

# Embryonale Tumoren im Kindesalter

## Neuroblastome und Nephroblastome im Fokus

Blastome sind solide Tumoren embryonalen Ursprungs und mit einem Anteil von 20% häufige Tumoren im Kindesalter. Die Prognose der beiden häufigsten Blastome, Neuroblastom und Nephroblastom, konnte durch ein besseres Verständnis der Tumorbiologie im Verlauf der letzten zwei Dekaden erheblich verbessert werden.

FEDERICA ACHINI, NICOLE BODMER, FELIX K. NIGGLI

SZO 2017; 5: 12–15.



Federica Achini



Nicole Bodmer



Felix K. Niggli

Die Inzidenz maligner Erkrankungen im Kindesalter in der Schweiz blieb über die letzten zwei Dekaden etwa konstant. Heutzutage erleidet jedes 500. Schweizer Kind bis zu seinem 15. Geburtstag eine bösartige Erkrankung, bei jedem zweiten betroffenen Kind handelt es sich dabei um einen soliden Tumor (1, 2).

Zu den soliden embryonalen, oft angeborenen Tumoren gehören die Neuroblastome, die Nephroblastome, die Medulloblastome, die Retinoblastome, die embryonalen Rhabdomyosarkome, die Keimzelltumoren und die Hepatoblastome (Abbildung) (1). Diese Tumoren zeichnen sich in der Regel durch eine gute Chemosensitivität aus, was als ein prognostisch günstiger Faktor gilt.

Die Tumorbiologie sowie das Vorhandensein von Metastasen sind weitere wichtige prognostische Marker. Die Behandlung embryonaler Tumoren erfolgt risikoadaptiert unter Berücksichtigung individueller Merkmale gemäss multizentrischen Therapieoptimierungsstudien.

### Neuroblastom

Mit einer Inzidenz von etwa 1 von 100 000 Kindern pro Jahr sind Neuroblastome die häufigsten extrakraniellen soliden Tumoren im Kindesalter sowie die häufigste maligne Erkrankung im ersten Lebensjahr (2, 3). Die Onkogenese beginnt gemäss histologischen embry-

onalen Merkmalen bereits pränatal und basiert auf der malignen Entartung unreifer Zellen des autonomen sympathischen Nervensystems. Daraus erklärt sich das junge mittlere Alter bei der Diagnose: Bis zum Ende des ersten Lebensjahres sind fast 40% aller Neuroblastome diagnostiziert, bis zum Alter von 6 Jahren mehr als 90%. Neuroblastome im Adoleszenten- oder Erwachsenenalter stellen eine Rarität dar. Knaben und Mädchen sind etwa gleich häufig betroffen (3).

### Klinik und Diagnostik

Neuroblastome sind vorzugsweise im Nebennierenmark (50% aller Neuroblastome) oder im paravertebralen Grenzstrang (Truncus sympathicus) lokalisiert, woraus eine zervikale, thorakale oder abdominale Masse entstehen kann. Passend zum embryonalen Ursprung aus multipotenten wandernden Neuralleistenzellen sind Tumormetastasen meistens bereits bei Diagnosestellung vorhanden (3). Die Metastasierung erfolgt sowohl durch direkte Tumordinfiltration der angrenzenden Organe, insbesondere der Leber, als auch lymphatisch und hämatogen mit häufigem Knochenmarkbefall. Gravierende neurologische Defizite bis zur kompletten Querschnittssymptomatik können aus direkter Kompression eines paravertebralen Neuroblastoms entstehen mit Einwachsen durch das Foramen intervertebraler und konsekutiver Rückenmarkskompression. Typischerweise können sich Kinder mit Neuroblastom mit einem Horner-Syndrom präsentieren. Dieses entsteht aus der tumorbedingten sympathischen Denervation der Augenmuskulatur und führt zum Auftreten der charakteristischen klinischen Trias aus Ptose, Miose und Anhidrose. Retrobulbäre Neuroblastominfiltrationen können zum typischen mono- bis bilateralen Brillenhämatom führen (1, 3).

