

Lebensqualität von Langzeitüberlebenden

Spätfolgen, neue Therapiestrategien und interdisziplinäre Nachsorge

Mit den deutlich verbesserten Heilungschancen kindlicher Krebserkrankungen gewinnt die Frage an Bedeutung, wie sich Erkrankung und Behandlung auf die weitere Entwicklung des Kindes auswirken. An den Beispielen von Kraniopharyngeom und Medulloblastom werden die Problematik der therapiebedingten Spätfolgen und Strategien zu deren Reduktion aufgezeigt. Entsprechende interdisziplinär geführte Nachsorgeprogramme gehören in das Betreuungskonzept eines jeden krebskranken Kindes und Jugendlichen.

MICHAEL A. GROTZER, EVA BERGSTRÄSSER

Über 70 Prozent aller Kinder mit Krebserkrankungen können heute dank verbesserter Chirurgie und hoch entwickelter Kombinations-Chemo- und -Radiotherapie geheilt werden. Exemplarisch für diesen eindrucklichen medizinischen Fortschritt steht die Verbesserung der Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Wilms-Tumoren, akuter lymphatischer Leukämie, Osteosarkomen und ZNS-Tumoren (vgl. *Abbildung 1*). Dies bedeutet, dass im Jahre 2010 jeder 250. junge Erwachsene zwischen 15 und 45 Jahren ein Überlebender eines im Kindesalter aufgetretenen Malignoms sein wird. Zunehmend bedeutsam wird die Frage, wie sich Erkrankung und Behandlung auf die somatische und psychosoziale Entwicklung der Kinder und Jugendlichen auswirken und wie dadurch ihre Lebensqualität in all ihren Dimensionen beeinflusst wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unter gesundheitsbezogener Lebensqualität (LQ) ist ein psychologisches Konstrukt zu verstehen, das für eine spezifische Krankheitsgruppe die physischen, emotionalen, sozialen und funktionalen Aspekte des Befindens und der Funktionstüchtigkeit der Patienten aus ihrer eigenen Sichtweise beschreibt (1) (vgl. *Abbildung 2*). Naturgemäss sind Beurteilung und Messung von Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen komplexer als bei Erwachsenen, da sich Kinder in einem laufenden Entwicklungsprozess befinden, das Verständnis von Gesundheit und Wohlbefinden sich verändert und ein enger Kontext mit der Familie be-

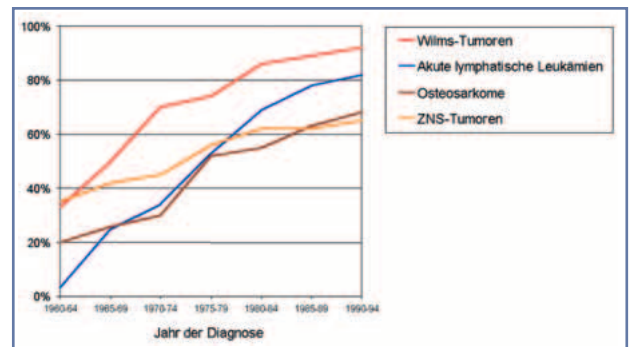


Abbildung 1: Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Kindern mit Krebserkrankungen, abhängig vom Diagnosejahr (U.S. SEER)

steht. Im Alter von acht Jahren etwa stehen der Erwerb physischer Fähigkeiten und die Beziehungen innerhalb der Familie im Vordergrund, während in der Adoleszenz die Selbstwahrnehmung, Selbsteinschätzung und die Beziehungen zu Gleichaltrigen wichtig werden. Entsprechend schwierig ist es, gute LQ-Messinstrumente für Kinder und Jugendliche zu entwickeln. Diese müssen die kognitive Entwicklung berücksichtigen, sowohl die eigene Einschätzung als auch die Einschätzung der Eltern erfassen, zusammengesetzt sein aus allgemeinen und gesundheitspezifischen Modulen, einfach anwendbar und für mehrere Sprachen validiert sein (2-4).

