



Onkologie

## Wenn die Embryogenese eigene Wege geht

Bösartige Tumoren des frühen Kindesalters:  
Entstehung – Verbreitung –  
Diagnose – Therapieformen – Heilungschancen.

VON DIETRICH VON SCHWEINITZ UND ROLAND KAPPLER

**Die Hoffnung aller Eltern: ein gesundes Kind. Doch bereits bei Kleinkindern kann es – glücklicherweise nur selten – zu Krebserkrankungen kommen.**

KREBSERKRANKUNGEN bei Kindern treten meist innerhalb der ersten fünf Jahre auf und kommen mit einer Häufigkeit von etwa 100 Fällen pro eine Million Einwohner glücklicherweise nur selten vor. Dabei erkranken rund 20 bis 25 Prozent dieser Kinder an einer akuten Leukämie, meistens des lymphatischen Systems. Solide Tumoren sind in dieser Altersgruppe viel seltener, dann aber meistens bösartig. Besonders typische Ursprungsgewebe bzw. -organe für Krebserkrankungen bei Kindern sind die sympathischen Nerven (Neuroblastome), die Niere (Nephroblastome) und die Leber (Hepatoblastome), die im Folgenden näher beschrieben werden, aber auch das Kleinhirn (Medulloblastome), das Auge (Retinoblastome) und die Muskeln (embryonale Rhabdomyosarkome oder Rhabdomyoblastome).

**Wie entstehen frühkindliche Tumoren?**

Die Entstehung eines Embryos wird durch ein komplexes Netzwerk von Regulationsmechanismen gesteuert, die von zentraler Bedeutung für eine normale Entwicklung sind (Abb. 1). Sie

stellen sicher, dass Zellen sich nur dann teilen, dem programmierten Zelltod entkommen, sich selbst erneuern oder in andere Strukturen des Organismus wandern, wenn sie vom Körper als Ganzes oder in den einzelnen Geweben benötigt werden. Krebszellen sind in vielen Aspekten den sich entwickelnden Vorläuferzellen sehr ähnlich, jedoch mit dem entscheidenden Unterschied, dass sie nach der Vermehrungs- und Wanderungsphase nicht in die entsprechenden Gewebe ausdifferenzieren oder sterben, sondern anhaltend das Entwicklungsprogramm weiter betreiben. Hierzu ist die Überwindung einer Vielzahl an zellulären Regulations- und Kontrollmechanismen nötig, die meist durch Veränderungen auf der Ebene der Erbsubstanz hervorgerufen werden. Neuartige, das ganze Erbgut umfassende Analyseverfahren legen nahe, dass die Entstehung von Krebserkrankungen im Erwachsenenalter durch zahlreiche „Treffer“ der Erbsubstanz verursacht wird, bei Kindern hingegen bereits einzelne Mutationen in der Lage sind, einen Tumor zu bedingen.

Das **Neuroblastom** (Abb. 2) entsteht im Nebennierenmark oder in den sympathischen Nervenganglien aus unreifen Vorläuferzellen, den sogenannten Neuroblasten. Diese sind während der embryonalen Entwicklung des sympathischen Nervensystems bei ihrer Wanderung

