

# **Solide Tumoren bei Kindern**

## **Neuroblastome, Wilms-Tumoren, Medulloblastome**

1 von 500 Kindern entwickelt im Laufe seiner ersten 15 Lebensjahre eine maligne Erkrankung. Dank optimierter Kombinationstherapien können heute mehr als zwei Drittel dieser Patienten geheilt werden. Für die drei relativ häufigen soliden Tumoren Medulloblastom, Neuroblastom und Wilms-Tumor werden aktuelle Therapiestrategien dargelegt.

NICOLE BODMER, MICHAEL GROTZER

---

Solide Tumoren machen etwa die Hälfte der malignen Erkrankungen des Kindesalters aus (Abbildung 1). Während im Erwachsenenalter epi- und endodermale Tumoren dominieren, treten im Kindesalter fast ausschliesslich Malignome mesodermalen Ursprungs auf. Die häufigsten soliden Tumoren im Kindesalter sind Hirntumoren, gefolgt von extrakraniellen embryonalen Tumoren und Sarkomen von Bindegewebe und Knochen.

---

### **Grosse Therapieerfolge bei kindlichen Malignomen**

Zu den embryonalen Tumoren, die oft bereits pränatal angelegt sind, gehören die *Neuroblastome*, *Nephroblastome*, *Medulloblastome*, *Retinoblastome*, *embryonalen Rhabdomyosarkome* sowie *Keimzelltumoren* und die *Hepatoblastome*. Die meisten dieser Tumoren manifestieren sich schon im Laufe der ersten fünf Lebensjahre. Bei den übrigen Malignomen ist die Altersverteilung recht unterschiedlich. Der häufigste Knochentumor, das Osteosarkom, tritt beispielsweise meistens erst während der Adoleszenz auf.

Durch die kontinuierliche Verbesserung der Behandlung konnten die Fünf-Jahres-Überlebensraten der Kinder in knapp 50 Jahren von weniger als 10 Prozent in den Fünfziger- und Sechzigerjahren auf heute mehr als 70 Prozent gesteigert werden. Dieser Erfolg beruht wesentlich auf den seit mehr als 25 Jahren kontinuierlich durchgeführten Therapieoptimierungsstudien (TOS) verschiedener kooperierender Zentren (1). Aufgrund der Seltenheit der kindlichen Tumorerkrankungen haben die pädiatrischen Onkologen schon in den Siebzigerjahren erkannt, dass ein Zusammenschluss in nationale und internationale Gruppen wichtig ist, um ausreichende Erfahrungen in der Behandlung derart seltener Erkrankungen zu gewinnen. Die TOS haben zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Behandlungsqualität betroffener Kinder geführt. Sie beinhalten neben klinischen Forschungsaspekten qualitätssichernde Elemente

durch zentrale Expertisen in klar definierten Referenzzentren (bezüglich Pathologie, Bildgebung, molekularbiologischer Diagnostik etc.). Durch die lange Erfahrung und «Kultur», welche sich in der Konzeption und Durchführung von Multizenterstudien ausdrückt, wird es auch in Zukunft möglich sein, diagnostische und therapeutische Methoden bei Tumoren im Kindesalter weiterzuentwickeln.

---

### **Heutige Strategien**

Die aktuellen Therapiestrategien für solide Tumoren beinhalten neben der systemischen Chemotherapie meistens auch eine wirkungsvolle Lokaltherapie. Hier kommen je nach Tumorart und -lokalisierung Operationen und/oder Bestrahlungen zum Einsatz. Mit der zunehmenden Überlebensrate und Überlebensdauer der Kinder rücken in jüngerer Zeit die Langzeitnebenwirkungen der teilweise aggressiven Therapien ins Blickfeld. Deshalb geht ein Teil der aktuellen Bestrebungen dahin, die Behandlungen risikoadaptiert durchzuführen, um den Kindern mit günstiger Prognose einen Teil der Therapie zu ersparen. Auf der anderen Seite gibt es immer noch Tumorentitäten, bei denen bis heute unbefriedigende Behandlungsergebnisse erzielt werden. Hier besteht die Hoffnung, dass neue, innovative Therapiekonzepte in der Zukunft eine Verbesserung bringen könnten.

---

### **Medulloblastome**

Primäre Hirntumoren sind die häufigsten soliden Krebserkrankungen im Kindesalter und machen zirka 20 Prozent aller kindlichen Malignome aus. Die Inzidenz kindlicher Hirntumoren beträgt 2,5/100 000/Jahr (2). Hirntumoren sind verantwortlich für über 30 Prozent der krebsbedingten Todesfälle und für einen Grossteil der krebsbedingten Langzeitmorbidity im Kindesalter (3, 4).

