

## 4 Krebs bei Kindern

Das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) ist seit Beginn seiner Arbeit im Jahre 1980 am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz angesiedelt. Eine enge Kooperation mit der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und den darin zusammengeschlossenen Kliniken war bereits in der Konzeption des DKKR vorgesehen. Das Register weist hierdurch ein Charakteristikum auf, das nicht ohne weiteres auf die Erwachsenenonkologie projizierbar ist. Es entstand ein für die gesamte Bundesrepublik umfassendes flächendeckendes epidemiologisches Krebsregister von hoher Datenqualität und mit einer Vollzähligkeit von über 95% (seit etwa 1987). Das DKKR entspricht damit den internationalen Anforderungen an ein epidemiologisches Krebsregister. Ein weiteres Charakteristikum des DKKR ist die Realisierung einer aktiven, zeitlich unbefristeten Langzeitnachbeobachtung, die weit in das Erwachsenenalter hinein erfolgt. Damit stellt das Register auch die Grundlage für die Erforschung von Spätfolgen, Zweitumoren und generell für Studien mit Langzeitüberlebenden dar.

Die Registerpopulation umfasst Kinder, bei denen vor dem 15. Geburtstag eine maligne Erkrankung oder ein histologisch gutartiger Hirntumor diagnostiziert werden und die bei der Diagnosestellung der bundesdeutschen Wohnbevölkerung angehören. Seit 1991 werden auch Erkrankungen in den neuen Bundesländern erfasst. Die derzeit vorhandene Datengrundlage basiert auf ca. 52.000 Erkrankungsfällen.

Seit 1.1.2009 erfasst das DKKR alle Kinder und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr (=diagnostiziert vor dem 18. Geburtstag) basierend auf der »Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung

für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten«. Damit kann den Erfordernissen der kooperierenden Kliniken, die schon seit einigen Jahren die Kinder- und Jugendmedizin verkörpern und somit auch Jugendliche ab 15 Jahren mit entsprechenden Diagnosen behandeln, besser Rechnung getragen werden.

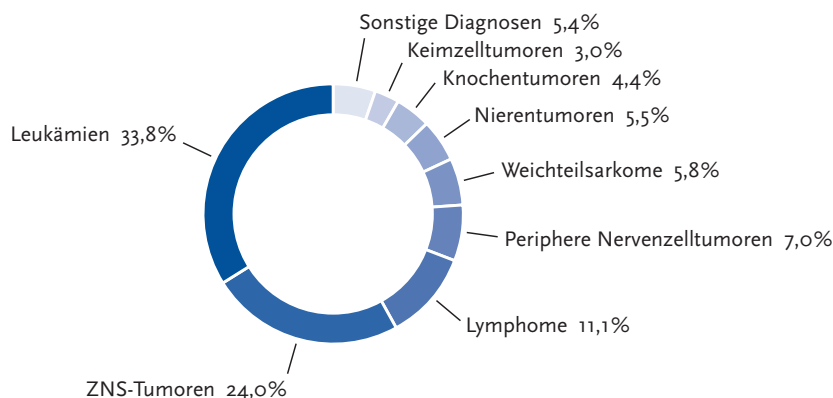
### Inzidenz kindlicher Krebserkrankungen

In Deutschland treten jährlich etwa 1.800 neu diagnostizierte Fälle auf. Bei einer Bevölkerungszahl von etwa 11 Millionen unter 15-Jährigen ergibt dies eine Inzidenz von jährlich 16,0 pro 100.000 Kinder dieser Altersgruppe. Die Wahrscheinlichkeit für ein neugeborenes Kind, innerhalb seiner ersten 15 Lebensjahre eine bösartige Erkrankung zu erleiden, beträgt 0,2%. Das heißt, bei etwa jedem 420. Kind wird bis zu seinem 15. Geburtstag eine bösartige Krebserkrankung diagnostiziert.

