

4 Krebs bei Kindern

Das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) ist seit Beginn seiner Arbeit im Jahre 1980 am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz angesiedelt. Eine enge Kooperation mit der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und den darin zusammengeschlossenen Kliniken war bereits in der Konzeption des DKKR vorgesehen. Das Register weist hierdurch ein Charakteristikum auf, das nicht ohne weiteres auf die Erwachsenenonkologie übertragbar ist. Es entstand ein für die gesamte Bundesrepublik umfassendes flächendeckendes epidemiologisches Krebsregister von hoher Datenqualität und mit einer Vollzähligkeit von über 95% (seit etwa 1987). Das DKKR entspricht damit den internationalen Anforderungen an ein epidemiologisches Krebsregister. Ein weiteres Charakteristikum des DKKR ist die Realisierung einer aktiven, zeitlich unbefristeten Langzeitnachsbeobachtung, die weit in das Erwachsenenalter hinein erfolgt. Damit stellt das Register auch die Grundlage für die Erforschung von Spätfolgen, Zweitumoren und generell für Studien mit Langzeitüberlebenden dar.

Die Registerpopulation umfasst Kinder, bei denen vor dem 15. Geburtstag eine maligne Erkrankung oder ein histologisch gutartiger Hirntumor diagnostiziert werden und die bei der Diagnosestellung der bundesdeutschen Wohnbevölkerung angehören. Seit 1991 werden auch Erkrankungen in den neuen Bundesländern erfasst. Seit 1.1.2009 erfasst das DKKR alle Kinder und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr (=diagnostiziert vor dem 18. Geburtstag) basierend auf der »Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten«. Damit kann den Erfordernissen der kooperierenden

Kliniken, die schon seit einigen Jahren die Kinder- und Jugendmedizin umfassen und somit auch Jugendliche ab 15 Jahren mit entsprechenden Diagnosen behandeln, besser Rechnung getragen werden.

Die derzeit vorhandene Datengrundlage basiert auf insgesamt ca. 57.000 Erkrankungsfällen.

Inzidenz kindlicher Krebserkrankungen

In Deutschland treten jährlich etwa 1.750 neu diagnostizierte Fälle im Alter unter 15 Jahren auf. Bei einer Bevölkerungszahl von etwa 11 Millionen unter 15-Jähriger ergibt dies eine Inzidenz von jährlich 16,8 pro 100.000 Kinder dieser Altersgruppe. Die Wahrscheinlichkeit für ein neugeborenes Kind, innerhalb seiner ersten 15 Lebensjahre eine bösartige Erkrankung zu erleiden, beträgt 0,2%. Das heißt, bei etwa jedem 410. Kind wird bis zu seinem 15. Geburtstag eine bösartige Krebserkrankung diagnostiziert. Seit 2009, dem Beginn der Erfassung aller Kinder und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr, werden zusätzlich durchschnittlich etwa 360 Fälle im Alter von 15–17 Jahren pro Jahr gemeldet. Innerhalb der ersten 30 Jahre nach Diagnose wurde bei 1.253 Patienten mindestens eine weitere Krebserkrankung (Zweitneoplasie) gemeldet, das betrifft 6,6% der Patienten (kumulative Inzidenz).

Überlebenswahrscheinlichkeit

Der Anteil krebskranker Kinder unter 15 Jahren an allen Krebskranken liegt unter 1%. Bösartige Neubildungen sind jedoch bei Kindern die zweithäufigste Todesursache. Erfreulicherweise haben sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten in den letzten 30 Jahren dank deutlich differenzierterer Diagnostik und des Einsatzes multimodaler Therapiekonzepte deutlich verbessert. Während die Wahrscheinlichkeit, fünf Jahre nach Diagnosestellung noch zu leben, für die Anfang der 1980er Jahre erkrankten Kinder bei

Abbildung 4.1
Krebs bei Kindern (ermittelt aus den Jahren 2004–2015)