Die häufigsten malignen Hirntumoren beim Kind sind die primitiv neuroektodermalen Tumoren (PNET), die zu 85 Prozent vom Kleinhirn ausgehen und dann Me-

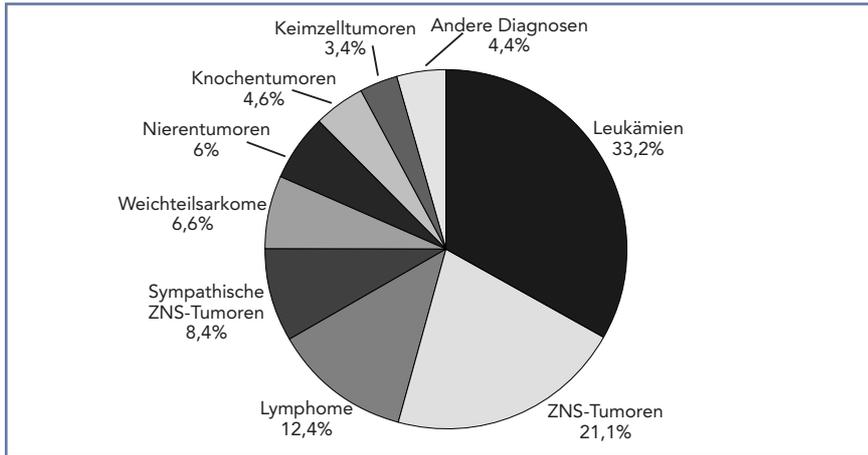


Abbildung 1: Verteilung der Diagnosen der Krebserkrankungen bei Kindern [27]

	Chirurgie	Radio	Chemo	5-Jahres-Überleben
Vor 1930				0%
1930–40		lokal		0%
Seit 1940		lokal + kraniospinal		50%
Seit 1975				65%
1995				80% (Standardrisiko-Patienten)

Abbildung 2: Entwicklung der Überlebensraten beim Medulloblastom in den letzten 80 Jahren

dulloblastom (MB) genannt werden. Obwohl MB bei Säuglingen und Erwachsenen beschrieben sind, zeigt die Altersverteilung einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem zweiten und zehnten Lebensjahr. Das Verhältnis von Knaben zu Mädchen beträgt zirka 1,5 : 1.

MB sind charakterisiert durch ihr aggressives lokales 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 (ZNS) wirksam sind. Nach einer möglichst vollständigen Tumoresektion sind dies die Radiotherapie (mit Bestrahlung des gesamten Gehirns und der spinalen Achse sowie Aufsättigung im Bereich der erweiterten Tumorregion) und die Chemotherapie. In den letzten Jahrzehnten haben sich die Überlebensraten von Patienten mit MB langsam, aber stetig verbessert auf aktuell 50 bis 60 Prozent.

**Klinik und Diagnostik**

Medulloblastome manifestieren sich beim älteren Kind vorzugsweise mit Symptomen des erhöhten Hirndrucks aufgrund eines im Bereich des vierten Ventrikels

obstruierten Liquorabflusses (Symptome: Kopfschmerzen, Nausea und Erbrechen, Antriebslosigkeit, Wesensveränderung, Abduzensparese, Stauungspapillen) und mit Kleinhirnzeichen (typisches Symptom: Ataxie). Beim Kleinkind mit noch offenen Schädelnähten manifestiert sich erhöhter Hirndruck durch gespannte Fontanellen, übermässiges Kopfwachstum, eine vorgewölbte Stirn, das «Phänomen der untergehenden Sonne», Erbrechen und Wesensveränderung.

Wegen der häufig unspezifischen Symptomatik kann die Diagnose von MB schwierig sein. Nicht selten kommt es daher zu einer Verzögerung in der Diagnosestellung (5). Verzögerungen sind einerseits dadurch bedingt, dass Erstsymptome von Eltern als nicht Besorgnis erregend empfunden werden und nicht zu einer unmittelbaren Arztkonsultation veranlassen. Andererseits können relativ unspezifische Symptome vom untersuchenden Arzt missdeutet und Befunde aufgrund einer ausbleibenden neurologischen Untersuchung unbemerkt bleiben. Sobald die Verdachtsdiagnose «Hirntumor» gestellt wird, kommt der Neuroradiologie (Computertomografie [CT] und Magnetresonanztomografie

[MRI]) eine entscheidende Rolle zu. Die definitive Diagnosestellung erfolgt histologisch durch den Neuropathologen.

Zu den prognostischen klinischen Faktoren für MB zählen das Ausmass der Metastasierung (Tabelle 1), das postoperative Resttumorvolumen, die Tumorlokalisation und das Alter bei Diagnosestellung. Zurzeit werden MB-Patienten in Standardrisiko-Patienten (Metastasierungsgrad 0, Resttumor kleiner 1,5 cm<sup>2</sup>, Alter bei Diagnose ≥ 3 Jahre) und Hochrisiko-Patienten (Metastasierungsgrad 1–3, Resttumor grösser 1,5 cm<sup>2</sup>, Alter bei Diagnose < 3 Jahre) unterteilt.

