

# Spätfolgen nach einer Krebserkrankung im Kindesalter

**Heutzutage können vier von fünf krebskranken Kindern und Adoleszenten geheilt werden. Das bedeutet, dass jedes Jahr rund 240 Kinder und Jugendliche zu Survivors werden und in die Nachsorge übergehen, die nach jetzigen Erkenntnissen für die Gruppen mit hohem Risiko lebenslang erfolgen sollte. Warum ist dies überhaupt notwendig?**

Von **Katrin Scheinemann**

**J**edes Jahr erkranken in der Schweiz zirka 300 Kinder und Adoleszente (< 20 Jahre) an Krebs (1). Leukämien machen mit etwa einem Drittel aller Neuerkrankungen die grösste Gruppe aus, danach folgen Tumoren des zentralen Nervensystems mit rund einem Viertel. Die drittgrösste diagnostische Gruppe betrifft Lymphome – sie machen etwa ein Sechstel aller Neuerkrankungen aus.

Die hohen Heilungschancen sind auf eine intensive und aggressive Therapie zurückzuführen, die leider auch akute und Langzeitnebenwirkungen zur Folge hat. Diese Langzeitnebenwirkungen beginnen nicht alle unmittelbar nach Abschluss der Therapie, sondern sie können noch Jahrzehnte später auftreten und auch mit fortschreitendem Alter zunehmen. Dies stellt eine zusätzliche Herausforderung in der Versorgung dar, da die Survivors dann

oftmals den Kinderkliniken und Kinderonkologen entwachsen sind. Dieser Umstand erfordert sowohl eine ausreichende Aufklärung der Survivors über ihre Erkrankungen und die möglichen Langzeitnebenwirkungen als auch eine Schulung der verschiedenen Disziplinen der Erwachsenenmedizin, die diese Survivors später betreuen.

## Welche Faktoren steigern das Spätfolgenrisiko?

Art, Häufigkeit und Schwere der Spätfolgen hängen von vielen Faktoren ab: Alter des Patienten bei Erkrankung, Diagnose, Therapie (Operation, Bestrahlung, Chemotherapie und neuere Therapien), Komplikationen aufgrund der Grunderkrankung oder der Therapie, Genetik – diese Liste kann sicher noch erweitert werden. Viele dieser Faktoren sind nicht beeinflussbar, manche spielen aber eine entscheidende Rolle bei der Therapieplanung. Je jünger der Patient ist, desto häufiger wird aufgrund der

Nebenwirkungen nach einer Alternative für eine Strahlentherapie gesucht. Die Evaluierung genetischer Faktoren, die zum Beispiel die Dosierung der Chemotherapie beeinflussen könnten, ist derzeit noch in einem experimentellen Stadium, wird aber in ein paar Jahren sicherlich eine Rolle spielen (2). Man versucht, damit herauszufinden, warum manche Patienten deutlich empfindlicher, das heisst mit mehr Nebenwirkungen, auf die gleiche Dosis eines Chemotherapeutikums reagieren als andere. Ziel ist es, die Dosis eines Chemotherapeutikums individuell (also nicht nur berechnet auf das Körpergewicht oder die Körperoberfläche) anpassen zu können.

## Wie viele Survivors leiden an Spätfolgen?

Unterschiedliche Studien zeigen, dass rund 60 bis 80 Prozent der Survivors an zumindest einer Spätfolge unterschiedlichen Ausmasses und Schweregrades leiden (3, 4). Der Schweregrad wird in fünf Stufen eingeteilt: von mild bis letal. Spätfolgen niedrigen Schweregrades kommen bei mindestens einem Drittel vor, höhergradige Spätfolgen bei mindestens einem Viertel der Survivors. Letztere sind durch die Spätfolgen deutlich in ihrer Gesundheit eingeschränkt und können daran versterben. Multiple Spätfolgen treten bei knapp zwei Drittel der Survivors auf.

Leider nimmt die Inzidenz der Spätfolgen über die Zeit zu, das heisst je länger das Therapieende zurückliegt, desto höher sind die Risiken, an einer Spätfolge zu erkranken. Bei den bisherigen Studien zeichnet sich noch kein Plateau dieser Entwicklung ab – daher ist eine lebenslange Nachsorge vorgesehen.

Kinder und Jugendliche mit der Diagnose eines ZNS-Tumors haben die meisten und schwersten Spätfolgen (5). Über 80 Prozent von ihnen haben mindestens eine Spätfolge: Am häufigsten sind hormonelle Ausfälle, danach folgen neurologischen Sequelae. Aber auch neurokogni-

tive und psychosoziale Spätfolgen sind stark prävalent. Dies führt zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die intensive Therapie bei einem ZNS-Tumor, insbesondere die Strahlentherapie, führt zur Abnahme des Intelligenzquotienten und damit zu einer Beeinträchtigung der Schulbildung, was sich gravierend auf den Berufseinstieg und die Arbeitswelt auswirkt (6).

