

Seltene Tumoren bei Kindern und Jugendlichen – Orphan diseases in der Kinderonkologie

D. T. Schneider¹, I. B. Brecht², für die Arbeitsgruppe Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie (STEP).

Nach der erfolgreichen Etablierung von Therapiekonzepten für die klassischen kinderonkologischen Tumorentitäten sind in den letzten Jahren die besonders seltenen Tumorerkrankungen mehr in den Blick geraten. Diese Orphan diseases stellen die Behandler vor besondere Herausforderungen, da aufgrund ihrer Seltenheit keine für diese Erkrankungsgruppe validierten Therapiestrategien vorliegen. Durch die Gründung von Arbeitsgruppen, die sich mit den besonders seltenen Tumoren befassen und diese prospektiv in Registern erfassen (in Deutschland das STEP-Register) sowie durch die zunehmende internationale Vernetzung dieser Arbeitsgruppen sind für viele Erkrankungen nun Therapieempfehlungen abgestimmt worden. Ein besonderer wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt zudem in der Erforschung einer möglichen genetischen Tumorpredisposition bei den betroffenen Patienten.

Die Seltenen der Seltenen – warum ein Register?

Vergleicht man die Häufigkeit maligner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter mit der bei Erwachsenen, so sind alle kinderonkologischen Erkrankungen selten; hier stehen 2.000 Neuerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen fast einer halben Million Neuerkrankungen erwachsener Patienten gegenüber. Krebs ist also im Wesentlichen eine Erkrankung des zunehmenden Alters. Trotz der insgesamt niedrigen Fallzahlen ist es der Kinderonkologie in den letzten Jahrzehnten gelungen, für die klassischen kinderonkologischen Diagnosen Behandlungsstrategien zu entwickeln, sodass für die meisten Diagnosen nun eine günstige Langzeitprognose zu erwarten ist. In vielen Bereichen, z.B. der Leukämie-Behandlung, hat die Kinderonkologie sogar eine Vorreiter-Rolle eingenommen und neue Therapiestrategien pilotisiert. Entscheidend waren dabei der Aufbau von zentral vernetzten Referenz-Einrichtungen sowie die Implementierung multizentrischer klinischer Studien.

Mit diesen Erfolgen ist nun in den letzten Jahren eine kleine Gruppe sehr heterogener Erkrankungen stärker in den Blick geraten, die als seltene Tumoren bei Kindern und Jugendlichen subsummiert werden. Diese Erkrankungen zeichnen sich im Wesentlichen durch 2 Merkmale aus: Sie sind zum einen

besonders selten, d.h. ihre Inzidenz ist ausgesprochen niedrig und entspricht meist weniger als 10 Neudiagnosen pro Jahr in Deutschland. Zum anderen werden sie in der Regel nicht in den kooperativen Therapieoptimierungsstudien der Fachgesellschaft erfasst. Daher wurden Kinder und Jugendliche mit solch seltenen Tumorerkrankungen bislang außerhalb der kinderonkologischen Versorgungsstrukturen der Kinderonkologie behandelt, außerhalb von Studien, ohne Einbeziehung von Referenz-Einrichtungen und oft sogar außerhalb von kinderonkologischen Zentren. Der Mangel an kompetenten zentralen Ansprechpartnern für Diagnostik und Therapie sowie an Fürsprechern wird durch den englischsprachigen Terminus der „orphan tumors“ veranschaulicht.

Seltene Erkrankungen stellen den behandelnden Arzt in der klinischen Versorgung vor besondere Probleme; die Erkrankung ist dem behandelnden Arzt in der Regel unbekannt, somit bleibt jeder Patient „der Erste“. Daher müssen Informationen zur Krankheitsbiologie sowie zu diagnostischen und therapeutischen Strategien für jeden Patienten neu erarbeitet werden. Aus der internationalen Literatur lässt sich nur begrenzt Evidenz generieren, da die Erfahrungen zu diesen Erkrankungen meist nur auf sporadischen Fallberichten oder kleinen retrospektiven Fallserien basiert.

Um diesen Problemen zu entgegnen und eine bessere Vernetzung insbesondere bei der Behandlung besonders seltener Erkrankungen zu erreichen, werden die seltenen Tumorerkrankungen seit 2008 durch die Arbeitsgruppe „Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie“ (STEP) der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und seit Ende 2012 in dem prospektiven klinischen STEP-Register der GPOH erfasst.

Dieses Register sowie die zunehmende internationale Vernetzung der in den letzten Jahren gegründeten nationalen Arbeitsgruppen für seltenen Tumoren werden es in absehbarer Zukunft ermöglichen, weiterführende Aussagen zur Häufigkeit und zu klinischen Besonderheiten bei besonders seltenen Tumorerkrankungen zu treffen und Therapiekonzepte zu entwickeln. Über die STEP-Arbeitsgruppe besteht für anfragende Kliniken zudem das Angebot einer konsiliarischen Therapieberatung durch ein nationales und internationales Advisory Board (<http://vrt.cineca.it>) [1]. Der Kontakt erfolgt über die Projektleitung an der Kinderklinik Dortmund bzw. Universitäts-Kinderklinik in Tübingen (step@klinikumdo.de, step@med.uni-tuebingen.de). Darüber hinaus werden innerhalb der Arbeitsgruppe und

¹ Klinikum Dortmund, ² Universität Tübingen

mit Partnern wissenschaftliche Projekte mit klinischen und grundlagenwissenschaftlichen Fragestellungen weiter entwickelt. Schwerpunkte sind u.a. die Untersuchung auf eine mögliche genetische Krebsprädisposition bei Kindern mit seltenen Tumoren oder die Analyse von therapeutischen Targets bei prognostisch ungünstigen Erkrankungen.

Welche Erkrankungen werden erfasst?

Innerhalb der Gruppe der seltenen Tumorerkrankungen lassen sich verschiedene Gruppen definieren: Zum einen sind die klassischen pädiatrischen Tumoren mit einer extrem geringen Inzidenz zu nennen, wie z.B. das Pankreatoblastom oder Sialoblastom [2], zum anderen die seltenen frühen Manifestation eines Tumors des Erwachsenenalters, wie z.B. maligne Melanome oder gastrointestinale Karzinome [3]. Die erste Gruppe ist sicher als biologisch eigenständige pädiatrische Entität zu werten. Bei den frühen Manifestationen adulter Tumoren ist es hingegen oft noch unklar, ob diese Tumoren im Kindesalter biologisch von denen bei Erwachsenen abzugrenzen sind. Ebenso ist aus klinischer Sicht zu prüfen, inwiefern Behandlungsstrategien von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche übertragen werden können. Dieser Analogieschluss ist vielmehr kritisch zu betrachten, denn der frühen Manifestation eines Tumors können mitunter biologische Besonderheiten wie eine genetische Prädisposition zu Grunde liegen (z.B. DICER1-Syndrom, BRCA-Mutation bei Mammakarzinomen, Klinefelter-, Swyer- oder Ullrich-Turner-Syndrom bei Keimzelltumoren, RET-Mutationen bei MEN-Syndrom etc.) [4, 5]. Diese biologischen Besonderheiten sind daher dringend bei der Planung von Diagnostik, Therapie und Nachsorge zu berücksichtigen.