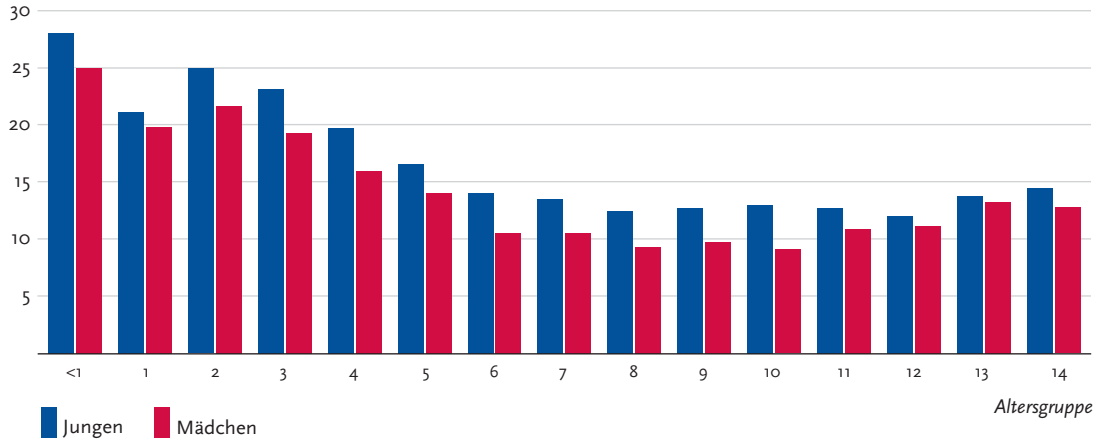
### Diagnosespektrum

Generell ist das Diagnosespektrum bei Kindern ein gänzlich anderes als bei Erwachsenen. So treten im Kindesalter zum großen Teil embryonale Tumoren (Neuroblastome, Retinoblastome, Nephroblastome, Medulloblastome, embryonale Rhabdomyosarkome oder Keimzelltumoren) auf, hingegen sind Karzinome im Kindesalter äußerst selten (etwa 2% der malignen Erkrankungen). Die größten Diagnosegruppen stellen die Leukämien (33,8%), die ZNS-Tumoren (24,0%) und die Lymphome (11,1%) dar. Die Inzidenz ist insgesamt vor dem 5. Geburtstag etwa doppelt so hoch wie in der Altersgruppe der 5- bis 14-Jährigen. Der Median des Erkrankungsalters für unter 15-Jährige liegt bei fünf Jahren elf Monaten. Jungen erkranken im Verhältnis 1,2-mal häufiger als Mädchen.

Abbildung 4.1  
Krebs bei Kindern (ermittelt aus den Jahren 2003 – 2012)



**Abbildung 4.2**  
**Neuerkrankungen nach Alter und Geschlecht, alle Malignome im Kindesalter**  
 Erkrankungen pro 100.000 in Altersgruppen, ermittelt aus den Jahren 2003 – 2012