### Nachsorge: wie und wie lange?

Die Gestaltung der lebenslangen Nachsorge wird fortlaufend nach neuesten Erkenntnissen angepasst. Man versucht weltweit, standardisierte Risikogruppen zu definieren und damit die Frequenz und die Intensität der Nachsorge zu steuern. Da die Therapieoptionen bei Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter von Beobachtung über alleinige operative Therapie bis zu sehr intensiver multimodaler Therapie inklusive Stammzelltransplantation reichen, ist die Definition entsprechender Risikogruppen für die Gestaltung der Nachsorge sinnvoll.

Hierbei stellt sich auch die Frage, ob man das Screening nach einem genügend langen unauffälligen Verlauf der Überprüfung bestimmter Organsysteme wieder einstellen kann. Diese Frage wurde kürzlich für das Screening bezüglich der Kardiotoxizität bei bestimmten Grunderkrankungen in Kanada beantwortet. Eine Studie hatte gezeigt, dass das Screening nach 10 Jahren mit unauffälligen Befunden (Echokardiografie, Elektrokardiogramm) beendet werden kann (7).

Trotzdem muss man diese Zahlen mit Vorsicht geniessen. Sie wurden bei den ersten Survivor-Generationen erhoben, das heisst seit den späten 1970er-Jahren. Mit dem Wissen um die möglichen Spätfolgen und mit der intensivierten Nachsorge kam es in den letzten Jahren zu signifikanten Therapieänderungen – dies wird sich künftig hoffentlich sowohl bezüglich der Häufigkeit als auch des Schweregrads der Spätfolgen bemerkbar machen. Einige sehr häufige Spätfolgen, das ursächliche Agens und die häufigsten Grunderkrankungen sind in der *Tabelle* zusammengefasst (8).

### Beeinflussbare Risiken

Die Inzidenz mancher Spätfolgen steigt bei Überschreitung bestimmter Chemotherapeutika-Kumulativedosen deutlich an. Ein klassisches Beispiel hierfür ist eine kumulative Anthrazyklindosis von 250 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF); höhere Dosen sind mit einer deutlich erhöhten Kardiotoxizität verbunden (9). Aus diesem Grund wird diese Dosis nach Möglichkeit nicht überschritten; allerdings ist bei diesem Grenzwert der individuelle genetische Faktor nicht eingerechnet.

Das Risiko vieler Spätfolgen kann durch weitere gesundheitsgefährdende Faktoren noch erhöht werden (10). Dazu gehören Adipositas, Rauchen oder vermehrte Sonnenexposition. Daher ist Gesundheitsaufklärung zur Förderung eines gesunden Lebensstils auch ein wichtiger Bestandteil der Nachsorge.

Das Risiko für solide Zweitmalignome wird im Wesentlichen durch die Radiotherapie beeinflusst. Daher wurden in den letzten Jahren Alternativen zur Strahlentherapie, wie zum Beispiel Hochdosis-Chemotherapie und anschliessende Stammzelltransplantation, entwickelt. Aber auch die Modifikation der Dosis (kleinstmögliche wirk-

same Dosis), der Bestrahlungstechnik (IMRT: intensitätsmodulierte Radiotherapie) und der Bestrahlungsart (Protonen anstelle von Photonen) können dieses Risiko seit einigen Jahren verkleinern.

### Der Nachsorgeplan

Wie kann man die Nachsorge gestalten, um Spätfolgen zu minimieren, ohne dem Survivor gleichzeitig das Gefühl zu vermitteln, er sei chronisch krank?

Wichtigster Ausgangspunkt ist eine detaillierte Therapiezusammenfassung (Alter bei Diagnose, alle angewandten Therapien). Die kumulativen Dosen der Chemotherapeutika werden in Bezug auf Körperoberfläche oder -gewicht ausgerechnet. Bei einer Radiotherapie wird der Bestrahlungsplan mit exakter Dosisverteilung aufgenommen. Aus all diesen Informationen wird ein individueller Nachsorgeplan erstellt; dies umfasst einige Stunden Arbeit eines Facharztes für Kinderonkologie. Der individuelle Nachsorgeplan orientiert sich an international etablierten Richtlinien, wie zum Beispiel jenen der Children's Oncology Group (COG) ([www.survivorshipguidelines.org](http://www.survivorshipguidelines.org)). Dort kann man anhand der erwähnten Parameter die notwendigen Untersuchungen und Untersuchungsintervalle nachschlagen und in den Nachsorgeplan aufnehmen. Das Dokument umfasst mehr als 200 Seiten und wird regelmässig nach neuester Evidenz von einem Expertenteam aktualisiert.

