

KINDERKREBS IN DER SCHWEIZ

Maria Otth, Verena Pfeiffer, Claudia Kuehni, Katrin Scheinemann



Maria Otth

Häufigkeit und Verteilung von Krebs in der Kindheit

Jedes Jahr erkranken in der Schweiz circa 250 Kinder bis zum Alter von 14 Jahren und 50 Jugendliche zwischen 15 und 18 Jahren an Krebs¹⁾. Bei den 15- bis 18-jährigen Jugendlichen besteht jedoch eine inkomplette Erfassung, da nicht alle an einer kideronkologischen Klinik behandelt werden (z.B. niedriggradige Gliome) und bis zum 1.1.2020 nicht alle Kantone über ein kantonales Krebsregister verfügten (siehe Absatz «Registrierung von Krebs bei Kindern und Jugendlichen und Forschung»).

Die Häufigkeit und Art der Krebsdiagnosen bei Kindern und Jugendlichen unterscheiden sich stark von denjenigen im Erwachsenenalter. Embryonale Tumore sind im Erwachsenenalter äusserst selten, andererseits sind Karzinome bei Kindern und Jugendlichen kaum anzutreffen. Bereits im Kindes- und Jugendalter zeigen viele Tumoren eine altersspezifische Verteilung (Abbildung 1). Bei Säuglingen überwiegen Neuroblastome und bei Kleinkindern machen Leukämien über 30% aus. Lymphome nehmen bei älteren Kindern und Jugendlichen an Häufigkeit zu.

Werden alle Alterskategorien zusammengefasst, so lässt sich als Faustregel sagen, dass die Leukämien mit ungefähr einem Drittel die häufigsten Krebserkrankungen sind, gefolgt von Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) mit ungefähr einem Viertel bis Fünftel und den Lymphomen mit ungefähr einem Sechstel. Die ZNS-Tumore sind somit die häufigsten soliden Tumore im Kindes- und Jugendalter.

Die weiteren Tumorarten wie Neuroblastome, Weichteil- und Knochentumore etc. machen jeweils <10% der Tumore aus. Diese Faustregel gilt auch für die Verteilung der Neudiagnosen in der Schweiz und in anderen Ländern mit hohem Einkommen²⁾.

Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe (SPOG)

Onkologische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen werden an neun Standorten behandelt. Es sind dies die fünf Universitätsspitäler (Basel, Bern, Genf, Lausanne, Zürich), sowie vier Kinder- bzw. Kantons-spitäler (Aarau, Bellinzona, Luzern, St. Gallen). Im Jahre 1976 haben sich die kideronkologischen Zentren zur Schweizerischen Pädiatrischen Onkologie Gruppe (SPOG) zusammengeschlossen.