**Leukämien**

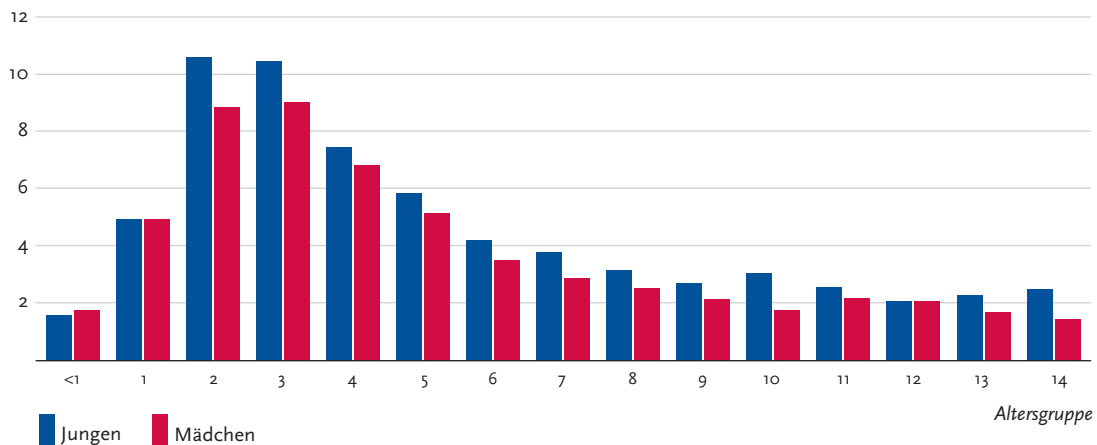
Leukämien machen mehr als ein Drittel aller Krebserkrankungen bei unter 15-Jährigen aus. Häufigste Einzeldiagnose insgesamt ist mit 26,3% die akute lymphatische Leukämie (ALL). Sie ist bei den unter 5-Jährigen mehr als doppelt so häufig wie in den anderen Altersgruppen. 4,4% aller kindlichen Malignome sind akute myeloische Leukämien (AML). Die AML ist am häufigsten bei den unter 2-Jährigen. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der AML ist deutlich niedriger als für die ALL. Die Ursachen von Leukämien im Kindesalter sind auch heute noch weitgehend unklar. Umwelteinflüsse wurden lange verdächtigt, kindliche Leukämien zu verursachen. Inzwischen hat sich für die meisten Umweltfaktoren (ionisierende Strahlung im Niedrig-Dosisbe-

reich sowie nicht-ionisierende Strahlung oder Pestizide) gezeigt, dass der Anteil dadurch verursachter Fälle doch eher gering ist, selbst wenn ein schwacher Zusammenhang mit dem Auftreten von Leukämien im Kindesalter nicht ausgeschlossen werden kann. Eine Reihe von Indizien haben mittlerweile verstärkt zu Hypothesen geführt, die infektiösen Erregern eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Leukämien im Kindesalter zuordnen. Vor allem Kinder mit einem nur unzureichend modulierten Immunsystem im Säuglingsalter können ein höheres Leukämierisiko haben.

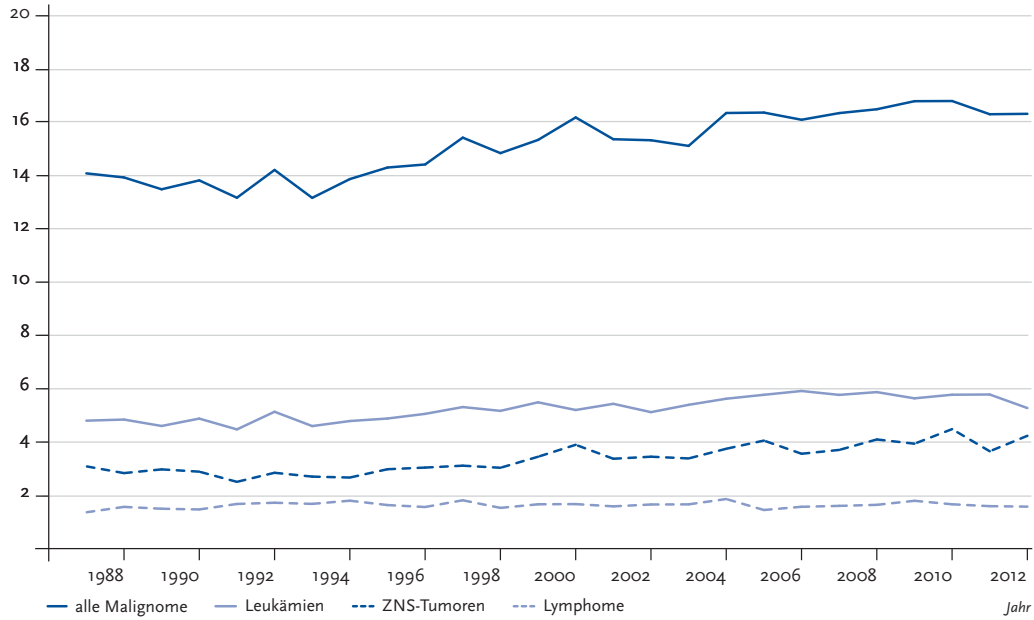
**ZNS-Tumoren**

Die häufigste Einzeldiagnose bei den ZNS-Tumoren sind Astrozytome (insgesamt 11,1%), intrakranielle