Die Therapiezusammenfassung und der Nachsorgeplan sollten auch dem Survivor ausgehändigt werden. Es gibt dafür entsprechende Vorlagen wie zum Beispiel den Passport for Care der COG ([www.passportforcare.org](http://www.passportforcare.org)). Diese Dokumente sollten auch als Aufklärungsmaterial für den Survivor dienen: Es ist für ihn sehr wichtig, Diagnose, Therapie und mögliche relevante Spätfolgen zu kennen.

**Je länger das Therapieende zurückliegt, desto mehr steigen die Risiken, an einer Spätfolge zu erkranken.**

Tabelle:

### Häufige Spätfolgen pädiatrischer Krebstherapien

Spätfolge	Ursächliches Agens	Grunderkrankung
Nephrotoxizität	Ifofamid, Cisplatin	ZNS-Tumoren, Weichteilsarkome
Ototoxizität	Platinderivate, Hirnbestrahlung	ZNS-Tumoren
Knochennekrose	Steroide	Leukämien, Lymphome
Kardiotoxizität	Anthrazykline, thorakale Bestrahlung	Leukämien, Lymphome
endokrinologische Defizite	Hirnbestrahlung	ZNS-Tumoren
Zweitmalignome	alle	alle
Fatigue	unklar	alle
posttraumatische Belastungsstörung	alle	alle
Fertilität	Cyclophosphamid, Bestrahlung	ZNS-Tumoren, Leukämien, Weichteilsarkome

## Linktipps

**Spezialisierte Rehabilitationskliniken für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene in Deutschland:** [www.katharinenhoehe.de](http://www.katharinenhoehe.de); [www.tannheim.de](http://www.tannheim.de); [www.badoexen.de](http://www.badoexen.de); [www.syltklinik.de](http://www.syltklinik.de)

**Kinderkrebs Schweiz:** [www.kinderkrebs-schweiz.ch](http://www.kinderkrebs-schweiz.ch)

**Kinderkrebshilfe Schweiz:** [www.kinderkrebshilfe.ch](http://www.kinderkrebshilfe.ch)

**Surfit-Studie:** [www.surfit.ch](http://www.surfit.ch)

**Brainfit-Studie:** [www.kinderkliniken.insel.ch/de/forschung/forsch-honko/brainfit](http://www.kinderkliniken.insel.ch/de/forschung/forsch-honko/brainfit)

**Schweizer Pädiatrische Onkologie-Gruppe:** [www.spog.ch](http://www.spog.ch)

**Pancare-Netzwerk:** [www.pancare.eu](http://www.pancare.eu)

**International Guideline Harmonization Group (IGHG):** [www.ighg.org](http://www.ighg.org)

**Passport for Care:** [www.passportforcare.org](http://www.passportforcare.org)

**Richtlinien der Children's Oncology Group (COG):** [www.survivorshipguidelines.org](http://www.survivorshipguidelines.org)

Um die Nachsorge weltweit zu standardisieren, werden im Moment mit grossem Einsatz verschiedener Disziplinen weltweit im Rahmen der International Guideline Harmonization Group (IGHG: [www.ighg.org](http://www.ighg.org)) alle wichtigen Langzeittoxizitäten mit Risikofaktoren, Screeningmethoden und Interventionen evidenzbasiert aufgearbeitet und veröffentlicht. Viele Kollegen aus der Schweiz sind daran beteiligt.

Im europäischen Raum haben sich die Nachsorgeexperten und Survivors im Pancare-Konsortium organisiert, einem paneuropäischen Netzwerk zur Nachsorge ehemaliger Krebspatienten im Kindes- und Jugendalter ([www.pancare.eu](http://www.pancare.eu)). Dieses Netzwerk ermöglicht regelmässige Treffen, gemeinsame Forschungsprojekte und Lobbyarbeit. Das gemeinsame Ziel ist, jedem Survivor einer Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter die optimale Langzeitnachsorge zu ermöglichen. Auch hier sind viele Kollegen aus der Schweiz beteiligt.

