

Imbach
Kühne · Arceci



Kompendium Kinderonkologie

3. Auflage

 Springer

Kompendium Kinderonkologie

Paul Imbach
Thomas Kühne
Robert J. Arceci
(Hrsg.)

Kompendium Kinderonkologie

3., vollständig überarbeitete und
erweiterte Auflage 2014
Mit 2 Abbildungen

 Springer

Prof. Dr. med. Paul Imbach

Universität Basel
Medizinische Fakultät
Uettiligen, Schweiz

MD Ph.D. Robert J. Arceci

Children's Center Cancer/Blood Diseases
Phoenix Children's Hospital
Hematology/Oncology
Phoenix, Arizona, USA

Prof. Dr. med. Thomas Kühne

Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)
Pädiatrische Onkologie/Hämatologie
Basel, Schweiz

Ursprünglich erschienen bei Gustav Fischer, Taschenbücher, Stuttgart, 1987

ISBN 978-3-662-43484-0 ISBN 978-3-662-43485-7 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-43485-7

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer Medizin

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1987, 2004, 2014

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funk-sendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Planung: Dr. Sabine Höschele, Heidelberg
Projektmanagement: Hiltrud Wilbertz, Heidelberg
Lektorat: typescriptum medicinae – Cornelia Caroline Funke M.A., Mainz
Projektkoordination: Eva Schoeler, Heidelberg
Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Fotonachweis Umschlag: © Miredi / fotolia.com
Herstellung: Fotosatz-Service Köhler GmbH – Reinhold Schöberl, Würzburg

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Medizin ist Teil der Fachverlagsgruppe
Springer Science+Business Media
www.springer.com

Geleitwort

Seit Sidney Farbers Publikation aus dem Jahr 1948¹ über die antileukämische Wirkung des Folsäureantagonisten Aminopterin, einem Vorläufer des Methotrexats, sind 66 Jahre vergangen. Die damals erreichbaren Remissionen der lymphatischen Leukämien von Kindern waren nur vorübergehend und von kurzer Dauer, was einerseits dazu anspornte, neue Zytostatika zu entwickeln und andererseits, deren Wirksamkeit durch Kombinationen und Dosisanpassungen zu erhöhen. Mit der von Donald Pinkel entwickelten »total therapy«² fanden sowohl pathophysiologische Zusammenhänge als auch das Konzept der Therapieoptimierungsstudien Eingang in die klinisch-wissenschaftliche Forschung. Nicht nur für die Behandlung der Leukämie, sondern für fast alle malignen Krankheitsentitäten des Kindesalters gab es alsbald Therapiestudien, die seither multimodal aufgebaut sind: sie bestehen aus Kombinationen medikamentöser Behandlungen, chirurgischer Interventionen bei soliden Tumoren und/oder Strahlentherapie. Der freiwillige Zusammenschluss der onkologisch tätigen Pädiater zu Studiengruppen innerhalb der nationalen pädiatrischen Fachgesellschaften war ein wesentlicher Garant für die rasch steigenden Chancen der Patienten auf ein »ereignisfreies« Überleben. Als ich vor etwa 40 Jahren meine Ausbildung zum Kinderarzt begann, starben drei Viertel der Kinder mit maligner Erkrankung, heute werden drei Viertel von ihnen gesund. Diese erstaunliche Feststellung soll nicht darüber hinwegtäuschen, dass es nach wie vor viele ungelöste Fragen gibt. Diese betreffen besonders die Minimierung unerwünschter Nebenwirkungen und Langzeitfolgen der Therapie.

Wir verstehen heute Dank des großen Erkenntnisgewinns der molekularbiologischen und molekulargenetischen Forschung die Mechanismen des malignen Wachstums besser. Diese Erkenntnisse gilt es künftig in eine individualisierte Therapie umzusetzen, und damit gezielt in die fehlgesteuerte Regulation pathologischen Wachstums maligner Zellen einzugreifen. Das haben wir bisher zwar noch nicht erreicht, die Richtung aber ist vorgegeben.

-
- 1 Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF Jr, Wolff JA (1948) Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (Aminopterin). *New Engl J of Medicine* 238(23):787–793
 - 2 George P, Hernandez K, Hustu O, Borella L, Holton C, Pinkel D (1968) A study of »total therapy« of acute lymphocytic leukemia in children. *J Pediatr* 72(3):399–408

Die pädiatrische Onkologie wird zu Recht als ein klinisches und wissenschaftliches Spezialgebiet der Pädiatrie angesehen. Das heißt nicht, dass sie den Allgemeinpädiater oder den Pädiatern in anderen Spezialgebieten nichts anginge; zu vieldeutig sind die Symptome gerade am Beginn einer malignen Erkrankung. Oft muss differenzialdiagnostisch an eine Tumorerkrankung oder eine Leukämie gedacht werden, wenn auch andere Krankheiten in Betracht kommen. Aber häufig werden gerade die uncharakteristischen Allgemeinsymptome fehlgedeutet, die auch ein Malignom verursacht. Und noch etwas: Die Versorgung dieser Patienten muss durch ein ganzes Team erfolgen; pädiatrische Hämatologen/Onkologen, Kinder- bzw. Spezialchirurgen, Pflegefachpersonen, Laborfachärzte, Genetiker, Kinderradiologen, Strahlentherapeuten, Kinderpsychologen, Sozialarbeiter und Seelsorger. Trotz dieser breiten Auffächerung bedeutet Kinderonkologie ganzheitliche, integrierte Medizin, bei der das tumorkranke Kind im Zentrum des Bemühens steht. Die Onkologie gehört also zum festen Ausbildungsinhalt eines jeden Pädiaters. Umgekehrt halte ich – und das gilt im Prinzip für jedes Spezialgebiet – eine umfassende allgemeinpädiatrische Ausbildung für jeden zukünftigen Spezialisten für unumgänglich.