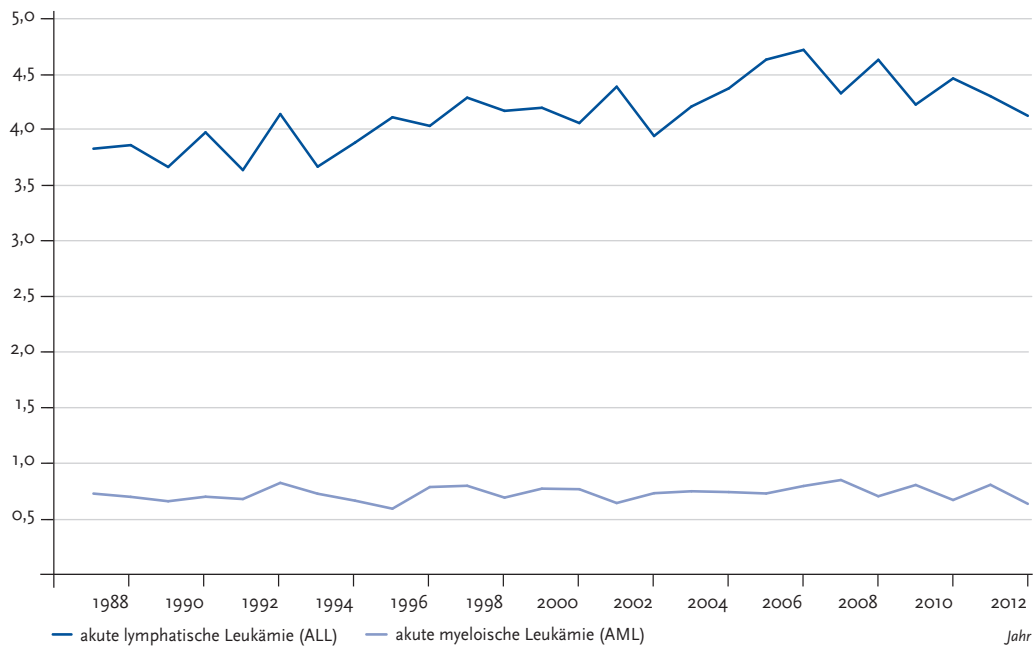
**Abbildung 4.3**  
**Neuerkrankungen nach Alter und Geschlecht, akute lymphatische Leukämie (ALL) im Kindesalter**  
 Erkrankungen pro 100.000 in Altersgruppen, ermittelt aus den Jahren 2003 – 2012



**Abbildung 4.4**  
**Trends der Inzidenz für ausgewählte Diagnosegruppen und für alle Malignome im Kindesalter**  
 Erkrankungen pro 100.000 (altersstandardisiert), ab 1991 einschließlich der neuen Bundesländer



**Abbildung 4.5**  
**Trends der Inzidenz für Leukämien, myeloproliferative und myelodysplastische Erkrankungen im Kindesalter**  
 Erkrankungen pro 100.000 (altersstandardisiert), ab 1991 einschließlich der neuen Bundesländer



und intraspinale embryonale Tumoren (4,6 %) und Ependymome (2,4 %). Der in den vergangenen Dekaden in einer Reihe von westlichen Ländern beobachtete Inzidenzanstieg für ZNS-Tumoren mag mit allgemeinen Veränderungen in den Umweltfaktoren und dadurch bedingten Expositionen zusammenhängen. So beschäftigt sich eine Reihe epidemiologischer Studien z. B. mit Fragen zum möglichen Einfluss von ionisierender Strahlung, elektromagnetischen Feldern oder Pestiziden sowie mit der Ernährung der Mütter oder genetischen Aspekten.