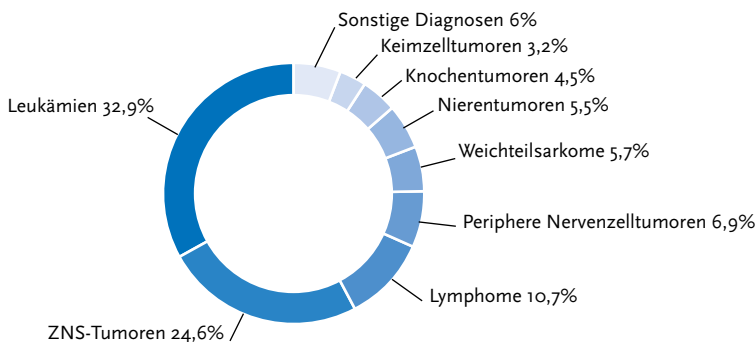
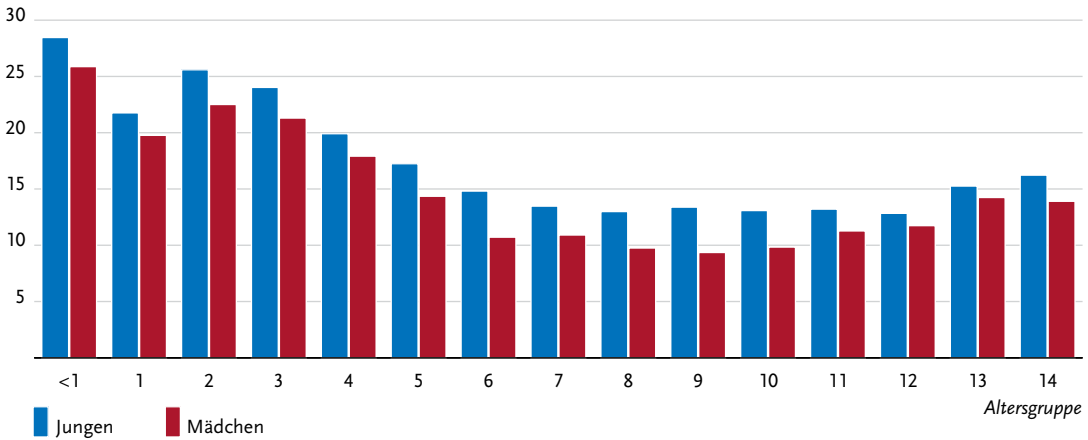


Abbildung 4.2
Neuerkrankungsrate nach Alter und Geschlecht, alle Malignome im Kindesalter
Erkrankungen pro 100.000 in Altersgruppen, ermittelt aus den Jahren 2004–2015



67% lag, liegt dieser Wert mittlerweile bei 85%. Betrachtet man alle zur Registerpopulation gehörenden, zwischen 2004 und 2013 diagnostizierten Patienten mit Follow-up, so ist insgesamt eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 85% nach fünf Jahren, von 83% nach zehn Jahren und von 82% nach 15 Jahren zu verzeichnen.

Durch die erfreuliche Zunahme von Langzeitüberlebenden rückt die langfristige Beobachtung ehemaliger pädiatrischer Krebspatienten zunehmend in den Blickpunkt. Das DKKR stellt eine ideale Datenbasis dar, um Studien mit Langzeitüberlebenden durchzuführen. Wie aus den oben genannten Zahlen deutlich wird, sind bereits Aussagen zur langfristigen Überlebenswahrscheinlichkeit (nach 15 Jahren und mehr) oder einer Abschätzung des Risikos für das Auftreten einer zweiten Neoplasie nach Krebs im Kin-

desalter möglich. Fragen zum Auftreten von anderen Spätfolgen, wie etwa möglichen Auswirkungen der Therapie auf die Fertilität, die Nachkommen oder kardiovaskuläre Spätfolgen sind Beispiele für weitere Forschungsmöglichkeiten. Unter den mehr als 46.000 dem Register derzeit als lebend bekannten Patienten sind etwa 35.000 seit mindestens fünf Jahren unter Beobachtung. Die Mehrheit dieser ehemaligen Patienten sind mittlerweile 18 Jahre oder älter.

Diagnosespektrum

Generell ist das Diagnosespektrum bei Kindern ein gänzlich anderes als bei Erwachsenen. So treten im Kindesalter zum großen Teil embryonale Tumoren (Neuroblastome, Retinoblastome, Nephroblastome, Medulloblastome, embryonale Rhabdomyosarkome oder Keimzelltumoren) auf, hingegen sind Karzi-

Abbildung 4.3
Neuerkrankungsrate nach Alter und Geschlecht, akute lymphatische Leukämie (ALL) im Kindesalter
Erkrankungen pro 100.000 in Altersgruppen, ermittelt aus den Jahren 2004–2015