**Therapie**

Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Entwicklung der adjuvanten Therapien bei MB und die damit erzielten Heilungserfolge. Erst durch Einführung von kraniospinaler Radiotherapie wurde es möglich, Patienten zu heilen. Zusätzliche Chemotherapie hat die Heilungsrate weiter verbessert.

Die chirurgische Resektion ist im Allgemeinen der erste Schritt in der Behandlung eines MB, wobei eine möglichst vollständige Tumoresektion angestrebt wird. Weitere Ziele der Operation sind die Gewinnung eines repräsentativen Tumorstückes zwecks histologischer Untersuchung sowie die Wiederherstellung normaler Liquorfluss-Verhältnisse. Postoperativ kann es vor allem zu zwei Komplikationen kommen:

1. Syndrom der aseptischen Meningitis (welches bei bis zu 5% der Patienten nach operativen Eingriffen im Bereich der hinteren Schädelgrube auftritt) mit Fieber und Meningismus ab fünftem bis zehntem postoperativen Tag. Nach Ausschluss einer bakteriellen Genese kann diese Komplikation mit Steroiden gut behandelt werden.
2. Syndrom des zerebellären Mutismus (welches bei bis zu 20% der Patienten auftritt) mit Symptomen beginnend zwischen dem ersten und vierten postoperativen Tag. Im Vordergrund stehen ein transitorischer Verlust der expressiven Sprache, Verhaltensauffälligkeiten und eine Ataxie. In der Regel bilden sich diese Symptome innerhalb von Wochen/Monaten zurück (6, 7).

Die Radiotherapie bildet die wichtigste adjuvante Komponente der Therapie

von MB. Neben der lokalen Bestrahlung wird unabhängig vom Nachweis von Metastasen oder Tumorzellen im Liquor auch kraniospinal bestrahlt. Lokal sind Dosen unter 50 Gy wenig effektiv. Kraniospinal werden in der Regel Dosen bis zu 36 Gy appliziert. Bei Standardrisiko-Patienten konnte diese Dosis auf 24 Gy reduziert werden. Bei Säuglingen und Kleinkindern unter drei Jahren wird versucht, durch intensivierte und prolongierte Chemotherapie die Radiotherapie zu vermeiden oder zumindest zeitlich zu verzögern (8, 9).

Die *Chemotherapie* hat insbesondere in der Behandlung der Hochrisiko-Patienten einen wichtigen Stellenwert (10–12). MB sprechen auf eine Vielzahl von Zytostatika inklusive Cisplatin, Cyclophosphamid, Vincristin, Lomustin und Busulfan an (13). In neueren prospektiven Studien konnte zudem gezeigt werden, dass nicht nur Hochrisiko-, sondern auch Standardrisiko-Patienten von der Chemotherapie profitieren und eine grössere Überlebenswahrscheinlichkeit zeigen (14).

### Therapiefolgen und Nachsorgekonzepte

Zahlreiche Studien belegen, dass es bei MB nicht nur zu tumorbedingten, sondern häufig auch zu therapiebedingten Spätfolgen kommen kann. Im Vordergrund stehen dabei Wachstums- und endokrine Dysfunktionen, Hörstörungen sowie intellektuelle Defizite und soziale/emotionale Probleme. Insbesondere kleine Kinder sind anfällig auf diese therapieassoziierten Spätfolgen. Eine Ganzhirnbestrahlung kann bei diesen Patienten die Entwicklung des ZNS massiv stören und zu schweren neurokognitiven Defiziten führen. Dadurch wird die Lebensqualität vieler Langzeitüberlebender nachhaltig reduziert (15, 16). Laufende Therapiestudien konzentrieren sich daher nicht nur auf die Überlebensdauer, sondern auch auf die Überlebensqualität.

Die bildgebenden Verlaufskontrollen nach Therapieende werden bezüglich ihrer Häufigkeit kontrovers diskutiert (17, 18). Die Empfehlungen des Neurologic and Tumorimaging Committee der Children Cancer Group stellen eine Bemühung zur Standardisierung der Verlaufskontrollen dar (19). Für MB wird empfohlen,

bildgebende Verlaufskontrollen mit MRI mit/ohne Gadolinium nach folgendem Schema durchzuführen: im ersten Jahr dreimonatlich, im zweiten Jahr sechsmonatlich und dann weiter in jährlichen Abständen. Daneben müssen Schilddrüsen-, Wachstums- und Sexualhormone regelmässig kontrolliert und gegebenenfalls substituiert werden. Zusätzlich wird die neurokognitive Entwicklung genau verfolgt, um gegebenenfalls unterstützende Massnahmen einleiten zu können.