Die Einteilung des Neuroblastoms gemäss internationalen Kriterien (INSS = International Neuroblastoma Staging System) basiert auf der maximalen Tu-

### ABSTRACT

#### Embryonal tumors in childhood - Blastoma

Blastoma are solid embryonal tumors accounting for a substantial part of all malignant tumors in children. Patient outcomes of both Neuroblastoma and Nephroblastoma (Wilms' tumour), the most common blastoma subgroups, improved dramatically over the last 20 years. A key contributor to clinical advances was a therapy's refinement based on clinical, histological and molecular biomarkers.

**Keywords:** Neuroblastoma, Nephroblastoma, clinical trials, prognostic biomarkers, targeted therapy, tumor relapse.

morausdehnung und definiert vier Hauptstadien, wie *Tabelle 1* zeigt (4).

Zusätzlich zur ausgedehnten tumorbildgebenden Diagnostik mittels Ultraschall, MRI und einer Metaiodbenzylguanidin-(MIBG-)Szintigrafie sind auch eine Tumorbiopsie und eine Knochenmarkanalyse bei Diagnose zur Therapiestratifizierung unerlässlich. Die Fortschritte in der Diagnostik der Tumorbiologie haben in den letzten Jahren wesentlich zum Verständnis der komplexen Erkrankung beigetragen. In den molekulargenetischen Analysen aus Tumorserven wurden chromosomale Deletionen auf den Chromosomen 1p, 11p und 14q bei fast 50% der betroffenen Patienten nachgewiesen. Eine tumorspezifische Amplifikation des MYCN-Protoonkogens auf dem Chromosom 2p24 wurde erstmalig 1983 beschrieben und anschliessend mit einer 1p-Deletion assoziiert. In den folgenden klinischen Studien erwies sich die MYCN-Amplifikation als essenzielles, negativ prognostisches Merkmal dieser heterogenen Tumorgruppe (5, 6).

### Therapie und Prognose

Neuroblastome können einen höchst unterschiedlichen klinischen Verlauf zeigen. Bei günstiger Tumorbiologie sowie jüngerem Alter bei Diagnose (insbesondere beim Stadium 4S) werden benigne Verläufe bis zur vollständigen Tumorremission beobachtet. Das Ansprechen des Primärtumors sowie der Metastasen auf die Therapie wird in regelmässigen Abständen mittels MRI, MIBG-Szintigrafie und Knochenmarkuntersuchungen überprüft und anhand der revidierten internationalen Kriterien (International Neuroblastoma Response Criteria: INRC) definiert. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei diesen Patienten heutzutage – teilweise auch ohne Behandlung – bei 75 bis 95% (3, 7).

Höhergradige Tumorstadien führten (bis in den Achtzigerjahren) nahezu immer zum frühzeitigen Tod des Patienten und legitimierten eine Therapieintensivierung. Grosse Fortschritte im Verständnis der Neuroblastombiologie und -genetik ermöglichten die Definition von Hochrisikogruppen mit ungünstigem prognostischem Charakter, worauf die genauere Therapiestratifizierung der folgenden Therapieprotokolle basierte. Zu den wichtigen Tumormarkern zählen sowohl patientenspezifische (Alter > 1 Jahr, Tumorausdehnung) als auch zytogenetische (MYCN-Amplifikation, ALK-Mutation, 1p-Deletion, 11q-Deletion, Di-/Tetraploidie) und metabolische (Ferritin- und/oder LDH-Erhöhung, verstärkte neuronspezifische Enolase-Expression) Tumormerkmale (8). In speziellen Patientengruppen mit besonders ungünstiger Prognose kommt auch eine myeloablative Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzellreinfusion zum Einsatz (3, 9). Ein Teil der Hochrisikopatienten erhält nach der konventionellen Induk-