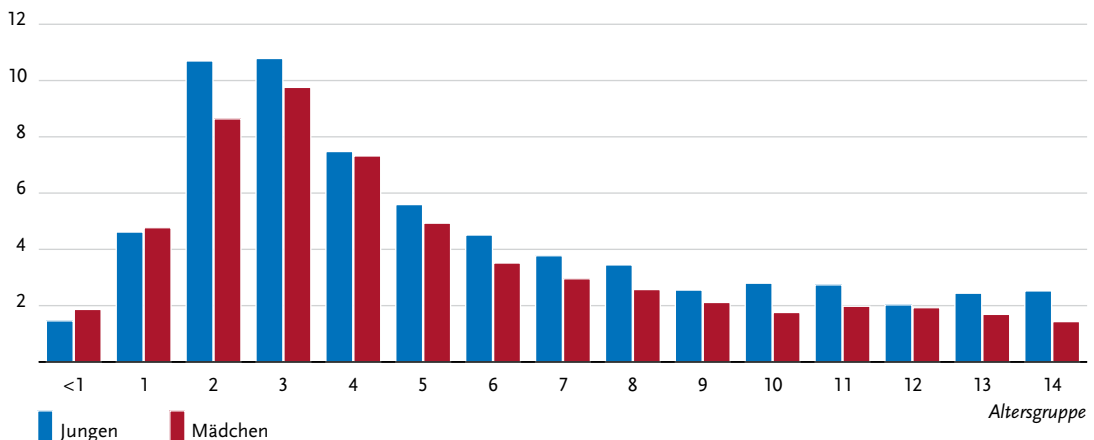


Abbildung 4.4
Trends der Inzidenz für ausgewählte Diagnosegruppen und für alle Malignome im Kindesalter
Erkrankungen pro 100.000 (alterstandardisiert), ab 1991 einschließlich der neuen Bundesländer

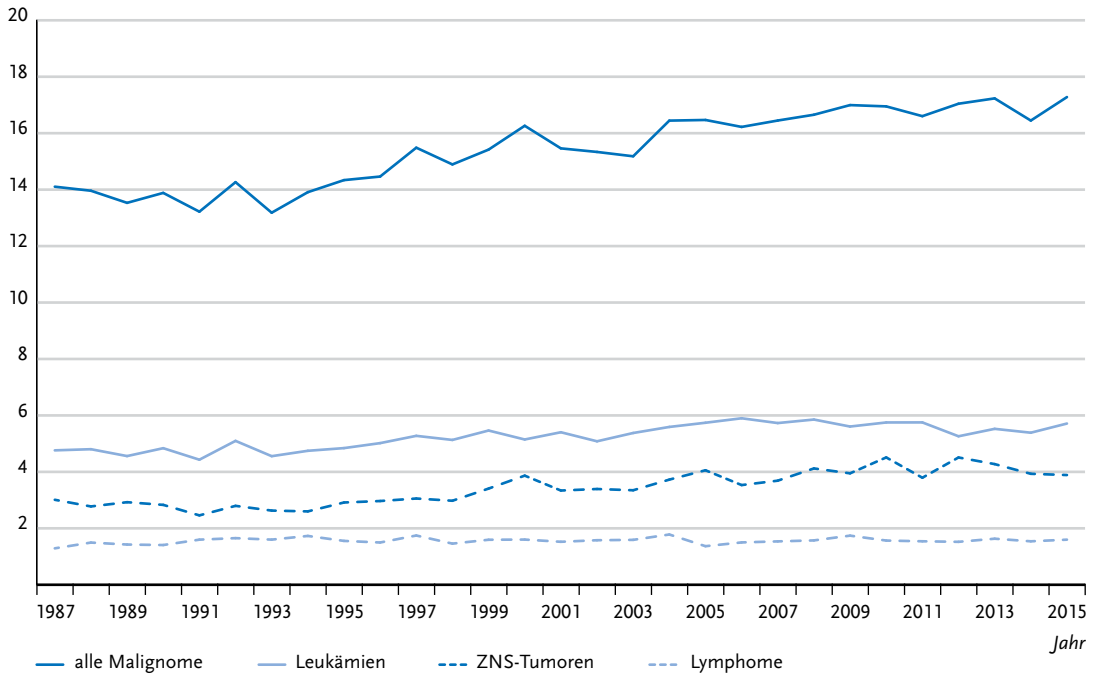
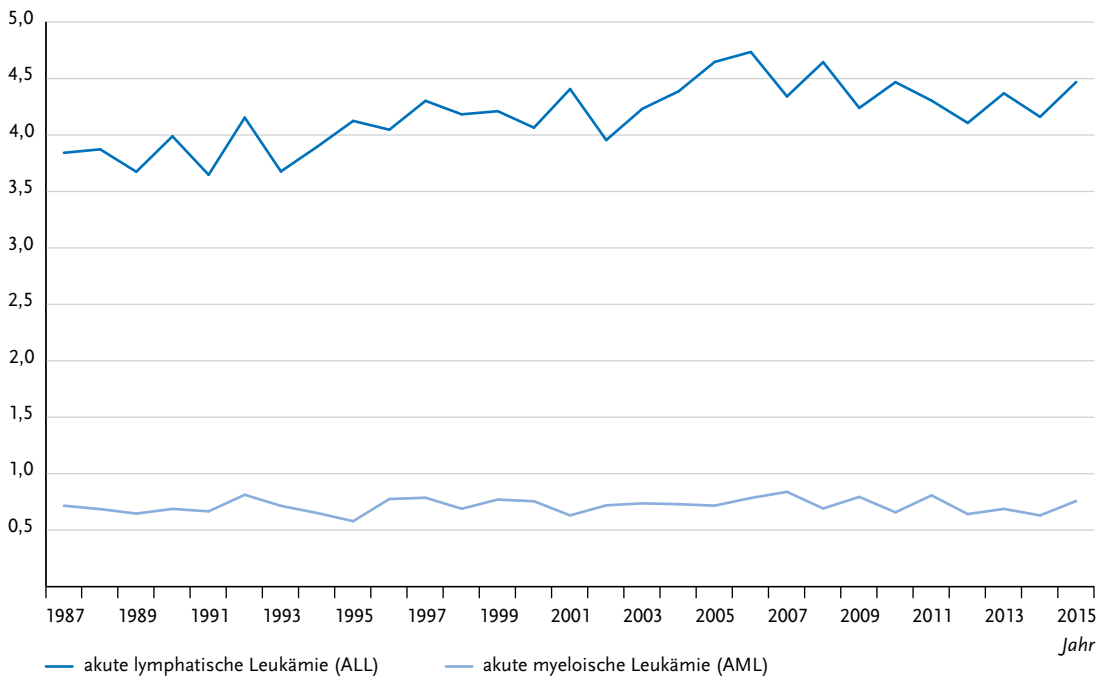