### Neuroblastome

Das Neuroblastom ist der häufigste extrakranielle solide Tumor und macht etwa 7 bis 8 Prozent aller Krebserkrankungen im Kindesalter aus. Knaben erkranken etwas häufiger als Mädchen (Verhältnis 1,3 : 1). Das mittlere Alter zum Diagnosezeitpunkt liegt beim zweiten Lebensjahr. 90 Prozent der betroffenen Kinder sind jünger als sechs Jahre. Dieser Tumor embryonalen Ursprungs kommt auch schon bei Neugeborenen vor.

Neuroblastome (NB) entstehen aus unreifen Zellen des sympathischen Nervensystems und können überall dort auftreten, wo sich dieses Gewebe befindet: im Bereich der Nebennieren, am zervikalen, thorakalen oder abdominalen Grenzstrang oder im Bereich der Paraganglien. Etwa die Hälfte der NB sind bei Diagnosezeitpunkt bereits metastasiert. Metastasen kommen in regionalen und entfernten Lymphknoten vor, im Knochenmark, im Knochen, in der Leber oder Haut, seltener im ZNS. Die Stadieneinteilung erfolgt nach INSS-Kriterien (= International Neuroblastoma Staging System). Bei der Einteilung in vier Stadien wird unterschieden, ob der Tumor auf sein Ausgangsorgan beschränkt ist (Stadium I), ob regionale oder entfernte Lymphknoten betroffen sind (Stadium II/III) oder Metastasen in entfernten Organen vorhanden sind (Stadium IV). Besonders zu erwähnen ist das Stadium IVS, das ausschliesslich bei Säuglingen vorkommt. Bei diesen Kindern bestehen neben einem lokalisierten Primärtumor eine Lebervergrösserung, häufig Hautmetastasen und manchmal Knochenmarkbefall, der allerdings nur minimal sein darf. Meistens regredieren diese Tumoren spontan. Eine milde Chemotherapie ist nur in Ausnahmefällen nötig bei Bedrohung durch



Abbildung 3: 6 Monate alter Säugling mit Neuroblastom Stadium IV mit periorbitalen Ekchymosen (28).

die grossen Tumormassen oder die ausgedehnte Lebermetastasierung (20).

### Klinik und Diagnostik

Die Symptome von Neuroblastomen variieren je nach Ort des Primärtumors beziehungsweise der Metastasen. Intrathorakale Tumoren können einen Stridor verursachen, intraabdominale Tumoren zu Harnabflussbehinderungen führen. Tumoren des Grenzstrangs haben die Tendenz, durch die Foramina intervertebralia nach intraspinal vorzuwachsen und neurologische Symptome bis hin zu einer Paraplegie zu verursachen. Bei 15 bis 20 Prozent der zervikalen Tumoren wird ein Horner-Syndrom beobachtet. Retrobulbäre Infiltrationen verursachen periorbitale Ekchymosen (21) (Abbildung 3). Als Tumormarker werden Katecholamin-Metaboliten (vor allem Homovanillinsäure und Vanillinmandelsäure) im Serum und Urin bestimmt. LDH und Ferritin können unspezifisch erhöht sein und sind als Parameter für die Risikoabschätzung wichtig (22). Zur Diagnose oder zum Ausschluss einer Knochenmarkinfiltration sind Knochenmarkpunktionen an verschiedenen Stellen obligat. Die histopathologische Einteilung erfolgt nach dem Grading-System von Hughes (23). Zur Prognoseabschätzung sind zusätzlich zu klinischen Faktoren molekulargenetische Untersuchungen (z.B. Nmyc und Deletion 1p) des Tumormaterials unerlässlich. Die bildgebende Diagnostik richtet sich nach der Lokalisation des NB. Bei abdominalen Primärtumoren kommt neben einer Abdomensonografie ein abdominales MRI zum Einsatz. Metajodbenzylguanidin (mIBG) wird zur spezifischen szintigrafischen Markierung von Primärtumor und Metastasen eingesetzt. Beim metastasierten NB sind auch eine Skelett-

szintigrafie zum Ausschluss von Knochenmetastasen sowie eine CT- oder MRI-Untersuchung des Schädels zum Ausschluss von intrakraniellen Metastasen angezeigt.