### Lymphome

Häufigste Lymphome sind die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), inklusive Burkitt-Lymphom (insgesamt 6,4 %), und der Morbus Hodgkin (4,7 %). Die Überlebenschancen bei Morbus Hodgkin sind mit die höchsten in der pädiatrischen Onkologie. Ein erhöhtes Risiko, an einem NHL zu erkranken, besteht für Kinder mit angeborener oder erworbener Immundefizienz und nach einer immunsuppressiven Therapie. Ein Zusammenhang zwischen Lymphomen und ionisierender Strahlung wird vermutet, ist aber nicht belegt.

### Weitere häufige bösartige Erkrankungen

Weitere häufige bösartige Erkrankungen im Kindesalter stellen das Neuroblastom (Nervenzelltumor), das Nephroblastom (Nierentumor), die Keimzelltumoren, die Knochentumoren und das Rhabdomyosarkom (Tumor der Skelettmuskulatur) dar. Hierbei ist die Prognose für die an einem Nephro-

blastom oder Keimzelltumor erkrankten Kinder deutlich günstiger als für die anderen.

### Überlebenswahrscheinlichkeit

Der Anteil krebserkrankter Kinder an allen Krebskranken liegt unter 1 %. Bösartige Neubildungen sind jedoch bei Kindern die zweithäufigste Todesursache. Erfreulicherweise haben sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten in den letzten 30 Jahren dank deutlich differenzierterer Diagnostik und des Einsatzes multimodaler Therapiekonzepte erheblich verbessert. Während die Wahrscheinlichkeit, fünf Jahre nach Diagnosestellung noch zu leben, für die Anfang der 1980er Jahre erkrankten Kinder bei 67 % lag, liegt dieser Wert mittlerweile bei 84 %. Betrachtet man alle zur Registerpopulation gehörenden, zwischen 2001 und 2010 diagnostizierten Patienten mit Follow-up, so ist insgesamt eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 84 % nach fünf Jahren, von 82 % nach zehn Jahren und von 81 % nach 15 Jahren zu verzeichnen.

Durch die erfreuliche Zunahme von Langzeitüberlebenden rückt die langfristige Beobachtung ehemaliger pädiatrischer Krebspatienten zunehmend in den Blickpunkt. Das DKKR stellt eine ideale Datenbasis dar, um Studien mit Langzeitüberlebenden durchzuführen. Wie aus den oben genannten Zahlen deutlich wird, sind bereits Aussagen zur langfristigen Überlebenswahrscheinlichkeit (nach 15 Jahren und mehr) oder einer Abschätzung des Risikos für das Auftreten einer zweiten malignen Erkrankung nach Krebs im Kindesalter möglich. Fragen zum Auftreten von anderen Spätfolgen, wie etwa

**Tabelle 4.1**  
Inzidenz und Überlebenswahrscheinlichkeiten für die häufigsten Diagnosen im Kindesalter in Prozent, ermittelt aus den Jahren 2001–2010

Krebserkrankungen	Inzidenz <sup>1</sup>	Überlebenswahrscheinlichkeiten in % <sup>2</sup>		
		nach 5 Jahren	nach 10 Jahren	nach 15 Jahren
Hodgkin-Lymphome	0,6	98	98	97
Retinoblastom	0,4	98	97	97
Keimzelltumoren	0,5	95	94	94
Nephroblastome	1,0	93	92	92
Lymphatische Leukämien	4,4	91	89	88
Non-Hodgkin-Lymphome	0,6	89	88	86
Astrozytome	1,7	81	79	77
Neuroblastome und Ganglioneuroblastome	1,4	79	76	75
Osteosarkome	0,3	76	72	71
Rhabdomyosarkome	0,5	72	71	69
Akute myeloische Leukämien	0,7	72	70	69
Ewingtumoren und verwandte Knochensarkome	0,3	70	66	65
Intrakranielle und intraspinale embryonale Tumoren	0,8	67	60	56
Alle Malignome	16,4	84	82	81