Nachsorge bis zum 18. Lebensjahr wird an allen neun kideronkologischen Zentren in der Schweiz (Basel, Bern, Zürich, Lausanne, Genf, Aarau, Luzern, St. Gallen und Bellinzona) geboten. Viele Zentren betreuen die Survivors auch über das 18. Lebensjahr hinaus. Die Transition ist schwierig, da die Kinderonkologen die Experten auf dem Gebiet der Nachsorge sind. Mit zunehmendem Alter des Survivors erwächst dieser jedoch der Pädiatrie, daher muss eine andere Lösung gefunden werden. Das kideronkologische Zentrum der Klinik für Kinder und Jugendliche am Kantonsspital Aarau bietet nun eine gemeinsame Sprechstunde mit den Kollegen der Erwachsenenonkologie und -hämatologie an, um eine lückenlose Nachsorge zu gewährleisten.

### Psychologische Nachsorge noch mangelhaft

Während die medizinischen Spätfolgen meist adäquat gescreent, erkannt und behandelt werden können, besteht bei der psychologischen Nachsorge noch eine grosse Unterversorgung. Es fehlen sowohl geeignete Screeninginstrumente als auch Fachpersonal – dabei ist dieser Aspekt der Nachsorge enorm wichtig. Diese Lücke versucht man nun mithilfe einer Studie an den kideronkologischen Zentren in Basel und Aarau zu schliessen (Emotion-Studie; bei Interesse Kontakt mit der Autorin aufnehmen). Es wird ein kurzes, auch elektronisch ver-

wendbares Screeningtool getestet, dessen Ergebnisse dem Arzt in der Sprechstunde zur Verfügung stehen.

### Schweizer Kinderkrebsregister und SPOG

Das Schweizer Kinderkrebsregister ([www.kinderkrebsregister.ch](http://www.kinderkrebsregister.ch)) umfasst in enger Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Pädiatrischen Onkologie-Gruppe (SPOG: [www.spog.ch](http://www.spog.ch)) multiple Forschungsprojekte zum Thema Spätfolgen und Nachsorge bei Krebs im Kindesalter (10). Schwerpunkte sind Studien im Bereich der Fertilität, der Ototoxizität und der pulmonalen Toxizität, um nur einige zu nennen (11). Viele dieser Projekte werden in enger Kooperation mit dem Pancare-Konsortium durchgeführt. Insbesondere wird eine Kohorte von zirka 4000 Survivors, deren Diagnose mindestens 5 Jahre zurückliegt, über lange Zeit nachverfolgt. Im Rahmen dieser Swiss Childhood Cancer Survivor Study (SCCSS) werden in regelmässigen Abständen mit detaillierten Fragebögen Erhebungen zum gesamten Spektrum der Nachsorge und der Spätfolgen durchgeführt.

### Können die Spätfolgen überhaupt beeinflusst werden?

Mehr und mehr Studien nehmen sich dieser Frage in den letzten Jahren an – die Antwort lautet Ja. Regelmässige körperliche Aktivität/Fitness wirkt sich positiv auf die kardiovaskulären Risikofaktoren, den Knochenstoffwechsel und die Neurokognition aus. In der Schweiz laufen derzeit zwei Studien auf diesem Gebiet: die Surfit-Studie ([www.surfit.ch](http://www.surfit.ch)) am Universitätsspital beider Basel und die Brainfit-Studie ([www.kinderkliniken.insel.ch/de/forschung/forsch-honko/brainfit](http://www.kinderkliniken.insel.ch/de/forschung/forsch-honko/brainfit)) an der Kinderklinik des Inselspitals in Bern sowie am Kinderspital Zürich. Insbesondere bezüglich der Verbesserung der Neurokognition nach Hirnbestrahlung oder intrathekaler Chemotherapie werden neben der körperlichen Aktivität andere Ansätze verfolgt, wie zum Beispiel medikamentöse Massnahmen oder computerbasierte Arbeitsgedächtnis- und Aufmerksamkeitstrainingsprogramme.

Die RESET-Studie (bei Interesse Autorin anfragen) an den kideronkologischen Zentren in Basel und Aarau befasst sich mit Interventionen bei chemotherapieinduzierter peripherer Neuropathie. Sensomotorisches Training hat bei Erwachsenen zu einer deutlichen Verbesserung der peripheren Neuropathie geführt – nun wird ein adaptiertes Training erstmals an Kindern und Jugendlichen getestet.