Abbildung 4.5
Trends der Inzidenz für Leukämien, myeloproliferative und myelodysplastische Erkrankungen im Kindesalter
Erkrankungen pro 100.000 (alterstandardisiert), ab 1991 einschließlich der neuen Bundesländer



nome im Kindesalter äußerst selten (etwa 3 % der malignen Erkrankungen). Die größten Diagnosegruppen stellen die Leukämien (32,9 %), die ZNS-Tumoren (24,6 %) und die Lymphome (10,7 %) dar. Die Inzidenz ist insgesamt vor dem 5. Geburtstag etwa doppelt so hoch wie in der Altersgruppe der 5- bis 14-Jährigen. Der Median des Erkrankungsalters für unter 15-Jährige liegt bei fünf Jahren zehn Monaten. Jungen erkranken im Verhältnis 1,2-mal häufiger als Mädchen.

Leukämien

Leukämien machen etwa ein Drittel aller Krebserkrankungen bei unter 15-Jährigen aus. Häufigste Einzeldiagnose insgesamt ist mit 25,8 % die lymphatische Leukämie (LL). Sie ist bei den unter 5-Jährigen mehr als doppelt so häufig wie in den anderen Altersgruppen. 4,3 % aller kindlichen Malignome sind akute myeloische Leukämien (AML). Die AML ist am häufigsten bei den unter 2-Jährigen. Die Überlebenschancen der AML ist deutlich niedriger als für die LL. 11 % aller Zweitneoplasien sind AML.