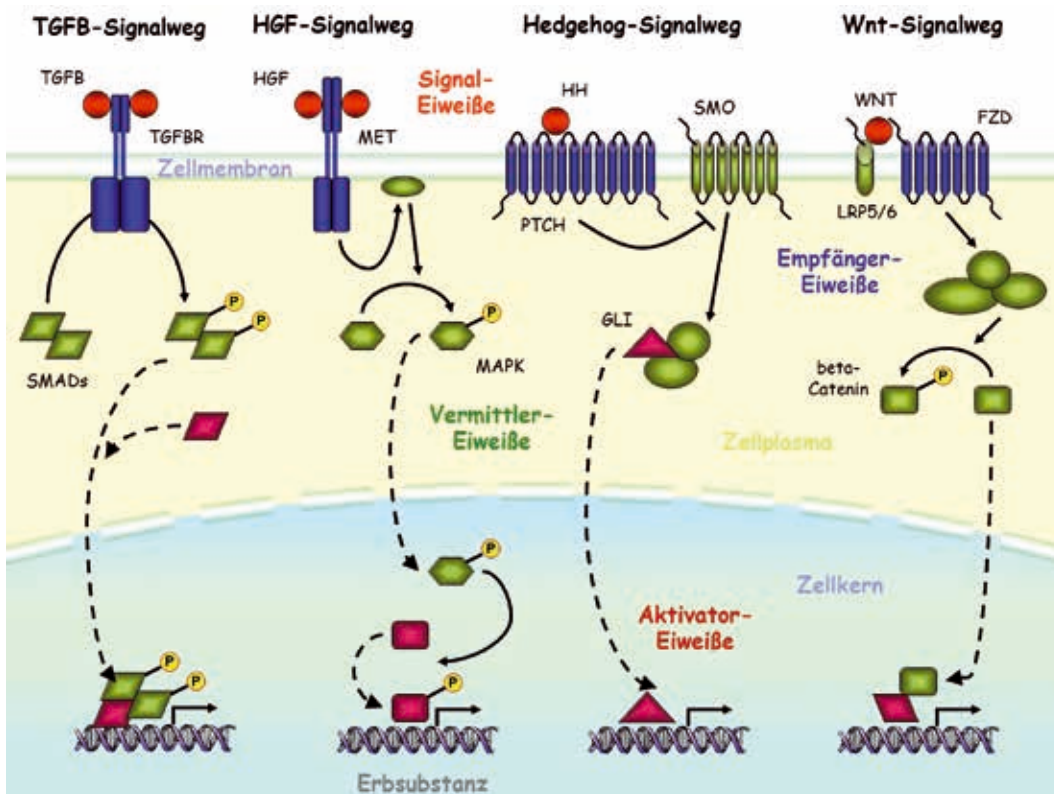
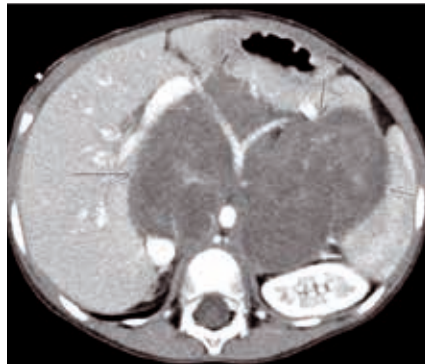


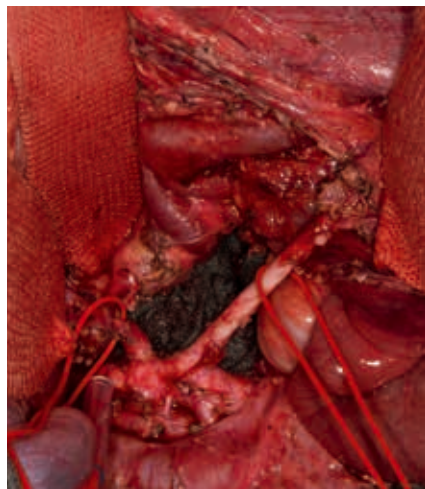
Abb. 1: Die wichtigsten molekularen intrazellulären Signalwege während der Embryonalentwicklung und bei der Entstehung embryonaler maligner Tumoren.

ABB.: PIXABAY.COM; KINDERCHIRURGISCHE KLINIK UND POLIKLINIK DER LMU

**Abb. 2a:** Computertomographie bei einem zweijährigen Kind: Ein Neuroblastom hat die großen Blutgefäße des Bauchraumes umwachsen.