Kraniopharyngeom

Kraniopharyngeome sind langsam wachsende, histologisch gutartige Tumoren epithelialen Ursprungs (5-7). Sie entstehen in der sellären und/oder supra-

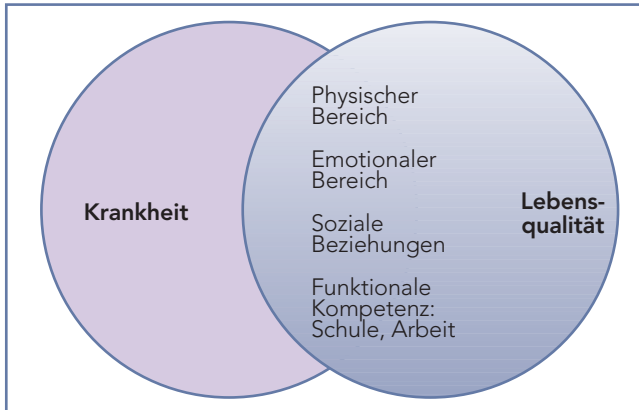


Abbildung 2: Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ)

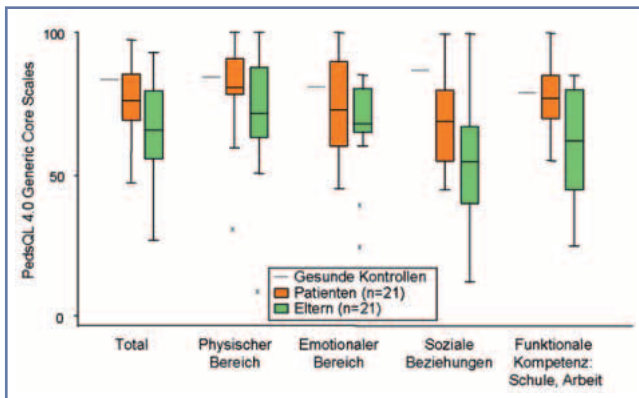


Abbildung 3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kranio-pharyngeom-Langzeitüberlebenden

sellären Region aus Überbleibseln der Rathkeschen Tasche. Kranio-pharyngeome machen zirka 5 bis 10 Prozent aller intrakraniellen Tumoren im Kindesalter aus. Trotz ihrer histologisch gutartigen Biologie können sie auf Grund der Lokalisation – insbesondere der Nachbarschaft zu Chiasma opticum, wichtigen Blutgefässen, Hypothalamus und Hypophyse – zu schweren bleibenden Schäden visueller, endokriner und neurokognitiver Funktionen führen. Entsprechend anspruchsvoll ist es, diese Tumoren, die sich mit kleinen Fortsätzen in einem anatomisch komplexen, regulatorisch zentralen Teil des Gehirns festkrallen, vollständig zu reseziieren.

Um die gesundheitsbezogene LQ von Kranio-pharyngeom-Langzeitüberlebenden zu untersuchen, hat Andrea Poretti in einer kürzlich publizierten Dissertation Patienten untersucht, die in Zürich seit 1980 mit dem Ziel einer möglichst vollständigen Tumorsektion operiert wurden (8). Trotz exzellenter Resultate bezüglich lokaler Tumorkontrolle – eine Tumorprogression trat bei lediglich 6 von 25 Kindern auf – hatten die Patienten schwere Spätfolgen. Zu endokrinen Ausfällen kam es in 96 Prozent. Von 25 ope-

rierten Patienten waren zudem 2 vollständig blind, 4 andere hatten einen einseitigen Visusverlust. Bei 58 Prozent bestanden Gesichtsfeldeinschränkungen. 3 Patienten hatten eine Fazialisparese, 2 eine Hemiparese. 14 Patienten litten an zum Teil starkem Übergewicht, wobei 3 Patienten bereits vor der Operation übermässig an Gewicht zugenommen hatten. Vor allem wegen ihres Übergewichts waren 15 von 20 interviewten Patienten unzufrieden mit ihrem Aussehen. Die Hälfte benötigte unterstützende Schulmassnahmen, und nur eine Minderheit konnte den gewünschten Beruf

erlernen. Verglichen mit gesunden Vergleichspersonen stufen die Kranio-pharyngeom-Patienten ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität tiefer ein in allen Dimensionen (vgl. *Abbildung 3*). Dabei war die Dimension «soziale Beziehungen» besonders betroffen. Die Einschätzung der Eltern lag noch tiefer und zeigte grösste Unterschiede in der Dimension «funktionale Kompetenz in Schule und Arbeit».

