

Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Nicolas von der Weid, Lausanne

Übersetzung: Simon Fluri, Bern

Zusammenfassung

Krebserkrankungen im Kindesalter sind mit 1% aller malignen Erkrankungen in der Schweiz zwar selten, stellen jedoch nach unfallbedingten Todesfällen die zweithäufigste Todesursache dar. Eine der Besonderheiten der pädiatrischen Onkologie ist die Zusammenarbeit im Rahmen von internationalen Multi-zenterstudien. Diese Studien ermöglichen die

umfassende Evaluation von gezielten, tumorspezifischen Therapiestrategien. Resultate können so in relativ kurzer Zeit gesammelt und ausgewertet werden. Dieser Ansatz war in den letzten Jahrzehnten von Erfolg gekrönt und hat es erlaubt, die Prognose der meisten pädiatrischen Neoplasien deutlich zu verbessern. Die Mehrheit der aktuellen klinischen Studien bestehen zusätzlich zum therapeu-

tischen auch aus einem biologischen Arm. Für jeden registrierten Studienpatienten wird Tumormaterial in das jeweilige Referenzlabor zur ausführlichen biologischen und molekulargenetischen Untersuchung geschickt. Da es sich bei Malignomen um genetische Erkrankungen handelt, ist es von primordialer Bedeutung, die grundlegenden pathogenetischen Mechanismen zu kennen, um auf dieser Basis noch spezifischere Therapien für die jeweiligen Erkrankungstypen zu entwickeln oder sogar vollständig neue Therapieansätze zu erforschen, welche auf spezifische genetische Anomalien eines Malignoms abzielen (translationelle Forschungsansätze). Im Folgenden werden die häufigsten Neoplasien des Kindes- und Jugendalters diskutiert und die wesentlichen biologischen Aspekte vorgestellt. Weiter wird

| Krankheit | Zeichen und Symptome | Untersuchungen in der Praxis | 5-Jahres-Überleben |
|---|--|--|---|
| ALL AML | Blässe, Müdigkeit, Atemnot, Anorexie, Knochenschmerzen, Fieber, Purpura, LK-Schwellungen, Hepatosplenomegalie (HSM), Hautinfiltrate | Differentialblutbild (BB), Blutaussstrich | 75-80% 40-50% |
| NHL M. Hodgkin | Progrediente indolente Schwellung eines oder mehrerer LK. Dys- und Orthopnoe. Balloniertes Abdomen (HSM, Aszites) B-Symptome: Fieber > 38°, Gewichtsverlust > 10% KG, nächtliches Schwitzen | BB, BSR, LDH, Na, K, Calcium, Phosphat, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure. Thoraxröntgen, Abdomen-US | 80% 95% |
| Medulloblastom | Hirndruckzeichen: Nüchternbrechen, Kopfschmerzen, Stauungspapillen, Ataxie, Nystagmus, Dysmetrie, Dysdiadokokinese, Hirnnervenparesen (Strabismus, Diplopie) | Keine! Den Patienten rasch an ein Kompetenzzentrum zuweisen | 40-70% |
| Neuroblastom | Tumor in abdomine, Anorexie, Gewichtsverlust, Husten, Stridor, Dysphagie/Dyspnoe, Rückenmarkskompression, Horner Syndrom, Monokelhämatom, Protrusio bulbi, Knochenschmerzen, Fieber, Opsoclonus/Myoclonus/Ataxie | BB, LDH, Ferritin, Thoraxröntgen, Abdomen-US | Lokalisierte Krankheit: > 90% Metastasierende Krankheit: < 50% |
| Wilms Tumor | Screening mittels Abdomen-US ab Geburt bei Syndromen (bilaterale Aniridie, WAGR, BWS, DDS, NF). Tumor in abdomine Hämaturie, arterielle Hypertonie | Urinuntersuchung Labstix, Abdomen-US | > 85% |
| Knochentumore: Osteosarkome und Ewing Sarkome | Knochenschmerzen, Hinken, lokale Schwellung, pathologische Fraktur | Standardröntgen (2 Ebenen) | Lokalisierte Krankheit: 70% Metastasierende Krankheit: < 30% |
| Rhabdomyosarcom | Progrediente indolente Schwellung mit lokalen Komplikationen (HNO, Orbita; abdominale Beschwerden, neurologische, orthopädische Defizite) | Lokaler US, Abdomen-US. | 65% |
| Keimzelltumore (ausser ZNS) | Becken- oder Hodentumor Steissbeintumor (Neugeborene) | Becken-US, Hoden-US -FP, -HCG | > 85% |
| Retinoblastom | Ophthalmologisches Screening ab Geburt bei positiver Familienanamnese, Strabismus, Leukokorie | Keine! Den Patienten rasch an den Augenarzt zuweisen | > 95% |

Tabelle 1: Zeichen, Symptome, Zusatzuntersuchungen beim Kinderarzt und Prognose der häufigsten pädiatrischen Neoplasien

auf die aktuellen therapeutischen Therapiere-sultate (Tabelle 1) sowie auf die Herausforde-rungen für die Zukunft eingegangen.