**Abb. 2b:** Der intraoperative Situs bei demselben Patienten nach radikaler Entfernung der Tumoranteile mit Erhaltung der wichtigsten Blutgefäße.



von der Neuralleiste zur dorsalen Aorta und dort bei deren massenhafter Vervielfältigung in hohem Maße abhängig von der Expression des Protoonkogens MYCN. Die physiologische Absenkung von MYCN führt dann im Verlauf der Embryonalentwicklung dazu, dass sich die Neuroblasten ausdifferenzieren in chromaffine Zellen des Nebennierenmarks oder sympathische Neuronen der reifen Ganglien. Kommt es jedoch zu einer fortdauernden Aktivität von MYCN, z. B. durch eine Vervielfältigung der Kopienzahl des MYCN-Gens, so kann dies dazu führen, dass die Ausdifferenzierung blockiert wird und sich die Neuroblasten massenhaft anreichern. Die Voraussetzungen zur malignen, also bösartigen Entartung und zur Entstehung von Neuroblastomen sind damit geschaffen. Auch Veränderungen der Gene PHOX2B, LIN28B oder ALK, die ebenfalls eine wichtige Rolle bei der frühen Entwicklung des sympathischen Nervensystems spielen, wurden in Zusammenhang mit der Entstehung von Neuroblastomen gebracht. Außer seiner pathogenetischen Bedeutung ist der Nachweis einer Vervielfältigung des MYCN-Gens auch von prognostischer Relevanz für den einzelnen Patienten, zeigen diese Patienten doch deutlich ungünstigere Überlebenschancen.

Das **Nephroblastom** entsteht aus der sich entwickelnden Niere durch die Transformation wuchernder Vorläuferzellen. Diese Zellen weisen einen hohen Grad an Plastizität auf, was sich auch in der variierenden Histologie der daraus entstehenden Nephroblastome ausdrückt, die typischerweise aus blastemalen, epithelialen und stromalen Anteilen bestehen können. Dieser triphasische Typ vereint verschiedene undifferenzierte und differenzierte Zelltypen, die den Ursprung in einer multipotenten Zelle nahelegen. Das Nephroblastom manifestiert sich als einzelne von einer Kapsel umgebene Tumormasse und tritt meist nur in einer Niere auf (unilateral). Jedoch findet man in etwa fünf Prozent aller Fälle auch eine beidseitige Erkrankung, weshalb zumindest für einen Teil der Erkrankungen ein erblicher Zusammenhang vermutet wurde. Tatsächlich konnten Keimbahnmutationen im WT1-Gen identifiziert werden, die entweder von einem Elternteil weitergegeben wurden oder de novo entstanden. Darüber hinaus treten in zehn bis 20 Prozent aller sporadischen Nephroblastome auch WT1-Mutationen auf. Das WT1-Gen spielt eine wichtige Rolle bei der embryonalen Entwicklung der Nieren, und so ist es nicht verwunderlich, dass Mäuse mit einem fehlenden WT1-Gen keine Nieren entwickeln. Interessanterweise treten WT1-Mutationen meist zusammen mit Mutationen des beim Hepatoblastom beschriebenen beta-Catenin-Gens auf, was die übergeordnete Rolle des Wnt-Signalwegs bei verschiedenen Organentwicklungen untermauert.

Beim **Hepatoblastom** geht man davon aus, dass dieser Tumor aus unreifen Vorläuferzellen der Leber, den sogenannten Hepatoblasten, entsteht, die noch das Potential zur Differenzierung in Hepatozyten und Zellen des Gallengangs in sich tragen. Dies spiegelt sich auch im Vorkommen histopathologischer Subtypen bei Hepatoblastomen wider, die verschiedene Stufen der sich entwickelnden Leber nachahmen und entweder mehr embryonal oder fetal, aber auch cholangioblastär ausgeprägt sein können (Abb. 3). Durch die permanente Aktivierung von Genen des sogenannten Wnt-Signalwegs, der eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der embryonalen Leber spielt, kommt es zu einer dauerhaften Ausbreitung undifferenzierter Leber-Vorläuferzellen, die ihrerseits ein hervorragendes Ziel für eine bösartige Transformation darstellen. Die Aktivierung des Wnt-Signalwegs wird in etwa zwei Dritteln aller Hepatoblastome



durch aktivierende Mutationen des zentral in diesem Signalweg gelegenen Proteins beta-Catenin hervorgerufen, seltener auch durch inaktivierende Mutationen in den negativen Wnt-Regulatoren APC, AXIN<sub>1</sub> und AXIN<sub>2</sub>. Alle beschriebenen Mutationen führen zu einem gestörten Abbau von beta-Catenin durch das Proteasom, wodurch sich beta-Catenin in den Zellen häuft und so ein ständiges Programm wachstumsfördernder Prozesse vorantreibt. Der immunhistologische Nachweis von beta-Catenin am Schnittpräparat wird mittlerweile zur Unterstützung der Diagnosestellung eines Hepatoblastoms herangezogen.