### Stationäre Rehabilitation nur im Ausland möglich

Einen wichtigen Stellenwert bei der Minderung von Spätfolgen hat auch die stationäre Rehabilitation. Leider gibt es in der Schweiz keine entsprechende Einrichtung. In Deutschland gibt es vier spezialisierte Rehabilitationskliniken für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene: die Katharinenhöhe ([www.katharinenhoehe.de](http://www.katharinenhoehe.de)), die Nachsorgeklinik Tannheim ([www.tannheim.de](http://www.tannheim.de)) (beide im Schwarzwald), die Klinik Bad Oexen ([www.badoexen.de](http://www.badoexen.de)) und die Syltklinik ([www.syltklinik.de](http://www.syltklinik.de)). Jede der vier Kliniken hat ihren eigenen Schwerpunkt. Die Rehabilitation findet bei Kindern familienorientiert statt, bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen als kleingruppenorientiertes Konzept. Falls die Kosten nicht vom Versi-

cherungsträger übernommen werden, kann die Kinderkrebshilfe Schweiz helfen ([www.kinderkrebshilfe.ch](http://www.kinderkrebshilfe.ch)).

Kinderkrebs Schweiz ([www.kinderkrebs-schweiz.ch](http://www.kinderkrebs-schweiz.ch)) fokussiert sich auf das Thema Nachsorge und hat dafür die Informationsplattform Suivinet geschaffen. Ein Ziel ist es, den Langzeitüberlebenden eine Stimme zu geben und sie mit den notwendigen Informationen über ihre Gesundheit zu versorgen.

### Fazit

In den letzten Jahren hat sich die Nachsorge als eigenständiges Teilgebiet der pädiatrischen Onkologie entwickelt. Grosse kinderonkologische Abteilungen in den USA und Kanada haben eigenständige Unterabteilungen, die sich nur mit der Nachsorge (klinische Versorgung und Forschung) beschäftigen. Auch das neue und einzige Kinderonkologiezentrum in den Niederlanden (Utrecht; [www.prinsesmaximacentrum.nl](http://www.prinsesmaximacentrum.nl)) hat die Nachsorge als eines seiner Schwerpunkte und als eigenständige Abteilung konzipiert.

Im Vergleich zu anderen Ländern steht in der Schweiz eine einheitliche nationale Strategie und Organisation erst am Anfang. Trotzdem sind in den letzten Jahren viele kleine Schritte auf dem Gebiet der Forschung und der Versorgung unternommen worden, um die optimale Nachsorge der Survivors zu ermöglichen. Nachsorge ist aber nur als multidisziplinärer Ansatz erfolgreich. Wichtige Mitglieder sind dabei neben vielen medizinischen Spezialisten unter anderem auch die spezialisierte Pflege, die Sozialarbeit, die Rehabilitationsdienste wie Ergo- und Physiotherapie sowie die psychologischen Disziplinen und verschiedene Berufs- und Karriereberatungsstellen.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Katrin Scheinemann  
 Abteilungsleitung, Leitende Ärztin Hämatologie/Onkologie  
 Klinik für Kinder und Jugendliche, Kantonsspital Aarau  
 Leitende Ärztin Hämatologie/Onkologie, Universitätskinderspital beider Basel (UKBB)  
 Associate Professor of Pediatrics, McMaster University Hamilton Canada  
 Klinik für Kinder und Jugendliche  
 Tellstrasse 25  
 5001 Aarau  
 E-Mail: [katrin.scheinemann@ksa.ch](mailto:katrin.scheinemann@ksa.ch)

Interessenlage: Die Autorin deklariert keine Interessenkonflikte.

#### Literatur:

1. Jahresbericht Kinderkrebsregister 2015–2016. [www.kinderkrebsregister.ch/fileadmin/KKRO8/uploads/pdf/Jahresberichte/Annual\\_Report\\_SCCR\\_2015\\_2016\\_Einzel\\_web.pdf](http://www.kinderkrebsregister.ch/fileadmin/KKRO8/uploads/pdf/Jahresberichte/Annual_Report_SCCR_2015_2016_Einzel_web.pdf)
2. Brock PR et al.: Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2408–2417.
3. Phillips SM et al.: Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(4): 653–663.
4. Deffnerger KC et al.: Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1572–1582.
5. Armstrong GT: Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: the experience of the childhood cancer survivor study. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14(4): 298–303.
6. Vinchon M et al.: Morbidity and tumor-related mortality among adult survivors of pediatric brain tumors: a review. *Childs Nerv Syst* 2011; 27(5): 697–704.
7. Ramjaun A et al.: Echocardiographic detection of cardiac dysfunction in childhood cancer survivors: how long is screening required? *Pediatric Blood and Cancer* 2015; 62: 2197–2203.
8. Langer T et al.: Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2015; 163: 112–119.
9. Trachtenberg BH et al.: Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Pediatr Cardiol* 2011; 32(3): 342–353.
10. Hudson MM et al.: High-risk populations identified in childhood cancer survivor study investigations: implications for risk-based surveillance. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2405–2414.
11. <https://www.kinderkrebsregister.ch/index.php?id=3692>