**Therapie**

Die Behandlung des NB erfolgt risikoadaptiert. Aktuelle Stratifizierungsfaktoren sind das Tumorstadium, das Alter und eine allfällige Amplifikation des Tumorkogens Nmyc. Die Behandlung reicht von der «Watch and wait»-Strategie beim Stadium IVS ohne ungünstige molekulargenetische Marker über die alleinige Operation bis hin zur Maximalbehandlung einschliesslich Hochdosistherapie und gegebenenfalls lokaler Bestrahlung bei Hochrisikopatienten (24). Wegen der Stratifizierung der Therapie durch molekulare Marker ist bei lokalisierten Stadien auch bei eindeutiger klinischer Befundkonstellation (= erhöhte Katecholamin-Metaboliten, typischer Befund in der Bildgebung, eindeutige Anreicherung im mIBG) eine Tumormaterialentnahme anzustreben. Bei der Chemotherapie der höheren Stadien handelt es sich um eine neoadjuvante Polychemotherapie. Zum Einsatz kommen in den europäischen NB-Studien alkylierende Substanzen (Ifosamid, Dacarbazin), Anthrazykline, Etoposid, Melphalan, Cisplatin und Vincaalkaloide (Vincristin, Vindesin). Nach sechs bis acht intensiven Chemotherapieblöcken schliesst sich eine Hochdosistherapie mit autologem Stammzellrescue an. Zusätzlich kommt bei einigen Hochrisikopatienten eine mIBG-Behandlung mit therapeutischen Dosen des Radionuklids zum Einsatz. Danach folgen wiederholte Gaben von 13-cis-Retinolsäure, die zu einer Ausdifferenzierung von eventuell noch vorhandenem Tumorgewebe führen soll. In kontrollierten Studien wird auch eine Immuntherapie mit einem monoklonalen Antikörper gegen das ch14.18-Antigen als Ergänzung zur Chemotherapie eingesetzt.

**Lokoregionäre Therapie**

Der chirurgische Eingriff strebt die histologische Sicherung der Diagnose einschliesslich molekulargenetischer Beurteilung und/oder Entfernung des Primärtumors an. Bei den metastasierten Stadien erfolgt die lokale Behandlung in

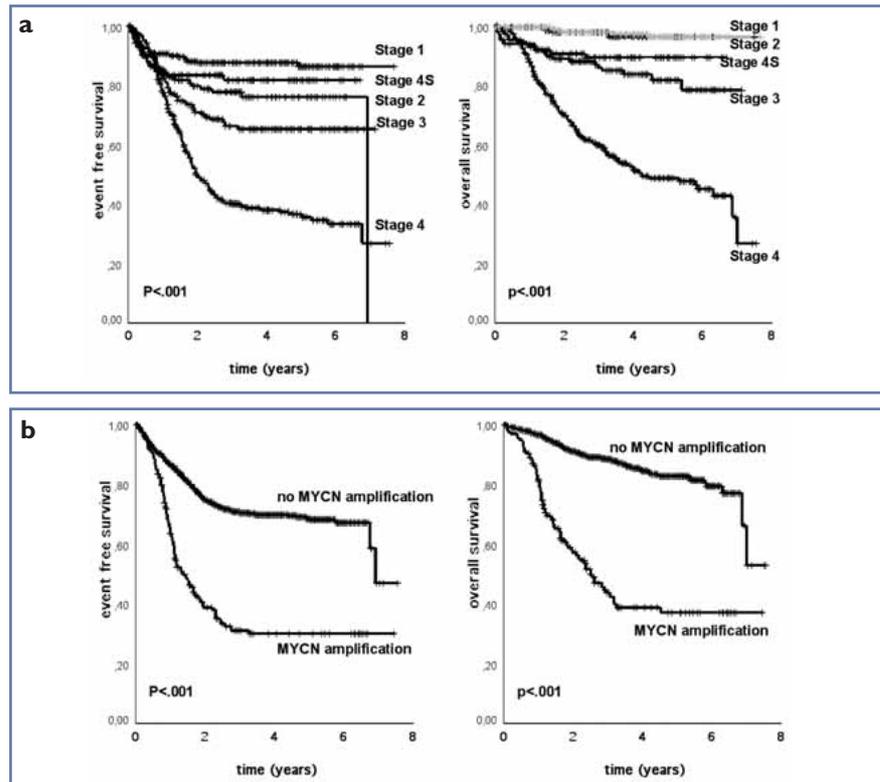


Abbildung 4: Event Free Survival (EFS) und Overall Survival (OS) für Patienten mit Neuroblastom in Abhängigkeit von Stadium und MYCN-Amplifikation (29). a) EFS und OS der Patienten der Neuroblastom-97-Studie nach INSS-Stadium (Stadium 1 n=263, 2 n=153, 3 n=161, 4 n=353, 4S n=100) b) EFS und OS nach MYCN (MYCN nicht amplifiziert n=849, amplifiziert n=153)

der Regel erst nach mehreren Chemotherapieblöcken. Patienten mit Resttumor erhalten eine adjuvante Strahlentherapie.

**Prognose**

Die Prognose ist stadienabhängig und vor allem für die höheren Stadien auch heute noch unbefriedigend. Lokalisierte Stadien I und II zeigen eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 95 respektive 75 Prozent im Stadium III, während im Stadium IV nur Fünf-Jahres-Überlebensraten von 30 bis 40 Prozent erreicht werden. Ungünstigen Einfluss auf die Prognose hat zusätzlich zu den erwähnten Stadien die Amplifizierung von Nmyc oder eine Deletion am Chromosom 1p (vgl. Abbildung 4). Ziele aktueller Forschung sind die Entwicklung neuerer Stratifizierungssysteme, die Optimierung herkömmlicher Therapien und die Entwicklung neuer Therapieansätze inklusive medikamentöser Induktion der Tumorzellreifung zum Ganglioneurom, der tumorspezifischen Antikörpertherapien und nicht zuletzt der Gentherapien.