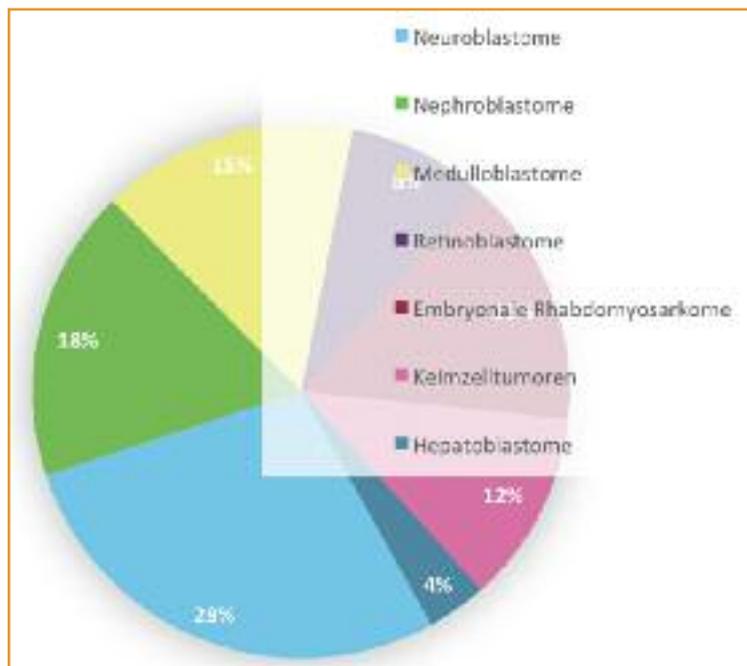


Abbildung: Embryonale Tumoren im Kindesalter (1)

tionschemotherapie und Tumorresektion zusätzlich nuklearmedizinische MIBG-Applikationen, die Bestrahlung von allfälligen aktiven Tumorherden und eine Isotretinoin-(13-cis-RA)-Erhaltungstherapie über mehrere Monate zur Ausdifferenzierung von eventuellen restlichen Tumorzellen. Die 5-Jahres-Überlebensrate wurde dadurch erfreulicherweise auf 30% gesteigert, aber trotz aller intensiver Bemühungen leider nicht weiter (3, 6, 10).

### Innovative Therapieansätze

Das neueste europäische multimodale Therapieprotokoll, welches im Februar 2012 durch die internationale Fachgesellschaft (Society of pediatric oncology/ Neuroblastoma Group, SIOPEN) (6) eröffnet wurde, brachte weitere innovative Therapieansätze.

Zur Konsolidationstherapie wird eine myeloablative Chemotherapie aus Busulfan und Melphalan mit anschliessendem autologem Stammzellrescue verabreicht. Die folgende Erhaltungsimmunotherapie induziert die Apoptose allfälliger residueller Tumorzellen durch die Kombination aus chimären Anti-GD2-Antikörpern, welche gegen tumorale GD2-Gangliosid-Antigene gerichtet sind, allenfalls kombiniert mit Interleukin 2 zur Überaktivierung eigener natürlicher Killerzellen (NK-Zellen) gegen fremde Tumorzellen. Isotretinoin (13-cis-RA) wird zur Förderung einer Tumorzellausdifferenzierung zusätzlich appliziert. Die ersten Studienresultate zeigten in der kurzen Beobachtungszeit eine deutliche Verbesserung des ereignisfreien Überlebens über 2 Jahre von 50 bis 70% bei jedoch erheblichen Therapie Nebenwirkungen (insbesondere neuropathische Schmerzen) (11, 12).