### Verbreitung frühkindlicher Tumoren

Der häufigste frühkindliche bösartige Tumor ist das **Neuroblastom**, das mit sieben Prozent aller malignen Erkrankungen etwa 150 Kinder pro Jahr in Deutschland betrifft. Bei einigen der Patienten kommt dieser Tumor familiär gehäuft vor. Einzelne Neuroblastome treten in Verbindung mit Syndromen auf, die auf einer Fehlentwicklung der embryonalen Neuralleiste beruhen (Morbus Hirschsprung, Undine-Syndrom, Neurofibromatose). Das **Nephroblastom**, nach seinem Entdecker Max Wilms oft auch Wilms-Tumor genannt, befällt etwa 120 Kinder pro Jahr in Deutschland. Beim Nephroblastom besteht eine Assoziation zu genetischen Syndromen, wie dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom, dem WAGR-Syndrom (**W**ilms-Tumor | **A**niridie | **G**enitale Fehlbildungen | **R**etardierung) und dem Denys-Drash-Syndrom. Insbesondere bei den syndromalen Formen kommen gehäuft maligne Tumorknoten gleichzeitig oder nacheinander (metachron) in beiden Nieren vor. Beim sehr seltenen **Hepatoblastom** (rund 30 Fälle pro Jahr in Deutschland) beobachtet man in den entwickelten Ländern in den letzten 20 Jahren eine Zunahme, was man auf einen Zusammenhang dieses malignen Lebertumors mit ausgeprägter Frühgeburtlichkeit und der verbesserten Überlebenschance von extremen Frühgeborenen zurückführt. Aber auch dieser Tumor kommt gehäuft bei Syndromen vor, insbesondere wiederum beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom und der familiären Dickdarmpolyposis.

### Klinik und Diagnosestellung

In der Regel wachsen die embryonalen Tumoren sehr rasch als schmerzlose Raumforderungen, sodass die Kinder oft mit lokal schon fortgeschrittenem Befund zum Arzt gebracht werden. Entsprechend ihrem Ursprungsgewebe



Abb. 3a: Großes Hepatoblastom in der Leber eines einjährigen Kindes.

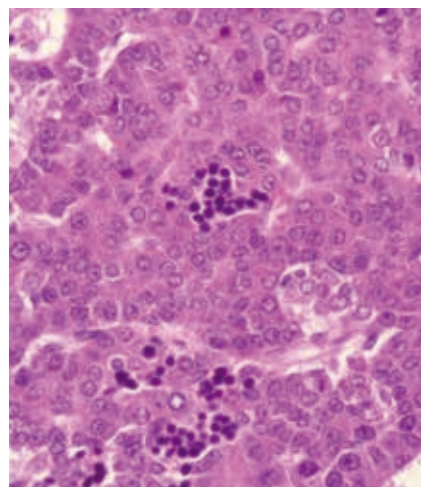


Abb. 3b: Histologisches Bild eines Hepatoblastoms mit Tumorzellen, die mit ihrer Anordnung und kleinen Blutbildungsherden eine fetale Leber imitieren.

finden sich Neuroblastome immer in Nachbarschaft zur Wirbelsäule meistens im Bauchraum (Abb. 2a), aber auch im Brustkorb und im Hals. Nephroblastome wachsen generell in den Nieren, Hepatoblastome in der Leber (Abb. 3a). Neuroblastome metastasieren häufig und frühzeitig, bevorzugt in Knochen und Leber, während Nephroblastome und Hepatoblastome viel seltener Fernmetastasen setzen, diese am häufigsten in der Lunge. Die Tumoren lassen sich mit Ultraschall, Computertomographie und Kernspintomographie sowie szintigraphisch sichtbar machen. Für das Neuroblastom und das Hepatoblastom lassen sich im Blut und teilweise im Urin spezifische Tumormarker nachweisen.