Lexikon

Tumorsuppressorgene: Ihre Mutation führt zur erhöhten Inzidenz für gewisse Malignome

Beispiele:

- p53 Protein 53
- Rb Retinoblastomprotein
- WT1/2 Wilmstumor-Gen 1/2
- NF1/ Neurofibromatose-Gen,
- NF2 Typ 1 und 2

DNA-Reparatur-Gene: Ihre Mutation führt zur erhöhten Inzidenz für gewisse Malignome

Beispiele:

- XP Xeroderma pigmentosum
- FA Fanconi-Anämie
- AT Ataxie-Telangiektasie

(Proto)-Onkogene: Gene, deren Expres-sion das Risiko von gewissen Maligno-men mit aggressivem Charakter erhöht

Beispiele:

- C-myc Medulloblastom, gewisse Sarkome
- N-myc metastasierendes Neuroblastom
- EWS Ewing-Sarkom

Transkriptionsfaktoren: Peptide, welche die Transkription (Dekodierung) der DNA und somit die Synthese der mRNA aus-lösen

Beispiele:

- ERG
- FLI-1

1% aller malignen Erkrankungen in der Ge-samtbevölkerung aus. Krebs bei Kindern ist somit eine relativ seltene Erkrankung. Die Inzidenz beträgt zwischen 140 bis 160 neu diagnostizierte Fälle pro Million Kinder und Jugendlicher unter 16-jährig¹⁾. In der Schweiz werden pro Jahr 200 bis 250 neue pädiatrische Krebserkrankungen diagnostiziert. Dank beeindruckender Therapiefortschritte in den vergangenen 30 Jahren, beträgt die Heilungsrate aktuell 75%. Dennoch bleiben Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in der ersten Welt die zweithäufigste Todesursache hinter den erstplatzierten unfallbedingten Todesfällen¹⁾.

Die relative Seltenheit pädiatrischer Krebs-erkrankungen erschwert das Verständnis der biologischen Mechanismen und potenti-ellen Risikofaktoren, aber auch die klinische Betreuung; dieser Umstand wird durch die Tatsache erschwert, dass die pädiatrischen Krebserkrankungen aus multiplen Untergrup-pen bestehen, welche beim Erwachsenen meist sehr rar sind. Dies hat dazu geführt, dass die pädiatrischen Onkologen sich im letzten Jahrhundert auf nationaler und in-ternationaler Ebene zusammengeschlossen haben: aus dieser Zusammenarbeit sind nationale (z. B. die SFOP: Société Française d’Oncologie Pédiatrique oder die SPOG: Swiss Pediatric Oncology Group) und inter-nationale Gesellschaften entstanden (SIOP: Société Internationale d’Oncologie Pédia-trique), welche die Durchführung von multi-zentrischen Studien mit Therapieprotokollen, welche meistens aus einem therapeutischen und biologischen Arm bestehen, erlaubten. Die Krebsregister sind ebenfalls auf in-ternationaler Ebene vereint, dies im Rah-men der IARC (International Agency for Research on Cancer) in Lyon, Frankreich. Diese Organisation hat 1970 das Projekt ACCIS (Automated Childhood Cancer Infor-mation System) entwickelt, welches von der europäischen Union mit dem Ziel finanziert wurde, epidemiologische Daten zu Krebser-krankungen bei Kindern und Jugendlichen in europäischen Ländern zu sammeln, zu-sammenzustellen und zu interpretieren.