Seit Beginn der Registrierung sind bislang mehr als 500 Tumoren erfasst worden, bei einer kontinuierlich steigenden Erfassungsrate zuletzt von knapp 100 Neuerkrankungen pro Jahr (Abb. 1). Die Meldezahlen an das STEP-Register sind somit bei ihrer großen Heterogenität in ihrer Gesamtheit

vergleichbar mit etablierten kideronkologischen Registern oder Studien für Leukämien, Lymphome, Hirntumoren oder solide Tumoren [6].

Das STEP-Register bietet ein „molecular profiling“ für registrierte Patienten an. In Kooperation mit dem INFORM-Register (INdividualized Therapy FOr Relapsed Malignancies in Childhood) des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg kann Tumormaterial von Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren, für die kein etabliertes Behandlungskonzept zur Verfügung steht, molekulargenetisch untersucht werden, um Targets für einen modernen Therapieansatz zu identifizieren [7]. Allen weiteren Patienten steht die Teilnahme an einer wissenschaftlichen Untersuchung auf Keimbahnmutation und genetische Veränderungen des Tumors frei. An der Universität Tübingen werden seltene maligne Tumoren auf Immun-Targets untersucht. So besteht trotz der Seltenheit der Entitäten die Möglichkeit, im Rahmen von Einzelheilversuchen von der Entwicklung moderner Medikamente zu profitieren.

In den folgenden Abschnitten werden einige charakteristische Krankheitsgruppen aus dem STEP-Register vorgestellt.

Seltene Tumoren des HNO-Bereichs

In Deutschland werden jährlich gut 10 neu diagnostizierte Speicheldrüsen-Karzinome an das STEP-Register gemeldet. Entscheidend ist die differentialdiagnostische Abgrenzung der genuinen HNO-Tumoren zu den zahlenmäßig deutlich häufigeren Tumormanifestationen im HNO-Bereich durch Lymphome, Sarkome, Neuroblastome und Keimzelltumoren der Kopf- und Halsregion. Im Zweifelsfall ist daher vor einer definitiven operativen Therapie die Bestimmung der entsprechenden Tumormarker (Katecholamine, AFP, β -HCG) bzw. eine diagnostische Biopsie zu empfehlen. HNO-Tumoren finden sich besonders häufig in den Speichel- oder Tränendrüsen. Dabei werden die Nasopharynx-Karzinome als biologisch besondere Entität in Deutschland in einer eigenen Therapiestudie geführt [8], in anderen Ländern aber meist durch die Arbeitsgruppen für seltene Tumoren mitbetreut. Zahlenmäßig überwiegen insgesamt die histologisch gutartigen Adenome; es werden aber auch maligne Karzinome diagnostiziert. Als besondere Entität ist das Mukoepidermoid-Karzinom zu nennen, die häufigste Diagnose. Dieses zeichnet sich klinisch durch eine geringere

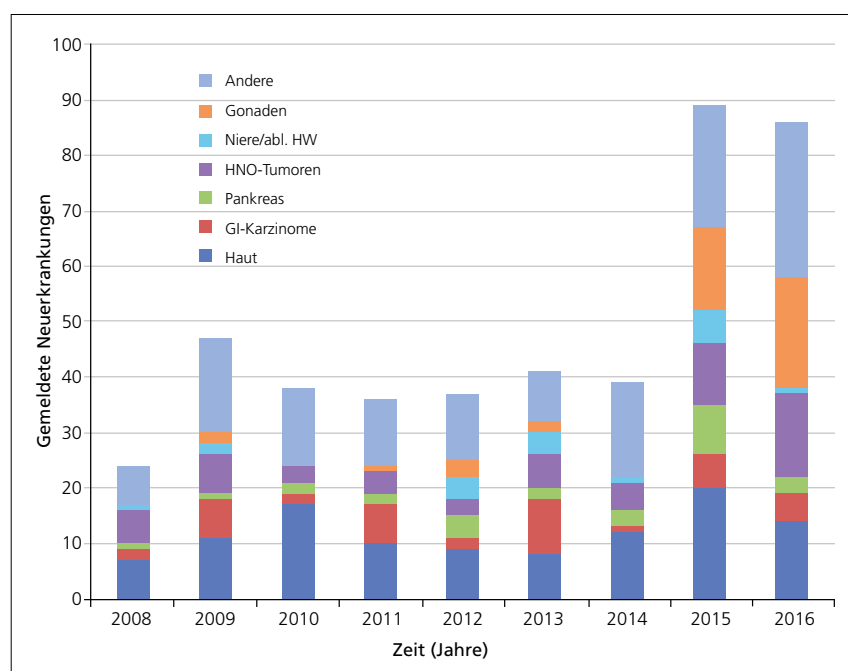


Abb. 1: Jährliche Melderate in das STEP-Register.

Aggressivität aus mit oft langsamem Tumorwachstum über Monate und einem geringeren Metastasierungsrisiko. Das größte Risiko besteht hinsichtlich lokoregionaler Tumorrezidive, die ebenfalls primär lokaltherapeutisch zu behandeln sind. Die zweithäufigste Gruppe sind die Acinuszell-Karzinome, die ebenfalls den Low-grade-Tumoren zugerechnet werden.

Die Therapie der „echten“ Adenokarzinome oder Plattenepithelkarzinome orientiert sich an den Empfehlungen aus der internistischen bzw. HNO-Onkologie. Die klassische Therapie besteht aus einer Strahlenchemotherapie, meist unter Einsatz von Platin-Derivaten. Ein erheblicher Fortschritt bei der Strahlentherapie von Kindern in Bezug auf die möglichen applizierbaren Strahlendosen und die langfristigen Nebenwirkungen insbesondere auf das wachsende Schädelskelett ist durch die Protonen-Bestrahlung zu erhoffen.

Für die Gesamtgruppe der Speicheldrüsen-Karzinome ist die Prognose als sehr günstig anzusehen. In einer europäischen Analyse von mehr als 100 Patienten wurden zwar bei gut 10%

lokoregionale Rezidive beobachtet; nur ein Patient hat aber letztlich eine nicht kontrollierbare metastatische Tumorprogression entwickelt (unveröffentlichte Daten). Diffus metastasierende Erkrankungen sind die Ausnahme und lassen dann immer an eine besondere Histologie denken, z.B. ein Mittellinien-Karzinom (Abb. 2).

Als besondere Entität sind zuletzt die Esthesio-Neuroblastome anzusehen. Diese entwickeln sich aus den neuroepithelialen Zellen der Riechschleimhaut der Nase. Sie treten überwiegend bei Kleinkindern auf und zeigen ein oft ausgedehntes Wachstum in Nasenhaut- und -nebenhöhlen. Klinische Leitsymptome sind behinderte Nasenatmung und rezidivierendes Nasenbluten. Die initiale Diagnostik umfasst neben der klinischen und HNO-ärztlichen Untersuchung eine CT-Untersuchung des Gesichtschädels sowie ein MRT des Schädels und Halses einschl. der Lymphabflussbahnen. Die seltenen metastatischen Läsionen werden durch Sonographie, MRT Abdomen, Skelettszintigraphie und Knochenmarkpunktion an verschiedenen Stellen ausgeschlossen.