Für die Onkologie gibt es hervorragende, ausführliche, zumeist englischsprachige Lehrbücher, um die man in der Ausbildung nicht herumkommt. Aber es bedarf auch einer Leitlinie, die einem rasch Orientierung ermöglicht und die alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in der Kinderonkologie kennen müssen. Hier waren das »Berner Datenbuch« für die Kitteltasche des Pädiaters und Imbachs »Datenbuch der pädiatrischen Onkologie« lange Zeit Standardwerke. In dieser Tradition steht auch das vorliegende Buch von Paul Imbach, Thomas Kühne und Robert Arceci, dem ich von Herzen eine ähnlich weitreichende Verbreitung im deutschen Sprachraum wünsche.

Gerhard Gaedicke

Innsbruck, im April 2014

Department Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität
Innsbruck

Vorwort

Der Heilungsprozess kideronkologischer Erkrankungen hängt vom Wissen ab: Ärzte, Pflegefachpersonen, Psychoonkologen und pflegebegleitende Personen bestimmen durch ihr Wissen und ihre Erfahrung über das tägliche und langfristige Wohl des erkrankten Kindes; zu den pflegenden Begleitern gehören Eltern, Geschwister, Pädagogen sowie Personen des Labors, der Physiotherapie, der Seelsorge, des Sozialdienstes und andere Mitarbeiter, daneben in zunehmendem Maße Hausärzte/Kinderärzte und krankenhausexternes Pflegepersonal. Wissen ist Voraussetzung bei allen Personen des Gesundheitswesens für optimale Lebensqualität, für Forschung und Fortschritt. Ob ein Kind auf die Diagnose wartet, unter intensiver Therapie steht, eine Komplikation oder einen Rückfall erleidet, ob es weiß, dass die Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit geheilt ist oder dass sie fortschreitet und ein früher Tod wahrscheinlich sein wird – in jeder Situation sind gute Kenntnisse Grundlage für eine optimale Betreuung.

Das Buch »Kompendium Kinderonkologie« dient der grundlegenden Wissensvermittlung und ersetzt nicht die Standardwerke sowie die wissenschaftlichen Zeitschriften zur pädiatrischen Onkologie. In nunmehr dritter Auflage erscheint das vorliegende Kompendium gleichzeitig in deutscher und englischer Sprache.

In der Neuauflage hat die Pflegefachfrau Annette Schneider das Pflegekapitel überarbeitet. Die Psychoonkologin Kerstin Westhoff stellt zusammen mit Herrn Prof. Dr. Alain Di Gallo als Kinderpsychiater ihre Erfahrungen dar und trägt damit wesentlich zur ganzheitlichen Darstellung bei. Alle Kapitel wurden an die Neuerkenntnisse der letzten Jahre angepasst und beschreiben systematisch die einzelnen Krankheitsgruppen. Herr Prof. Dr. Robert Arceci, der an der Universität in Phoenix, Arizona, lehrt und Herausgeber des Journals »Pediatric Blood and Cancer« ist, steuerte seine umfangliche Erfahrung als externer Gutachter und Autor des Kapitels »Histiozytose« bei. Herr Prof. Dr. Thomas Kühne ergänzte das Kapitel »Seltene Tumore«.

Ich danke allen Koautoren wie auch den Verantwortlichen des Springer-Verlags herzlich für ihre engagierte Mitarbeit.

Ihnen allen, liebe Mitverantwortliche in der pädiatrischen Onkologie sowie die interessierten Leser, wünsche ich stets eine auf gegenseitigem Vertrauen basierende Zusammenarbeit zwischen Kind, Angehörigen und onkologischem Team.

Paul Imbach

Basel, im März 2014

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| | <i>Paul Imbach</i> | |
| 2 | Leukämien im Kindesalter – Allgemeines | 5 |
| | <i>Paul Imbach</i> | |
| 2.1 | Definition | 6 |
| 2.2 | Häufigkeit und Vorkommen | 6 |
| 2.3 | Ätiologie und prädisponierende Faktoren | 6 |
| 2.4 | Pathogenese | 8 |
| 2.5 | Neue Entwicklung: Bestimmung der Restleukämie | 9 |
| 3 | Akute lymphatische Leukämie | 11 |
| | <i>Paul Imbach</i> | |
| 3.1 | Häufigkeit und Vorkommen | 13 |
| 3.2 | Klinische Manifestation | 13 |
| 3.3 | Labordiagnostik und Klassifizierung | 16 |
| 3.4 | Typisierung | 19 |
| 3.5 | Prognostische Faktoren | 24 |
| 3.6 | Differenzialdiagnose | 26 |
| 3.7 | Therapie | 26 |
| 3.8 | Therapie von Komplikationen und Nebenwirkungen | 29 |
| 3.9 | Rezidiv | 29 |
| 3.10 | Spezielle Formen | 30 |
| 4 | Akute myeloische Leukämie | 33 |
| | <i>Paul Imbach</i> | |
| 4.1 | Häufigkeit und Vorkommen | 35 |
| 4.2 | Prädisponierende Faktoren | 35 |
| 4.3 | Differenzialdiagnose | 35 |
| 4.4 | Klassifizierung | 36 |
| 4.5 | Klinische Manifestation | 41 |
| 4.6 | Therapie | 43 |
| 4.7 | Charakteristika und Therapie einzelner AML-Subtypen | 45 |
| 4.8 | Rezidiv der AML | 49 |
| | Literatur | 50 |