Die Ursachen von Leukämien im Kindesalter sind auch heute noch weitgehend unklar. Umwelteinflüsse wurden lange verdächtig, kindliche Leukämien zu verursachen. Inzwischen hat sich für die meisten Umweltfaktoren (ionisierende Strahlung im Niedrig-Dosisbereich sowie nicht-ionisierende Strahlung oder Pestizide) gezeigt, dass der Anteil dadurch verursachter Fälle doch eher gering ist, selbst wenn ein schwacher Zusammenhang mit dem Auftreten von Leukämien im Kindesalter nicht ausgeschlossen werden kann. Eine Reihe von Indizien haben mittler-

weile verstärkt zu Hypothesen geführt, die infektiösen Erregern und dem Immunsystem eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Leukämien im Kindesalter zuordnen. Für alle Neoplasien im Kindesalter werden weiterhin zunehmend genetische Ursachen untersucht und diskutiert.

Lymphome

Häufigste Lymphome sind die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) inklusive Burkitt Lymphom (insgesamt 6,3 %) und der Morbus Hodgkin (4,5 %). Die Überlebenschancen bei Morbus Hodgkin sind mit die höchsten in der pädiatrischen Onkologie. Leider ist auch das Risiko einer Zweitneoplasie mit mehr als 13 % (innerhalb von 30 Jahren nach Erstdiagnose) nach Morbus Hodgkin besonders hoch. Ein erhöhtes Risiko an einem NHL zu erkranken, besteht für Kinder mit angeborener oder erworbener Immundefizienz und nach einer immunsuppressiven Therapie.

ZNS-Tumoren

Die häufigsten Einzeldiagnosen bei den ZNS-Tumoren sind Astrozytome (insgesamt 11,5 %), intrakranielle und intraspinale embryonale Tumoren (4,4 %) und Ependymome (1,9 %). 23 % aller Zweitneoplasien sind ZNS-Tumoren. Der in den vergangenen Dekaden in einer Reihe von westlichen Ländern beobachtete Inzidenzanstieg für ZNS-Tumoren mag mit besserer Erfassung, aber auch allgemeinen Veränderungen in den Umweltfaktoren und dadurch bedingten Expositionen zusammenhängen. So beschäftigt sich eine Reihe epidemiologischer Studien z. B. mit Fragen zum möglichen Einfluss von ionisie-

Tabelle 4.1
Inzidenz und Überlebenschancen für die häufigsten Diagnosen im Kindesalter in Prozent, ermittelt aus den Jahren 2004–2013

Krebserkrankungen	Inzidenz*	Überlebenschancen in %**		
		nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren
Hodgkin Lymphome	0,6	99	98	97
Retinoblastom	0,4	97	97	97
Keimzelltumoren	0,5	94	93	93
Nephroblastome	1	94	93	93
Lymphatische Leukämien	4,4	92	91	90
Non-Hodgkin Lymphome	0,7	89	88	86
Astrozytome	1,8	82	79	78
Neuroblastome und Ganglioneuroblastome	1,4	80	78	77
Akute myeloische Leukämien	0,7	74	73	73
Rhabdomyosarkome	0,5	74	72	71
Osteosarkome	0,3	76	71	70
Intrakranielle und intraspinale embryonale Tumoren	0,7	67	60	57
Alle Malignome	16,8	85	83	82

* bezogen auf 100.000 Kinder unter 15 Jahren, altersstandardisiert, Standard: Segi-Weltbevölkerung, Kinder diagnostiziert 2006–2015

** Brenner H, Spix C. Combining cohort and period methods for retrospective time trend analyses of long-term cancer patient survival rates. Br J Cancer 89, 1260–1265, 2003.

render Strahlung, elektromagnetischen Feldern oder Pestiziden sowie mit der Ernährung der Mütter oder genetischen Aspekten.

Weitere häufige bösartige Erkrankungen

Weitere häufige bösartige Erkrankungen im Kindesalter sind das Neuroblastom (Nervenzelltumor), das Nephroblastom (Nierentumor), die Keimzelltumoren, die Knochentumoren und das Rhabdomyosarkom (Tumor der Skelettmuskulatur). Hierbei ist die Prognose für die an einem Nephroblastom oder Keimzelltumor erkrankten Kinder deutlich günstiger als bei anderen Tumoren. Besonders häufige weitere Zweitneoplasien sind Hauttumoren, Schilddrüsenkarzinome und Brustkrebs bei jungen Frauen.