Eine Metaiodobenzylguanidin (MIBG)-Aufnahme wurde bei Esthesio-Neuroblastomen nur in extrem seltenen Ausnahmen beobachtet [9, 10].

Entsprechend der Kadish-Klassifikation werden die Tumoren nach ihrem Ausbreitungsstadium klassifiziert. Bei knapp 20% der Patienten sind die Tumoren auf die Nasenhöhle beschränkt und werden ausschließlich operativ entfernt. Bei 50% sind die Nebenhöhlen beteiligt. Bei diesen Patienten wird eine postoperative Bestrahlung empfohlen. Bei darüber hinaus z.B. parameningeal infiltrierenden oder metastasierenden Tumoren wird zusätzlich eine Chemotherapie diskutiert. Diese kann sich an den Empfehlungen für die Chemotherapie bei Neuroblastomen orientieren [10]. Die Tumoren werden dementsprechend auch im Rahmen der Neuroblastom-Studie als Beobachtungspatienten erfasst. Dort ist auch eine konsiliarische Beratung bzgl. Therapie möglich. Die Prognose hängt letztlich vor allem vom Tumorstadium und der Möglichkeit einer kompletten Tumorresektion ab. Patienten mit komplett reseziertem, lokal begrenztem Tumor haben mit mehr als 90% Langzeitüberleben eine sehr gute Prognose, während das Überleben im Falle eines metastatischen Tumors mit ca. 35% eingeschränkt und bei lokal fortgeschrittenem Tumor mit 65-70% als intermediär einzustufen ist.

Malignes Melanom

Das maligne Melanom ist eine bösartige Neoplasie der Melanozyten der Haut, seltener der Aderhaut oder der inneren Schleimhäute. In Deutschland werden jährlich etwa 12.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Die jugendlichen Patienten machen im Deutschen Melanom-Register 0,6% aller Patienten aus. Von diesen ist die Hälfte 17 oder 18 Jahre alt, und die Inzidenz nimmt mit jüngerem Alter kontinuierlich ab. Bei jungen Patienten ist die diagnostische Abgrenzung zu melanozytären Tumoren mit unbekanntem malignen Potential (MELTUMP) z.B. von einem Spitz-Nävus problematisch und erfordert trotz konsequenter Referenz-histopathologischer Prüfung den Einschluss

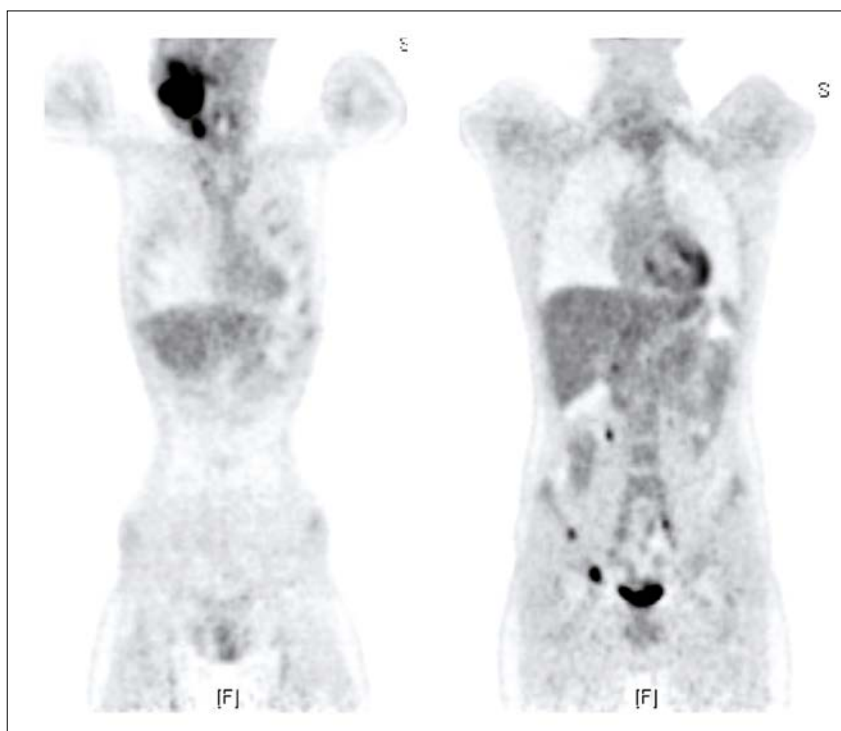


Abb. 2: Diffus metastasiertes NUT Mittellinien-Karzinom mit zervikalem Primärtumor (PET-CT). NUT= „nuclear protein of the testis“-Gen

molekularer Diagnoseverfahren. Die Diagnose eines echten malignen Melanoms ist bei einem Jugendlichen somit selten und muss bei einem Kind zunächst grundsätzlich in Zweifel gezogen und überprüft werden.

Die UV-Bestrahlung während der ersten beiden Lebensdekaden ist entscheidend für die Entstehung der malignen Melanome bei Erwachsenen. Bei einer geringen Zahl von Patienten (< 10%) tritt eine genetische Prädisposition wie das atypische Nävi-Syndrom oder Mutationen des Gens „Cyklin-abhängige Kinase-Inhibitor 2A“ (CDKN2A) oder der Cyklin-abhängigen Kinase 4 hinzu [11]. Diese Patienten neigen zu einer familiären Erkrankungshäufung und einem besonders jungen Manifestationsalter. Daher ist bei jungen Patienten die Familienanamnese sorgsam zu erheben. Dennoch bleibt die zugrunde liegende genetische Ursache in der Mehrzahl der betroffenen Melanom-Familien unklar. Weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines malignen Melanoms im Kindes- und Jugendalter sind eine lang anhaltende Immunsuppression, das autosomal-rezessiv vererbte Xeroderma-pigmentosum-Syndrom, welches mit einer extremen Lichtempfindlichkeit und einem Defekt in dem Nucleotide-excision-repair-Gen einhergeht, das Vorhandensein von angeborenen Riesenzell-Nävi (giant congenital melanocytic nevi), sowie Überleben nach einer malignen Erkrankung im Kindesalter [12].

Die Diagnostik eines melanozytären Tumors umfasst zunächst die dermatoskopische Beurteilung durch einen Dermatologen, gefolgt von einer Exzisionsbiopsie des Tumors bei Erhärtung des klinischen Verdachtes. Die klinische Diagnostik wird ergänzt durch die Palpation und Sonographie der lokoregionalen Lymphknoten sowie die Bestimmung des Tumormarkers S100B (ab Stadium Ib). Ab dem Stadium IIc sowie bei metastatischen Tumoren wird bei erwachsenen Patienten neben der MR-Untersuchung des Gehirns ein Ganz-Körper-CT empfohlen. Es gibt keine Evidenz, inwieweit diese Empfehlungen auf Kinder übertragen werden können; aufgrund der Strahlenbelastung ist bei jungen Patienten eine

Ganz-Körper-MR-Untersuchung vorzuziehen. Der Routine-Einsatz einer PET-CT wird in der aktuellen Leitlinie nicht empfohlen.