| | | |
|----------|---|----|
| 5 | Myelodysplastisches Syndrom | 51 |
| | <i>Thomas Kühne</i> | |
| 5.1 | Einführung | 52 |
| 5.2 | Definition | 52 |
| 5.3 | Terminologie und Klassifikation | 52 |
| 5.4 | Häufigkeit | 56 |
| 5.5 | Prädisponierende Faktoren | 56 |
| 5.6 | Ätiologie | 57 |
| 5.7 | Klinische Präsentation | 57 |
| 5.8 | Labordiagnostik | 58 |
| 5.9 | Differenzialdiagnose | 58 |
| 5.10 | Therapie | 59 |
| | Literatur | 59 |
| 6 | Myeloproliferative Syndrome | 61 |
| | <i>Thomas Kühne</i> | |
| 6.1 | Juvenile myelomonozytäre Leukämie | 63 |
| 6.2 | Chronische myeloische Leukämie | 65 |
| 6.3 | Polycythaemia vera | 67 |
| 6.4 | Essenzielle Thrombozytose | 68 |
| 6.5 | Primäre Myelofibrose | 70 |
| 6.6 | Hypereosinophiles Syndrom | 71 |
| 6.7 | Transientes myeloproliferatives Syndrom bei Down-Syndrom | 72 |
| 6.8 | Mastzellerkrankung | 73 |
| | Literatur | 74 |
| 7 | Non-Hodgkin-Lymphom | 75 |
| | <i>Paul Imbach</i> | |
| 7.1 | Definition | 77 |
| 7.2 | Häufigkeit | 77 |
| 7.3 | Ätiologie/Pathogenese/Molekulargenetik | 77 |
| 7.4 | Pathologie/Klassifikation | 78 |
| 7.5 | Histologische/immunologische und zytogenetische Charakteristika der verschiedenen Formen | 79 |
| 7.6 | Klinische Manifestation | 81 |
| 7.7 | Diagnostik | 83 |
| 7.8 | Stadieneinteilung | 83 |
| 7.9 | Therapie und Prognose | 84 |
| 7.10 | Partielles Ansprechen oder Rezidiv | 86 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| 8 | Morbus Hodgkin | 87 |
| | <i>Paul Imbach</i> | |
| 8.1 | Definition | 89 |
| 8.2 | Häufigkeit und Vorkommen | 89 |
| 8.3 | Ätiologie | 89 |
| 8.4 | Pathologie und Immunologie | 90 |
| 8.5 | Stadieneinteilung | 93 |
| 8.6 | Klinische Manifestation | 93 |
| 8.7 | Labordiagnostik | 95 |
| 8.8 | Radiologische Diagnostik | 96 |
| 8.9 | Therapie | 97 |
| 8.10 | Prognose | 99 |
| 8.11 | Nachsorge | 99 |
| 8.12 | Rezidiv | 99 |
| 8.13 | Nebenwirkungen und Spätfolgen | 100 |
| 9 | Histiozytosen | 103 |
| | <i>Robert J. Arceci</i> | |
| 9.1 | Definition und Übersicht | 104 |
| 9.2 | Krankheiten der dendritischen Zelle und der dermalen dendritischen Zellen | 105 |
| 9.3 | Krankheiten der Makrophagen | 116 |
| 9.4 | Maligne histiozytäre Krankheiten | 123 |
| 10 | Hirntumoren | 127 |
| | <i>Paul Imbach</i> | |
| 10.1 | Generelle Aspekte | 129 |
| 10.2 | Tumorarten und Häufigkeit | 129 |
| 10.3 | Ätiologie und Pathogenese | 130 |
| 10.4 | Pathologie und Klassifizierung | 130 |
| 10.5 | Klinische Manifestation | 132 |
| 10.6 | Radiologische Diagnostik | 139 |
| 10.7 | Differenzialdiagnosen | 140 |
| 10.8 | Metastasierung | 141 |
| 10.9 | Therapie | 141 |
| 10.10 | Spezielle Tumorarten | 144 |
| 10.11 | Sequelen | 155 |