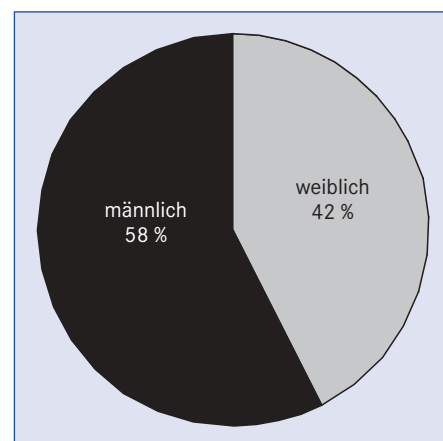


Abbildung 1: Verteilung pädiatrischer Malignome nach Geschlecht (Quelle: SCCR)

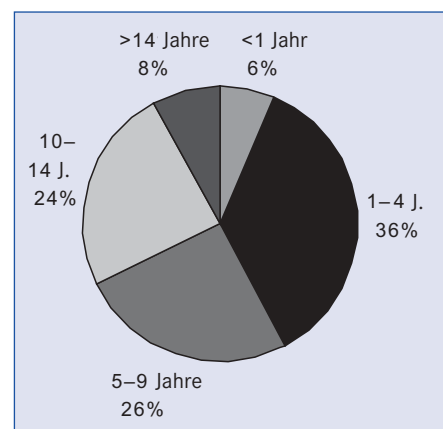


Abbildung 2: Alter bei Diagnosestellung (Quelle: SCCR)

Dieses Projekt führte zu einer umfassenden und spannenden Publikation²⁾, welche zu-sammen mit den Resultaten des kürzlich ge-gründeten Schweizer Kinderkrebsregisters (www.kinderkrebsregister.ch) die Grundlage der hier präsentierten Daten bildet (Tabelle 1 sowie Abbildungen 1 und 2).

Ursachen pädiatrischer Krebserkrankungen

Im Gegensatz zu Krebserkrankungen beim Erwachsenen, bei welchen zahlreiche Um-weltfaktoren (Tabak- und Alkoholkonsum, Ernährungsgewohnheiten etc.) eine wes-entliche und oft offensichtliche aetiologi-sche Rolle spielen, bleibt die Ursache pädiatrischer Krebserkrankungen viel rätselhafter.

Dass genetische Alterationen zu Krebser-krankungen führen, ist eine Binsenwahr-heit³⁾. Die Verteilung der Inzidenz nach Altersgruppen mit einer Peakinzidenz im Kleinkindesalter sowie die Häufigkeit em-

Epidemiologie

Krebserkrankungen bei Kindern und Ju-gendlichen (0-16-jährig) machen 0.5 bis

| | Anzahl Patienten | % |
|---------------------------|------------------|-------|
| Total am 31 Dezember 2004 | 4987 | 100.0 |
| Verstorben | 1140 | 23.0 |
| Aus den Augen verloren | 897 | 18.0 |
| Lebend | 2950 | 59.0 |

Tabelle 2: Anzahl Patienten im Schweizerischen Kinderkrebsregister (Alter bei Diagnose < 15 Jahre, Zeitraum vom 1.1.1976 bis 31.12.2004)