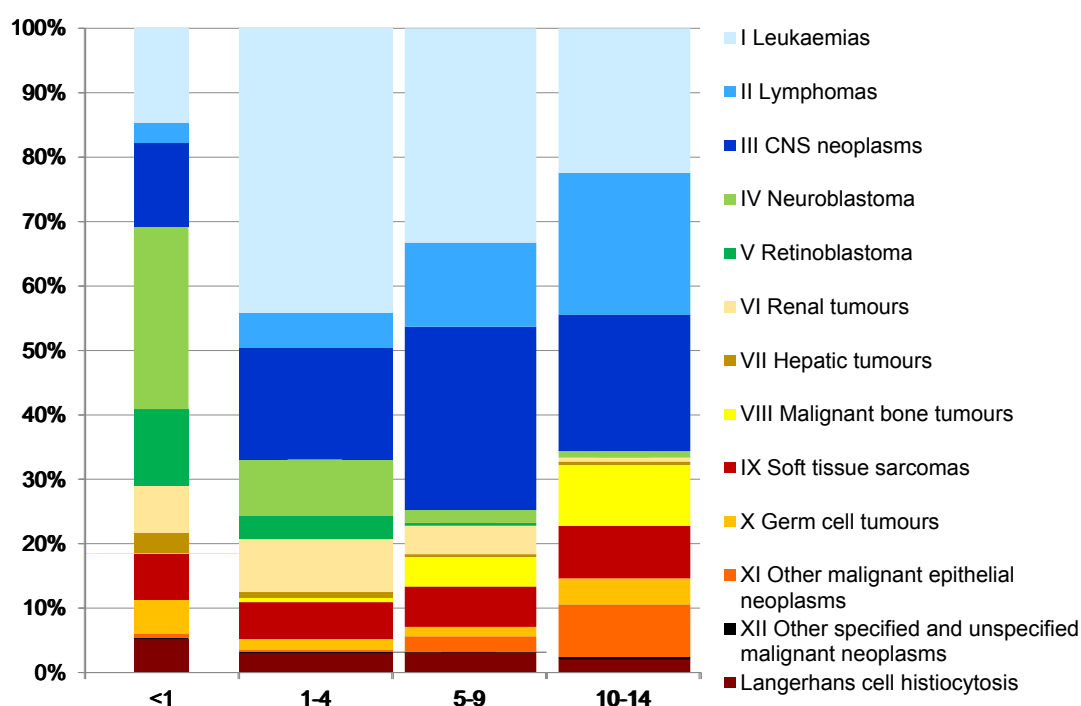


Abbildung 1: Hauptdiagnosen pro Alterskategorie, Diagnosejahre 1976-2018, n=7685 (SKKR Jahresbericht 2017-2018)

Korrespondenz:
maria.otth@ksa.ch

Fortbildung

Als gemeinnützige Organisation verfolgt die SPOG das Ziel, Behandlungsmöglichkeiten und Lebensqualität der an Krebs erkrankter Kinder und Jugendlichen in der Schweiz zu verbessern. Dazu gehören unter anderem das Eröffnen von internationalen Therapiestudien als Therapieoptimierungsstudien oder Registerprotokolle (mehr dazu im Absatz «Behandlung und Überleben»), die Durchführung nationaler Studien zu Supportivtherapie (z.B. Fieber in Neutropenie) und die Aus- und Weiterbildung für angehende Kinderonkologen.

Behandlung und Überleben

Um die Behandlung und Überlebenschancen von Kindern und Jugendlichen mit Krebs zu optimieren und die Spätfolgen möglichst gering zu halten, braucht es einen nationalen und internationalen Wissensaustausch und das Eingehen von Kooperationen. Die nationale Kooperation findet auf Ebene der SPOG statt. Die internationale Kooperation zeigt sich in den in der Schweiz angewendeten Therapiestudien.

Die Krebsbehandlung bei Kindern und Jugendlichen findet nicht nach Schweiz-spezifischen Protokollen statt, sondern im Rahmen internationaler Protokolle. Somit erhalten Schweizer Kinder mit einem spezifischen Tumor die gleiche Behandlung wie z.B. Kinder in Deutschland. Die Therapiestudien können entweder als Therapieoptimierungsstudie oder als Registerprotokoll geführt werden.

Behandlung gemäss einer Therapieoptimierungsstudie bedeutet, dass die Patienten (nach Einwilligung durch die Eltern bzw. ab 14 Jahren selbst) in unterschiedliche Behandlungsarme (meistens zwei) randomisiert werden.

Der erste Arm entspricht dem aktuellen Standardarm und der zweite Arm zielt darauf ab, eine Fragestellung zur Optimierung der Therapie zu beantworten; z.B. kann die Einführung einer neuen Substanz das Gesamtüberleben nach 5 oder 10 Jahren verbessern oder ist eine Dosisreduktion unverändert effektiv mit jedoch geringeren Spätfolgen nach 5 oder 10 Jahren?

Durch diese randomisierten Fragestellungen wird versucht, entweder die Überlebenschancen zu verbessern oder die Toxizität zu reduzieren. Um solche Fragen beantworten und statistisch auswerten zu können, müssen die Fallzahlen hoch genug sein; darum werden diese Therapiestudien international durchgeführt mit einer Studiendauer von mehreren Jahren. Willigt ein Patient nicht einer randomisierten Teilnahme in einer Therapieoptimierungsstudie zu, so wird er nach dem aktuellen Standardarm behandelt.

