklusive weiterer seltener Diagnosen aus dem Jahresbericht 2000 des Deutschen Kinderkrebsregisters

und Spinalkanal, erheblich beeinträchtigt. Das Ziel der bundesweiten Hirntumor- (HIT-)Studien der GPOH war daher nicht nur die Heilung möglichst vieler Kinder, sondern auch die Verringerung der therapiebedingten Spätfolgen und damit die Steigerung der Lebensqualität der Langzeitüberlebenden.

Durch eine adjuvante Chemotherapie in Ergänzung zu Operation und Bestrahlung wurde die Prognose von Kindern mit hohem Rezidivrisiko, das heißt mit ausgedehntem Tumor, inkompletter Resektion, Metastasen und niedrigem Alter, deutlich verbessert. Die Standardkombination besteht aus Cisplatin, Chloräthylcyclohexylnitrosourea (CCNU) und Vincristin. Bei Kindern ohne primäre Metastasierung können mit einer kombinierten postoperativen Strahlen- und Chemotherapie Heilungsraten von mehr als 60 Prozent erwartet werden (8).

Die multizentrische Therapiestudie HIT 2000 verfolgt das Ziel einer möglichst individuellen, dem Rückfall- und Spätfolgenrisiko angepassten Therapie. Die Zuordnung zu einer bestimmten Therapiegruppe erfolgt anhand von Risikomerkmale wie zum Beispiel Alter bei der Diagnose und dem Stadium der Metastasierung. Mehr als in den vorangegangenen Studien sollen die Aspekte der Spätfolgen sowie der Lebensqualität bearbeitet werden, um so die Grundlage für eine adäquate Rehabilitation ehemals an einem Hirntumor erkrankter Kinder zu schaffen.

Spätfolgen sind bei allen bösartigen Erkrankungen im Kindesalter von besonderer Bedeutung. Sie müssen daher auch über das Kindesalter hinaus erfasst und gegebenenfalls entsprechend behandelt werden.

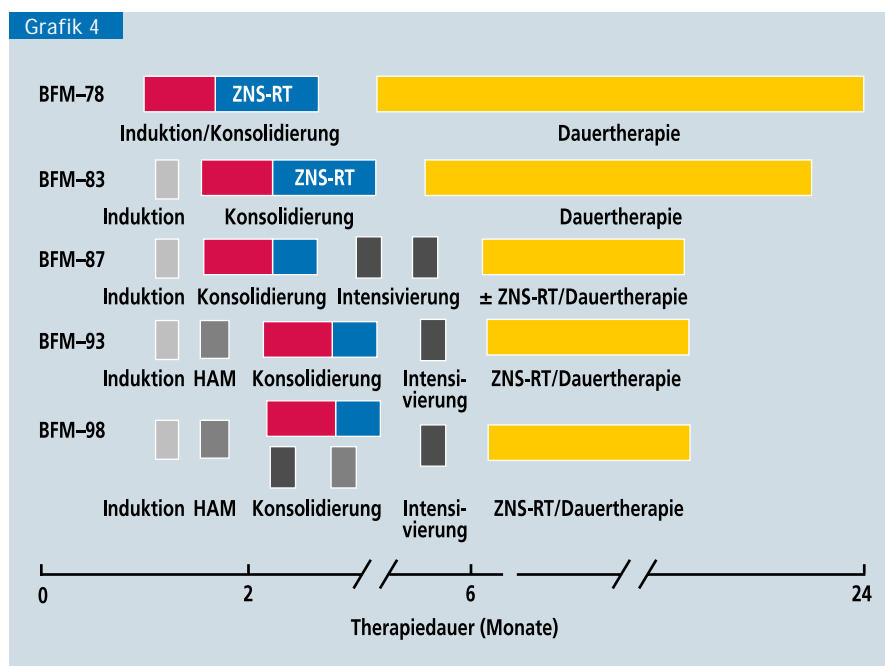
Infrastruktur und Förderung von Studien

Mehr als 90 Prozent aller Kinder mit malignen Erkrankungen werden in Deutschland innerhalb von Therapieoptimierungsstudien behandelt. Somit stellen die Therapieoptimierungsstudien zurzeit den Standard in der pädiatrischen Onkologie und Hämatolo-

gie dar. Sie haben erheblich zur Verbesserung der Überlebenschancen von Kindern mit malignen Erkrankungen beigetragen und sind ein positives Beispiel für eine gut funktionierende interdisziplinäre Zusammenarbeit.