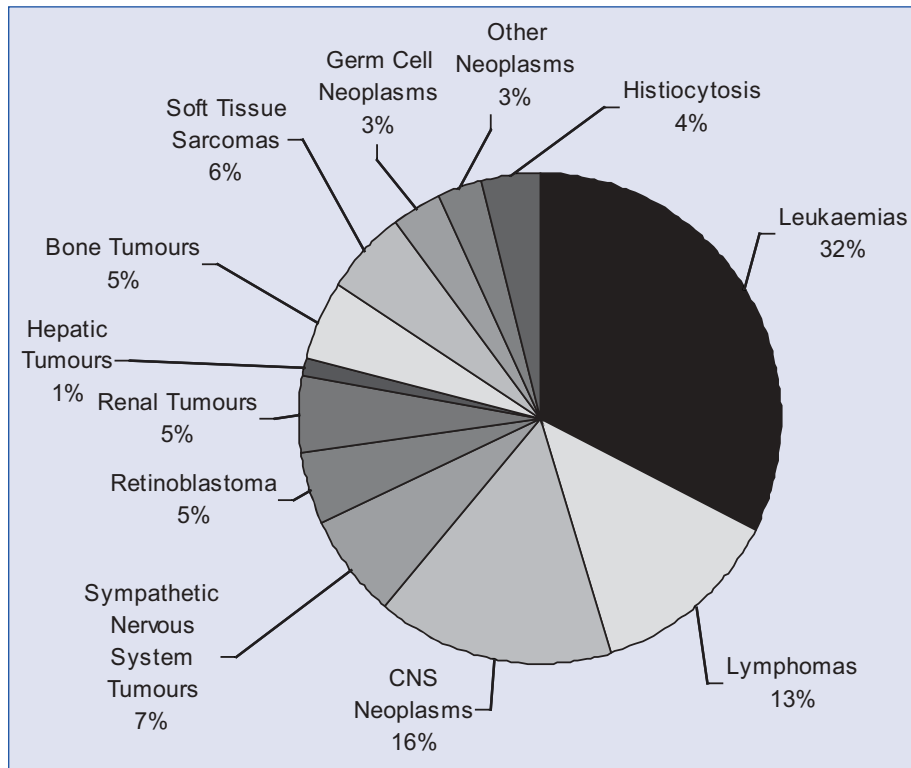


Abbildung 3: Verteilung der pädiatrischen Malignome nach ICCC-3

bryonaler Ursprungszellen in vielen pädiatrischen Malignomen, lassen eine bereits intrauterine Entstehung vermuten. Es ist seit langem bekannt, dass multiple Syndrome mit quantitativen Chromosomenanomalien (Aneuploidien, z. B. Trisomie 21, Turner Syndrom) oder qualitative Veränderungen (Keimzellmutationen) von Tumorsuppressorgenen (p53, Rb, WT1, NF1, NF2 etc.) sowie von Genen, die an DNA-Reparaturprozessen beteiligt sind (XP, FA, AT etc.), zur Entwicklung von Krebserkrankungen im Kindesalter prädisponieren. Erst kürzlich konnte gezeigt werden^{4), 5)}; dass gewisse chromosomale Translokationen, welche in blastären Zellen verschiedener kindlicher Leukämien gefunden wurden, bereits während der fetalen Hämatopoese aufgetreten sind: Studien bei monozygoten Zwillingen mit Leukämien und Untersuchungen aus Guthrie-Karten-Blut von Neugeborenen, welche später an Leukämien erkrankt sind, haben dies bewiesen. Tatsächlich weisen jedoch viel mehr Neugeborene diese «präleukämischen» Chromosomenanomalien auf, als später an Leukämien erkranken; es muss somit postuliert werden, dass zusätzliche postnatale Ereignisse unerlässlich sind, um den onkogenen Prozess in Gang zu setzen. Seltene virale Infekte in den ersten zwei Lebensjahren⁶⁾ und gewisse berufliche Ex-

positionen der Väter⁷⁾ wurden in zahlreichen Studien zur akuten lymphatischen Leukämie (ALL) als Risikofaktoren postuliert. Die Rolle von elektromagnetischen Feldern (Starkstromleitungen) wird in verschiedenen Studien aktuell sehr kontrovers diskutiert^{8), 9)}. Letztlich soll noch die Rolle der Interaktion zwischen Genen und Umwelt in der Entstehung der ALL erwähnt werden: gewisse Enzym polymorphismen wie CYP1A1*2A oder GSTM1 waren in der weissen Bevölkerung der kanadischen Provinz Québec mit einem erheblich erhöhten Risiko, eine ALL zu entwickeln, vergesellschaftet. Das Enzym CYP1A1 ist ein Zytochrom, welches an der Aktivierung von aromatischen polycyclischen Kohlenwasserstoffen, wie sie im Zigarettenrauch gefunden werden, beteiligt ist. Bei Kindern, welche Träger des Allels CYP1A1 *2A sind und deren Mütter während der Schwangerschaft oder deren Väter in der postnatalen Phase zuhause rauchten, wurde ein entsprechend massiv erhöhtes ALL-Risiko festgestellt¹⁰⁾.

Häufigste Krebsform im Kindesalter: Akute Leukämien (Abbildung 3)

In der ersten Welt stellen akute Leukämien einen Drittel aller malignen Erkrankungen

des Kindesalters dar. Die altersstandardisierte Inzidenz (age-standardized rate, ASR) schwankt zwischen 35 und 50 pro Million Kinder und Jugendlicher¹⁾. 80% entfallen auf akute lymphatische Leukämien (ALL), 20% auf akute myeloische Formen (AML). 80% der ALL entstammen B-Zell-Vorläuferzellen (Prä-B-Zell- bzw. Early-Prä-B-Zell-ALL) und zeigen eine Peakinzidenz im Alter von 4 Jahren. 15 bis 20% der ALL sind T-Zell-Leukämien und weniger als 5% entfallen auf reife B-Zell-Leukämien. Die beiden letzt erwähnten treten gehäuft bei älteren Patienten auf (Schulalter, Jugendliche).

