

Pädiatrische Onkologie

Spätfolgen einer onkologischen Erkrankung im Kindes- oder Jugendalter

Zurzeit überleben mehr als 80% aller Kinder und Jugendlichen, die an einer onkologischen Erkrankung leiden. In der Schweiz zählen wir heute ca. 5500 Childhood Cancer Survivors. Dieser Therapieerfolg wurde durch den konsequenten Einschluss der Patienten in internationale Multizenter-Therapiestudien erreicht, respektive durch Behandlung entsprechend eines solchen Studienprotokolls.

✚ À l'heure actuelle plus de 80% de tous les enfants et des jeunes souffrant de maladies oncologiques survivent. En Suisse, nous comptons aujourd'hui environ 5500 Childhood Cancer Survivors. Ce succès thérapeutique a été atteint par l'inclusion systématique des patients dans les essais internationaux de traitement multicentrique respectivement de traitement selon un de ces protocoles d'étude.

Die drei Pfeiler einer erfolgreichen Therapie sind die neo- und adjuvante Chemotherapie, bei soliden Tumoren die Operation und/oder Bestrahlung des Primärtumors und allfälliger Metastasen. Gewisse Erkrankungen bedürfen einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation. Auch immunmodulierende oder -stimulierende Therapien gelangen zum Einsatz. Insgesamt sind diese Therapien sehr intensiv. In den letzten Jahrzehnten zeigte sich in der Beobachtung der Langzeit-Überlebenden in Kohortenstudien (1,2), dass die Survivors häufig unter Spätfolgen leiden und abhängig vom Therapiezeitraum eine deutlich erhöhte Mortalität aufweisen im Vergleich zur Normalbevölkerung. Es ist erfreulich, dass die moderneren onkologischen Therapien nicht nur erfolgreicher sind bezüglich Langzeitüberleben, sondern auch langfristig eine geringere Morbidität und Mortalität aufweisen (3,4).

Die Schwere und Art der Spätfolgen hängt von verschiedenen Faktoren ab:

- Entität, Lokalisation und Stadium der Krebserkrankung
- Behandlung (Operation, Chemotherapie, Bestrahlung oder deren Kombination)
- Patient (Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Behandlung, Vorerkrankungen, genetische Prädisposition)

Einige dieser Faktoren sind gegeben, andere können wir beeinflussen. Zum Beispiel haben wir in den letzten Jahrzehnten gelernt, dass nicht jeder Patient mit Hodgkin Lymphom eine Bestrahlung braucht und die prophylaktischen Bestrahlungen nicht betroffener Lymphknoten-Regionen wurden ganz abgeschafft. Neuere Therapiestudien versuchen die Patienten in Risikogruppen zu stratifizieren, somit wird die Intensität der Therapie individualisiert. Hier ist noch viel Forschungsarbeit notwendig, denn selbst mit Techniken,



Dr. med.
Eva Maria Tinner Oehler
Bern



Prof. Dr. med.
Kurt Leibundgut
Bern

wie der Messung der Minimal Residual Disease bei akuten Leukämien, kann die Therapie der so identifizierten Gruppe mit dem niedrigsten Risiko nicht ohne Weiteres reduziert werden, wie die Resultate der AIEOP-BFM ALL 2000 Studie zeigen (5).