Eine genaue Analyse von klinischen Faktoren und Outcome ergab Hinweise, welche Kinder besonders gefährdet sind. Hochrisikopatienten sind solche, die bei Diagnose sehr jung sind, einen Hydrozephalus haben, solche mit bereits bestehender Schädigung des Hypothalamus und solche, die bereits einmal oder mehrmals operiert wurden. Das sind unserer Meinung nach Patienten, bei denen Alternativen zu einer aggressiven Chirurgie diskutiert werden müssen, insbesondere Möglichkeiten einer schonenderen subtotalen Resektion, gefolgt von einer lokalen Bestrahlung.

Radiotherapie mittels Protonen

Zwar besitzen wir heute Radiotherapie-techniken, die durch computergestützte Kombination von multiplen Strahlenfeldern sehr präzise Zielvolumen treffen, mit weniger Strahlenbelastung der benachbarten gesunden Umgebung. Noch präziser als eine Photonenbestrahlung ist jedoch eine Protonenbestrahlung, bei der die maximale Energiedeposition erst in einiger Distanz geschieht und nach dem so genannten Bragg peak ein steiler Energieabfall stattfindet (*Abbildung 4*).

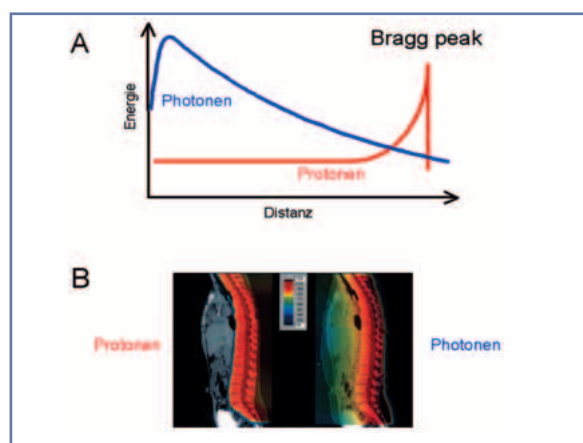


Abbildung 4: (A) Charakteristika einer Protonenbestrahlung: Relativ tiefe Eintrittsenergie; maximale Energiedeposition in einiger Distanz; steiler Energieabfall nach dem Bragg peak; wenig seitliche Streustrahlung. (B) Vergleich von Photonen- und Protonenbestrahlung in Bezug auf ungewollte Streustrahlung.

Protonenbestrahlung bedeutet insbesondere für ganz junge Kinder mit lokalisierten Hirntumoren einen grossen Vorteil, weil gesundes, sich entwickelndes Hirngewebe geschont werden kann ohne Verlust an Effizienz am Zielort. Neben Boston und Paris ist das Paul Scherrer Institut (PSI) in Villigen/Aarau (in Zusammenarbeit mit der Universitäts-Kinderklinik Zürich) eines von lediglich drei Zentren weltweit, die zurzeit derartige Protonenbestrahlungen auch für Kleinkinder anbieten. Entscheidend für ein gutes Gelingen einer solchen Radiotherapie ist nicht nur die Bestrahlung selbst, sondern auch eine funktionierende interdisziplinäre Zusammenarbeit von Onkologie, Radio-Onkologie und Anästhesie.

Medulloblastom

Medulloblastome (MB) sind mit zirka 20 Prozent die häufigsten malignen Hirntumoren im Kindesalter. MB sind charakterisiert durch ihr aggressives Wachstum und die Tendenz, über die Liquorwege zu metastasieren. Die erfolgreiche Behandlung von MB setzt deshalb Therapien voraus, die nicht nur lokoregional, sondern im gesamten Zentralnervensystem wirksam sind. Nach einer möglichst vollständigen Tumorsektion sind dies Radiotherapie (mit Bestrahlung des gesamten Gehirns und der spinalen Achse sowie Aufsättigung im Bereich der erweiterten Tumorregion) sowie Chemotherapie.