Tabelle 1:

**INSS-Einteilung (International Neuroblastoma Staging System)**

INSS-Klassifikation	Definition
Stadium 1	Lokalisierter Tumor mit vollständiger Resektion, mit/ohne mikroskopische Residuen. Tumorfreie ipsilaterale, nicht angrenzende Lymphknoten (ggf. tumorinfiltrierte, angrenzende intraoperativ mitentfernte Lymphknoten).
Stadium 2A	Lokalisierter Primärtumor mit unvollständiger Tumorresektion. Tumorfreie ipsilaterale, nicht angrenzende Lymphknoten.
Stadium 2B	Lokalisierter Primärtumor mit/ohne unvollständige Tumorresektion. Tumorinfiltrierte ipsilaterale, nicht angrenzende Lymphknoten. Mikroskopisch tumorfreie kontralaterale Lymphknoten.
Stadium 3	Nicht resezierbarer Tumor mit Überschreiten der Mittellinie, mit/ohne tumorinfiltrierte regionale Lymphknoten oder lokalisierter unilateraler Tumor mit positiven kontralateralen Lymphknoten oder Mittellinientumor mit bilateraler Expansion oder bilateraler Lymphknoteninfiltration.
Stadium 4	Dissemination des Tumors in Fernlymphknoten, Knochenmark, Knochen, Leber oder andere Organe, ausgenommen Stadium 4S.
Stadium 4S	Lokalisierter Primärtumor gemäss Definition Stadium 1, 2A oder 2B mit Dissemination in Leber, Haut und/oder Knochenmark (< 10%) bei Patienten < 1. Lebensjahr.

Die Behandlung von Patienten mit rezidivierenden sowie therapierefraktären hoch aggressiven Neuroblastomen, deren Überlebensrate unter 10% geschätzt wird, bleibt heutzutage eine komplexe Herausforderung. Da aggressive Neuroblastomzellen in der Regel hoch vaskularisiert sind, wird die Wirksamkeit von Bevacizumab, einem rekombinanten monoklonalen Antikörper gegen den endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor), in Kombination mit einer intensivierten myeloablativen Chemotherapie (Irinotecan/Temozolomid oder Topotecan/Temozolomid) derzeit experimentell überprüft (Phase-II-Studie). Die initialen Studienergebnisse sind aussichtsreich, eine weitere konsequente Patientenbeobachtung ist jedoch essenziell (11). Zudem wurden aktivierende Mutationen im Gen der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) gehäuft in Neuroblastomen gefunden. Damit sind mindestens einige dieser Tumoren einer potenziell weiteren zielgerichteten Therapie zugänglich. Pädiatrische Studien mit dem ALK-Inhibitor Crizotinib konnten bereits bei einigen refraktären Neuroblastomen eine gute antitumorale Wirkung zeigen (13).

**Nephroblastom**

Nephroblastome (Wilms-Tumoren) sind die häufigsten bösartigen Nierentumoren des Kindesalters, 1 von 7500 Kindern erkrankt bis zum 15. Lebensjahr. Die meisten Tumoren treten im 2. oder 3. Lebensjahr auf, seltener kann sich ein Nephroblastom auch schon im Säuglingsalter oder bei älteren Kindern manifestieren. Mädchen erkranken etwas häufiger als Knaben (das Geschlechtsverhältnis Knaben/Mädchen ist 0,8) (1, 2). Deutlich häufiger sowie teilweise bilateral kommen Nephroblastome bei familiärer Prädisposition oder in Assoziation mit unterschiedli-

chen kongenitalen Anomalien und syndromalen Erkrankungen vor. Bei Vorkommen von urogenitalen Fehlbildungen, Aniridie (z.B. WAGR-Syndrom mit Wilms-Tumor, Aniridie, urogenitaler Missbildung, geistiger Retardierung) oder Hemihypertrophie (z.B. Beckwith-Wiedemann-Syndrom mit Hemihypertrophie, Makroglossie und Omphalozele) sind regelmässige Abdomensonografien zum Nephroblastom-Screening indiziert.