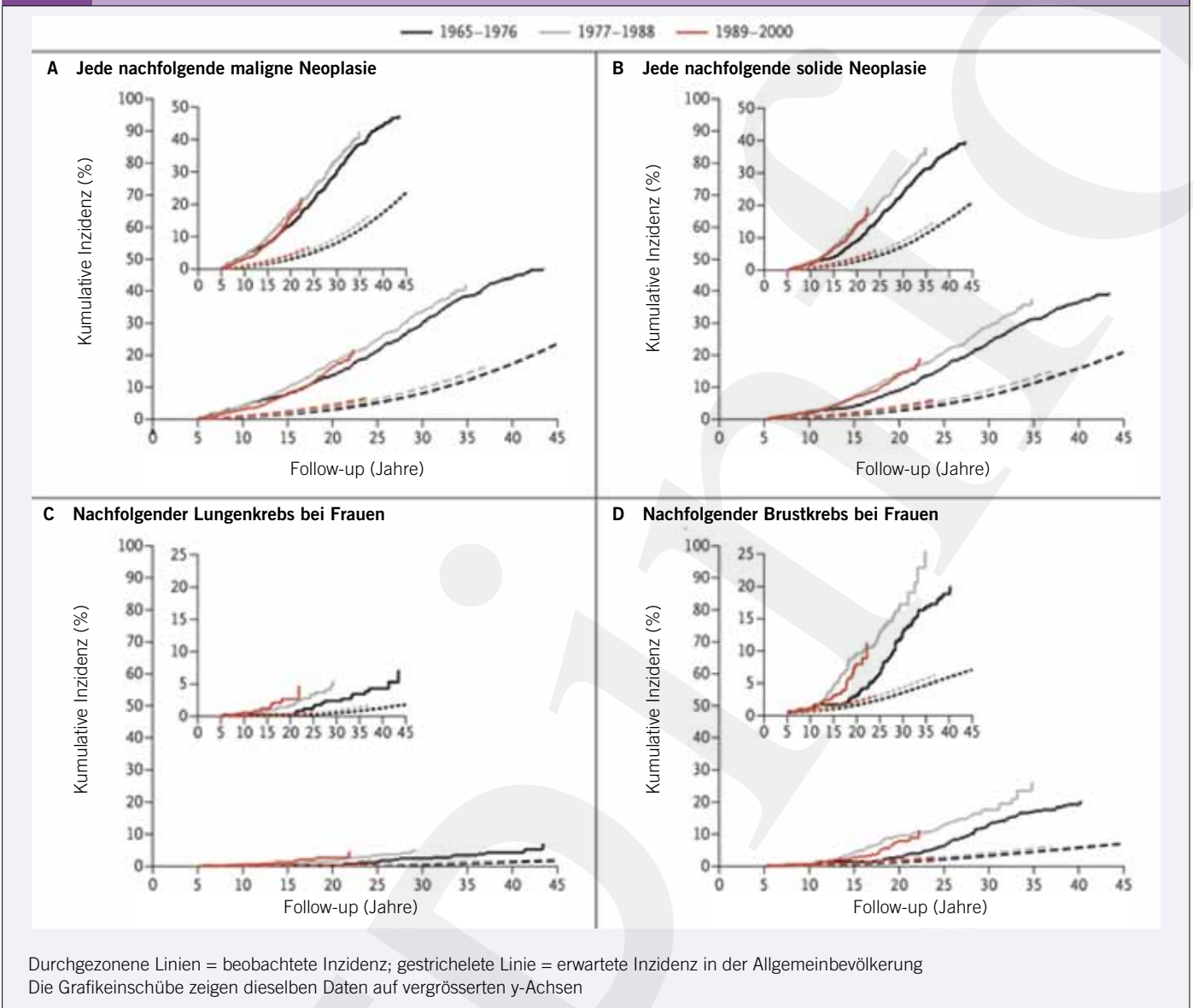
Die genetische Prädisposition, insbesondere in Bezug auf die Empfindlichkeit gegenüber einzelner chemotherapeutischer Substanzklassen fließt zunehmend in die Therapieprotokolle ein. Ein Patient mit einer homozygoten Mutation des Thiopurintransferase Enzyms, die zu einem Funktionsverlust führt, erhält zum Beispiel deutlich weniger Thiopurin-Analoga.

Risiken für Spätfolgen sind äusserst vielfältig

In der pädiatrischen Onkologie sind viele Chemotherapeutika, deren Risikoprofil für Spätfolgen gut bekannt ist, seit Jahrzehnten im Einsatz. Anthrazykline können vor allem in hoher kumulativer Dosierung und in Kombination mit thorakaler Radiotherapie zu einem lebenslang erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit führen (6,7). Alkylantien und Platinderivate schädigen in höheren Dosierungen die Gonaden. Vincaalkaloide verursachen je nach Dosierung nachhaltige periphere Nervenschäden (8) und erhöhen das Risiko für die Entwicklung einer Neuropathie im weiteren Verlauf des Lebens. Methotrexat intrathekal, hochdosiert intravenös, und auch hochdosiertes Cytarabin können zu neurokognitiven Störungen führen. Ebenso kann Methotrexat wie auch Steroide die Mineralisation der Knochen empfindlich stören. Thiopurin-Analoga und Methotrexat beeinträchtigen die Leberfunktion, mindestens transient. Topoisomerase Hemmer, Anthrazykline und Alkylantien erhöhen das Risiko für ein Zweitmalignom des blutbildenden Systems. Cyclophosphamid erhöht durch die irritierende Wirkung seines Abbaustoffs Acrolein auf das Urothel das

ABB. 1

Kumulative Inzidenz von nachfolgenden malignen Neoplasien bei Patienten mit Hodgkin Lymphomen, entsprechend Behandlungsperiode, mit Tod als konkurrierendem Risiko (modifiziert nach (10))



Risiko eines Harnblasenkarzinoms lebenslang. Alkylantien können zu irreversiblen tubulären Nierenfunktionsstörungen führen. Platinderivate insbesondere Cisplatin können je nach Veranlagung des Patienten zu bleibenden Hörstörungen führen. Steroide begünstigen die Entstehung eines Katarakts und von Osteonekrosen. Gewisse Patienten entwickeln unter der Therapie mit Steroiden einen Diabetes mellitus Typ II, der persistieren kann. Allgemein beeinträchtigen viele Chemotherapeutika die Speichelproduktion und erhöhen so das Kariesrisiko.

