

Die (Spät-)Folgen der Heilung

Die Heilungschancen bei krebserkrankten Kindern und Jugendlichen sind enorm gestiegen. Trotz Heilung stellt eine Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter für die/den Betroffenen eine enorme Belastung dar. Zudem können Komplikationen und Folgeerkrankungen auftreten. Um besser mit den Spätfolgen umgehen zu können, ist eine strukturierte Krebsnachsorge unverzichtbar. Nationale und Internationale Netzwerke leisten dazu einen entscheidenden Beitrag.

Die Fünf-Jahres-Überlebensraten von onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter sind im Laufe der letzten Jahrzehnte kontinuierlich gestiegen, so dass heute vier von fünf Kindern von ihrer Krebserkrankung geheilt werden können. Leider gehen Erkrankung und Therapie nicht bei allen Betroffenen spurlos vorüber. Komplikationen und Folgeerkrankungen treten auf und führen neben gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu einem Verlust an Lebensqualität. Bei diesen so genannten Spätfolgen handelt es sich um ein vergleichsweise junges Thema in der pädiatrischen Onkologie. In den letzten Jahren sind hierzu nationale wie internationale Netzwerke aus verschiedenen Arbeitsgruppen entstanden, die sich der Erfassung und Erforschung von Therapie-induzierten Spätfolgen widmen. Neben neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen geht es aber auch darum, das Bewusstsein von Ärzten und Betroffenen bezüglich dieser Thematik zu schärfen und eine strukturierte Nachbeobachtung der ehemaligen Patienten zu etablieren, denn Krebsnachsorge ist Krankheitsvorsorge!

Therapieerfolge bei krebserkrankten Kindern

Noch vor 50 Jahren kam die Diagnose Krebs einem Todesurteil des betroffenen Kindes oder Jugendlichen gleich. Heute können mehr als 80 % der 1.800 Kinder unter fünfzehn Jahren, die jährlich in Deutschland an einer bösartigen Neubildung erkranken, geheilt werden ^[1, 2]. Diese erfreuliche Entwicklung ist vor allem den Fortschritten in der Forschung und der Etablierung multizentrischer Therapieoptimierungsstudien (TOS) zu verdanken. Die Behandlung der Patienten erfolgt so nach dem aktuellen Wissensstand und bietet darüber hinaus die Möglichkeit, Therapien kontinuierlich zu optimieren und zu erweitern. Unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) gibt es derzeit über zwanzig kontrollierte klinische Studien dieser Art. Die Teilnahme der Patienten ist freiwillig, die Bereitschaft dazu aber sehr groß, so dass weit über 90 % der Patienten Studienteilnehmer sind und auf diese Weise dazu beitragen, dass Deutschland im internationalen Vergleich eine herausragende Stellung in der Qualität von



Abbildung 1

Titelbild von Band 1 der Broschürenreihe „Nachsorge ist Vorsorge“

klinischer Krebsforschung und Krebsbehandlung im Kindesalter inne hat ^[3].

Die Erfolge in der Therapie kindlicher Krebserkrankungen führen dazu, dass die Gruppe der Überlebenden immer größer wird. In Deutschland leben ca. 30.000 Menschen, die im Kindes- und Jugendalter eine maligne Erkrankung erlitten haben und heute als geheilt gelten. Aber ist „geheilt“ gleichzusetzen mit „gesund“? In großen Studien aus Großbritannien und Nordamerika konnte gezeigt werden, dass bei vielen ehemaligen Patienten die Erkrankung und/oder die Therapie zu Beeinträchtigungen und