Die Überlebensraten von MB haben sich in den letzten Jahrzehnten langsam, aber stetig verbessert. Die aktuelle Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 85 Prozent bei ausgewählten MB-Patienten, die mit Radio- und Chemotherapie behandelt wurden. Parallel zu den besseren Heilungschancen wurden Anstrengungen unternommen, Langzeitüberlebende zu untersuchen. Leider zeigte sich, dass 40 bis 100 Prozent von MB-Langzeitüberlebenden teilweise beträchtliche Wachstums- und endokrine Dysfunktionen und nahezu 90 Prozent kognitive Defizite aufweisen. Die kognitiven Defizite sind üblicherweise nicht unmittelbare Folge des Tumors oder der Tumoroperation, sondern hängen – abhängig von der Strahlendosis und vom Alter des Patienten – vor allem mit der Radiotherapie dieser Kinder zusammen.

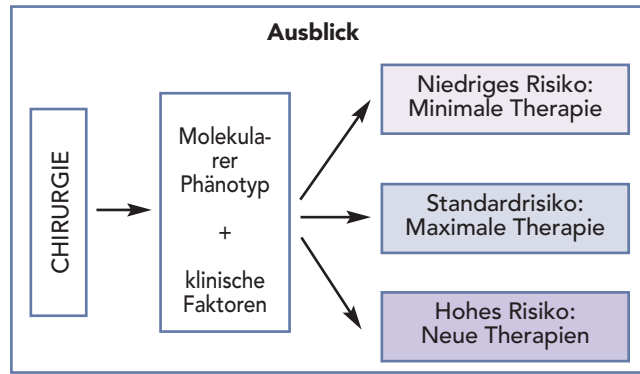


Abbildung 5: Modell eines zukünftigen risikoadaptierten Therapiekonzepts für Medulloblastome

Welches sind nun denkbare Strategien zur Verbesserung der offensichtlich deutlich eingeschränkten Lebensqualität dieser Patienten? Neben Massnahmen der sozialen Reintegration und Rehabilitation in Schule und Beruf sind dies vor allem eine Verminderung der therapiebedingten Spätfolgen durch Verzögerung von Radiotherapie bei Kleinkindern und eine bessere risikoabhängige Patientenstratifizierung.

Seit Beginn der Achtzigerjahre wurden in mehreren grossen Studien klinische (inklusive bildgebende) Prognosefaktoren für MB definiert. Es zeigte sich, dass der Nachweis von leptomeningealen Metastasen bei Diagnosestellung prognostisch am bedeutungsvollsten ist, gefolgt von residueller Tumormasse und Patientenalter bei Diagnose. Diese klinischen Faktoren werden gegenwärtig benutzt, um MB-Patienten in eine «Standardrisiko-Gruppe» (= keine Metastasen, < 1,5 cm² residuelle Tumormasse, Patientenalter bei Diagnose ≥ 3 Jahre) und eine «Hochrisiko-Gruppe» (= Metastasen, ≥ 1,5 cm² residuelle Tumormasse, Patientenalter bei Diagnose < 3 Jahre) einzuteilen. Diese Einteilung reicht jedoch nicht aus, um zuverlässig eine Gruppe von Patienten zu definieren, deren Tumorprogressionsrisiko so klein ist, dass sie mit deutlich weniger toxischen Therapiemodalitäten behandelt werden könnten. Weil es unwahrscheinlich ist, dass neue klinische prognostische Faktoren gefunden werden, kann nur die Identifikation von biologischen prognostischen Faktoren helfen, Patienten besser für risikoadaptierte Therapien zu stratifizieren.

Das Ziel der Arbeit verschiedener Forschungsgruppen in Europa und in den USA ist es, durch ein verbessertes biologisches Verständnis dieser Tumoren Fak-

toren zu identifizieren, die eine Patientengruppe mit guter Heilungschance charakterisieren, bei der durch eine zukünftige Therapiereduktion behandlungsbedingte Langzeitschäden vermindert werden können. Neurotrophin-Rezeptor-TrkC- und Onkogen-c-MYC-Expression gelten dabei als wichtige biologische Prognosefaktoren, die aktuell in grossen europäischen und amerikanischen Studien untersucht werden (9–12). Nach Bestätigung der Hypothesen in diesen prospektiven Multizenterstudien wird erwartet, dass es möglich sein wird, bei Patienten, deren Tumoren günstige biologische Marker aufweisen, die Radiotherapie deutlich zu reduzieren oder sogar ganz wegzulassen (Abbildung 5). Dadurch kann die kognitive und soziale Entwicklung eines Teils der MB-Langzeitüberlebenden deutlich verbessert werden.