| | | |
|-----------|------------------------------------|-----|
| 11 | Neuroblastom | 157 |
| | <i>Paul Imbach</i> | |
| 11.1 | Definition | 159 |
| 11.2 | Häufigkeit und Vorkommen | 159 |
| 11.3 | Ätiologie | 159 |
| 11.4 | Molekulare Pathogenese | 160 |
| 11.5 | Pathologie | 160 |
| 11.6 | Klinische Manifestation | 161 |
| 11.7 | Labordiagnostik | 164 |
| 11.8 | Bildgebende Diagnostik | 165 |
| 11.9 | Differenzialdiagnose | 165 |
| 11.10 | Stadieneinteilung | 166 |
| 11.11 | Therapie | 166 |
| 11.12 | Prognose | 169 |
| 11.13 | Sonderformen | 170 |
| 12 | Nephroblastom | 173 |
| | <i>Paul Imbach</i> | |
| 12.1 | Definition | 175 |
| 12.2 | Häufigkeit und Vorkommen | 175 |
| 12.3 | Chromosomale Assoziation | 175 |
| 12.4 | Pathologie | 176 |
| 12.5 | Klinische Manifestation | 177 |
| 12.6 | Labordiagnostik | 178 |
| 12.7 | Radiologische Diagnostik | 178 |
| 12.8 | Differenzialdiagnosen | 178 |
| 12.9 | Stadieneinteilung | 179 |
| 12.10 | Therapie | 180 |
| 12.11 | Metastasierung | 181 |
| 12.12 | Prognose | 181 |
| 12.13 | Sonderformen | 182 |
| 13 | Weichteilsarkome | 185 |
| | <i>Paul Imbach</i> | |
| 13.1 | Allgemeines | 187 |
| 13.2 | Rhabdomyosarkom | 188 |
| 13.3 | Nicht-Rhabdomyosarkome | 200 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| 14 | Osteosarkom | 209 |
| | <i>Thomas Kühne</i> | |
| 14.1 | Definition | 210 |
| 14.2 | Häufigkeit | 210 |
| 14.3 | Lokalisation | 210 |
| 14.4 | Ätiologie und Tumorgenetik | 210 |
| 14.5 | Pathologie | 211 |
| 14.6 | Klinische Manifestation | 212 |
| 14.7 | Metastasierung | 212 |
| 14.8 | Evaluation | 212 |
| 14.9 | Radiologie | 213 |
| 14.10 | Differenzialdiagnosen | 213 |
| 14.11 | Therapie | 214 |
| 14.12 | Prognose | 214 |
| 14.13 | Komplikationen | 215 |
| 15 | Ewing-Sarkom-Familie | 217 |
| | <i>Thomas Kühne</i> | |
| 15.1 | Merkmale | 218 |
| 15.2 | Häufigkeit | 218 |
| 15.3 | Lokalisation | 218 |
| 15.4 | Pathogenese | 219 |
| 15.5 | Tumorgenetik | 219 |
| 15.6 | Pathologie | 219 |
| 15.7 | Klinische Manifestation | 220 |
| 15.8 | Metastasierung | 221 |
| 15.9 | Diagnostik | 221 |
| 15.10 | Differenzialdiagnosen | 222 |
| 15.11 | Therapie | 222 |
| 15.12 | Prognose | 223 |
| 15.13 | Komplikationen | 223 |
| 16 | Retinoblastom | 225 |
| | <i>Paul Imbach</i> | |
| 16.1 | Definition | 226 |
| 16.2 | Häufigkeit und Vorkommen | 226 |
| 16.3 | Ätiologie, Genetik, Pathogenese | 226 |
| 16.4 | Pathologie und Klassifikationen | 227 |
| 16.5 | Klinische Manifestation | 229 |
| 16.6 | Differenzialdiagnosen | 229 |
| 16.7 | Therapie | 230 |
| 16.8 | Zweitumor | 232 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| 17 | Keimzelltumoren | 235 |
| | <i>Paul Imbach</i> | |
| 17.1 | Definition | 237 |
| 17.2 | Häufigkeit, Epidemiologie | 237 |
| 17.3 | Pathogenese | 237 |
| 17.4 | Genetik | 238 |
| 17.5 | Histologische Klassifizierung | 239 |
| 17.6 | Diagnostik | 240 |
| 17.7 | Therapieübersicht | 241 |
| 17.8 | Keimzelltumoren des Hodens | 241 |
| 17.9 | Tumoren des Ovars und Subtypen | 243 |
| 17.10 | Extragenitale Keimzelltumoren | 245 |
| 18 | Lebertumoren | 247 |
| | <i>Paul Imbach</i> | |
| 18.1 | Formen | 248 |
| 18.2 | Häufigkeit und Vorkommen | 248 |
| 18.3 | Pathologie und Genetik | 249 |
| 18.4 | Klinische Manifestation | 249 |
| 18.5 | Labordiagnostik | 250 |
| 18.6 | Radiologische Diagnostik | 250 |
| 18.7 | Differenzialdiagnosen | 250 |
| 18.8 | Stadieneinteilung | 250 |
| 18.9 | Therapie | 251 |
| 18.10 | Prognose | 251 |
| 19 | Seltene Tumoren | 253 |
| | <i>Thomas Kühne</i> | |
| 19.1 | Einführung | 254 |
| 19.2 | Haut und subkutanes Gewebe | 255 |
| 19.3 | Thorax | 258 |
| 19.4 | Kopf und Schulter | 260 |
| 19.5 | Gastrointestinaltrakt | 262 |
| 19.6 | Peripheres Nervensystem | 264 |
| 19.7 | Ableitende Harnwege | 266 |
| 19.8 | Informationen | 267 |
| | Literatur | 268 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| 20 | Kinderonkologische Notfälle | 269 |
| | <i>Thomas Kühne</i> | |
| 20.1 | Tumorlysesyndrom und Hyperleukozytose | 271 |
| 20.2 | Hyperkaliämie | 272 |
| 20.3 | Hyperkalzämie | 273 |
| 20.4 | Atemwegskompression | 274 |
| 20.5 | Spinalkanal- und Rückenmarkskompression | 275 |
| 20.6 | V.-cava-superior- und Mediastinalsyndrom | 275 |
| 20.7 | Pleura- und Perikarderguss | 276 |
| 20.8 | Herztamponade | 277 |
| 20.9 | Hämolyse | 278 |
| 20.10 | Tumor in abdomine | 278 |
| 20.11 | Hämorrhagische Zystitis, Oligurie, Anurie | 279 |
| 20.12 | Akute Bewusstseinsstörung | 280 |
| 20.13 | Zerebraler Krampfanfall | 281 |
| 21 | Kinderonkologische Pflege | 283 |
| | <i>Annette Schneider, Franziska Oeschger-Schürch, Christine Verdan</i> | |
| 21.1 | Rolle der Pflegefachperson in der Kinderonkologie | 285 |
| 21.2 | Nebenwirkungen der Therapie und Behandlung | 288 |
| 21.3 | Pflege von zentralen Venenkathetern | 304 |
| 21.4 | Chemotherapie | 306 |
| 21.5 | Informationsvermittlung an Kind und Eltern | 310 |
| 21.6 | Pflege zu Hause | 310 |
| 21.7 | Langzeitbetreuung und Nachsorge | 311 |
| | Literatur | 312 |
| 22 | Kinderpsychoonkologie | 313 |
| | <i>Alain Di Gallo, Kerstin Westhoff</i> | |
| 22.1 | Bedeutung innerhalb der aktuellen pädiatrischen Onkologie | 314 |
| 22.2 | Struktur | 315 |
| 22.3 | Praxis der Kinderpsychoonkologie | 317 |
| 22.4 | Belastungen und mögliche Interventionen | 321 |
| 22.5 | Behandlungsteam | 330 |
| | Literatur | 331 |
| | Serviceteil | 333 |
| | Stichwortverzeichnis | 334 |

Autorenverzeichnis

Arceci, Robert J., Prof. Dr., MD, PhD

Children's Center for Cancer and Blood Disorders
Hematology/Oncology
Phoenix Children's Hospital
University of Arizona, College of Medicine Phoenix
445 N, 5th Street
TGen Building, 3rd Fl, Room 322
Phoenix, AZ 85004, USA
arcecro@gmail.com

Di Gallo, Alain, Prof. Dr.

Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel
Kinder- und Jugendpsychiatrische Klinik
Schaffhauser Rheinweg 55
4058 Basel, Schweiz
alain.digallo@upkbs.ch

Imbach, Paul, Prof. em. Dr. med.

Medizinische Fakultät der Universität Basel
Lindenstrasse 25
3043 Uettiligen, Schweiz
paul.imbach@unibas.ch

Kühne, Thomas, Prof. Dr. med.