Maligne Hodgkin und Non-Hodgkin Lymphome

Die malignen Hodgkin (MH) und Non-Hodgkin Lymphome (NHL) haben eine ASR von 10–12 pro Million¹⁾. Auf den Morbus Hodgkin entfallen zirka 40%, auf die NHL 60% der Fälle. Das Genom des Epstein-Barr-Virus (EBV) findet sich häufig im Erbgut der malignen Zellen: In 60% der Fälle in der westlichen Welt und in bis zu 80% in Entwicklungsländern. Dies lässt eine wesentliche aetiologische Rolle des EBV-Virus vermuten, kombiniert mit sozio-ökonomisch bedingten Kofaktoren in den betroffenen Populationen¹¹⁾.

Das *Burkitt*-Lymphom (eine Form des NHL mit Proliferation immaturer B-Zellen) zeigt endemische Formen in Schwarzafrika und Papua Neu-Guinea, wo es das häufigste pädiatrische Malignom darstellt¹²⁾. Praktisch alle *Burkitt*-Lymphom-Fälle dieser Regionen sind EBV-assoziiert (mit Malaria als Kofaktor), während in unseren Breitengraden die sporadischen *Burkitt*-Lymphome nur in 20% der Fälle EBV-positiv sind. Die hiesigen Risikofaktoren (genetische Prädisposition?) bleiben unbekannt. Interessanterweise finden sich auf zytogenetischer Ebene sowohl in endemischen wie auch sporadischen *Burkitt*-Lymphomen eine Translokation [t(8;14)], welche sozusagen pathognomonisch für diese Erkrankung ist; die Bruchstelle (*breakpoint*) auf dem Chromosom 8 befindet sich bei den endemischen Formen an anderer Stelle als bei sporadischen Fällen. In beiden Fällen führt die Translokation jedoch zur Aktivierung des Proto-Onkogens *c-myc*, indem sein normaler Genlokus (8q24) auf das Chromosom 14q32 verschoben wird, wo es in unmittelbarer Nähe zum Promotorgen für die schweren Ketten der Immunglobuline zu liegen kommt, welches in B-Zellen physiologischerweise aktiv ist.

Das Protein *c-myc* wird somit in der B-Zelle kontinuierlich gebildet. Da dieses Protein für die Zellproliferation unentbehrlich ist, kann man sich einfach vorstellen, dass die aberrante und ununterbrochene *c-myc*-Expression die B-Zelle in Dauerproliferation hält. Dennoch ist es wenig wahrscheinlich, dass die *c-myc*-Proliferation alleine für das *Burkitt*-Lymphom verantwortlich ist, dies weil *c-myc* auch eine stimulierende Wirkung für Apoptose-Prozesse hat. Es muss daher postuliert werden, dass in der Onkogenese des *Burkitt*-Lymphoms zusätzlich zur *c-myc*-Expression auch Anomalien in der von *c-myc* kontrollierten Apoptose-Regulation vorliegen, wie z. B. auf Ebene des Fas – Fas Liganden¹³.

Tumore des zentralen Nervensystems

Die Tumore des zentralen Nervensystems (Gehirn, Hirnstamm, Kleinhirn, Rückenmark) stellen die häufigsten soliden Tumore des Kindesalters dar und machen zirka 15–25% der pädiatrischen malignen Neoplasien der ersten Welt aus¹. Sie sind in Entwicklungsländern deutlich seltener (bis zu 50%); dieser Umstand ist jedoch höchstwahrscheinlich die Folge einer mangelhaften Diagnostik oder einer ungenügenden Registrierung; ein tatsächlich reduziertes Risiko in diesen Regionen ist eher unwahrscheinlich. Die Astrozytome (benigne [WHO Grad 1 und 2] und maligne [WHO Grad 3 und 4]) sind die häufigsten Tumore des ZNS, gefolgt von primitiv-neuroektodermalen Tumoren (PNET), welche, falls in der hinteren Schädelgrube und meistens im Kleinhirnwurm lokalisiert, als Medulloblastome bezeichnet werden. In der westlichen Welt nimmt die Inzidenz jährlich um 1% zu, was wahrscheinlich mit einer verstärkten Exposition toxischer Umweltfaktoren zu erklären ist¹⁴.

Tumore des sympathischen Nervensystems

Die Tumore des sympathischen Nervensystems sind im Kindesalter nahezu exklusiv mit dem Neuroblastom vertreten, welches den häufigsten soliden Tumor ausserhalb des zentralen Nervensystems darstellt. Es macht zirka 7% aller pädiatrischer Malignome aus¹. Das Neuroblastom stellt ein klassisches Beispiel eines embryonalen Tumors dar; seine Biologie und sein klinisches Verhalten sind äusserst variabel: die Prognose reicht von exzellent (bei Kindern jünger als 1 Jahr und günstigen biologischen Merkmalen kann auch eine metastasierende

Form ohne Chemotherapie spontan ausheilen!) bis hin zu extrem eingeschränkt (ältere Kinder mit metastasierendem Leiden und nicht günstiger Biologie zeigen eine Mortalität von über 50%).