Organsystem	Chemotherapeutika	Mögliche Spätfolgen
Auge	Busulfan, Kortikosteroide	Katarakt
Ohr	Cisplatin, Carboplatin	Innenohrschwerhörigkeit, Tinnitus
Herz	Anthrazykline	Kardiomyopathie, Arrhythmien, Linksventrikuläre Funktionsstörungen
Lunge	Bleomycin, Busulfan, Carmustin, Lomustin	Lungenfibrose, interstitielle Pneumonitis,
Leber	Antimetabolite (6-Mercaptopurin, Thioguanin, Methotrexat)	Leberfibrose, Leberzirrhose, Cholelithiasis
Niere	Cisplatin, Carboplatin, Ifosfamid, Methotrexat	Glomerulopathien, Tubuläre Dysfunktion, Niereninsuffizienz, Hypertension
Blase	Cyclophosphamid, Ifosfamid	Hämorrhagische Zystitis, Blasenwandfibrose, Blasenentleerungsstörung
Gonaden	Alkylanzien	Hypogonadismus, Unfruchtbarkeit
Muskuloskelettales System	Kortikosteroide, Methotrexat	Osteopenie, Osteoporose, Osteonekrose
Neurokognition	Methotrexat	Neurokognitive Defizite
ZNS	Methotrexat, Cytarabin, Glukokortikoide	Leukenzephalopathie
Peripheres Nervensystem	Alkaloide	Polyneuropathie

Tabelle 1

Auswahl von Chemotherapie-Induzierten Spätfolgen (angepasst und modifiziert nach [8, 9])

Komplikationen geführt haben, die über das Ende der Krebstherapie hinweg persistieren bzw. erst Monate und Jahre danach auftraten [4-6]. Man geht davon aus, dass 30 Jahre nach Diagnosestellung 75 % der Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter an einer chronischen Erkrankung leiden [5, 7]. Dies wiegt umso schwerer, wenn man bedenkt, dass die Betroffenen zu diesem Zeitpunkt erst das mittlere Erwachsenenalter erreicht haben. Ob es beim einzelnen Patienten zu solchen Spätfolgen kommt und in welchem Ausmaß sich diese manifestieren, hängt von mehreren Faktoren ab. Neben der eigentlichen Krebserkrankung und den individuellen Eigenschaften des Betroffenen (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen) spielen die therapeutischen Maßnahmen wie Chemotherapie, Strahlentherapie und Operationen eine entscheidende Rolle. Nachfolgend soll der Schwerpunkt auf Chemotherapie-induzierte Spätfolgen gelegt werden. So ist zum einen in Tabelle 1 eine Auflistung von in der pädiatrischen Onkologie häufig eingesetzten Medikamenten und potenziellen Folgeerkrankungen, die auf diese zurückzuführen sind, dargestellt, zum anderen sollen mit der Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie und der Hochtonschwerhörigkeit nach Cisplatin zwei Beispiele von Therapie-bedingten Spätfolgen vorgestellt werden.

Nebenwirkungen: Kardiotoxizität von Anthrazyklinen

Anthrazykline wie Daunorubicin oder Doxorubicin haben in der pädiatrischen Onkologie aufgrund der hohen Wirksamkeit einen sehr großen Stellenwert und werden in einer Vielzahl onkologischer Therapieoptimierungsstudien eingesetzt. Neben den für Zytostatika typischen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall und Knochenmarkdepression ist bei Anthrazyklinen das kardiotoxische Potenzial zu nennen, das sich in einer akuten sowie einer chronischen Form manifestieren kann. Akut (Stunden bis Tage nach Gabe) kann es zu einer reversiblen Myo- oder Perikarditis sowie zu ventrikulären und supraventrikulären Arrhythmien kommen, die in den meisten Fällen