Im Erwachsenenalter werden anhand des klinischen und histopathologischen Wachstumsmusters 4 Formen unterschieden:

- das superfiziell-spreitende,
- das noduläre,
- das Lentigo-maligna und
- das akral-lentiginöse Melanom.

Entsprechend einer aktuellen Analyse der italienischen Arbeitsgruppe finden sich bei Kindern gehäuft noduläre Melanome, oft mit schwacher oder fehlender Pigmentierung [13]. Die Diagnose und Kategorisierung des malignen Melanoms im Kindes- und Jugendalter bedarf grundsätzlich der histopathologischen Untersuchung unter Einschluss eines Referenz-pathologischen Zentrums und molekulargenetischer Untersuchungen. Dieses ist von besonderer Bedeutung, da insbesondere bei jungen Patienten die histopathologische Abgrenzung von Varianten mit günstigerer Prognose diffizil ist.

Bei jungen Patienten ist die Variante eines Melanoms mit Zügen eines Spitz-Nävus (Spitz-Tumor, „spitzoides“ Melanom) in ihrer diagnostischen Abgrenzung zu den klassischen malignen Melanomen schwierig [14]. Entsprechend ist auch die Terminologie uneinheitlich, sodass auch der Terminus MELTUMP Verwendung findet. Der Spitz-Nävus ist eine im Kindesalter vergleichsweise häufige, meist rasch wachsende gutartige melanozytäre Neoplasie, die histologisch große Ähnlichkeiten mit einem Melanom zeigt. Bemerkenswerterweise können auch beim Spitz-Nävus Mikrometastasen im Wächter-Lymphknoten beobachtet werden, ohne dass hierdurch eine signifikante Einschränkung der Prognose eintritt.

Zusammenfassend ist somit bei einem (präpubertären) Kind mit einem melanozytären Tumor und einem positiven Wächter-Lymphknoten zunächst die Referenz-histopathologische Einordnung abzuwarten. Bei eindeutiger Diagnose eines Spitz-Nävus erscheint angesichts der günstigen Prognose eine

zunächst abwartende Haltung – bei allerdings immer noch widersprüchlicher Datenlage – gerechtfertigt.

Für die Prognose der malignen Melanome ist das Tumorstadium von entscheidender Bedeutung. Gut 90% der Patienten werden in einem klinischen Stadium diagnostiziert, in dem keine lokoregionäre oder hämatogene Metastasierung erkennbar ist. Im weiteren Verlauf entwickeln aber etwa ein Viertel der Patienten eine Metastasierung, die entweder lokoregional oder hämatogen, in der Hälfte dieser Patienten aber kombiniert eintritt. Die Metastasierung führt dann zum Tode der Patienten. Das Metastasierungsrisiko bei Diagnose und im Verlauf – und damit die Prognose – korreliert eng mit dem lokalen Tumorstadium.

Das lokale Stadium wird (histo-)pathologisch bestimmt und berücksichtigt insbesondere die mit einem Messokular bestimmte Tumorausdehnung (maximale vertikale Tumordicke nach Breslow [15]) und die Eindringtiefe in die verschiedenen histologischen Strukturen der Cutis (Invasionslevel nach Clark [16]). Als Faustregel nimmt die Prognose somit mit jedem mm Tumordicke um ca. 10% ab. Bei Tumoren mit weniger als 1 mm Dicke wird bei mehr als 90% ein langfristiges Überleben erreicht, hingegen nur bei gut 50% der Patienten mit einer Tumordicke über 4 mm. Als weiteres prognostisch relevantes Merkmal hat sich der Nachweis einer Oberflächen-Ulzeration erwiesen. Bei Patienten mit lokoregionaler Lymphknoten-Metastasierung ist die Zahl der befallenen Lymphknoten prognostisch entscheidend. Eine Fernmetastasierung ist prognostisch als sehr ungünstig anzusehen; die mediane Überlebenszeit liegt bei diesen Patienten bei unter 1 Jahr.

Diese klinischen und histopathologischen Prognoseparameter werden in der TNM-Klassifikation und der klinischen Stadien-Einteilung (AJCC 2001) zusammengefasst.

Die Therapie des malignen Melanoms umfasst zunächst die Resektion des Tumors. Bei Exzision eines Tumors und Verdacht auf einen melanomatösen Tumor ist ein lateraler Sicherheitsabstand

von mind. 2 mm anzustreben. Eine Inzisionsbiopsie eines melanozytären Tumors ist grundsätzlich zu vermeiden. Nach Diagnose-Sicherung ist eine operative Nachresektion der primären Exzisionsbiopsie mit Erweiterung des Sicherheitsabstands sowie die Biopsie des Wächter-Lymphknotens erforderlich. Der notwendige Sicherheitsabstand bei der Nachresektion ist prospektiv geprüft worden. Dabei zeigen sich im Vergleich von 3 cm zu 1 cm weniger Lokalrezidive, aber ein insgesamt unbeeinflusstes Langzeitüberleben [17]. Entsprechend der aktuellen deutschen Leitlinie wird bei In-situ-Melanomen ein Sicherheitsabstand von 0,5 cm, bei Tumoren mit einer Eindringtiefe von < 2 mm nach Breslow ein Abstand von 1 cm und bei ≥ 2 mm ein Abstand von 2 cm empfohlen [18, 19]. Bei zusätzlichen Risikofaktoren wie z.B. einer Ulzeration, einem hohen Infiltrationslevel nach Clark oder Regressionszonen kann ein größerer Sicherheitsabstand erwogen werden.

Das Lymphknoten-Staging basiert auf der Vorstellung, dass eine Mikrometastasierung in dem sog. Wächter-Lymphknoten der klinisch manifesten Lymphknoten-Metastasierung vorausgeht. Durch eine histopathologische Beurteilung des Lymphknoten-Status soll somit vermieden werden, dass Patienten mit beginnender Lymphknoten-Metastasierung fälschlich als nicht-metastatisch eingestuft werden. Das Risiko einer Lymphknoten-Metastasierung korreliert mit der Tumordicke. Daher wird eine Wächter-Lymphknoten-Biopsie ab einer Tumordicke von 1 mm empfohlen [18, 19]. Das Intervall zwischen Tumoroperation und Wächterlymphknoten-Biopsie sollte einen Monat nicht überschreiten. Es handelt sich um eine diagnostische Staging-Operation unter Verwendung nuklearmedizinischer Markierungsmethoden, nicht um eine therapeutische Maßnahme. Bei unauffälligem Ergebnis sind keine weiteren operativen Maßnahmen indiziert. Im Falle einer Mikrometastasierung wird im Allgemeinen die radikale Lymphonodektomie der Lymphknoten-Station empfohlen; hierbei finden sich bei ca. 20% weitere Lymphknoten-Metastasen.