Langzeitfolgen und deren Bewältigung: Bedeutung für den Patienten

Für Patienten, die eine Tumorerkrankung durchgemacht haben, ist es wichtig, über ihre Krankheit, deren Behandlung und mögliche Spätfolgen gut informiert zu sein und die wichtigsten Unterlagen darüber selbst zu archivieren. Dies ist eine wesentliche Voraussetzung, um Spätfolgen frühzeitig diagnostizieren und behandeln zu können. Hierbei geht es nicht nur um organische Funktionseinschränkungen, wie beispielsweise eine Schilddrüsenunterfunktion, sondern auch um psychosoziale oder neurokognitive Folgen, die häufig schwierig zu erkennen sind, aber die Lebensqualität der Überlebenden erheblich beeinflussen können. Für diese müssen individuelle, bedürfniszentrierte Lösungsansätze gefunden werden.

Die Information und interdisziplinäre Betreuung und Beratung des Patienten – und seiner Eltern – hat eine grosse Bedeutung für Krankheitsverständnis und -verarbeitung. Diese Strategien erleichtern die spätere Selbstbeobachtung und das eigene Erkennen von Problemen, sodass, nach fachkundiger Abklärung, die allgemeine Lebenssituation verbessert werden kann, beispielsweise durch eine angemessene Ausbildung und Arbeitssituation.

Das Konzept der psychoonkologischen Begleitung, wie es sich seit den Achtzigerjahren in der pädiatrischen Onkologie langsam durchzusetzen begann, hat dazu geführt, den Informationsstand und die Kommunikationsfähigkeit des Patienten und seiner Familie deutlich zu verbessern.

Das Ziel einer behandlungsbegleitenden psychoonkologischen Betreuung ist die Aktivierung, Verstärkung und Ergänzung bereits vorhandener Bewältigungsstrategien (13). Patienten und Familien werden dabei als prinzipiell gesunde Personen angesehen, die sich in einer aussergewöhnlich belastenden Situation befinden, für deren Bewältigung sie in unterschiedlichem Ausmass, je nach eigenen Ressourcen und Strategien, einer gezielten Unterstützung bedürfen. Es geht nicht unbedingt um das Angebot von Lösungskonzepten als vielmehr um die aktive Befähigung der Betroffenen, dank ihres eigenen Erfahrungsschatzes mit schwierigen Situationen umzugehen. Wie aus der Arbeit von Landolt et al. (13) hervorgeht, beurteilten Eltern diese Form der Unterstützung als hilfreich für die diversen Belange des kranken Kindes, für sich selbst und für die gesunden Geschwister.

Langzeitfolgen und ihre Bewältigung: Bedeutung für den Praxisarzt

Überlebende kindlicher Tumorerkrankungen werden mit Erreichen des Erwachsenenalters neue Fragestellungen und wahrscheinlich auch neue und komplexe Krankheitsbilder in den Alltag vieler Arztpraxen bringen. Ein grosser Fragenkomplex dreht sich hierbei um das Kosten-Nutzen-Verhältnis von Nachsorge-Screeninguntersuchungen bei diesen jungen Menschen. Nur für einige Be-

reiche gibt es klare Empfehlungen, wie beispielsweise für die regelmässige Untersuchung der Schilddrüsenparameter bei Patienten, die im Halsbereich bestrahlt wurden (14). Wie lange diese und andere Follow-up-Untersuchungen stattfinden sollen, ist noch weitgehend unklar. Zu berücksichtigen ist immer, dass es für einige Patienten eine sehr grosse Belastung ist, immer wieder an ihre Krankheit erinnert zu werden. Andererseits können somatische Spätfolgen, kognitive Einschränkungen oder emotionale Belastungssymptome, wenn sie frühzeitig gefunden werden, möglicherweise mit grösserem Erfolg behandelt werden. Daraus ergeben sich Fragen, die individuell mit dem Patienten evaluiert werden müssen.