als harmlos einzustufen sind. Die chronische Kardiotoxizität tritt Monate bis Jahre nach Abschluss der Therapie auf und zeigt sich klinisch typischerweise in einem progredienten Abfall der Herzfunktion, dem eine irreversible Schädigung des Myokards zugrunde liegt [10, 11]. Der Pathomechanismus, der zum Verlust der Kardiomyozyten führt, ist nach wie vor ungeklärt. In der Literatur wird darüber diskutiert, dass reaktive Sauerstoffspezies (ROS), an deren Entstehung Anthrazykline beteiligt sind und auf die, neben anderen Effekten, die Antitumor-Aktivität zurückzuführen ist, eine entscheidende Rolle spielen [11]. Kardiomyozyten besitzen im Vergleich zu anderen Geweben eine geringere Ausstattung an antioxidativen bzw. detoxifizierenden Enzymen, so dass sie gegenüber ROS besonders vulnerabel sind [12]. Neueste Forschungsergebnisse geben darüber hinaus Hinweise darauf, dass die Topoisomerase IIb – ein Isoenzym, das v. a. im Herzmuskel zu finden ist – einen wesentlichen Mediator der Kardiotoxizität darstellt. Knock-out Mäuse, die dieses Enzym nicht exprimieren, entwickeln nach einer Therapie mit Doxorubicin keine Beeinträchtigung der Herzfunktion und weisen auch ansonsten keine gesundheitliche Beeinträchtigung auf. Die Deletion hatte hier also einen protektiven Effekt. Die Topoisomerase IIb könnte somit ein Schlüsselenzym im Pathomechanismus der Kardiotoxizität darstellen [13]. Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie gelten hohe Dosen, ein junges Alter zum Zeitpunkt der Behandlung, weibliches Geschlecht sowie hohe Einzeldosen und eine schnelle Applikation (Bolusgabe). Darüber hinaus kann eine simultane Radiotherapie im Bereich des Thorax zur Kardiotoxizität beitragen [7].

Für die Nachsorge von ehemaligen Patienten, die mit Anthrazyklinen behandelt wurden, kann die Echokardiographie als eine gut etablierte Methode zur Evaluation früher Anzeichen myokardialer Schäden empfohlen werden. Dabei sollen insbesondere die Parameter „linksventrikuläre Verkürzungsfraktion“ und „enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser“ bestimmt werden [14]. Mehr als die Hälfte von mit Anthrazyklinen behandelten Patienten zeigen subklinische Auffälligkeiten bei diesen Parametern,

Hörminderung	Grad in der Münsteraner Klassifikation	Päaudiologische Bewertung (in Anlehnung an die WHO-Klassifikation)
< 10 dB bei allen Frequenzen	0	Keine Schädigung
> 10 bis ≤20 dB bei mindestens einer Frequenz oder Tinnitus	1	Beginnende Schädigung
Hörminderung ≥4 kHz; >20 dB		
>20 bis ≤40 dB	2a	Mäßige Schädigung
>40 bis ≤60 dB	2b	
>60 dB	2c	
Hörminderung <4 kHz; >20 dB		
>20 bis ≤40 dB	3a	Einschränkung; durch Hörgerät kompensierbar
>40 bis ≤60 dB	3b	
>60 dB	3c	
Hörminderung <4 kHz; ≥80 dB	4	Funktionsverlust; ggf. Indikation für Cochlea-Implantat

Tabelle 2
Münsteraner Klassifikation der Hochtonschwerhörigkeit (modifiziert nach [25])

die so Hinweise auf eine (beginnende) Beeinträchtigung der kardialen Funktion geben können [15].

Hochtonschwerhörigkeit nach Cisplatin

Auch die Gruppe der Platinderivate (Cisplatin, Carboplatin) sind sehr potente Zytostatika, die unter anderem zur Behandlung von Osteosarkomen, Neuroblastomen und Keimzelltumoren eingesetzt werden. Zu den Nebenwirkungen zählen insbesondere die Neuro- und Nephrotoxizität sowie die Ototoxizität, die sich als Tinnitus und/oder als sensorineurale Hörminderung manifestieren. Während der Tinnitus in vielen Fällen nur vorübergehend besteht, tritt die Hörminderung fast ausnahmslos irreversibel auf [16, 17]. Histopathologisch konnte im Tiermodell der apoptotische Untergang von äußeren Haarzellen des Corti-Organs nachgewiesen werden. In den meisten Fällen beschränkt sich dieser auf die basisnahen Anteile der Schnecke [18]. Klinisch zeigt sich dann eine Hochtonschwerhörigkeit, die den Frequenzbereich oberhalb von 4 kHz betrifft. Bei schweren Verlaufsformen sind auch niedrigere Frequenzen im Hauptfrequenzbereich der Sprache (0,5-2 kHz) betroffen. Neben einer Einschränkung der Lebensqualität kann ein geschädigtes Gehör für die betroffenen Kinder auch ein mangelhaftes Sprachverständnis mit erheblichen Störungen im (Fremd-)Sprachenerwerb zur Folge haben [17, 19-21].