In den Therapieoptimierungsstudien werden neue Therapieansätze verfolgt. Bei diesen Studien geht es nicht primär um die Zulassung von neuen Medikamenten sondern um die Weiterentwicklung von interdisziplinären multimodalen Therapieansätzen. Überwiegend

auch wenn der Stand der medizinischen Wissenschaft den Zulassungsrahmen überschritten hat. Ferner wird sehr selten das Kindesalter bei der Indikation berücksichtigt. Die Verwendung außerhalb der registrierten Indikation bei seltenen Krankheiten und für Kinder als Altersgruppe ist somit ein zentrales Problem in der pädiatrischen Onkologie, dem nur durch die Behandlung innerhalb von Therapieoptimierungsstudien, die sich nach dem internationalen Standard ärztlichen Wissens ausrichten, begegnet



Schematische Darstellung von aufeinander folgenden Therapiestudien am Beispiel der AML-BFM-Studien. BFM, Berlin-Frankfurt-Münster-Studie; ZNS-RT, Schädelbestrahlung; HAM, hochdosiertes Cytarabin/Mitoxantron

wird eine modifizierte Therapie mit einer Standardbehandlung hinsichtlich der Verbesserung der Prognose und der Verminderung von Nebenwirkungen verglichen. Gleichzeitig wird im Rahmen dieser Studien ein erheblicher Beitrag zur Qualitätssicherung geleistet (Qualität der Diagnose, Beratung der teilnehmenden Ärzte, Dokumentation der Prozess- und Ergebnisqualität).

Innerhalb dieser Therapieoptimierungsstudien müssen oft für das Kindesalter nicht zugelassene Medikamente verabreicht werden. Viele Medikamente bleiben in ihrer Zulassung auf häufige Indikationen beschränkt,

werden kann. Nur so ist für alle kranken Kinder und Jugendliche eine qualitätsgesicherte Therapie gewährleistet.

Ein erheblicher Klärungsbedarf besteht in Hinblick auf die Stellung solcher Studien im Rahmen des Arzneimittelgesetzes, auch um den damit verbundenen logistischen Überbau zu definieren und diese Studien durchführbar und finanzierbar zu halten. Da Tumorerkrankungen im Kindesalter selten sind, können nur bundesweite, teils sogar nur internationale Studienkonzepte die notwendigen Daten und die Evidenz für eine Verbesserung in der Behandlung generieren.

Kostenanalyse

Die Abschätzung der Behandlungskosten einer malignen Erkrankung im Kindesalter ist komplex, da sowohl direkte Kosten wie Medikamenten-, Personal-, Geräte- oder Gebäudekosten berücksichtigt werden müssen, zum anderen aber auch die indirekten Folgekosten durch Arbeitsunfähigkeit und Beitragsausfälle (Eltern und Kinder). Bislang wurden nur in wenigen Analysen die Kosten für die Behandlung maligner Erkrankungen untersucht.

In einer finnischen Kostenanalyse im Kuopio University Hospital zwischen 1991 und 1994 wurden die durchschnittlichen direkten Kosten einer ALL-Behandlung bei Kindern auf 103 250 US \$ (55 196 bis 166 039 \$) kalkuliert. Die Patienten wurden vor ihrer Behandlung in drei Gruppen (Standardrisiko, SR; mittleres Risiko, IR; hohes Risiko, HR) entsprechend dem Rückfallrisiko eingeteilt. Nach der Gliederung richtete sich auch die Behandlung, und so waren die Kosten stark von der Risikogruppe abhängig (SR: 74 342 \$, IR: 91 207 \$, HR: 136 973 \$).

In den direkten Kosten sind die üblichen Krankenhauskosten (wie Bettkosten, Personalkosten) und die patientenspezifischen Kosten enthalten. Zu den patientenspezifischen Kosten zählen alle Kosten, die einem einzelnen Patienten angerechnet werden können, wie zum Beispiel Kosten, die das Labor, die Radiologie und die Therapie (beispielsweise Chemotherapie, Bestrahlung, Operation, Transfusionen, Antibiotika, Antimykotika) betreffen. Die indirekten Kosten wie beispielsweise Verdienstaufschläge der Eltern und Fahrtkosten sind nicht mit einbezogen.

In einer derzeitig dualen Finanzierung sind die mit der pädiatrischen Onkologie verbundenen Behandlungskosten durch die Krankenversicherungsträger gedeckt, der mit den Therapieoptimierungsstudien verbundene analytische Überbau wird über Forschungsmittel finanziert. Der weitaus größte Anteil entfällt dabei auf die Deutsche Krebshilfe, der so ein wesentlicher und nicht wegzudenkender Verdienst um die Strukturentwicklung in der pädiatrischen Onkologie zukommt. Für den Konsiliarteil und die qualitäts-