Internationale Therapieoptimierungsstudien bedeuten für die als «Principal Investigator» fungierenden Kliniken immer einen grossen administrativen, logistischen, rechtlichen, versicherungstechnischen und finanziellen Aufwand. Darum gibt es nicht immer für jede Tumorart eine offene Therapieoptimierungsstudie. Schliesst sich nach erfolgreichem Abschluss ei-

ner Therapieoptimierungsstudie keine Neue an, so werden die Patienten in das entsprechende Register eingeschlossen. Dabei werden alle Patienten nach dem Standardarm behandelt. Es bekommen aber weiterhin alle dieselbe Therapie und es werden follow-up Daten gesammelt.

Vor allem durch diese internationalen Kooperationen und die gemeinsamen Therapiestrategien konnte das Überleben von Kindern und Jugendlichen mit einer Krebserkrankung weltweit und in der Schweiz deutlich verbessert werden (*Abbildung 2*).

So lag beispielsweise die 10-Jahres-Überlebensrate für alle Krebsdiagnosen bei Schweizer Patienten, die 1976-1988 diagnostiziert wurden bei 62%. Bei den kürzlich diagnostizierten Patienten liegt diese bei 87%. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Überlebensrate je nach Krebsdiagnose und Stadium deutlich von diesen 87% abweichen kann. Bei einigen Diagnosen liegt sie bei nahezu 100% (z.B. reifes Teratom), bei anderen bei <10% (z.B. diffuses intrinsisches Pongliom, DIPG).

Durch die Verbesserung der Überlebensrate steigt die Zahl an Langzeitüberlebenden nach Krebs in der Kindheit stetig an – aktuell (Stand 2018) leben circa 7'600 ehemalige Kinderkrebspatienten mit einer Diagnose bis 14 Jahre in der Schweiz. (*Abbildung 2*)

Registrierung von Krebs bei Kindern und Jugendlichen und Forschung mit diesen Daten

Bereits 1976 wurde das «Schweizer Kinderkrebsregister» (SKKR) durch die SPOG gegründet und registriert seither Krebsdiagnosen bei Kindern und Jugendlichen national und betrieb mit diesen Daten Forschung.

Am 1. Januar 2020 trat das neue Krebsregistrierungsgesetz (KRG; SR 818.33) in Kraft. Dieses schreibt die nationale Erfassung der Krebsdiagnosen bei allen Alterskategorien in der Schweiz vor; somit auch bei Kindern und Jugendlichen. Durch das neue Krebsregistrierungsgesetz kam es beim SKKR zu strukturellen Veränderungen. Der Einfachheit halber werden zunächst das SKKR und Forschung mit diesen Daten bis zum 31.12.2019 beschrieben und in einem zweiten Schritt die Änderungen ab dem 1.1.2020.

Registrierung zwischen 1976-2019

In den ersten Jahren nach der Gründung des SKKR wurden ausschliesslich epidemiologische Daten gesammelt (z.B. Name, Geburtsdatum, Diagnose und Diagnosedatum, Therapieprotokoll). Anfang der 90er Jahre begannen die SPOG Kliniken, den Langzeitverlauf zu dokumentieren, indem Therapieänderungen und der Gesundheitszustand bis zur Entlassung aus der Klinik festgehalten wurden. Ab 2004 wurde das SKKR gemeinsam von der SPOG und der Forschungsgruppe für Pädiatrische Epidemiologie am Institut für Sozial- und Präventivmedizin (ISPM) an der Universität Bern geführt.