**Klinik und Diagnostik**

Eine indolente abdominelle Schwellung beim Kleinkind ohne weitere Symptome ist die Hauptmanifestation eines Nephroblastoms. 15% aller Nephroblastome werden entweder im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen oder durch eine sorgfältige Abdomenpalpation bei Vorkommen von unspezifischen Beschwerden entdeckt. Selten bereitet der Tumor Schmerzen, verursacht Fieber, eine Hämaturie, eine arterielle Hypertonie oder eine Gedeihstörung (14). Nephroblastome metastasieren hauptsächlich pulmonal, respiratorische Symptome sind jedoch eine Rarität.

Die Diagnose des Nephroblastoms wird mithilfe von bildgebenden Verfahren (abdominale Sonografie und CT oder MRI) sowie einer sorgfältigen klinischen Untersuchung gestellt. Bei eindeutigen radiologischen Merkmalen ist eine Tumorbiopsie vor Therapiebeginn nicht absolut erforderlich. Spezifische Tumormarker sind nicht bekannt, zur Abgrenzung vom Neuroblastom wird aber die Bestimmung der Katecholaminmetaboliten im Urin oder Serum empfohlen.

**Therapie**

Die Frage der neoadjuvanten Chemotherapie wird kontrovers diskutiert. Entsprechend der Children's

Oncology Group (COG, früher National Wilms Tumor Study Group; NWTSG) wird in Nordamerika eine primäre Tumornephrektomie zur raschen histologischen Klassifizierung angestrebt. Die nachfolgende adjuvante Behandlung wird risikoadaptiert durchgeführt. In Europa hingegen, entsprechend der Strategie der SIOP (International Society of Pediatric Oncology), wird eine neoadjuvante Chemotherapie eingesetzt, die zwei Ziele verfolgt. Zum einen führt eine präoperative Therapie oft zu einem günstigeren postoperativen Tumorstadium. Zum anderen reduziert eine zytotoxische Vorbereitung sowohl das Tumorzellvolumen als auch die Gefahr einer intraoperativen Tumorruptur mit peritonealer Tumorzellaussaat (15, 16). Eine Kombinationschemotherapie aus Actinomycin D und Vincristin bildet die Basis der Behandlung. Bei ungünstiger Histologie oder ausgehnter Tumormanifestation wird die Therapie durch Doxorubicin ergänzt. Histologisch hochmaligne oder metastasierte Nephroblastome werden postoperativ mit Doxorubicin, Cyclophosphamid, Carboplatin und Etoposid behandelt sowie ergänzend zur Tumorektomie konventionell auf das maximale initiale Tumorzellvolumen bestrahlt (16).

In *Tabelle 2* ist die klinische Stadieneinteilung nach SIOP beschrieben.

Die Gesamttherapiedauer beträgt für Nephroblastompatienten bis zu 30 Wochen. Insbesondere Anthrazyklin-exponierte Patienten tragen die Gefahr, relevante therapeutische Früh- oder Spätfolgen zu entwickeln; sie müssen im Rahmen der Nachsorge diesbezüglich engmaschig kontrolliert werden (16). Anhand der neusten Studienresultate konnte die Notwendigkeit einer Doxorubicin-Exposition bereits weiter limitiert werden (17).

### Prognose

In den Ländern mit fortgeschrittenem Gesundheitssystem werden die meisten Nephroblastome heutzutage bei Erstdiagnose durch eine exzellente Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebenszeit von 93% charakterisiert (1). Dennoch zeigt 1 von 4 Kindern ein mangelndes Therapieansprechen oder rezidiert unter der Behandlung. Die Hälfte dieser Patienten wurde anhand der aktuellen histologischen Stratifikierungskriterien der «Low- oder der Intermediate-Risk»-Subgruppe zugeordnet. Ungünstige histologische Parameter sind diffuse Anaplasie und blastemreiches Gewebe. Ebenso hat sich gezeigt, dass das präoperative Tumorzellvolumen ( $\geq 500$  ml) eine prognostische Bedeutung hat.