Makroskopisch sind diese Tumoren in aller Regel weich und zerfließlich und von einer zarten Pseudokapsel umgeben. Nach Ansprechen auf Chemotherapie oder Bestrahlung schrumpfen sie und werden derber. Mikroskopisch überwiegt das Zellbild von sehr unreifen Zellen, die den embryonalen Blasten des vegetativen Nervensystems (Neuroblastom), der Niere

(Nephroblastom) bzw. der Leber (Hepatoblastom, Abb. 3b) ähneln. Beim Neuroblastom gibt es bei sehr jungen Kindern auch das Phänomen einer spontanen Regression mit Rückbildung des Tumors oder einer Ausdifferenzierung zu reifen Ganglienzellen. Mittels Immunhistochemie und spezifischen Antikörpern kann die Pathologie die Artdiagnose dieser Tumoren heutzutage gut absichern.

### Therapiestrategien

Wegen ihres raschen Wachstums und der damit verbundenen hohen Zellteilungsrate sprechen die embryonalen malignen Tumoren in der Regel gut auf zytostatische Medikamente (Chemotherapie) und Bestrahlung an, die das Wachstum der Zellen hemmen. Deshalb ist es sinnvoll, die Tumoren in einem multimodalen Konzept mit diesen beiden Komponenten und zusätzlich der chirurgischen Entfernung zu behandeln, wobei die Chemotherapie meistens mit mehreren Medikamenten in Kombination gegeben wird. Hierfür wurden in den vergangenen Jahrzehnten immer ausdifferenziertere Strategien erarbeitet. Dabei werden in den entwickelten Ländern alle Kinder mit diesen Tumoren im Rahmen multizentrischer, prospektiver, z. T. randomisierter klinischer Studien behandelt. Wenn man die Therapieergebnisse einer Studie auswertet, gewinnt man verbesserte Therapieansätze für eine nächste Studie. Gleichzeitig ermöglicht es die Datenerhebung in diesen Studien, prognostische Charakteristika für jeden dieser Tumoren zu identifizieren, um die Patienten verschiedenen Risikogruppen zuzuordnen, die jeweils mit einer besser adaptierten Therapiekombination behandelt werden. Dadurch sollen diese Therapiestudien die Heilungsraten verbessern und gleichzeitig nicht notwendige Toxizität von Chemotherapie und Bestrahlung reduzieren. In Deutschland werden die Studien unter dem Dach der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) organisiert. Damit ist es gelungen, die durchschnittliche Heilungschance von etwa 30 Prozent vor 40 Jahren auf aktuell über 80 Prozent für alle Kinder mit einer bösartigen Krebserkrankung zu verbessern.

Kinder unter 18 Monaten, die an einem Neuroblastom erkrankt sind, das aufgrund seiner Lage und Größe keine Beschwerden macht, können wegen der möglichen spontanen Rückbildungstendenz dieser Tumoren zunächst beobachtet werden. Bei klinischen Symptomen, höherem Alter, einer Fernmetastasierung oder dem Nachweis von ungünstigen molekular-

genetischen Markern (z. B. MYCN-Onkogen-Amplifikation) müssen die Patienten jedoch mit Chemotherapie behandelt werden. Danach soll der Tumor chirurgisch entfernt werden. Dies ist angesichts der Lage der Tumoren vor und neben der Wirbelsäule und ihrem Umwachsen der wichtigen Blutgefäße in dieser Region technisch oft schwierig und riskant (Abb. 2b). Ist eine komplette chirurgische Entfernung des Tumors und/oder seiner Lymphknotenabsiedelungen nicht möglich, kommt eine Strahlentherapie in Betracht. Neuroblastome mit einer Fernmetastasierung und/oder einer Amplifikation des MYCN-Onkogens in den Tumorzellen sind der höchsten Risikogruppe zuzuordnen und sollten zum Abschluss der Therapie zusätzlich mit einer Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation, gegebenenfalls auch mit einem spezifisch gegen Neuroblastomzellen gerichteten Antikörper behandelt werden.