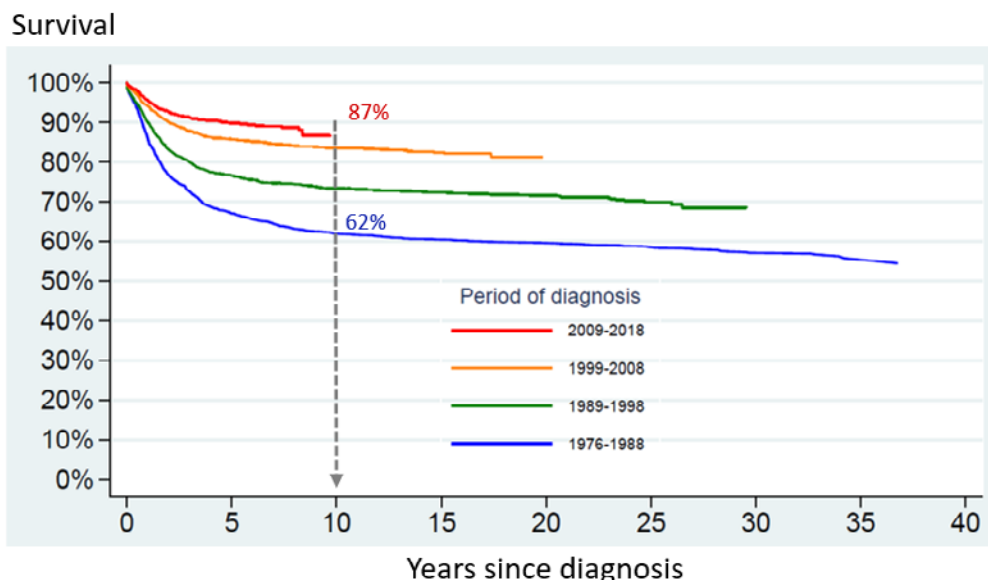


Abbildung 2: Überlebensrate der im Kinderkrebsregister registrierten Kinder (0-14-jährig) stratifiziert in unterschiedliche Behandlungsperioden, Diagnosejahre 1976-2018, n=7685 (SKKR Jahresbericht 2017 – 2018)

Damit verbunden wurde das bis dahin primär klinische Register in ein bevölkerungsbezogenes Register überführt und weitete die Datenerhebung aus. Zu der Datenmeldung durch die SPOG-Kliniken kam ab 2007 die systematische Datenerhebung über andere Quellen hinzu (z.B. nicht-SPOG-Kliniken, Pathologielabors, Datenaustausch mit den kantonalen Krebsregistern).

Damit konnte die Vollständigkeit des Registers (erfasste Fälle) optimiert und die Datendichte für registrierte Fälle erhöht werden. Zusätzlich sind seit 2014 die Verknüpfung mit Routinedaten, z.B. aus der Geburten- und Mortalitätsstatistik und der Versand von Fragebogen an Patienten respektive deren Eltern möglich. Diese zusätzlichen Datenquellen liefern neben Informationen zu Diagnose, Behandlung und Krankheitsverlauf auch Informationen zu Spätfolgen und Lebensqualität.

Das Sammeln all dieser Daten ist durch Bewilligungen und Ethikkommissionen abgedeckt und setzt eine Einverständniserklärung durch die Patienten oder deren Eltern voraus. Das SKKR beinhaltet sowohl einen Registerteil und einen Forschungsteil. Am 31.12.2018 waren rund 12'008 Patienten im SKKR registriert.

Registrierung ab 1.1.2020

Bis zum 1. Januar 2020 war die Registrierung von Neu-diagnosen im SKKR nicht obligatorisch. Die meisten Patienten oder deren Eltern haben jedoch der Registrierung im SKKR zugestimmt. In den wenigen Fällen, wo eine Registrierung abgelehnt wurde, wurde nur ein minimaler Datensatz anonym registriert.

Seit dem 1. Januar 2020 ist die Registrierung auf Bundesebene geregelt und es besteht eine Registrierungspflicht. Falls die Patienten bzw. deren Eltern nicht aktiv innerhalb von 3 Monaten eine Registrierung ab-

lehnen, werden die Daten des Patienten im nationalen Kinderkrebsregister (KiKr) registriert.

Der Registerteil des SKKR entspricht seit 2020 dem Kinderkrebsregister (KiKr; www.kinderkrebsregister.ch) des Bundes. Auch seit 2020 wird die Registrierung durch das ehemalige SKKR-Team an der Universität Bern durchgeführt. Dies ist möglich, da sich die SPOG und die Universität Bern zusammen beim Bund beworben haben, das KiKr nach KRG zu führen.