Pädiatrische Onkologie/Hämatologie
Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)
Spitalstrasse 33
4031 Basel, Schweiz
thomas.kuehne@ukbb.ch

Oeschger-Schürch, Franziska

Spitalfachfrau
Kantonsspital Aarau AG
Bereich Frauen und Kinder
5001 Aarau, Schweiz
franziska.oeschger-schuerch@ksa.ch

Schneider, Annette

Pflegefachfrau

Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)

Spitalstrasse 33

4031 Basel, Schweiz

annette.schneider@ukbb.ch

Verdan, Christine

Pflegeexpertin Höfa II; Supervisorin, Coach MAS

Hohbühlweg 11a

5103 Möriken, Schweiz

christine.verdan@hfgs.ch

Westhoff, Kerstin

Psychoonkologin

Universitätsspital beider Basel (UKBB)

Spitalstrasse 33

4031 Basel, Schweiz

kerstin.westhoff@ukbb.ch

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|--|
| aCML | atypische chronische myeloische Leukämie |
| ADH | »antiduretic hormone«, antidiuretisches Hormon |
| AFP | Alphafetoprotein |
| ALCL | »anaplastic large cell lymphoma«, anaplastisches großzelliges Lymphom |
| ALL | »acute lymphoblastic leukemia«, akute lymphatische Leukämie |
| AMKL | »acute megakaryoblastic leukemia«, akute Megakaryoblastenleukämie |
| AML | »acute myeloid leukemia«, akute myeloische Leukämie |
| AMMOL | »acute myelomonocytic leukemia«, akute Myelomonozytenleukämie |
| AMOL | »acute monocytic leukemia«, akute Monozytenleukämie |
| ANC | »absolute neutrophil count«, absolute Neutrophilenzahl |
| ANLL | »acute nonlymphatic leukemia«, akute nichtlymphatische Leukämie |
| APL | »acute promyelocytic leukemia«, akute promyeloische Leukämie |
| Ara C | »arabioside cytosin«, Arabinosidzytosin |
| ATRA | »all trans-retinoid acid«, All-trans-Retinsäure |
| beta-HCG | »beta-human chorionic gonadotropin«, beta-humanes Choriongonadotropin |
| BL | »Burkitt's lymphoma«, Burkitt-Lymphom |
| BLL | »Burkitt-like lymphoma«, Burkitt-ähnliches Lymphom |
| BWS | Beckwith-Wiedemann-Syndrom |
| CCC | »category, cytology, cytogenetic«, Kategorie, Zytologie, Zytogenetik |
| CD | »cluster determination«, Clusterdetermination |
| CEA | »carcinoembryonic antigen«, karzinoembryonales Antigen |
| CEL | »chronic eosinophilic leukemia«, chronische Eosinophilenleukämie |
| CGH | »comparative genomic hybridization«, comparative Genomhybridisierung |
| CIMF | »chronic idiopathic myelofibrosis«, chronische idiopathische Myelofibrose |
| CML | »chronic myeloid leukemia«, chronische myeloische Leukämie |
| CMML | »chronic myelomonocytic leukemia«, chronisch myelomonozytäre Leukämie |
| CT | Computertomografie |
| CTL | »cytotoxic t-cell-lymphocytes«, zytotoxische T-Zell-Lymphozyten |
| CVID | »common variable immune defect«, variabler Immundefekt |
| DI | DNS-Index |
| DIC | »disseminated intravascular coagulation«, disseminierte intravaskuläre Koagulopathie |
| DNS | Desoxynukleinsäure |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|--|
| EEG | Elektroenzephalografie |
| ET | essenzielle Thrombozytose |
| FEL | familiäre erythrozytenphagozytierende Lymphohistiozytose |
| FISH | »fluoreszenz in situ hybridization«, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung |
| FSH | »follicle stimulating hormone«, follikelstimulierendes Hormon |
| G-GSF | »granulocyte growth stimulating factor«, Granulozytenwachstum-stimulierender Faktor |
| GM-GSF | »granulocyte monocyte growth stimulating factor«, Granulozyten-Monozytenwachstum-stimulierender Faktor |
| GVH | »graft versus host«, Transplantat-versus-Wirt-Reaktion |
| CVL | »graft versus leukemia«, Transplantat-versus-Leukämie-Reaktion |
| Gy | Gray, Einheit der Energiedosis |
| GZ | gemischtzellig |
| HES | »hypereosinophilic syndrome«, hypereosinophiles Syndrom |
| HLA | »humane leukocyte antigen«, humanes Leukozytenantigen |
| HSCT | »hematopoetic stem cell transplantation«, hämatopoetische Stammzelltransplantation |
| HVS | Homovanillinsäure |
| IAHS | »infection-associated hemophagocytic syndrome«, infektionsassoziiertes Hämophagozytose-Syndrom |
| ICE | Ifosamid-Carboplatin-Etoposid |
| IL | Interleukin |
| IM | »idiopathic myelofibrosis«, idiopathische Myelofibrose |
| JMML | »juvenile myelomonocytic leukemia«, juvenile myelomonozytäre Leukämie |
| LA | Lymphozytenarm |
| LBCL | »large B-cell lymphoma«, großzelliges B-Zell-Lymphom |
| LCH | »Langerhans cell histiocytosis«, Langerhans-Zellhistiozytose |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| LH | »luteinizing hormone«, luteinisierendes Hormon |
| LI | »label index«, Labelindex |
| LL | »lymphoblastic lymphoma«, lymphoblastisches Lymphom |
| LOH | »loss of heterozygosity«, Verlust der Heterozygotie |
| LR | lymphozytenreich |
| MDS | »myelodysplastic syndrome«, myelodysplastisches Syndrom |
| MFH | malignes Fibrohistiozytom |
| MH | Morbus Hodgkin |
| MIBG | Methylisobenzylguanidin (diagnostische Szintigrafie oder Radioisotopentherapie) |