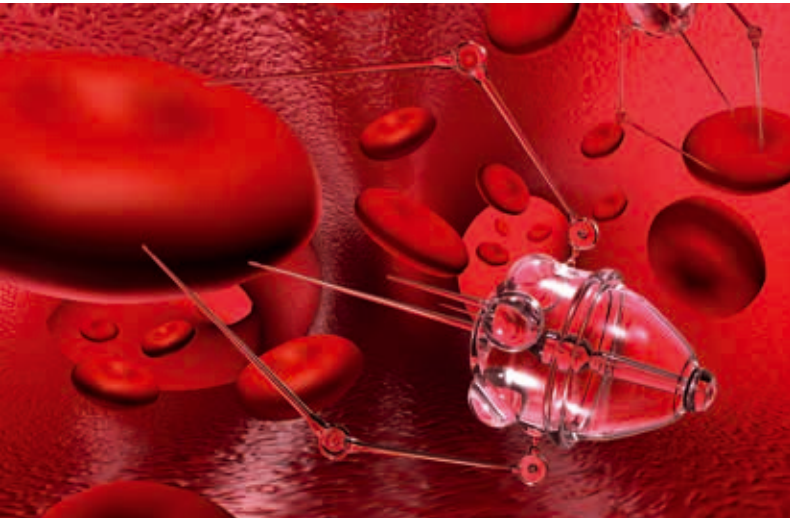
Auch das Nephroblastom wird – zumindest in Europa – initial mit Chemotherapie behandelt. Danach entfernt man den Tumor operativ, und je nach Risikogruppe des Patienten schließt sich daran eine weitere Chemotherapie an. Bei verbliebenen Tumorresten nach der Operation werden diese in der Regel bestrahlt. Die Patienten werden aufgrund der Tumorphistologie, des Tumorumfanges nach der initialen Chemotherapie, der Radikalität der Operation und dem Vorliegen von Fernmetastasen in drei Risikogruppen eingeteilt. Kinder mit Fernmetastasen (Leber, Lunge) benötigen eine intensive Chemotherapie. Wenn Tumorknoten in beiden Nieren auftreten, ist die chirurgische Sanierung besonders schwierig, weil immer versucht werden muss, funktionierendes Restgewebe der Nieren zu erhalten.

Beim Hepatoblastom sind das Patientenalter, die Ausdehnung des Tumors in der Leber, eine Metastasierung und eine fehlende Ausschüttung des Tumormarkers alpha-Fetoprotein Charakteristika, nach denen die Patienten in vier Risikogruppen eingeteilt werden können. Kleine, auf einen Leberlappen beschränkte Tumoren können ohne Vortherapie chirurgisch radikal entfernt werden. Alle anderen Hepatoblastome werden zunächst mit Chemotherapie behandelt und erst nach einem Ansprechen darauf chirurgisch entfernt (Abb. 3a). Hierbei können wegen der raschen Regeneration der

### DIE AUTOREN

**Prof. Dr. med. Dietrich von Schweinitz** ist Ordinarius für Kinderchirurgie und Direktor der Kinderchirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität im Dr. von Haunerschen Kinderspital München sowie Mitglied der Bayerischen Akademie der Wissenschaften.

**Prof. Dr. rer. nat. Roland Kappler** leitet die Forschungslaboratorien der Kinderchirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität im Dr. von Haunerschen Kinderspital München.