Die Indikation zur adjuvanten Interferontherapie mit Interferon-alpha 2a

oder 2b richtet sich nach dem lokalen und nodalen Stadium. Ziel der Interferontherapie ist es, bei Risikopatienten metastatische Rezidive zu verhindern. Prospektive randomisierte Studien konnten entsprechend einen Überlebensvorteil für die mit Interferon behandelten Gruppen zeigen [20]. Daher sollte eine adjuvante Interferontherapie jedem Patienten mit erhöhtem Metastasierungsrisiko angeboten werden. Allerdings sind diese Therapieempfehlungen derzeit im Fluss, da sich u.a. mit BRAF-Inhibitoren, Checkpoint-Inhibitoren und anderen innovativen Therapiestrategien neue Behandlungsoptionen ergeben [21]. Angesichts der insgesamt sehr ungünstigen Prognose metastatischer Tumoren ist die Behandlung innerhalb von prospektiven Therapiestudien in spezialisierten dermatoonkologischen Studienzentren zu empfehlen, u.a. um die Entwicklung neuer Therapiekonzepte auch für Kinder zu unterstützen.

Tumoren des Gastrointestinaltrakts

Die seltenen Tumoren des Gastrointestinaltrakts sind in der Regel Adenokarzinome der gastrointestinalen Schleimhaut oder der anhängigen Drüsen. In der Speiseröhre werden – selten – Plattenepithelkarzinome beobachtet. Histologisch entsprechen die Adenokarzinome den vergleichbaren Tumoren des Erwachsenenalters; allerdings finden sich im Vergleich zu Erwachsenen gehäuft höhergradige Tumoren mit Siegelringzell-Morphologie in fortgeschrittenen Stadien. Zu beachten ist die Assoziation dieser Adenokarzinome mit familiären Tumorprädispositionssyndromen z.B. durch Mutationen des FAP-Gens oder der DNA-Mismatch-Repair-Gene. In diesem Zusammenhang wird diskutiert, dass die konstitutionelle Inaktivierung dieser Tumorsuppressor-Gene den notwendigen ersten Schritt in der vielschrittigen Tumorgenese vorwegnimmt, sodass sich die Tumoren in einem jüngeren Alter manifestieren. In einer retrospektiven Analyse des STEP-Registers zeigten 42% aller Patienten mit einem Kolonkarzinom im Kindesalter und einer erfolgten humangenetischen Untersuchung eine Tumorprädisposition – in den überwiegenden Fällen handelte es sich um ein Lynch-Syndrom [22].

Das Kolonkarzinom ist das dritthäufigste Malignom im Erwachsenenalter, im Kindes- und Jugendalter jedoch extrem selten, insbesondere vor der Pubertät. In der öffentlich zugänglichen „Survival Epidemiology and End Result“ (SEER)-Datenbank des US-amerikanischen National Cancer Instituts werden nur 31 Fälle unter 15 Jahren und 143 Fälle im Alter zwischen 15 und 19 Jahren in dem Zeitraum 1973 bis 2006 beschrieben, zur gleichen Zeit jedoch 584.427 Fälle bei Erwachsenen [23]. Dem STEP-Register gelang es, eine Serie von 30 Patienten im Alter < 20 Jahren, diagnostiziert 1990 bis 2012 in Deutschland, Österreich und der Schweiz, zu analysieren. Das St. Jude Children's Research Hospital berichtet in einem Zeitraum von 40 Jahren über 77 Kinder und Jugendliche bis zu einem Alter von 19 Jahren, welche in der eigenen Institution behandelt wurden [24]. Diese Serien lassen vermuten, dass sich kolorektale Karzinome im Kindesalter biologisch aggressiver verhalten. So zeigen sich eine höhere Inzidenz ungünstiger Histotypen wie Siegelringkarzinome oder muzinöse Adenokarzinome, eine große Zahl fortgeschrittener Stadien mit Peritonealkarzinose bei Diagnosestellung, und zuletzt auch ein schlechteres Überleben als im Erwachsenenalter [22]. Interessanterweise konnte in der Publikation des STEP-Registers gezeigt werden, dass die Patienten mit einem Lynch-Syndrom primär einen weniger aggressiven Verlauf ihrer Erkrankung aufwiesen, ein signifikanter Anteil dann jedoch im weiteren Verlauf an einem zweiten Tumor (Lymphome und Hirntumoren) erkrankte.

Aufgrund der Seltenheit im Kindesalter sind eigene klinische Studien nicht realistisch. Daher sollte die Behandlung nach den Richtlinien für Erwachsene erfolgen. Dabei steht die Resektion im Vordergrund; sie sollte ausreichend radikal erfolgen, ggf. in Kombination mit multiviszeraler Resektion, Peritonektomie oder hyperthermer intraperitonealer Chemoperfusion (HIPEC). Die Indikation für eine Chemotherapie folgt den Empfehlungen für das Erwachsenenalter: das Überleben in frühen Stadien (TNM-Stadium T1-2, N0, M0) ist über 90% in 5 Jahren, Resektion ist daher die einzige Therapie. Im

Fälle von Lymphknotenbefall (Stadium III) sollte eine adjuvante Chemotherapie auf 5-Fluorouracil/Folsäure (5-FU/FA) erfolgen. Kontrovers wird eine Therapie im Falle eines T3-4-Stadiums mit negativen Lymphknoten diskutiert. Verschiedene neuere Substanzen sind auf dem Markt (z.B. Capecitabin, Oxaliplatin, Irinotecan) und zeigen sich effektiv in der Behandlung des fortgeschrittenen Kolon-Karzinoms [25]. Auch neuere Target-Therapien könnten interessant sein (z.B. Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab, Bortezomib, Gefitinib). Die Radiotherapie hat eine Rolle in der Behandlung des rektalen Karzinoms. Aufgrund der oben beschriebenen Assoziation mit einer genetischen Prädisposition sollte eine genetische Beratung der betroffenen Familie erfolgen.

Pankreas-Tumoren

Primäre maligne Pankreastumoren im Kindes- und Jugendalter sind extrem selten. Brecht et al. identifizierten in der US-amerikanischen SEER-Datenbank 228 Patienten im Alter < 30 Jahren mit primärem malignen Pankreas-Tumor [26]. Die Inzidenz im Kindesalter liegt bei 0,2/1.000.000 [27]. Sehr viel häufiger sind benigne Tumoren wie papilläre zystische Tumoren, Pseudozysten, Abszesse und Hämangiome, ebenso sekundäre Tumormanifestationen von soliden Tumoren wie Neuroblastome, Wilms-Tumor, Hepatoblastome oder lymphoproliferative Erkrankungen. Im Falle eines primären malignen Pankreas-Tumors muss bei einem Alter < 10 Jahren vor allem an ein Pankreatoblastom gedacht werden. Die soliden pseudopapillären Tumoren treten vor allem bei Mädchen in jungem Alter auf.

Tumoren des Pankreas präsentieren sich im Kindesalter oft in spätem Stadium mit einer tastbaren Tumormasse, abdominellen Schmerzen und allgemeinen Symptomen wie Gewichtsverlust und Abgeschlagenheit. Die Staging-Untersuchungen sollten eine Ultraschall-Untersuchung des Abdomens und vor allem im Falle eines Verdachts auf ein Pankreatoblastom auch eine CT- bzw. MRT-Untersuchung des Abdomens sowie eine Skelettszintigraphie beinhalten. Eine präoperative

Endoskopische Retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)- oder Magnetresonananz-Cholangiopankreatikographie (MRCP)-Untersuchung wird bei Dilatation der Gallengänge oder des Pankreasganges durchgeführt.