Schlussbemerkungen

«Cure is more than the eradication of cancer ... cure is the restoration of health.» Tumorthérapien ermöglichen heute für viele Patienten das Überleben. Leider bedeutet Überleben nicht unbedingt Gesundheit im Sinne eines körperlichen und psychischen Wohlbefindens mit bestmöglicher Entwicklung und sozialer Integration. Therapiebedingte Spätfolgen können die Lebensqualität eines Betroffenen beträchtlich einschränken. Um sich dem hohen Anspruch von Gesundheit nach intensiver und erfolgreicher Behandlung einer im Kindesalter aufgetretenen Tumorerkrankung anzunähern, müssen Therapien risikoadaptiert und möglichst schonend durchgeführt werden. Die Überwachung und Annäherung an diesen Anspruch in Therapie, Tumornachsorge und in der Begleitung des Kindes, Jugendlichen oder jungen Erwachsenen obliegt zunächst dem Kinderonkologen und später dem weiterbetreuenden Spezial- oder Hausarzt. Wichtig ist es hierbei, verschiedene mögliche Spätfolgen – Organdysfunktionen, Zweitmalignome, endokrinologische Störungen, neurokognitive Defizite und ihre psychosozialen Folgen – frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls interdisziplinär zu behandeln. Heute gilt, dass auch bei Spätfolgen durch geeignete Anstrengungen eine gute Lebensqualität erhalten werden kann. Das Ziel zukünftiger Therapien für kindliche Krebserkrankungen wird nicht nur in ei-

ner Steigerung der Heilungsraten bestehen, sondern zunehmend auch im Erhalt von Lebensqualität möglichst vieler Langzeitüberlebender. ▲

PD Dr. med. Michael A. Grotzer
(Korrespondenzadresse)
Dr. med. Eva Bergsträsser
Universitäts-Kinderklinik
Steinwiesstrasse 75
8032 Zürich
E-Mail: Michael.Grotzer@kispi.unizh.ch

Schlüsselwörter: gesundheitsbezogene Lebensqualität; therapiebedingte Spätfolgen; Kraniopharyngeom; Medulloblastom; Protonen-Radiotherapie; onkologische Nachsorge.

Quellen:

1. Schipper H et al.: Quality of life studies: definitions and conceptual frameworks. In: Spilliker B, ed. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*, 2nd ed. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 1996.
2. Bradlyn AS et al.: Quality of life research in pediatric oncology. *Research methods and barriers. Cancer* 1996; 78(6): 1333-9.
3. Eiser C, Morse R: The measurement of quality of life in children: past and future perspectives. *J Dev Behav Pediatr* 2001; 22(4): 248-56.
4. Varni JW et al.: PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care* 2001; 39(8): 800-12.
5. Brada M, Thomas DG: Craniopharyngioma revisited. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(2): 471-5.
6. Hayward R: The present and future management of childhood craniopharyngioma. *Childs Nerv System* 1999; 15: 764-769.
7. Moore KD, Couldwell WT: Craniopharyngioma. In: Bernstein M, Berger MS, eds. *Neuro-Oncology: The Essentials*, 1st Edition ed. New York: Thieme Medical Pub, 2000; 409-418.
8. Poretti A et al.: Outcome of craniopharyngioma in children: long-term complications and quality of life. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46(4): 220-9.
9. Grotzer MA et al.: TrkC expression predicts good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumors. *J.C.O.* 2000; 18: 1027-1035.
10. Grotzer MA et al.: MYC messenger RNA expression predicts survival outcome in childhood primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. *Clinical Cancer Research* 2001; 7: 2425-2433.
11. Pomeroy SL et al.: Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. *Nature* 2002; 415: 436-442.
12. Kim JY et al.: Activation of neurotrophin-3 receptor TrkC induces apoptosis in medulloblastomas. *Cancer Res* 1999; 59(3): 711-9.
13. Landolt MA et al.: Parental assessment of a psycho-oncologic treatment concept in pediatrics. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 1999; 48(1): 1-14.
14. Friedman DL, Meadows AT: Late effects of childhood cancer therapy. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49(5): 1083-106.