### Ausblick und neue Therapieformen

Seitdem die molekulare Biologie in den vergangenen 15 bis 20 Jahren in der Krebsforschung deutliche Fortschritte gemacht hat, liegt eine große Hoffnung für die embryonalen, malignen Tumoren auf der Entwicklung von neuartigen, zielgerichteten Medikamenten, sogenannten *targeted drugs*. Diese richten sich gegen einzelne Moleküle in oder auf Tumorzellen, wo sie im Vergleich zu normalen Körperzellen stark vermehrt vorkommen und eine wichtige Funktion für die maligne Entartung und das Wachstum des Tumors haben.

**Abb. 4: Nanomaschinen, sogenannte „Nanobots“, patrouillieren im menschlichen Körper und liefern ihre Fracht, z. B. therapeutische Wirkstoffe, direkt im Tumor ab.**

Leber im Kindesalter auch ausgedehnte Resektionen zur Anwendung kommen. In der Regel erhalten die Kinder nach der Operation weitere Chemotherapie, um ein erneutes Tumorstadium zu verhindern. Wegen der niedrigen Sensibilität wird beim Hepatoblastom eine Strahlentherapie quasi nie eingesetzt.

### Heilungsraten und Langzeitfolgen

Mit derartigen multimodalen Therapiekonzepten überleben in Mitteleuropa heute je nach Tumorentität 70 bis 90 Prozent aller betroffenen Kinder. Der Prozentsatz liegt bei den ungünstigen Formen und Stadien des Neuroblastoms deutlich niedriger (30 %), bei den günstigen Formen des Nephroblastoms und Hepatoblastoms aber noch höher (98 %). Auch wenn also bei der Krebsbehandlung von Kindern vor allem im Vergleich zu Erwachsenen sehr gute Heilungserfolge erzielt werden, erleiden die betroffenen Kinder doch zu einem erheblichen Prozentsatz Schäden durch die Therapie. Zu den Spätschäden der Chemotherapie und der Bestrahlung zählen vor allem Hörminderung, Herzschwäche, Nierenschäden, Hormonstörungen, reduzierte Fertilität und Schäden an den Knochen und Weichteilen. Spätfolgen der chirurgischen Behandlung ergeben sich durch Funktionsminderungen oder -verlust aufgrund entfernter Organe oder Körperteile. Zusätzlich sind diese Patienten einem stark erhöhten Risiko von 4,5 Prozent ausgesetzt, noch einmal eine bösartige Erkrankung, ein sogenanntes Zweitmalignom, zu bekommen. Diese Zweitmalignome sind einerseits durch die Toxizität der Chemotherapie und Bestrahlung, andererseits aber auch durch eine genetische Prädisposition bedingt.

Es wird intensiv daran gearbeitet, geeignete Zielmoleküle (*targets*) der Tumorzellen zu identifizieren und neu entwickelte Medikamente im Labor und am Patienten zu testen. Beim Neuroblastom können so z. B. neuerdings Antagonisten gegen das ALK-Onkogen zum Einsatz kommen. Beim Nephroblastom wären Medikamente mit Zielrichtung auf das mutierte WT1-Gen denkbar, beim Hepatoblastom solche gegen den Wnt-Signalweg. Darüber hinaus ermöglichen neue technologische Errungenschaften wie die der sogenannten „Nanobots“ (Abb. 4) zusätzlich vielleicht auch eine gezieltere Therapie der Tumoren, indem sie die Medikamente direkt an die Tumorzellen heranzuführen. Es ist zu hoffen, dass Fortschritte auf diesem Gebiet es in Zukunft möglich machen, noch bessere Therapieerfolge zu erreichen und gleichzeitig die therapiebedingten Spätfolgen zu verringern. ■

### Literatur

N.-K. Cheung, M. A. Dyer, Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy, in: Nature Reviews Cancer, June 2013, 13, 397–411.

V. Huff, Wilms' tumours: about tumour suppressor genes, an oncogene and a chameleon gene, in: Nature Reviews Cancer, February 2011, 11, 111–121.

R. Kappler, D. v. Schweinitz, Molecular Aspects of Hepatoblastoma, in: A. Zimmermann, G. Perilongo (Eds.), Pediatric Liver Tumors, Springer Verlag, Heidelberg 2011, 27–42.