**Nephroblastome**

Nephroblastome (Wilms-Tumoren) sind bösartige embryonale Mischgeschwülste der Niere. Es handelt sich um die häufigste Neoplasie der Niere im Kindesalter. Wilms-Tumoren treten mit einer Inzidenz von 1:100 000 auf. Es besteht keine Geschlechtsdisposition. Wilms-Tumoren (WT) betreffen zu 70 Prozent Kinder im Alter zwischen einem und fünf Jahren. In zirka 15 Prozent sind Säuglinge betroffen. Bei etwa 8 Prozent der Fälle sind diese Tumoren mit anderen Fehlbildungen assoziiert wie Aniridie, urogenitalen Fehlbildungen, Hemihypertrophie oder auch dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom. Der WT tritt meistens sporadisch auf. Bei 10 bis 20 Prozent dieser sporadischen Tumoren ist das Tumorsuppressorgen WT1 auf dem Chromosom 11p13 ausgeschaltet. Ein zweites WT-Gen (WT2) ist lokalisiert auf dem Chromosom 11p15. Bei 1 Prozent der Kinder ist ein weiteres Familienmitglied betroffen. Es liegt hier ein autosomal-dominanter Erbgang mit niedriger Penetranz zu-

grunde, bei dem weder das WT1- noch das WT2-Gen betroffen sind. In 5 Prozent der Fälle tritt der Wilms-Tumor bilateral auf.

**Klinik und Diagnostik**

Klinisches Hauptsymptom ist die schmerzlose Tumorschwellung. Teilweise führt ein vorgewölbttes Abdomen zur Konsultation des Arztes. Gelegentlich bestehen Schmerzen, Hämaturie oder arterielle Hypertension, Gewichtsabnahme oder -stillstand. Bei 10 Prozent der betroffenen Kinder wird der Bauchtumor als Zufallsbefund bei einer Routinevorsorgeuntersuchung getastet (21).

Für Wilms-Tumoren sind keine spezifischen Tumormarker bekannt. Wegen der Differenzialdiagnose Neuroblastom sollte die Bestimmung von Katecholaminmetaboliten im Urin oder Serum erfolgen. Den wichtigsten Stellenwert in der Diagnostik des Nephroblastoms haben bildgebende Verfahren. Hier sind die abdominelle Sonografie und ein CT oder MRI richtungweisend. Der häufigste Metastasierungsweg besteht in die Lungen, daher sollte eine Untersuchung auf Lungenmetastasen im Röntgenbild in zwei Ebenen oder gegebenenfalls im thorakalen CT durchgeführt werden. Nur bei unsicherer Abgrenzung gegenüber einem NB kann auch die Durchführung einer mIBG-Szintigrafie notwendig werden.

Bei nicht eindeutiger bildgebender Diagnose sollte eine primäre histologische Untersuchung mittels Nadel-Stanzbiopsie durchgeführt werden. Die Aufarbeitung des Tumormaterials schliesst neben der konventionellen pathomorphologischen Untersuchung heutzutage oft auch eine molekulargenetische Diagnostik ein.

**Therapie**

Grundsätzlich ist zu unterscheiden zwischen einem primär operativen Vorgehen (entsprechend der National Wilms Tumor Study, USA) und einem zunächst präoperativ chemotherapeutischen Ansatz (entsprechend der International Society of Pediatric Oncology).

Die aktuelle Behandlung von Wilms-Tumoren sieht neben einer *neoadjuvanten Chemotherapie* in der Regel eine *Tumornephrektomie* vor. Zusätzlich kommt bei

Tabelle 1:

**Tumor-Stadien-Einteilung der Medulloblastome nach Chang et al. (30):**

M0	Keine Metastasen in Bildgebung (CT/MRI), CSF ohne Tumorzellen
M1	Keine Metastasen in Bildgebung (CT/MRI), CSF mit Tumorzellen
M2	Makroskopische Metastasen supratentoriell oder multifokal
M3	Spinale Metastasierung
M4	Metastasen ausserhalb des ZNS

Tabelle 2:

**Prognose des Wilms-Tumors in Abhängigkeit vom Stadium und der histologischen Subtypisierung (26):**

Stadium	Prognose (ereignisfreies Überleben nach 5 Jahren)
I	85%
II N0	79%
II nN+, III	74%
IV	63%
Histologie	Prognose (ereignisfreies Überleben nach 3 Jahren)
Niedrige Malignität	95%
Intermediäre Malignität	85%
Anaplasie ohne Stadium I	48%
Klarzellsarkom	75%

bestimmten histologischen Subtypen auch eine *adjuvante Strahlentherapie* zum Einsatz. Die definitive Stadieneinteilung der Tumorerkrankung erfolgt erst nach der Operation. Unterschieden werden fünf Stadien der Erkrankung (I bis V). Im Stadium I hat der Tumor die Tumorkapsel nicht überschritten, im Stadium II sind bereits Tumoranteile ausserhalb der Kapsel vorhanden, der Tumor konnte aber operativ entfernt werden. Beim Stadium III dagegen sind postoperativ mikroskopisch oder makroskopisch Tumoranteile verblieben. Im Stadium IV liegen Fernmetastasen vor, und vom Stadium V wird bei einem bilateralen Befall gesprochen. Ein exaktes Lymphknotenstaging intraoperativ ist unerlässlich. Pathohistologisch werden in Abhängigkeit vom biologischen Verhalten niedrige, intermediäre und hohe Malignität unterschieden (25).

Die *präoperative Chemotherapie* erhöht den Anteil der Patienten mit einem postoperativen Stadium I, verbessert häufig die Operabilität durch Ausbildung einer Tumorkapsel und erniedrigt damit das Risiko von intraoperativen Tumorrupturen. Darüber hinaus kann häufig ein «Downstaging» des Tumors nach der Operation bewirkt werden. Die Art und Dauer der postoperativen Chemothera-

pie orientiert sich immer am histologischen Subtyp, am erzielten postoperativen Tumorstadium und an der Tumorgrosse. Das Ziel der Operation ist immer eine radikale Entfernung des Tumors und dessen Metastasen und eine genaue Bestimmung des Stadiums. Bei unilateralen Tumoren ist nur selten eine nierenerhaltende Operation möglich, bei den bilateralen Tumoren dagegen sollte sie für eine Seite angestrebt werden.

Die risikoadaptierte Behandlung ist Gegenstand verschiedener internationaler Therapiestudien. Zu erwähnen ist die vorwiegend in Europa durchgeführte Studie der SIOP (= International Society of Paediatric Oncology). Die Hauptziele sind, durch Behandlungen in unterschiedlichen Risikogruppen einerseits gute Heilungsraten zu erzielen und andererseits die Akut- und Spätfolgen zu reduzieren.

Bei der *Chemotherapie* handelt es sich grundsätzlich um eine Kombinationschemotherapie. Die aktuell effektivsten Medikamente sind Actinomycin-D und Vincristin. Bei den höheren Tumorstadien werden diese beiden Medikamente von Anthrazyklinen (Adriamycin) ergänzt. Bei Patienten mit einem hochmalignen Nephroblastom oder initialen Fernmeta-

stasen, ohne Erzielung einer kompletten Remission nach konventioneller Therapie, finden derzeit zusätzlich die Medikamente Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid Anwendung. Die Gesamtbehandlungsdauer beträgt in Abhängigkeit vom postoperativen Stadium 10 bis 40 Wochen. Nur bei Patienten mit einem postoperativen Stadium I und günstiger Histologie wird auf eine postoperative Chemotherapie verzichtet.

Indikationen zur *postoperativen Bestrahlung* bestehen bei Patienten mit Tumoren mit hoher Malignität oder Patienten mit intermediärer Malignität und ab einem lokalen Stadium II mit Lymphknotenbefall. Die lokale Dosis beträgt 15 bis 30 Gy auf das ursprüngliche prätherapeutische Tumolvolumen. Bei Tumorruptur muss ein so genanntes abdominales Bad mit Bestrahlung des gesamten Abdomens durchgeführt werden. Eine Lungenbestrahlung bei Patienten mit initialen Lungenmetastasen kommt nur noch dann zum Einsatz, wenn chemotherapeutisch und operativ keine komplette Remission der Lungenmetastasen erzielt werden konnte.

### Prognose

Durch eine Kombination dieser verschiedenen Therapieelemente können für alle Stadien zusammen Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von etwa 90 Prozent erzielt werden (26) (vgl. *Tabelle 2*).

Zukünftige Studien haben zum Ziel, weitere Risikofaktoren zu definieren, um die Behandlungen noch stärker zu individualisieren. In den Niedrigrisikogruppen soll die Therapiemortalität weiter reduziert werden. Bei Patienten mit ungünstiger Prognose wird eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzellrescue evaluiert werden. ▲

*Dr. med. Nicole Bodmer*  
Oberärztin Onkologie  
(Korrespondenzadresse)  
und

*PD Dr. Michael Grotzer*  
Universitätskinderhospital Zürich  
Steinwiesstrasse 75  
8032 Zürich

E-Mail: nicole.bodmer@kispi.unizh.ch

### Quellen:

1. Creutzig U, Klusmann, JH: Von tödlichen zu heilbaren Erkrankungen. Der Erfolge der Pädiatrischen Onkologie in den letzten 25 Jahren. 2002.