<sup>1</sup> bezogen auf 100.000 Kinder unter 15 Jahren, altersstandardisiert, Standard: Segi-Weltbevölkerung, Kinder diagnostiziert 2003-2012

<sup>2</sup> Brenner H, Spix C. Combining cohort and period methods for retrospective time trend analyses of long-term cancer patient survival rates. Br J Cancer 89, 1260-1265, 2003

möglichen Auswirkungen der Therapie auf die Fertilität, die Nachkommen oder kardiovaskuläre Spätfolgen sind Beispiele für weitere Forschungsmöglichkeiten. Unter den mehr als 37.000 dem Register derzeit als lebend bekannten Patienten sind etwa 22.000 seit mindestens zehn Jahren unter Beobachtung. Etwa drei Viertel dieser Patienten sind mittlerweile mindestens 18 Jahre alt.

### Literatur zu Krebs bei Kindern

- Brenner H, Spix C. Combining cohort and period methods for retrospective time trend analyses of long-term cancer patient survival rates. *Br J Cancer*. 2003;89(7):1260-5.
- Dieluweit U, Debatin KM, Grabow D, Kaatsch P, Peter R, Seitz DC, et al. Educational and vocational achievement among long-term survivors of adolescent cancer in Germany. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(3):432-8.
- Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, Coebergh JW, Desandes E, Kaatsch P, et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer*. 2009;45(6):992-1005.
- Grabow D, Spix C, P K. Langzeitüberlebende nach Krebs im Kindesalter: eine populationsbezogene Kohorte am Deutschen Kinderkrebsregister. *Ärztblatt Rheinland-Pfalz*. 2012;6.
- Grabow D, Spix C, Blettner M, Kaatsch P. Strategy for long-term surveillance at the German Childhood Cancer Registry - an update. *Klin Padiatr*. 2011;223(3):159-64.
- Hammer GP, Seidenbusch MC, Regulla DF, Spix C, Zeeb H, Schneider K, et al. Childhood cancer risk from conventional radiographic examinations for selected referral criteria: results from a large cohort study. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(1):217-23.
- Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(4):277-85.
- Kaatsch P, Reinisch I, Spix C, Berthold F, Janka-Schaub G, Mergenthaler A, et al. Case-control study on the therapy of childhood cancer and the occurrence of second malignant neoplasms in Germany. *Cancer Causes Control*. 2009;20(6):965-80.
- Kaatsch P, Scheidemann-Wesp U, Schuz J. Maternal use of antibiotics and cancer in the offspring: results of a case-control study in Germany. *Cancer Causes Control*. 2010;21(8):1335-45.
- Kaatsch P, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2011 (1980-2010). Mainz: Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes-Gutenberg University Mainz; 2012.
- Kaatsch PS, C.; Jung, I.; Blettner, M. Leukämien bei unter 5-jährigen Kindern in der Umgebung deutscher Kernkraftwerke - Schlusswort. *Dtsch Ärztebl*. 2009;106(23):394.
- Roman E, Lightfoot T, Smith AG, Forman MR, Linet MS, Robison L, et al. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and birthweight: Insights from a pooled analysis of case-control data from Germany, the United Kingdom and the United States. *Eur J Cancer*. 2012.
- Schmiedel S, Blettner M, Kaatsch P, Schuz J. Spatial clustering and space-time clusters of leukemia among children in Germany, 1987-2007. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(9):627-33.
- Schuz J, Grell K, Kinsey S, Linet MS, Link MP, Mezei G, et al. Extremely low-frequency magnetic fields and survival from childhood acute lymphoblastic leukemia: an international follow-up study. *Blood Cancer J*. 2012;2:e98.
- Spix C, Kaatsch P, Schüz J. Umweltfaktoren bei Leukämieerkrankungen im Kindesalter. *pädiat prax*. 2013;80:233-54.
- Spix C, Schulze-Rath R, Kaatsch P, Blettner M. Case-control study on risk factors for leukaemia and brain tumours in children under 5 years in Germany. *Klin Padiatr*. 2009;221(6):362-8.