Vor einer Therapieentscheidung ist in der Regel eine histologische Klärung nach Biopsie oder Resektion notwendig. Das Pankreatoblastom macht ca. 25% aller primären malignen Pankreastumoren aus. Es handelt sich um einen embryonalen Tumor mit vielen Ähnlichkeiten mit dem Hepatoblastom in Bezug auf Altersverteilung, genetische Veränderungen und Ansprechen auf Chemotherapie. Es ist mit einem Beckwith-Wiedemann-Syndrom und familiärer adenomatöser Polyposis assoziiert. Pankreatoblastome metastasieren in die regionären Lymphknoten und die Leber. In den meisten Fällen wird α -Fetoprotein (AFP) exprimiert und kann damit als Tumormarker für das Ansprechen auf die Therapie dienen. Patienten mit Pankreatoblastom haben im Falle einer kompletten Resektion gute Heilungschancen; Bien et al. berichten ein ereignisfreies Überleben von 75% [2]. In den meisten Fällen ist eine komplette Resektion ohne einen mutilierenden Eingriff möglich, da der Tumor in der Regel abgekapselt im Pankreaskopf gelegen ist, ohne Verbindung zu dem Gallengangssystem [28]. Wenn möglich, sollte eine partielle Pankreatoduodenotomie unter Erhaltung des Pylorus inklusive einer radikalen Lymphknotendissektion durchgeführt werden. Ungefähr ein Drittel der Patienten präsentieren sich mit einem inoperablen Tumor oder Metastasen, sodass eine präoperative Chemotherapie durchgeführt werden sollte. Für das Cisplatin/Doxorubicin (PLADO)-Regime wurde ein Ansprechen von 75% beschrieben [2]. Alternativ kann eine Kombination aus Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid und Adriamycin verabreicht werden [29]. Aufgrund der geringen Fallzahlen existiert bisher noch keine randomisierte Studie. Insgesamt ist die Prognose mit einem ereignisfreien Überleben von 59% und einem Gesamtüberleben von 79% gut [2].

Die solide pseudopapilläre Neoplasie (SNP) ist von niedrigem malignen Potential und zeigt ein langsames Wachstum.

Sie kommt vor allem bei jungen Frauen vor (10:1, mittleres Alter 22 Jahre). Die meisten SNPs verhalten sich gutartig (> 90%), es gibt jedoch keine etablierten morphologischen Kriterien für Malignität außer dem Vorhandensein von Metastasen, dann meist in der Leber und peritoneal. Eine komplette Resektion sollte angestrebt werden, da der Tumor nach einer inkompletten Resektion zu 73% lokal rezidiert und es auch zu metastatischen Rezidiven kommen kann. Die Rolle einer Chemo- oder Radiotherapie bei operativ nicht beherrschbaren Tumoren ist unklar. Rebhandl et al. berichten von einer erfolgreichen Therapie mit Ifosfamid, Cisplatin und VP16 [30]. Anders als andere maligne Pankreas-Tumoren zeigt die SNP eine exzellente Prognose nach alleiniger operativer Behandlung. Ungefähr 85% der Patienten präsentieren sich mit lokalisierter Erkrankung und 95% dieser Patienten können durch eine komplette Resektion geheilt werden [31]. Trotzdem sollte beachtet werden, dass das Auftreten von späten Metastasen beschrieben ist, sodass seine langfristige Nachsorge zu empfehlen ist.

Seltene Tumoren der Gonaden

Die histologisch heterogenen Keimstrang-Stroma-Tumoren und seltenen Tumoren der Gonaden stellen insbesondere im Kleinkindalter eine wichtige histopathologische Differentialdiagnose dar. Aufgrund der langjährigen Vorarbeiten im Rahmen des MAKEI-Registers überblickt die Arbeitsgruppe die weltweit größte Kohorte von seltenen gonadalen Tumoren bei Kindern und Jugendlichen. Unter allen gonadalen Tumoren bei Kindern und Jugendlichen machen die Keimstrang-Stroma-Tumoren nach den Keimzelltumoren die größte Gruppe aus. Seltener werden insbesondere im Ovar epitheliale Tumoren in der Gestalt von Zystadenomen oder Karzinomen diagnostiziert. Von besonderer Bedeutung ist die Differentialdiagnose des kleinzelligen Ovarialkarzinoms vom hyperkalzämischen Typ, das diagnostisch schwer abgrenzbar und zudem prognostisch äußerst ungünstig ist.

Die nicht-germinativen gonadalen Tumoren werden ebenso wie die Keimzelltumoren nach FIGO (Ovar) bzw.

Lugano-Klassifikation in klinisch-pathologische Stadien eingeteilt. Die histologische Einordnung erfolgt entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation. Aufgrund ihrer Seltenheit und der teilweise schwierigen histopathologischen Diagnosestellung ist die Referenz-pathologische Untersuchung im Deutschen Kindertumor-Register Kiel oder in einem gynäkopathologischen Referenz-Labor dringend geboten.

Bei den nicht-germinativen Hodentumoren überwiegen die juvenilen Granulosazell-Tumoren sowie Sertolizell-Tumoren. Als besondere, klinisch grundsätzlich gutartige Variante sind die großzelligen kalzifizierenden Sertolizell-Tumoren zu nennen [32]. Differentialdiagnostisch sind neben den häufigeren Keimzelltumoren auch non-gonadale Tumoren (z.B. leukämische Hodeninfiltration) und Sarkome abzugrenzen [32]. Daher sind bei jedem palpablen Hodentumor eine Ganzkörper-Untersuchung sowie eine präoperative Bestimmung von Blutbild, AFP und β -HCG durchzuführen.

In einer aktualisierten Analyse von 42 Patienten der MAKEI-Studie zeigt sich ein deutlich altersabhängiges Muster. Dabei sind die juvenilen Granulosazell-Tumoren, somit Zellen mit einer „weiblichen“ Morphologie, die größte Tumorgruppe und werden in den ersten Lebenswochen und -monaten diagnostiziert. In Einzelfällen können diese Tumoren mit einem Maldezensus assoziiert sein, der wahrscheinlich durch die anatomische Behinderung des Leisten-durchtritts durch den Tumor bedingt wird. Alle anderen Tumorentitäten werden später beobachtet, insbesondere die großzellig kalzifizierenden Sertolizell-Tumoren und die Leydigzell-Tumoren, die meist erst im späten Kindes- und Jugendalter auftreten. Die Keimstrang-Stroma-Tumoren des Hodens sind in der Regel auf den Hoden beschränkt. Somit ist eine einseitige Orchidektomie über einen hohen inguinalen Zugang kurativ. In der o.g. Serie wurden keine Rückfälle beobachtet. Dieses deckt sich auch mit Daten aus dem amerikanischen Kinder-Hodentumor-Register [33]. Daher wird derzeit diskutiert, ob bei Kindern mit offensichtlich nicht metastatischen Tumoren und unauffälligen AFP-Serumwerten eine Exzisionsbiopsie bzw. eine

Organ-erhaltende Operation durchgeführt werden kann. Im Zweifelsfall ist es ratsam, vor der Operation das operative Vorgehen mit der MAKEI-Studienzentrale konsiliarisch abzustimmen.