Um diesen vorzubeugen – d. h. eventuelle Hörminderungen frühzeitig zu erkennen und im Fall der Fälle mit einer Hörgerätversorgung zu intervenieren – wird von den Therapieoptimierungsstudien sowie den Experten der Arbeitsgemeinschaft Langzeitbeobachtung ein päaudiologisches Monitoring unter Platin-Therapie empfohlen. Dieses umfasst die seitengetrennte und frequenzspezifische Tonschwellenaudiometrie in einem Bereich bis mindestens 8 kHz, die vor, unter und nach Abschluss der Therapie durchgeführt werden sollte. Zeigt das Audiogramm auch ein Jahr nach Abschluss der Therapie keinen Hinweis auf eine (Hochton-) Schwerhörigkeit, so kann in den Folgejahren auf weitere Untersuchungen des Gehörs verzichtet werden. Um vergleichbare Beurteilungen des Hörvermögens abgeben zu können, werden in der Literatur verschiedene Klassifikationssysteme beschrieben. Die WHO-Einteilung der Schwerhörigkeit [22] ist für die Beurteilung einer Hochtonschwerhörigkeit ungeeignet, da sie nur den Bereich bis 2 kHz umfasst. Die Einteilungen nach Brock [23] und Khan [24] sind hier überlegen [25]. Das Late Effects Sur-

veillance System (Arbeitsgruppe Spätfolgen – LESS), eine Arbeitsgruppe der AG Langzeitbeobachtung, empfiehlt dagegen für das Monitoring von jungen Patienten unter Cisplatin-Therapie die Münsteraner Klassifikation der Hochtonschwerhörigkeit (Tab. 2) [25]. Bei Anwendung der Münsteraner Klassifikation ist die Vorhersage eines Hörverlustes nach Therapieende aus den Audiogrammen, die unter Therapie angefertigt wurden mit einer Sensitivität von 1 möglich. Die Klassifikationen von Brock und Khan erreichten lediglich eine Sensitivität von 0,96 bzw. 0,61. Alle Einteilungen zeigten eine Spezifität von 1 [25]. Daraus ergibt sich, dass die Münsteraner Klassifikation hinsichtlich der Früherkennung der Ototoxizität und der Darstellung von Hörminderung anderen Klassifizierungssystemen überlegen ist und für die Anwendung in der Praxis empfohlen werden kann.

Nachbeobachtung von ehemaligen Krebspatienten

Nachsorgekalender als neues Element

Pädiatrische Krebserkrankungen sowie deren mögliche Folgeerkrankungen sind selten. Für die Erforschung von Spätfolgen sind somit nationale und internationale Netzwerke nötig. So wurde im Jahr 2008 das multidisziplinäre europäische Netzwerk PanCare gegründet, bestehend aus medizinischem Personal, Überlebenden und deren Familien. In Deutschland gibt es – zusammengeslossen als Arbeitsgemeinschaft Langzeitbeobachtung – vier Arbeitsgruppen mit unterschiedlichen Schwerpunkten in den Bereichen (Langzeit-)Nachsorge und Spätfolgenenerhebung: Das Deutsche Kinderkrebsregister (mit Sitz am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) an der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz), das Late Effects Surveillance System (AG Spätfolgen – LESS; Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikums Erlangen) sowie das Register zur Erfassung radiogener Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen (RiSK) und die Arbeitsgruppe Lebensqualität (beide am Universitätsklinikum Münster). Die einzelnen Gruppierungen befassen sich insbesondere mit der statistischen Erfassung von Spätfolgen, deren wissenschaftlicher Untersuchung (Risikofaktoren, (molekulare) Ursachen von Spätfolgen etc.) sowie mit der Erarbeitung von Empfehlungen für die Nachsorge der ehemaligen Patienten, um etwaige Spätfolgen möglichst früh zu erkennen und dann zu behandeln. In den vergangenen Jahren entstanden so struk-

turierte Nachsorgepläne und -empfehlungen für die jeweiligen Krebserkrankungen. Diese sind im Internet abrufbar (z. B. www.nachsorge-ist-vorsorge.de oder www.kinderkrebsinfo.de) und in erster Linie für die Anwendung durch Ärzte ausgelegt.