Embryonale Tumore der Nieren und der Retinae

Die embryonalen Tumore der Nieren und der Retinae (das Nephroblastom [Wilms Tumor] beziehungsweise das Retinoblastom machen je zirka 5% der pädiatrischen Tumore aus) sind wiederum Beispiele maligner tumoraler Proliferation von Zellen, die in einem embryonalen Stadium verharren und somit eine sozusagen uneingeschränkte mitotische Kapazität haben. Sie entziehen sich damit grösstenteils jeglicher apoptotischer Kontrolle und sind ausserdem nicht in der Lage, zu reifen und zu renalen oder retinalen Zellen zu differenzieren. Sowohl das Nephroblastom als auch das Retinoblastom weisen germinale oder erworbene chromosomale Anomalien (Mutationen) von gewissen Tumorsuppressorgenen auf, welche eine bedeutende Rolle in der Onkogenese spielen (WT1 oder WT2 beim Wilms Tumor, Rb beim Retinoblastom)¹⁵.

Primäre Knochentumore

Die primären Knochentumore des Kindes und Jugendlichen sind in osteogene Sarkome (Osteosarkome) und in *Ewing* Sarkome eingeteilt. Zusammen machen sie zirka 5% aller pädiatrischer Malignome aus¹. Das Osteosarkom tritt klassischerweise während der Pubertät auf und ist präferenziell in unmittelbarer Nachbarschaft der Wachstumszonen der langen Röhrenknochen zu finden, währenddem das *Ewing* Sarkom in jedem Alter auftritt und sowohl in Röhrenknochen als auch im restlichen Skelett (Wirbelsäule, Rippen, Becken) vorkommen kann. Die pathogenetischen Mechanismen und zytogenetischen Charakteristika des Osteosarkoms sind noch weitgehend unbekannt (Mutationen in den Genen Rb und p53 wurden beschrieben)¹⁶; das *Ewing* Sarkom dagegen stellt eine Proliferation von pluripotenten embryonalen Zellen dar, welche dem Neuralrohr entstammen und die mit einer sozusagen pathognomonischen Chromosomenanomalie charakterisiert sind, welche das EWS-Gen auf Chromosom 22q12.1 betrifft, vergesellschaftet in 90 bis 95% der Fälle mit einer Translokation t(11;22) (q24;q12), die zu einem Fusionsgen zwischen EWS und FLI-1, einem Gen,

das für einen Transkriptionsfaktor codiert, führt. Das chimere Protein EWS-FLI-1 ist in der Lage, Fibroblasten in vitro zu transformieren; es besteht somit der hochgradige Verdacht, dass dieses Fusionsprotein eine zentrale Rolle in der Pathogenese des *Ewing* Sarkoms spielt. Seltener (d. h. in 5 bis 10% der Fälle), ist das ERG-Gen der Translokationspartner des EWS-Genes; das ERG-Gen, ein anderer Transkriptionsfaktor, ist auf dem Chromosom 21q22 lokalisiert. Die zytogenetische Untersuchung von Biopsiematerial bei V.a. *Ewing* Sarkom ist heute integraler Bestandteil der diagnostischen Routineuntersuchungen. Ein besseres Verständnis der ätiologischen und pathogenetischen Mechanismen könnte zur Entwicklung neuer Medikamente (*smart drugs*) führen, welche beispielsweise auf chimere Proteine oder ihre Mitspieler abzielen; damit könnten die therapeutischen Resultate verbessert werden, so etwa in den therapeutisch besonders schwierig anzugehenden metastasierenden Formen¹⁸.

Weichteilsarkome

Die Weichteilsarkome entstammen von wenig bis undifferenzierten embryonalen Zellen des Mesoderms und machen 5 bis 10% der pädiatrischen Malignome aus (ASR 5–10 pro Million Kinder und Jugendliche)¹. Sie bilden histologisch eine sehr heterogene Gruppe, die zu einer guten Hälfte aus Rhabdomyosarkomen besteht; die Zellen des Rhabdomyosarkomes zeigen histologisch und immunhistochemisch Zeichen einer quergestreiften muskulären Differenzierung. Die meisten Weichteilsarkome treten sporadisch auf; selten besteht eine Assoziation mit einer Neurofibromatose (NF1) oder einem Li-Fraumeni-Syndrom (germinale Mutationen von p53)¹⁹. Eine sehr seltene Form von Weichteilsarkomen ist das Kaposi-Sarkom; im subsaharischen Afrika ist die Inzidenz dieses Tumors als Folge der AIDS-Epidemie dramatisch gestiegen; die pathogenetische Rolle der Koinfektion mit dem HI-Virus (human immunodeficiency virus) und dem HHV8 (Human Herpes Virus type 8) konnte klar gezeigt werden²⁰.