XX Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|--|
| MLL | »mixed-lineage leukemia«, Leukämie gemischter Linienzugehörigkeit |
| MPS | myeloproliferatives Syndrom |
| MRD | »minimal residual disease«, minimale Resterkrankung |
| MRI/MRT | »magnetic resonance imaging«, Magnetresonanztomografie |
| NHL | Non-Hodgkin-Lymphom |
| NLPHL | noduläres Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom |
| NS | nodulär-sklerotisch |
| NSE | neuronenspezifische Enolase |
| PAC | »port-à-cath«, Port-Katheter |
| PET | Positronenemissionstomografie |
| PNET | primitiver neuroektodermaler Tumor |
| PV | Polycythaemia vera |
| RA | »refractory anemia«, refraktäre Anämie |
| RAEB | »refractory anemia with excess blasts«, refraktäre Anämie mit Blastenexzess |
| RAEB-T | »refractory anemia with excess blasts in transformation to leukemia«, refraktäre Anämie mit Blastenexzess und Transformation in Leukämie |
| RARS | »refractory anemia with ringed sideroblasts«, refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten |
| RB | Retinoblastom (Gen) |
| RNS | Ribonukleinsäure |
| SCID | »severe combined (common) immunodeficiency«, schwerer kombinierter Immundefekt |
| SKY | Spektrokaryotypisierung |
| SR | Sternberg-Reed(-Zelle) |
| TdT | »terminale deoxynuklotidyl transferase«, terminale Deoxynukleotidyltransferase |
| TGF | »transforming growth factor«, transformierender Wachstumsfaktor |
| TMD | »transient myeloproliferative disorder (disease)«, passagere Myeloproliferationsstörung |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| TNM | »tumor, node, and metastasis classification«, Tumorbefall-Lymphknotenbefall-Metastasenbefall-Klassifikation |
| VMS | Vanillinmandelsäure |
| VOD | »veno-occlusive disease«, Venenverschlusskrankheit |
| WHO | World Health Organisation |
| ZNS | Zentralnervensystem |

Einleitung

Paul Imbach

Jedes Jahr erkranken 130–140 Kinder von einer Million unter 16-jähriger Menschen neu; kumulativ bedeutet dies, dass etwa jedes 500. Kind bis zum Alter von 16 Jahren an einer malignen Neoplasie erkrankt. In den ersten fünf ist die **Erkrankungsrate** doppelt so hoch wie in den folgenden 10 Lebensjahren.

Die **Überlebenswahrscheinlichkeit** hat sich in den letzten 40 Jahren erheblich verändert: Neuerkenntnisse der Forschung, insbesondere der klinischen Forschung angesichts eines Netzwerks von international weltweit kooperierenden kideronkologischen Zentren, erhöhten die Langzeitüberlebensrate von <20 % vor dem Jahr 1975 auf >70 bis 80 % im neuen Millenium.

Die internationale Kooperation trägt auch zur **Qualitätssicherung** bei, indem jedes Kind mit onkologischer Erkrankung nach Protokollrichtlinien behandelt wird, die das unterschiedliche individuelle Erscheinungsbild mitberücksichtigen. Referenzzentren übernehmen so die Zweitmeinungs- und Kontrollfunktion und werten die Daten jedes Kindes periodisch aus.

Die **Häufigkeit kindlicher Neoplasien** stellt sich, ausgehend von internationalen Inzidenzvergleichen, durchschnittlich wie in ■ Tab. 1.1 beschrieben dar.

Etwa 80 % der onkologischen Erkrankungen beim Erwachsenen treten im Bereich der Atmungs-, Verdauungs- und Reproduktionsorgane auf; im Gegensatz dazu manifestiert sich die kideronkologische Erkrankung nur zu weniger als 5 % in diesen Organsystemen. Auch das **histopathologische Bild** der kindlichen Neoplasie unterscheidet sich markant von demjenigen des Erwachsenen: Beim Kind sind es Vorläuferzellen, die sich in sehr unterschiedlichem Entwicklungsstadium perpetuierend vermehren und kaum ausreifen.

Die Unterschiede innerhalb der einzelnen Krankheitseinheiten und der Prognosen sind vielfältig. Die **diagnostischen Abklärungen** und die **therapeutischen Folgerungen** müssen aufgrund der klinischen Manifestation und der Ausdehnung des Tumors bei jedem einzelnen erkrankten Kind angepasst erfolgen.

Die Behandlung dauert in der Regel 1–3 Jahre. Nachkontrollen und Nachsorge umfassen weitere 3–7 Jahre. Das erkrankte Kind ist während der ersten 2–6 Monate somatisch schwer krank, danach geht das Leben wie bei anderen nicht erkrankten Kindern weiter – abgesehen davon, dass periodische Kontrollen und Therapieanpassungen notwendig sind. Die initiale Behandlung geschieht im Wechsel zwischen Intensivpflege/Krankenhauspflege und Pflege zu Hause, letztere unter Einbezug von Hausarzt und Kinderarzt sowie krankenhausexterner Pflege unter Leitung des kideronkologischen Zentrums.

Das **Kind mit einem Rückfall** bedarf besonderer Aufmerksamkeit und Betreuung. Besonders intensive Therapien, wie beispielsweise die Stammzelltransplantation oder experimentelle Therapien bilden die Hoffnungsträger, und schließlich bedarf das Kind mit nur einem kurzen Leben einer qualitativ hochwertigen palliativen Betreuung durch erfahrene Personen des kideronkologischen Teams.

■ **Tab. 1.1** Häufigkeitsverteilung kindlicher Tumoren sowie Inzidenz und kumulative Inzidenz

| | Anteil [%] | Inzidenz [pro Jahr und 1 Million Kinder] | Kumulative Inzidenz [unter 16-Jährige] |
|---|------------|--|--|
| Akute lymphatische Leukämie | 28 | 38 | 604 |
| Akute myeloische Leukämie | 5 | 7 | 108 |
| Myelodysplastisches/myeloproliferatives Syndrom | 2 | 3 | 44 |
| Non-Hodgkin-Lymphom | 5 | 7 | 108 |
| M. Hodgkin | 5 | 7 | 108 |
| Histiozytose | 3 | 4 | 65 |
| Hirntumoren | 19 | 26 | 410 |
| Retinoblastom | 2 | 3 | 44 |
| Neuroblastom | 8 | 11 | 172 |
| Nierentumor (Wilms-Tumor) | 6 | 8 | 129 |
| Weichteiltumoren | 6 | 8 | 129 |
| Osteogenes Sarkom | 3 | 4 | 65 |
| Ewing-Sarkom | 2,5 | 3,5 | 54 |
| Keimzelltumoren | 2,5 | 3,5 | 54 |
| Lebertumoren | 1 | 1,4 | 22 |
| Seltene Tumoren | 2 | 3 | 44 |

Die **Therapie** gliedert sich in:

- Führung von Kind und Eltern
- Therapie von Komplikationen und Nebenwirkungen (► Kap. 20 und ► Kap. 21),
- spezifische Therapie des Grundleidens, aufgeteilt in Remissionsinduktion sowie Konsolidierungs- mit Intensivierungsphasen und der Erhaltungsphase.