Der Forderung nach einem aufgeklärten und selbstständigen Patienten nachkommend erschien im Oktober 2012 die erste Ausgabe einer Broschürenreihe, die in ihrer Sprache und Konzeption auf (ehemalige) Patienten bzw. deren Eltern ausgerichtet ist (Abb. 1, Seite 34). Initiiert von Prof. Dr. med. Thorsten Langer, Studienleiter des Late Effects Surveillance System, und unter Mitarbeit zahlreicher Experten auf dem Gebiet der pädiatrischen Onkologie entstand der Ratgeber „Nachsorge ist Vorsorge“. In insgesamt sechs Einzelbroschüren – mit den Schwerpunkten Knochentumoren, Weichteiltumoren, Leukämien, Lymphome, Hirntumoren und Embryonale Tumoren – sollen die Leser über die Problematik von Spätfolgen aufgeklärt und über die Empfehlungen zu einer strukturierten Nachsorge informiert werden. Diese Empfehlungen finden sich außerdem in einem Nachsorgekalender, den die Patienten zusätzlich zur Broschüre erhalten und der ein nützliches Instrument für die Zeit nach der Krebstherapie sein kann. Befunde aus der Nachsorge können hier ebenso wie die wichtigsten Informationen zur Krebserkrankungen festgehalten werden und verbleiben beim Patienten. Gerade für den Wechsel von der „Kindermedizin“ in die „Erwachsenenmedizin“, für Wohnortwechsel sowie für die Kommunikation zwischen einzelnen Fachärzten, die evtl. im Rahmen der Nachsorge konsultiert werden, bringt dieser Kalender eine Erleichterung und beugt einem Informationsverlust vor. Die Materialien können bei LESS angefordert werden (www.less-studie.de, www.nachsorge-ist-vorsorge.de); ebenso stehen die Experten der Arbeitsgemeinschaft Langzeitbeobachtung für weitere Fragen zu den Themen Spätfolgen und Nachsorge jederzeit zur Verfügung.

AUTOREN

Prof. Dr. med. Thorsten Langer
Johannes Meiert
Susanne Radtke



PROF. DR. MED. THORSTEN LANGER

Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikums
Erlangen
Loschgestraße 15
91054 Erlangen
E-Mail: thorsten.langer@uk-erlangen.de

LITERATUR

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2008; 58(2): 71-96.
- [2] Kaatsch P, Spix. Jahresbericht 2006/07 des Deutschen Kinderkrebsregisters. Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Mainz. 2008.
- [3] Creutzig U. et al. Bedeutung der Therapieoptimierungsstudien für die erfolgreiche Behandlung krebskranker Kinder. *WIR-Informationsschrift der Aktion für krebskranke Kinder eV (Bonn)*. 2002; 3/02.
- [4] Eshelman-Kent D, Kinahan KE, Hobbie W, Landier W, Teal S, Friedman D, et al. Cancer survivorship practices, services, and delivery: a report from the Children's Oncology Group (COG) nursing discipline, adolescent/young adult, and late effects committees. *Journal of cancer survivorship: research and practice*. 2011; 5(4): 345-57.
- [5] Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(15): 1572-82.
- [6] Skinner R, Wallace WH, Levitt GA, Group UKCsCSGLE. Long-term follow-up of people who have survived cancer during childhood. *The lancet oncology* 2006; 7(6): 489-98.
- [7] Trachtenberg BH, Landy DC, Franco VI, Henkel JM, Pearson EJ, Miller TL, et al. Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Pediatr Cardiol* 2011; 32(3): 342-53.
- [8] Dickerman JD. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics* 2007; 119(3): 554-68.
- [9] Seehusen DA, Baird D, Bode D. Primary care of adult survivors of childhood cancer. *Am Fam Physician* 2010; 81(10): 1250-5.
- [10] Elliott P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Semin Oncol* 2006; 33 (3 Suppl 8) :S2-7.

Alle Literaturstellen können Sie auf unserer Homepage einsehen:
www.dzkg.de > Zeitschrift > Aktuelles Heft