sichernden Aspekte sind jedoch neue Finanzierungsmodelle vordringlich. Angemessen wäre aus Sicht der pädiatrischen Onkologie die Kalkulation von Qualitätssicherungsanteilen an den Therapieoptimierungsstudien und die Übernahme von so ermittelten Kosten für Konsiliarleistungen, Dokumentation, Qualitätssicherung und Referenzlaboratorien durch die Krankenversicherungen, die für die Qualitätssicherung der medizinisch erforderlichen Behandlung zuständig sind. Ein Merkmal dieser Studien ist auch, dass diese geradezu exemplarisch eine evidenzbasierte Medizin darstellen. Nach den §§ 2, 70, 72, 135 SGB V hat der Patient ein Anrecht auf die Weiterentwicklung der Qualität der Behandlung, und die Krankenhäuser sind verpflichtet, sich an einrichtungsübergreifenden Maßnahmen der Qualitätssicherung zu beteiligen. Förderungsmittel der Deutschen Krebshilfe wie auch der Deutschen Kinderkrebsstiftung können dann verstärkt dem eigentlichen Zweck, der Förderung von Grundlagenforschung, Transferforschung und der klinischen Forschung, zugeführt werden. Nur so kann langfristig eine hoch qualifizierte, evidenzbasierte, aktuelle Forschungsergebnisse berücksichtigende Medizin in der pädiatrischen Onkologie in Deutschland gesichert werden. Dies ist auch primäres Ziel des Förderprogramms „Kompetenznetze in der Medizin“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und des „Kompetenznetzes Pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ im Rahmen dieses strukturellen Förderprogramms.

Der Beitrag wurde von der GPOH und der Koordinationszentrale Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie erstellt.

Manuskript eingereicht: 5. 6. 2002, revidierte Fassung angenommen: 27. 11. 2002

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2003; 100: A 842–852 [Heft 13]

Literatur

1. Bielack S, Flège S, Kempf-Bielack B: Behandlungskonzept des Osteosarkoms. *Onkologie* 2000; 6: 747–759.
2. Creutzig U, Ritter J, Riehm H, Langermann HJ, Henze G, Kabisch H, Niethammer D, Jürgens J, Stollmann B, Lasson U, Kaufmann U, Löffler H, Schellong G: Improved treatment results in childhood acute myelogenous leukemia: A report of the German cooperative study AML-BFM-78. *Blood* 1985; 65: 298–304.

3. Creutzig U, Winkler K: Empfehlungen für Studien zur Optimierung von Therapieschemata. *Klin Pädiatr* 1994; 206: 191–193.
4. Graf N, Tournade MF, de Kraker J: The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. *International Society of Pediatric Oncology. Urol Clin North Am* 2000; 27: 443–454.
5. Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Alzen G, Bode U, Fleischhack G, Graf N, Gummich R, Haas RJ, Hasan C, Henze G, Hertl M, Humpl T, Keber W, Kontny U, Kovar H, Kühl J, Kutzner J, Lion T, Niemeyer C, Schmid I, Schmitt H-J, Stachel D, Weinmann G, eds.: *Klinik und Praxis der Pädiatrischen Onkologie* 1999; 24–611.
6. Henze G, Langermann HJ, Lampert F, Neidhardt M, Riehm H: Die Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie 1971–1974 der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Leukämie-Forschung und -Behandlung im Kindesalter e.V. *Klin Pädiatr* 1979; 191: 114–126.
7. Kaatsch P, Spix C, Michaelis J: German childhood cancer registry – annual report 2000 (Jahresbericht 2000 des Deutschen Kinderkrebsregisters). *Deutsches Kinderkrebsregister, ed. 2002. Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik.*
8. Kühl J, Müller HL, Berthold F, Kortmann RD, Deinlein F, Maaß F, Graf N, Gnekow A, Scheurlen W, Göbel U, Wolff J, Bamberg M, Kaatsch P, Kleihues P, Rating D, Sörensen N, Wiestler OD: Pre-radiation chemotherapy of children and young adults with malignant brain tumors: results of the German pilot trial HIT '88/'89. *Klin Pädiatr* 1998; 210: 227–233.
9. Pinkel D, Simone J, Omar Hustu H, Aur RJA: Nine years experience with „total therapy“ of childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatrics* 1972; 50: 246–251.
10. Riehm H, Gadner H, Welte K: Die West-Berliner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes-Erfahrungsberichts nach sechs Jahren. *Klin Pädiatr* 1977; 189: 89–102.
11. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G, Gadner H, Odenwald E, Riehm H: Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Berlin-Frankfurt-Münster. Leukemia* 2000; 14: 2205–2222.

Anschrift für die Verfasser:
Prof. Dr. med. Ursula Creutzig
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
Universitäts-Kinderklinik, Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33
48129 Münster
E-Mail: Ucreutzig@aol.com

Weitere Informationen im Internet:
www.kinderkrebsinfo.de