2. Gurney JG: Topical topics: Brain cancer incidence in children: time to look beyond the trends. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 110-112.

3. Bleyer WA: Epidemiologic impact of children with brain tumors. *Childs Nerv Syst* 1999; 15: 758-763.

4. Mastrangelo S, Tornesello A, Mastrangelo R: Perspectives: Chemotherapy of medulloblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 116-119.

5. Edgeworth J, Bullock P, Bailey A, Gallagher A, Crouchman M: Why are brain tumours still being missed? *Arch Dis Child* 1996; 74: 148-151.

6. Pollack IF: Posterior fossa syndrome. *Int Rev Neurobiol* 1997; 41: 411-432.

7. Doxey D, Bruce D, Sklar F, Swift D, Shapiro K: Posterior fossa syndrome: identifiable risk factors and irreversible complications. *Pediatr Neurosurg* 1999; 31: 131-136.

8. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME, Sanford RA, Mulhern RK, James HE, Freeman CR, et al.: Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328: 1725-1731.

9. Ater JL, van Eys J, Woo SY, Moore B, 3rd, Copeland DR, Bruner J: MOPP chemotherapy without irradiation as primary postsurgical therapy for brain tumors in infants and young children. *J Neurooncol* 1997; 32: 243-252.

10. Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, Ortega JA, Wilson CB, Wara W, Ertel IJ, Kramer S, Chang CH, Leikin SL, et al.: The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J Neurosurg* 1990; 72: 572-582.

11. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, Lange B, Goldwein J, Nicholson HS, Mulne L, Boyett J, D'Angio G, Wechsler-Jentzsch K, et al.: Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 1994; 81: 690-698.

12. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, Jones M, Round C, Brown J, Phillips A, Neidhardt MK: Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. *International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 166-178.

13. Friedman HS, Oakes WJ, Bigner SH, Wikstrand CJ, Bigner DD: Medulloblastoma: tumor biological and clinical perspectives. *J Neurooncol* 1991; 11: 1-15.

14. Chintagumpala M, Berg S, Blaney SM: Treatment controversies in medulloblastoma. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 154-159.

15. Mulhern RK, Kepner JL, Thomas PR, Armstrong FD, Friedman HS, Kun LE: Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1723-1728.

16. Johnson DL, McCabe MA, Nicholson HS, Joseph AL, Getson PR, Byrne J, Brasseux C, Packer RJ, Reaman G: Quality of long-term survival in young children with medulloblastoma. *J Neurosurg* 1994; 80: 1004-1010.

17. de Graaf N, Hew JM, Fock JM, Kamps WA, de Graaf SS: Predictive value of clinical evaluation in the follow-up of children with a brain tumor. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38: 254-257.

18. Minn AY, Pollock BH, Garzarella L, Dahl GV, Kun LE, Ducore JM, Shibata A, Kepner J, Fisher PG: Surveillance neuroimaging to detect relapse in childhood brain tumors: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4135-4140.

19. Kramer ED, Vezina LG, Packer RJ, Fitz CR, Zimmerman RA, Cohen MD: Staging and surveillance of children with central nervous system neoplasms: recommendations of the Neurology and Tumor Imaging Committees of the Children's Cancer Group. *Pediatr Neurosurg* 1994; 20: 254-262; discussion 262-253.

20. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, De Bernardi B, Evans AE, Favrot M, Hedborg F, et al.: Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1466-1477.

21. Gutjahr P: Krebs bei Kindern und Jugendlichen. 1999.

22. Berthold F, Kassenbohmer R, Zieschang J: Multivariate evaluation of prognostic factors in localized neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16: 107-115.

23. Hughes M, Marsden HB, Palmer MK: Histologic patterns of neuroblastoma related to prognosis and clinical staging. *Cancer* 1974; 34: 1706-1711.

24. Berthold F, Hero B: Neuroblastoma: current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. *Drugs* 2000; 59: 1261-1277.

25. Vujanic GM, Harms D, Sandstedt B, Weirich A, de Kraker J, Delemarre JF: New definitions of focal and diffuse anaplasia in Wilms tumor: the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) experience. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 317-323.

26. Graf N, Semler O, Reinhard H: [Prognosis of Wilm's tumor in the course of the SIOP trials and studies]. *Urologe A* 2004; 43: 421-428.

27. Kinderkrebsregister D: Jahresbericht 2004. 2004.

28. Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Professor F. Berthold, Leiter Neuroblastomstudie, Universitätskinderklinik Köln, Deutschland.

29. Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Frau Dr. B. Hero, Neuroblastomstudienzentrale, Universitätskinderklinik Köln, Deutschland.

30. Chang CH, Housepian EM, Herbert C, Jr.: An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology* 1969; 93: 1351-1359.