Nach Sicherung der Diagnose und während des Verlaufs ist die offene Darstellung aller Aspekte durch **Gespräche** sicherzustellen, wobei folgende Punkte zu beachten sind:

- Aufforderung zur engen Kooperation von Kind und Familie
- Erläuterung von Diagnose, Prognose und Verlauf
- abschnittsweise Darstellung der Therapie, inklusive Wirkung, Nebenwirkungen und Komplikationen
- Betonung des Ziels, den Patienten in ein normales kindliches Leben zurückzuführen
- bei Wunsch nach paramedizinischer Begleitung und Zweitmeinung kritische Offenheit zugunsten des erkrankten Kindes zeigen
- Art der Orientierung des kindlichen Patienten festlegen: altersangepasst, ehrlich, offen, einfach und ohne angsterzeugende Begriffe; das Kind will den Plan der nächsten Stunden und Wochen kennen, es will sich auf das nächste Fest (Geburtstag, Weihnachten, Ferien) freuen
- Beachtung der psychosozialen Gesundheit der ganzen Familie – Schwester(n) und Bruder/Brüdern, Eltern, Großeltern und anderen Mitgliedern im weiteren Umkreis wird alles empfohlen, was das erkrankte Kind wesentlich unterstützt
- Langzeitprognosen interessieren in erster Linie die nächsten Angehörigen
- Weitere Informationsvermittlung ► Kap. 22

Leukämien im Kindesalter – Allgemeines

Paul Imbach

- 2.1 Definition – 6
- 2.2 Häufigkeit und Vorkommen – 6
- 2.3 Ätiologie und prädisponierende Faktoren – 6
 - 2.3.1 Genetik – 6
 - 2.3.2 Ionisierende Strahlen – 7
 - 2.3.3 Chemische Substanzen und Medikamente – 7
 - 2.3.4 Virale Infektionen – 8
 - 2.3.5 Immunabwehr – 8
 - 2.3.6 Sozioökonomische Verhältnisse – 8
- 2.4 Pathogenese – 8
- 2.5 Neue Entwicklung: Bestimmung der Restleukämie – 9

2.1 Definition

- Unkontrollierte Proliferation unreifer und abnormer Leukozyten in verschiedenen Differenzierungsstufen, welche ohne Therapie innerhalb von 1–6 Monaten mit dem Tod des Kindes endet
- Beginn der Krankheit im Knochenmark, wo normale Zellen durch unreife, undifferenzierte Zellen verdrängt werden
- Morphologische, immunologische, zytogenetische, biochemische und molekulargenetische Faktoren charakterisieren die unterschiedliche Untergruppen mit unterschiedlichem therapeutischem Ansprechen

Gebräuchliche Abkürzungen

- ALL: akute lymphatische Leukämie (► Kap. 3)
- AML: akute myeloische Leukämie (► Kap. 4)
- CML: chronische myeloische Leukämie (► Kap. 6)

2.2 Häufigkeit und Vorkommen

- 33 % aller Neoplasien des Kindesalters sind Leukämien
- 45 Neuerkrankungen pro Jahr pro 1 Mio. Kinder
- Altersgipfel: 2–5 Jahre
- In allen Altersgruppen während der Kindheit vorkommend, davon
 - 75 % akute lymphatische Leukämien (ALL)
 - 20 % akute myeloische Leukämien (AML)
 - 5 % undifferenzierte akute und chronische myeloische Leukämien (CML)

2.3 Ätiologie und prädisponierende Faktoren

Die Ätiologie der Leukämie beim Menschen ist weitgehend unbekannt. Prädisponierende Faktoren werden im Folgenden erläutert (gilt auch für andere onkologische Erkrankungen).

2.3.1 Genetik

- Geschwistererkrankung 2- bis 4-mal häufiger als erwartet (1:720–1000)
- Risiko eines eineiigen Zwillings, auch an Leukämie zu erkranken: 20 % oder höher, zeitlich innerhalb Monaten nach der Erkrankung des zweiten Zwillings

2.3 · Ätiologie und prädisponierende Faktoren

- Erhöhte Inzidenz bei kongenitalen Erkrankungen:
 - Trisomie 21 (14-mal häufiger)
 - Monosomie 7
 - Neurofibromatose Typ 1 (Morbus Recklinghausen)
 - Fanconi-Anämie (erhöhte Chromosomenfragilität)
 - Bloom-Syndrom
 - Kostmann-Syndrom
 - Shwachman-Diamond-Syndrom (exokrine Pankreasinsuffizienz und Knochenmarkdysfunktion)
 - Poland-Syndrom (Fehlen des M. pectoralis major und andere ipsilaterale Defekte)
 - kongenitale Agammaglobulinämie (Typ Bruton)
 - Ataxia teleangiectatica (erhöhte Chromosomenfragilität)
 - Wiskott-Aldrich-Syndrom
 - Andere Knochenmarkstörungen mit angeborener Translokation
 - Syndrome und angeborene Mutationen von CEBP-Alpha

2.3.2 Ionisierende Strahlen

- Bei **Atombombenkatastrophen** (Hiroshima, Nagasaki) betrug die Leukämieinzidenz von Überlebenden innerhalb eines Radius von 1000 m um das Epizentrum nach 1–2 Jahren (Gipfel nach 4–8 Jahren) 1:60
- Bei Erwachsenen traten vorwiegend AML, bei Kindern vorwiegend ALL auf. Letzteres spiegelt die unterschiedliche Empfänglichkeit für Leukämie in verschiedenen Altersgruppen wider
- Ionisierende Strahlen: höhere Inzidenz für AML, Ovarialkarzinom und andere solide Tumoren