Radiotherapie kann je nach Bestrahlungsfeld zu Spätfolgen führen. Das Risiko für gut- und bösartige Zweitumore im Strahlenfeld nimmt mit dem Alter zu. Ein Drittel der Patienten mit Hodgkin Lymphomen erkrankten innert 30 Jahren nach Behandlung an einem Zweitmalignom (Abb. 1 (10)). Endokrinologische Störungen, insbesondere zentrale oder periphere Hypothyreose, Wachstumshormonmangel, hypogonadotroper Hypogonadismus, Störung des Sättigungsgefühls und folglich Adipositas, Diabetes bei Bestrahlung des linken Oberbauchs und Unfruchtbarkeit

sind vor allem bei hohen Strahlendosen häufig (9). Diese Störungen können zeitlich verzögert auftreten. Augen und Ohren können direkt geschädigt werden. Die Haut kann lebenslang Veränderungen zeigen. Vor allem bei jungen Kindern können Deformitäten entstehen, weil das bestrahlte Gebiet weniger gut oder nicht weiter wächst.

Die chirurgischen Interventionen in der pädiatrischen Onkologie können ebenfalls gravierende Folgen haben. Eingriffe an den Extremitäten können sowohl bei Amputationen als auch bei gelenkerhaltenden Eingriffen multiple Folgeoperationen nach sich ziehen. Neurochirurgische Interventionen haben häufig funktionelle und je nach Lokalisation endokrinologische Störungen wie zum Beispiel eine Pubertas praecox oder einen Panhypopituitarismus zur Folge (9). Aber auch kleinere Eingriffe wie das Legen von zentralvenösen tunnelierten Kathetern führen zu Veränderungen der Gefäße, die später das Thromboserisiko erhöhen. Laparotomien können Briden verursachen, die zu Subileus oder Ileus führen können.

Allgemein ist das Risiko für chronische Müdigkeit, Leistungsintoleranz und psychologische Probleme erhöht.

Diese Auflistung ist nicht vollständig, sondern soll dazu dienen, auf die Komplexität der Problematik hinzuweisen. Die Forschung wird auch in Zukunft weitere Zusammenhänge zwischen onkologischer Therapie und Spätfolgen aufzeigen.

Evidenzbasierte Nachsorge

Es ist wichtig, dass Erwachsene, die als Kind eine onkologische Erkrankung hatten, eine regelmässige, risikoadaptierte Nachsorge erhalten. Es gibt evidenzbasierte Richtlinien, an die man sich als versorgender Arzt halten kann.

Öffentlich zugänglich und vollständig sind die Richtlinien der Childrens Oncology Group (COG). Diese werden anhand der aktuellen Literatur von einem Expertengremium ca. alle 4 Jahre überarbeitet. Sie enthalten Empfehlungen zur Frequenz und Art der Nachsorgeuntersuchungen anhand der stattgehabten Therapie. Als Hilfsmittel dazu gibt es die Applikation «Passport for Care®» (11), in die man für jeden Patienten die individuellen kumulativen Dosen aller Chemotherapeutika sowie die Details zu Operationen und Bestrahlung in eine geschützte Datenbank eingeben kann, worauf man eine Zusammenstellung der individuellen COG-Empfehlungen erhält. In Europa wird aktuell der «Survivorship Passport» im Rahmen des European Network for Cancer Research in Children and Adolescents (ENCCA) in Zusammenarbeit mit PAN-CareSurFup entwickelt (12). Dieser soll in Zukunft ohne Sprachbarrieren eine einheitliche Zusammenfassung der stattgehabten Therapie ermöglichen. In Abhängigkeit von der durchgeführten Behandlung werden den Patienten in deren Muttersprache Broschüren zu den individuellen Risiken abgegeben, die auf den von der international Harmonization Group, an der sich auch die COG beteiligt, erarbeiteten und publizierten Empfehlungen basieren. Aktuell existieren erst zu wenigen Themen solche Broschüren.