Forschung zwischen 1976-2019

Die im SKKR registrierten Daten ermöglichen primär deskriptive epidemiologische und demografische Aussagen auf nationalem Niveau (z.B. Inzidenz und Prävalenz einzelner Tumorarten, Rezidivrate, Sekundärtumore, Mortalität). Die zusätzlichen Datenquellen (z.B. nicht-SPOG Kliniken, Verknüpfung mit Routinedaten, Fragebogen) sowie ergänzende Datensammlungen in den Kliniken (z.B. exakte Therapieexposition) ermöglichen Forschungsprojekte, die über rein deskriptive Analysen hinausgehen.

Solche Projekte können Umweltfaktoren als mögliche Ursachen von Krebs erforschen, oder sich auf Häufigkeit und Risikofaktoren für Spätfolgen beziehen. Somit bietet das SKKR eine umfangreiche Forschungsplattform (siehe Jahresbericht SKKR 2018/2019). Bis Ende 2019 war die Forschung durch die SKKR Ethik abgedeckt.

Forschung seit 1.1.2020

Seit dem 1.1.2020 ist der Forschungsteil des ehemaligen SKKR vom Registerteil getrennt und der Forschungsteil ist am ISPM geblieben. Hier werden weiterhin im Rahmen unterschiedlicher Forschungsprojekte zusätzliche Daten zum KiKr generiert und ausgewertet. Aktuelle Projekte befassen sich mit kardialen und pulmonalen Spätfolgen, Ototoxizität und Sekundär malignomen bei ehemaligen Kinderkrebspatienten.

Fortbildung

Ein Teil der Forschung am IPSM beinhaltet auch die Swiss Childhood Cancer Survivor Study (SCCSS). SCCSS ist eine ausführliche, Fragebogen-basierte Studie. Der Fragebogen wird in regelmässigen Abständen an ehemalige Kinderkrebspatienten verschickt, die sich mindestens 5 Jahre nach der Diagnose befinden.

Der SCCSS-Fragebogen umfasst Fragen zum aktuellen Gesundheitszustand und schliesst alle Organsysteme ein, sowie Fragen zur beruflichen und privaten Situation. Die Analyse dieser Fragebögen bildet ein Teil der Spätfolgen-Forschung am IPSM.

Aktuell wird ein neues Projekt zur Spätfolgenforschung als Kooperation zwischen dem IPSM und den SPOG Kliniken aufgebaut. Das Projekt (SCCSS-Follow-up) zielt darauf ab, klinische Daten aus den Nachsorgesprechstunden prospektiv und longitudinal zu sammeln.

Dies erlaubt Aussagen über Spätfolgen und deren zeitlichen Verlauf, die objektivierbarer sind als die Antworten der Fragebogen-Studie. Dadurch lassen sich auch subklinische Befunde erfassen und die Daten stellen eine Ergänzung zur Fragebogen-Studie dar.

Neben der am IPSM lokalisierten Forschungsprojekten findet Forschung auch innerhalb der SPOG Kliniken statt. Diese beinhaltet beispielsweise Grundlagenforschung oder Forschungsprojekte zu klinischer Versorgung und Spätfolgen, die in den jeweiligen klinischen Alltag integriert sind.

Referenzen

- 1) 1) Swiss Childhood Cancer Registry Annual Report 2017/2018; https://www.kinderkrebsregister.ch/wp-content/uploads/sites/2/2019/09/FINAL-Annual-Report_2017_2018_with-CC-license.pdf
- 2) 2) National Cancer Institute – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/results_merged/sect_29_childhood_cancer_iccc.pdf#search=childhood%20cancer

Autorinnen

Dr. med. Maria Otth, Abteilung für Pädiatrische Onkologie-Hämatologie, Klinik für Kinder und Jugendliche, Kantonsspital Aarau

Dr. med. Verena Pfeiffer, Kinderkrebsregister, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern

Prof. Dr. med. Claudia Kuehni, Kinderkrebsregister, Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern / Abteilung pädiatrische Onkologie-Hämatologie, Universitäts-Kinderklinik, Inselspital, Bern

Dr. med. Katrin Scheinmann, Abteilung für Pädiatrische Onkologie-Hämatologie, Klinik für Kinder und Jugendliche, Kantonsspital Aarau / Abteilung für Onkologie-Hämatologie, Universitätskinderspital beider Basel und Universität Basel / McMaster Children's Hospital and McMaster University, Hamilton Canada

Die Autorinnen haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.