2.3.3 Chemische Substanzen und Medikamente

- Benzen (AML)
- Chloramphenicol (vorwiegend ALL)
- Kampfgase, z. B. Stickstoff-Mustard (AML)
- Zytotoxische Medikamente, z. B. nach Gabe alkylierender Substanz bei Morbus Hodgkin und anderen Malignomen

2.3.4 Virale Infektionen

Ein Zusammenhang zwischen Viren und Leukämieentstehung wird beobachtet:

- Tierstudien zeigen einen ursächlichen Zusammenhang zwischen bestimmten RNS-Viren und einer Leukämieentstehung bei Spezies wie Katze, Maus, Geflügel, Rind, nicht aber beim Menschen
- Humanes T-Leukämie-Virus (HTLV) wurde beim T-Zell-Lymphom des Erwachsenen gefunden
- Assoziation zwischen Epstein-Barr-Virus (EBV) und Burkitt-Lymphom
- Humanes Immundefizienz-Virus (HIV): Infektion und/oder Immundefizienz verursachen erhöhte Malignomrate, speziell NHL
- keine vertikale oder horizontale Transmission bei menschlicher Erkrankung feststellbar; seltene Ausnahmen bei Müttern mit Leukämie und Übertragung auf das Neugeborene oder bei eineiigen Zwillingen mit pränataler Leukämie

2.3.5 Immunabwehr

- Ein Zusammenhang zwischen Immundefizienz und Entwicklung von Lymphomen und ALL ist erwiesen (z. B. kongenitale Hypogammaglobulinämie, Wiskott-Aldrich-Syndrom, HIV-Infektion)

2.3.6 Sozioökonomische Verhältnisse

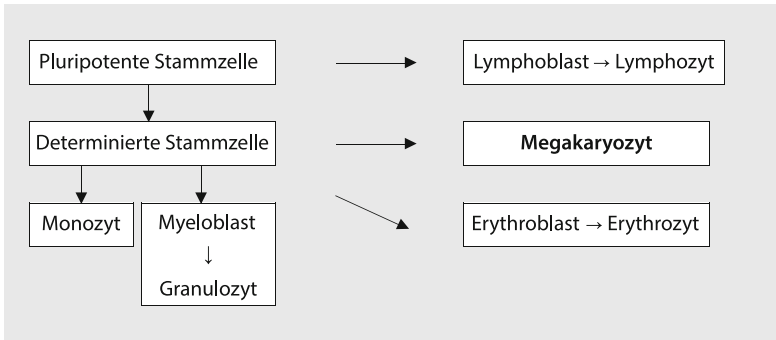
- Höhere Inzidenz in gutsituierter Bevölkerung; statistische Studien zur Bestätigung sind notwendig
- Selbe Häufigkeit in städtischer und ländlicher Umgebung

2.4 Pathogenese

Die Ätiologie und/oder eine Prädisposition (► Abschn. 2.3) erbringen Hinweise für einen Zusammenhang der **Leukämogenese** und verschiedenen Faktoren, wie:

- erhöhte Instabilität/Fragilität der Chromosomen
- gestörte immunologische Abwehrlage
- bestimmte Expositionen (ionisierende Strahlen, exogene Substanzen, Viren)

Pathogenetisch bleibt die leukämische Zelle auf einer bestimmten **Differenzierungsstufe der Hämatopoese** stehen (■ Abb. 2.1).



■ **Abb. 2.1** Differenzierungsstufen der Hämatopoese

Die **molekulare Pathogenese** beinhaltet folgende Aspekte:

- Viele der zytogenetischen Veränderungen erfolgen im Bereich der Gene wie chromosomale Deletionen, Mutationen oder chemische Veränderungen (z. B. Methylierung) der DNS können ein Tumorsuppressorgen (z. B. p53) inaktivieren oder Protoonkogene aktivieren
- Punktmutationen führen zu Nonsens-Mutationen
- Andere molekulare Veränderungen verhindern die normale Apoptose (programmierter Zelltod), z. B. das Bcl-2-Protein oder p53

2.5 Neue Entwicklung: Bestimmung der Restleukämie

Mit neuen Techniken (»polymerase chain reaction«, PCR; »fluorescence-activated cell sorting«, FACS) können Leukämiezellen mit Translokationsmarker, mit klonalem Antigenrezeptor oder mit Immunglobulinen-Rearrangement mit hoher Spezifität und Sensitivität (eine Leukämiezelle auf 10^4 – 10^5 normale Zellen) erkannt werden. Ein frühes Verschwinden während der Therapie bzw. kein Nachweis von Restleukämiezellen (»minimal residual disease«, MRD) (negative MRD) gehen mit einer *guten Prognose* einher. Abhängig vom Typ der Leukämie sind die MRD-Bestimmungen und die Zeitintervalle unterschiedlich.

Akute lymphatische Leukämie

Paul Imbach

- 3.1 Häufigkeit und Vorkommen – 13**
- 3.2 Klinische Manifestation – 13**
 - 3.2.1 Allgemeine Symptome – 13
 - 3.2.2 Spezielle Symptome und Befunde – 15
- 3.3 Labordiagnostik und Klassifizierung – 16**
 - 3.3.1 Hämatologie – 16
 - 3.3.2 Koagulopathie – 17
 - 3.3.3 Klinische Chemie und assoziierte Symptomatologie – 18
 - 3.3.4 Knochenmarkuntersuchung – 18
- 3.4 Typisierung – 19**
 - 3.4.1 Morphologie – 19
 - 3.4.2 Zytochemie – 20
 - 3.4.3 Immunophänotypisierung – 21
 - 3.4.4 Biochemische Charakterisierung – 22
 - 3.4.5 Zytogenetische Charakterisierung – 22
- 3.5 Prognostische Faktoren – 24**
- 3.6 Differenzialdiagnose – 26**
- 3.7 Therapie – 26**
 - 3.7.1 Remissionsinduktion – 27
 - 3.7.2 Konsolidierungsphase – 27
 - 3.7.3 Erhaltungstherapie – 28
 - 3.7.4 Prognose – 28