Im Vergleich zu den wegen ihrer exponierten Lage meist bereits mit kleiner Größe diagnostizierten Hodentumoren zeigen die Eierstock-Tumoren bei Diagnose meist eine erhebliche Tumorgroße von im Durchschnitt 12 cm Tumordurchmesser. Dennoch sind die meisten Tumoren bei Diagnose auf das Ursprungsorgan begrenzt und werden durch die Ovarialkapsel begrenzt. Bei endokrinologisch aktiven Tumoren, wie z.B. Keimstrang-Stroma-Tumoren, kann eine primäre oder sekundäre Amenorrhoe auftreten. Im Kleinkindalter führen die juvenilen Granulosazell-Tumoren zu einer isosexuellen Pseudopubertas praecox mit Brustentwicklung, Schambehaarung und mitunter vaginaler Blutung. Die Sertoli-Leydigzell-Tumoren sind hingegen mit einer Virilisierung (Hirsutismus), Amenorrhoe und vermehrter Akne assoziiert. Als weitere typische Symptome werden eine allmähliche Bauchumfangszunahme oder Bauchschmerzen berichtet, die in Einzelfällen im Rahmen einer Eierstocktorsion zu dem klinischen Bild eines akuten Abdomens führen. Einige Tumoren wie die Keimstrang-Tumoren mit annulären Tubuli treten gehäuft in Assoziation mit einem Peutz-Jeghers-Syndrom auf. Bei juvenilen Granulosazell-Tumoren besteht eine Assoziation mit der multiplen Enchondromatose (Morbus Ollier). Im Register sind Einzelfälle von Sertolizell-Tumoren und Schilddrüsenerkrankung, darunter 2 differenzierten Schilddrüsenkarzinome beobachtet worden.

Die Diagnose eines Ovarial-Tumors ergibt sich aus der klinischen und sonographischen Untersuchung. Präoperativ sind unbedingt die Tumormarker AFP und β -HCG zum Ausschluss eines malignen Keimzelltumors zu bestimmen. Dabei ist zu beachten, dass mitunter auch undifferenzierte Sertoli-Leydigzell-Tumoren, insbesondere solche mit einem retiformen Wachstumsmuster, mit einer AFP-Sekretion einhergehen können. Darüber hinaus empfiehlt sich die präoperative Bestimmung der Tumormarker Inhibin und CA-125, die

für die Nachsorgeuntersuchungen herangezogen werden können.

Die operative Therapie besteht bei Organ-begrenzten Tumoren aus der unilateralen Ovarektomie; bei großen, bei intraoperativer Inspektion Organ-überschreitend wirkenden Tumoren ist eine Tumoradoektomie zu empfehlen. In letzter Zeit werden zunehmend minimal-invasive Operationstechniken eingesetzt. Hierbei ist zu beachten, dass jede Tumoreröffnung innerhalb des Bauchraums, sei es durch Tumorpunktion oder Aufteilung des Tumors für die Bergung zu vermeiden ist, um eine peritoneale Tumoraussaat zu vermeiden. Die Möglichkeit einer Organ-erhaltenden Tumorausschälung ist kritisch zu werten, da bei Keimstrang-Stroma-Tumoren des Ovars im Vergleich zu den Hodentumoren durchaus Rezidive, dann meist mit fatalem Verlauf, beobachtet werden können. Insbesondere bei Sertoli-Leydigzell-Tumoren ist hiervon dringend abzuraten, da diese bereits bei mikroskopischer Aussaat zu fatalen Rezidiven führen können. Eine Organ-erhaltende Operation kann daher nur für die bei ca. 5% der Patienten beobachteten bilateralen Tumoren in Betracht gezogen werden. Es besteht andererseits in aller Regel keine Indikation für Hysterektomie im Sinne einer Komplettoperation wie bei Ovarialkarzinomen älterer Frauen. Bei fortgeschrittenen Tumoren mit ausgeprägter Infiltration im kleinen Becken ist zunächst die Option einer präoperativen Chemotherapie wahrzunehmen, durch die dann oft die fertilitätserhaltende Operation möglich wird.

Bei jeder Operation ist grundsätzlich die Gewinnung von Peritonealflüssigkeit oder einer Peritoneallavage für eine zytologische Untersuchung zwingend erforderlich. Die Biopsie eines intraoperativ und radiologisch unauffälligen Ovars ist entsprechend der bislang vorliegenden Erfahrungen nicht erforderlich, ebenso die Biopsie von radiologisch, inspektorisch und palpatorisch unauffälligen Lymphknoten.

90% der Keimstrang-Stroma-Tumoren werden im FIGO-Stadium I diagnostiziert. Von diesen wird die Hälfte als Stadium Ic mit mikroskopischer

Tumoraussaat kategorisiert [34]. In dieser Gruppe sind gehäuft Rezidive zu beobachten, insbesondere wenn eine präoperative Tumorrupturn oder ein maligner Aszites bestanden. In dieser Gruppe beträgt das ereignisfreie Überleben weniger als 50%, so dass für diese Patienten eine adjuvante Chemotherapie empfohlen wird [35]. Bei undifferenzierten Sertoli-Leydigzell-Tumoren wird aber auch bei rein intraoperativer Tumorverletzung bereits ein Rezidivrisiko von gut 50% beobachtet. Daher ist jede Tumorverletzung zu vermeiden und in dieser speziellen Patientengruppe ebenfalls die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie zu prüfen. Die seltenen Patienten mit einer pelvinen oder extrapelvinen, meist peritonealen oder nodalen Metastasierung, werden ebenfalls chemotherapeutisch behandelt.

Die Chemotherapie orientiert sich an der Behandlung der malignen Keimzelltumoren. In der Regel wird eine Kombination von Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid eingesetzt (PEI). Die Behandlung der prognostisch ungünstigen Rezidive erfolgt individualisiert und umfasst eine intensivierte Chemotherapie in Kombination mit einer Operation und ggf. Radiotherapie oder regionalen Tiefenhyperthermie.

Mit dieser risikostratifizierten Therapie wird für die Gesamtgruppe ein Langzeitüberleben von knapp 90% erreicht [36]. Für Patienten mit metastatischer Erkrankung kann die langfristige Prognose durch eine Kombinationschemotherapie deutlich über 50% angehoben werden. Derzeit ungelöst ist das Problem der prognostisch ungünstigen Rezidive. Hier ist nur durch eine internationale Vernetzung eine Vereinheitlichung und Optimierung der Therapiestrategien zu erhoffen. Daher haben sich mehrere europäische und die US-amerikanischen Studiengruppen der deutschen Therapiestrategie angeschlossen, sodass in absehbarer Zukunft eine internationale Auswertung dieser Patienten erfolgen kann.

Ovarialkarzinome

Die epithelialen Tumoren des Ovars werden bei Kindern und Jugendlichen selten diagnostiziert. In Deutschland ist mit ca. 5 Neuerkrankungen pro Jahr zu rechnen. Dabei handelt es sich meist um klinisch gutartige muzinöse oder seröse Zystadenome. Die sog. Borderline-Tumoren oder Ovarialkarzinome werden ebenfalls meist im Stadium I diagnostiziert und sind dann als prognostisch günstig anzusehen (Abb. 3). Die operative Therapie besteht daher in

der Entfernung des Tumor-tragenden Ovars. Eine adjuvante Chemotherapie kommt in den seltensten Fällen zum Einsatz. Aufgrund des jungen Alters ist in jedem Fall von einer Total-Operation mit Hysterektomie abzusehen, um die Fertilität der Mädchen zu erhalten.