Je nach onkologischer Therapie kann die Nachsorge komplex und aufwändig sein. In diesen Fällen wäre es nützlich, wenn die Patienten ihre Nachsorge in einer gut organisierten interdisziplinären Sprechstunde unter Mitarbeit von pädiatrischen Onkologen erhalten könnten. Aktuell entsteht eine solche Sprechstunde im Kantonsspital Baselland, Standort Liestal. Ein derartiges Angebot entspricht den Wünschen der Survivors und deren Eltern (13).

Wenn die Nachsorge gut organisiert ist, sind die meisten Survivors von onkologischen Erkrankungen im Kindes- oder Jugendalter in ihrer sozialen Funktion, ihrer sportlichen Aktivität, finanziell und spirituell als Erwachsene subjektiv nicht beeinträchtigt (14).

Dr. med. Eva Maria Tinner Oehler

eva.tinner@insel.ch

Prof. Dr. med. Kurt Leibundgut

kurt.leibundgut@insel.ch

Inselspital, Universitätsspital Bern, Universitätsklinik für Kinderheilkunde Abteilung für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, 3010 Bern

✚ **Literatur** am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Literatur:

- Oeffinger KC et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Eng J Med* 2006; 355: 1572-1582
- Kuehni CE et al. Cohort Profile: The Swiss Childhood Cancer Survivor Study, *International Journal of Epidemiology* 2012; 41:1553-1564
- Armstrong GT et al. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. *N Eng J Med* 2016;374 (9): 833-42
- Schindler M et al. Cause-specific long-term mortality in survivors of childhood cancer in Switzerland: A population-based study. *Int. J. Cancer.* 2016; 139 (2): 322-33
- Schrapppe M et al. Reduced intensification in standard-risk patients defined by minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of an international randomized trial in 1164 patients (Trial AIEOP-BFM ALL 2000). 2016 ASH Annual Meeting. Abstract 4. Presented December 3, 2016.
- Spewak MB et al. Yield of screening echocardiograms during pediatric follow-up in survivors treated with anthracyclines and cardiotoxic radiation. *Pediatric Blood and Cancer* 2016; 1545-5017
- Zamorano JL et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016, 37(36):2768-2801
- Tay CG et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatric Blood and Cancer* 2017; 1545-5017
- Clement SC et al. Prevalence and Risk Factors of Early Endocrine Disorders in Childhood Brain Tumor Survivors: A Nationwide, Multicenter Study. *J Clin Oncol.* 2016; 4362-4370
- Schaapveld M et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 Dec 24; 373(26): 2499-511
- Poplack DG et al. Childhood cancer survivor care: development of the Passport for Care. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014 Dec; 11(12): 740-50
- Beishon M. Passport to the future. Improving life for survivors of childhood cancer. *CancerWorld*, March-April 2014
- Vetsch J et al. Parents' preferences for the organisation of long-term follow-up of childhood cancer survivors. *Eur J Cancer Care* 2017; doi: 10.1111/ecc.12649
- Willard VW et al. The impact of childhood cancer: Perceptions of adult survivors. *Cancer* 2017 (doi: 10.1002/cncr.30514)

Take-Home Message

- ◆ Spätfolgen nach onkologischer Therapie im Kindes und Jugendalter sind häufig
- ◆ Sie nehmen im Lauf des Lebens zu
- ◆ Die kumulative Mortalität im Vergleich zur gleichaltrigen Normalbevölkerung ist deutlich erhöht
- ◆ Spätfolgen sind vielfältig und können alle Organsysteme betreffen
- ◆ Die Nachsorge sollte evidenzbasiert und auf die individuelle onkologische Therapie abgestützt erfolgen
- ◆ Alle Survivors sollten einen «Passport» erhalten, in dem ihre onkologische Therapie detailliert dokumentiert ist
- ◆ Eine optimale Nachsorge kann zu einer guten Lebensqualität führen

Messages à retenir

- ◆ Les effets tardifs de traitement oncologique dans l'enfance et l'adolescence sont fréquents
- ◆ Ils augmentent au cours de la vie
- ◆ La mortalité cumulée par rapport à la population normale appariés selon l'âge est significativement augmentée
- ◆ Les conséquences à long terme sont variées et peuvent affecter tous les systèmes organiques
- ◆ Le suivi devrait être et pris en charge basée sur la thérapie oncologique individuelle fondée sur des preuves
- ◆ Tous les survivants devraient recevoir un «passeport», dans laquelle leur traitement oncologique est documenté en détail
- ◆ Un suivi optimal peut conduire à une bonne qualité de vie