Maligne Keimzelltumore

Die malignen Keimzelltumore machen weniger als 4% aller pädiatrischer Krebserkrankungen aus¹. Sie können sich primär in den Gonaden, aber auch ausserhalb dieser Strukturen, klassischerweise im zentralen Nervensystem (supraselläre und epiphysäre

Region) oder beim Neugeborenen in der sacrococcygealen Region entwickeln. Teilweise sezernieren die Keimzelltumore AFP oder -HCG, bei Sekretion von Gonadotropinen manifestieren sie sich teilweise mit einer Pubertas praecox.

Maligne Lebertumore

Die malignen Leberzelltumore (ASR < 1 pro Million)¹⁾ sind in Hepatoblastome (embryonale Leberzellen mit geringer bis fehlender Differenzierung), welche vorwiegend beim Kleinkind im Alter von 0–3 Jahren auftreten und in hepatozelluläre Karzinome, welche bei älteren Kindern und Jugendlichen vorkommen, eingeteilt. Das Hepatoblastom produziert praktisch immer AFP (selten auch -HCG) in hoher Konzentration, was bei der Diagnosestellung, dem Monitorieren des Therapieerfolges und dem Erkennen allfälliger Rezidive hilfreich ist. Die Leberzellkarzinome können als Folge einer Leberzirrhose jeder Aetiologie entstehen, so nach chronischer Infektion mit dem Hepatitis-B- oder C-Virus aber auch infolge metabolischer Erkrankungen wie der Galaktosämie, der Tyrosinämie oder dem -1-Antitrypsin-Mangel²¹⁾.

Karzinome

Karzinome (maligne epitheliale Tumore), sehr häufig bei erwachsenen Patienten, machen weniger als 5% aller malignen Tumore im Kindes- und Jugendalter aus. Erwähnenswerte Formen sind das Schilddrüsenkarzinom (deutlich zunehmend in Ländern wie der Ukraine, Russland und Weissrussland nach dem Reaktorunglück von Tschernobyl²²⁾), das adrenokortikale Karzinom und das nasopharyngeale Karzinom.

Malignes Melanom

Das maligne Melanom verdient eine spezielle Erwähnung, auch wenn es im Kindesalter sehr selten ist (ASR zirka 1 pro Million). Es ist eindeutig assoziiert mit der Sonnenexposition, wie dies mit der aussergewöhnlich hohen Inzidenz in der weissen Bevölkerung Ozeaniens gezeigt werden konnte²³⁾. Die Inzidenz des malignen Melanoms hat sich seit dem Zweiten Weltkrieg wahrscheinlich etwa verzehnfacht und das Risiko innerhalb eines Menschenlebens ein Melanom zu entwickeln, beträgt mittlerweile 1:140. Auch wenn sich ein Melanom teilweise vor dem Hintergrund einer präkanzerösen Läsion wie dem Xeroderma pigmentosum, einem dys-

plastischen Nävus oder einem kongenitalen melanozytären Riesennävus entwickelt, behält die Prävention exzessiver UV-Exposition von Geburt auf ihre volle Gültigkeit.

Schlussfolgerung

Die Ursachen der meisten pädiatrischen Krebserkrankungen bleiben mysteriös. Epidemiologische Arbeitsinstrumente wie das Schweizer Kinderkrebsregister und die Zusammenarbeit im Rahmen internationaler und multizentrischer Netzwerke sind unerlässlich für ein besseres Verständnis der biologischen und genetischen Faktoren, welche diesen Krankheiten zugrunde liegen. Auch wenn bezüglich Therapie der häufigsten Neoplasien (ALL, Lymphome, gewisse Hirntumore, Nierentumore) in den letzten Jahren beträchtliche Fortschritte erzielt werden konnten, besteht nach wie vor eine Reihe von pädiatrischen Krebserkrankungen, für welche die Prognose düster bleibt (disseminierte Neuroblastome und Sarkome, Hirnstammtumore, die meisten Rezidive); auf der anderen Seite weisen viele Langzeitüberlebende Spätfolgen ihrer Erkrankung und Therapie auf (Sterilität, Zweitumoren, kognitive Störungen, schlechte psychosoziale Integration). Die Verbesserung dieser Situation stellt eine grosse Herausforderung dar, welche die Entwicklung neuer Ansätze benötigt, die selektiver und individualisierter ausgerichtet sind und auf einem besseren Verständnis der Tumorbiologie basieren; dies wird dank Grundlagen- und klinischer onkologischer Forschung ermöglicht.