Von entscheidender Bedeutung ist die korrekte Diagnose der seltenen kleinzelligen Ovarialkarzinome vom hyperkalzämischen Typ. Diese erst kürzlich histologisch als distinkte Entität definierten Tumoren zeigen ähnliche histologische Wachstumsmuster wie die juvenilen Granulosazell-Tumoren, sind aber im Gegensatz zu diesen immunhistochemisch negativ für Inhibin. Da die Mehrzahl dieser Patienten aber initial diagnostisch verkannt wird, ist eine Referenz-pathologische Beurteilung aller Ovarial-Tumoren bei Kindern und Jugendlichen grundsätzlich zu empfehlen. In Verdachtsfällen kann der Nachweis einer SMARCA4-Mutation die Diagnose erhärten [37]. Diese genetische Aberration rückt diese Tumoren in die Gruppe der Rhabdoid-Tumoren und erklärt bei Vorliegen einer Keimbahnmutation die in Einzelfällen zu beobachtenden familiären Häufungen.

Das mittlere Erkrankungsalter der kleinzelligen Ovarialkarzinome liegt in der 2. bis 4. Lebensdekade. Es werden aber auch vereinzelt jugendliche und extrem selten präpubertäre Fälle beschrieben. Gut die Hälfte der Tumoren kann mit einer klinisch fassbaren Hyperkalzämie assoziiert sein. Im Gegensatz zu allen anderen Eierstock-Tumoren sind die kleinzelligen Ovarialkarzinome bereits im Stadium Ia mit einer ungünstigen Prognose assoziiert [38]. Dies trifft insbesondere für jugendliche Patienten zu; in einer ersten Kohorte von insgesamt 150 Patienten lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei jugendlichen im Stadium I unter 10% [38]. Daher ist bereits im Stadium Ia eine adjuvante Chemotherapie indiziert.

Die Analyse von 11 im Rahmen der MAKEI-Studien erfassten jugendlichen Patienten zeigt aber auch, dass diese Tumoren grundsätzlich sensibel gegenüber Chemotherapie sind, dass aber der Einsatz einer dosisintensivierten Chemotherapie mit einer

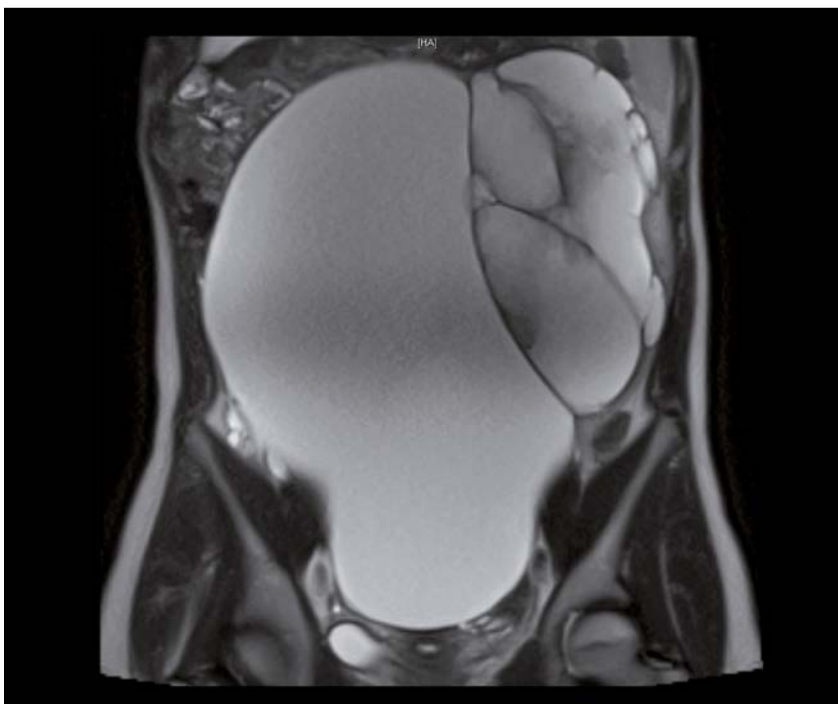


Abb. 3: Großer Borderline-Tumor des Ovars, Stadium I.

Stammzelltransplantation zu empfehlen ist [39]. Um dieses Konzept weiter zu entwickeln, werden diese Patienten auch zukünftig innerhalb des STEP-Registers prospektiv erfasst; eine internationale Analyse wird angestrebt. Zur Abstimmung der Therapie ist die konsiliarische Anbindung zu empfehlen.

Zusammenfassend ist die Referenzpathologische Beurteilung aller malignen gonadalen Tumoren von entscheidender Bedeutung. Das komplette klinische und operative Staging sowie

die korrekte diagnostische Einordnung erlauben dann eine Risiko-stratifizierte Therapie, mit der auch für Patienten mit früher sehr ungünstiger Prognose nun eine langfristige Heilung erreicht werden kann.

Andere Seltene Tumoren

Neben den oben erwähnten zahlenmäßig größeren Entitäten gibt es eine Vielzahl von extrem seltenen Tumoren, die in Deutschland oft nur einmal pro Jahr, teilweise seltener diagnostiziert

werden. Bei diesen Tumoren ist ein frühzeitiger Kontakt zur STEP-Arbeitsgruppe (step@klinikumdo.de) zu empfehlen. Dort können Literatur und Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie dieser Entitäten zur Verfügung gestellt werden. Bei besonders schwierigen Tumoren ist eine Beratung durch das Advisory Board der europäischen Arbeitsgruppe oder andere internationale Kooperationspartner möglich.

Die Literatur finden Sie unter:
www.link.de/...

ABSTRACT

D. Schneider, I. Brecht

Very rare tumors (VRT) include a very heterogeneous group of tumors, which may present at any anatomic site and with highly variable biology. Due to their low incidence, and the impossibility to perform clinical studies, VRTs constitute classical orphan diseases. During the last decades however, several national VRT study groups have been founded and international networks have been developed. This paper summarises the work of the German Seltene Tumorerkrankungen in der Pädiatrie (STEP) study group, which by the end of 2016 has now registered more than 500 VRT patients. The primary focus of this work is to ensure better therapy for these orphan tumors by building consultation networks and by the development of consensus therapy recommendations. Moreover, STEP also focuses on the analysis of genetic predisposition in VRTs and the detection of therapeutic targets in aggressive tumors.

Keywords: rare tumors, melanoma, colorectal carcinoma, gonadal tumors

AUTOR

Prof. Dr. med.
Dominik T. Schneider

Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin
Klinikum Dortmund
Beurhausstr. 40
44137 Dortmund

E-Mail: step@klinikumdo.de



Anm. d. Red.: Dieser Text wurde zur Zertifizierung eingereicht und ist voraussichtl. ab 05.10.2017 unter www.journalonko.de/Cmetests verfügbar.