Literatur zu Krebs bei Kindern

- Berthold F, Spix C, Kaatsch P, Lampert F. Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015. *Paediatr Drugs* 2017.
- Spix C, Grosche B, Bleher M, Kaatsch P, Scholz-Kreisel P, Blettner M. Background gamma radiation and childhood cancer in Germany: an ecological study. *Radiat Environ Biophys* 2017; 56(2): 127–38.
- Kaatsch P, Grabow D, Spix C (2016) German Childhood Cancer Registry – Annual Report 2016 (1980–2015). Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz
- Langer T, Kaatsch P, Steinmann D, Calaminus G. Spätfolgen von Tumoren im Kindesalter. *Der Onkologe* 2016; 22(12): 970–7.
- Tulla M, Berthold F, Graf N, Rutkowski S, von Schweinitz D, Spix C, Kaatsch P. Incidence, Trends, and Survival of Children With Embryonal Tumors. *Pediatrics* 2015; 136(3): e623–32.
- Krille L, Dreger S, Schindel R, Albrecht T, Asmussen M, Barkhausen J, Berthold JD, Chavan A, Claussen C, Forsting M, Gianicolo EA, Jablonka K, Jahn A, Langer M, Laniado M, Lotz J, Mentzel HJ, Queisser-Wahrendorf A, Rompel O, Schlick I, Schneider K, Schumacher M, Seidenbusch M, Spix C, Spors B, Staat G, Vogl T, Wagner J, Weisser G, Zeeb H, Blettner M. Risk of cancer incidence before the age of 15 years after exposure to ionising radiation from computed tomography: results from a German cohort study. *Radiation and environmental biophysics* 2015; 54(1): 1–12.
- Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, Bier A, Eichhorn B, Blank C, Kraus C, Kohlhase J, Pauli S, Wildhardt G, Kutsche K, Auber B, Christmann A, Bachmann N, Mitter D, Cremer FW, Mayer K, Daumer-Haas C, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C, Oeffner F, Schluter G, Gencik M, Uberlacker B, Lisowski C, Schanze I, Greene MH, Spix C, Zenker M. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *British journal of cancer* 2015; 112(8): 1392–7.
- Hjorth L, Haupt R, Skinner R, Grabow D, Byrne J, Karner S, Levitt G, Michel G, van der Pal H, Bardi E, Beck JD, de Vathaire F, Essig S, Frey E, Garwicz S, Hawkins M, Jakab Z, Jankovic M, Kazanowska B, Kepak T, Kremer L, Lackner H, Sugden E, Terenziani M, Zalelet LZ, Kaatsch P, PanCare N. Survivorship after childhood cancer: PanCare: A European Network to promote optimal long-term care. *Eur J Cancer* 2015; 51(10): 1203–11.
- Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, Dimitrova N, Jakab Z, Kaatsch P, Lacour B, Malone S, Marcos-Gragera R, Minicozzi P, Sanchez-Perez MJ, Sant M, Santaquilani M, Stiller C, Tavilla A, Trama A, Visser O, Peris-Bonet R, Group EW. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EURO-CARE-5—a population-based study. *The lancet oncology* 2014; 15(1): 35–47.
- Hennewig U, Kaatsch P, Blettner M, Spix C. Local radiation dose and solid second malignant neoplasms after childhood cancer in Germany: a nested case-control study. *Radiation and environmental biophysics* 2014; 53(3): 485–93.
- Calaminus G, Kaatsch P, Creutzig U, Langer T. Erste Basiserhebung zu Lebenssituation, Gesundheitszustand und Lebensqualität bei Überlebenden nach Krebs im Kindesalter in Deutschland (»VIVE«). *Monatsschr Kinderh* 2013; 161: 1071–2.
- Michaelis J, Kaatsch P. Deutsches Kinderkrebsregister. *Der Onkologe* 2013; 19(12): 1058–64.
- Spix C, Kaatsch P, Schüz J. Umweltfaktoren bei Leukämieerkrankungen im Kindesalter. *pädiat prax.* 2013; 80: 233–54.
- Roman E, Lightfoot T, Smith AG, Forman MR, Linet MS, Robison L, et al. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and birthweight: Insights from a pooled analysis of case-control data from Germany, the United Kingdom and the United States. *Eur J Cancer.* 2012.
- Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36(4): 277–85.
- Kaatsch PS, C.; Jung, I.; Blettner, M. Leukämien bei unter 5-jährigen Kindern in der Umgebung deutscher Kernkraftwerke – Schlusswort. *Dtsch Ärztebl.* 2009; 106(23): 394.
- Brenner H, Spix C. Combining cohort and period methods for retrospective time trend analyses of long-term cancer patient survival rates. *Br J Cancer.* 2003; 89(7): 1260–5.