Referenzen

- 1) Parkin DM, Kramarova E, Draper DJ, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J, Qureshi S, Stiller CA (eds). International Incidence of Childhood Cancer, Vol. 2 (IARC scientific publications no 144). International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1998.
- 2) Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, Parkin M. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS Project): an epidemiological study. *Lancet* 2004; 364: 2097–2105.
- 3) Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004; 23: 6429–6444.
- 4) Mahmoud H, Ridge SA, Behm F. Intrauterine monoclonal origin of neonatal concordant acute lymphoblastic leukemia in monozygous twins. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 77–79.
- 5) Wiemels JL, Ford AM, van Wering ER. Protracted and variable latency of acute lymphoblastic leukemia after TEL-AML1 gene fusion in utero. *Blood* 1999; 94: 1057–1062.
- 6) Dickinson HO. The causes of childhood leukemia. Delayed exposure to infection may trigger leukemia after prenatal damage to DNA. *BMJ* 2005; 330: 1279–1280.

- 7) Linet MS, Wacholder S, Zahm SH. Interpreting the epidemiological evidence: lessons from studies of childhood cancer. *Pediatrics* 2003; 112: 218–232.
- 8) Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukemia. *Br J Cancer* 2000; 83: 692–698.
- 9) Draper G, Vincent T, Kroll ME, Swanson J. Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: a case-control study. *BMJ* 2005; 330: 1290–1293.
- 10) Infante-Rivard C, Krajcinovic M, Labuda D, Sinnott D. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 547–553.
- 11) Parkin DM, Pisani P, Munoz N, Ferlay J. *Cancer Surv* 1999; 33: 5–33.
- 12) Crawford DH. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356: 461–473.
- 13) Prendergast GC. Mechanisms of apoptosis by c-myc. *Oncogene* 1999; 18: 2967–2987.
- 14) McNally RJQ, Kelsey AM, Cairns DP, Taylor GM, Eden OB, Birch JM. *Cancer* 2001; 92: 1967–1976.
- 15) Gutjahr P (eds). *Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Klinik und Praxis der pädiatrischen Onkologie*. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2004.
- 16) Feugas O, Guriec N, Babin-Boilletot A, Marcellin L, Simon P, Babin S, Thyss A, Hofman P, Terrier P, Kalifa C, Brunat-Mentigny M, Patricot LM, Oberling F. Loss of heterozygosity of the Rb gene is a poor prognostic factor in patients with osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 467–472.
- 17) De Alva E, Gerald WL. Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol* 2000; 18: 204–213.
- 18) Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens HF, Voûte PA, Gardner H, Craft AW. Prognostic Factors in Ewing's Tumor of Bone: Analysis of 975 Patients From the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3108–3114.
- 19) Wexler LH, Crist W, Helman L. Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds), *Principles and Practice of pediatric oncology*, 4th Edition, Lippincott Philadelphia, 2002: 939–971.
- 20) Newton R, Ziegler J, Beral V, Mbidde E, Carpenter L, Wabinga H, Mbulaiteye S, Appleby P, Reeves G, Jaffe H. A case-control study of human immunodeficiency virus infection and cancer in adults and children residing in Kampala, Uganda. *Int J of Cancer* 2001; 92 (5): 622–627.
- 21) Anthony PP. Hepatocellular carcinoma: an overview. *Histopathology* 2001; 39: 109–118.
- 22) Moysich KB, Menezes RJ, Michalek M. Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review. *Lancet Oncol* 2002; 3: 269–279.
- 23) Becroft BMO, Dockerty JD, Berkeley BB, Chan YF, Lewis ME, Skeen JE, Synek BJL, Teague LR. *Pathology* 1999; 31: 83–89.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Nicolas von der Weid
Médecin-associé
Unité d'hémo-oncologie péd.
DMCP
1011 Lausanne-CHUV
Tel.: +41 21 314 35 44
Fax: +41 21 314 33 32
nicolas.von-der-weid@chuv.ch