Trotz intensiver Zweitlinientherapie überlebt nur noch 1 von 2 betroffenen Patienten (18). Deshalb besteht die dringende Notwendigkeit, einerseits die

Tabelle 2:

### SIOP-Stadieneinteilung des Nephroblastoms

Stadium	Beschreibung
I	Der Tumor ist auf die Niere beschränkt und kann vollständig entfernt werden.
II	Der Tumor reicht über die Niere hinaus, ist jedoch vollständig entfernt.
III	Unvollständige Tumorentfernung oder lokale Lymphknotenmetastasen bei Fehlen hämatogener Metastasen.
IV	Fernmetastasen, insbesondere in Lunge, Leber, Knochen, Gehirn usw.
V	Bilaterales Nephroblastom.

Risikostratifizierung zu verfeinern, andererseits neue Therapiestrategien zu entwickeln. Dosisintensivierte Behandlungen erbrachten eine stärkere Toxizität, aber keine überzeugende Ansprechrate (19). Die prognostische und therapeutische Relevanz zahlreicher molekularer Biomarker (1q-Zugewinn, MYCN-Amplifikation, TP53-Mutation, 1p- und 16q-«Loss of heterozygosity» usw.) wird intensiv überprüft. Über 60 klinische Phase-I/II-Studien mit mehr als 200 teilnehmenden Patienten wurden in den letzten 12 Jahren eröffnet. Insbesondere Topoisomerase-Inhibitoren (Irinotecan, Topotecan) und VEGF-Antagonisten (Inhibitoren und Antikörper) wurden dabei eingesetzt, jedoch bisher ohne bahnbrechende Resultate (19). Hoffnung wird auf den gezielten Einsatz von molekular gesteuerten Therapiestrategien gesetzt. ▲

#### Dr. med. Federica Achini

(Erstautorin; 1. Korrespondenzadresse)  
Kinderonkologie  
E-Mail: Federica.Achini@kispi.uzh.ch

#### Dr. med. Nicole Bodmer

Kinderonkologie

#### Prof. Dr. med. Felix K. Niggli

(2. Korrespondenzadresse)  
E-Mail: felix.niggli@kispi.uzh.ch

Abteilungsleiter Kinderonkologie  
Stv. Klinikdirektor Medizin  
Universitätskinderklinik  
Steinwiesstrasse 75  
8032 Zürich

Interessenkonflikte: keine.

### Quellen:

1. Deutsches Kinderkrebsregister: Jahresbericht 2016. Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI), Johannes Gutenberg-Universität, Mainz. 2017.
2. Schweizerisches Kinderkrebsregister (SKKR): Jahresbericht 2015/2016. 2017.
3. Maris JM.: Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010. 362 (23): 2202–2211.
4. Brodeur GM, et al.: Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response treatment. *J Clin Oncol* 1993. 11(8): 1466–1477.
5. Kohl NE, et al.: Transposition and amplification of oncogene-related sequences in human neuroblastomas. *Cell* 1983. 35(2): 359–367.
6. International Society of Pediatric Oncology (SIOP): High risk Neuroblastoma Study 1.7 of SIOP-Europe (SIOPEN). 2012.
7. Matthay KK, et al.: Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016. 2: 16078.
8. Berthold F, et al. Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979–1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age. *Cancer letters* 2003. 197: 11–17.
9. Berthold F, et al.: Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005. 6(9): 649–658.
10. Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH): NB2004 Trial Protocol, kooperative multizentrische Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit Neuroblastom. 2004.
11. Cancer Research UK, Cancer Research UK Clinical Trial Unit: BEACON-Neuroblastoma, a randomised phase IIb trial of Bevacizumab added to Temozolomide ± Irinotecan for children with refractory/relapsed Neuroblastoma. 2015.
12. Talleur AC, et al.: Consolidation Therapy for Newly Diagnosed Pediatric Patients with High-Risk Neuroblastoma Using Busulfan/Melphalan, Autologous Hematopoietic Cell Transplantation, Anti-GD2 Antibody, Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, Interleukin-2, and Haploidentical Natural Killer Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017.
13. Carpenter EL, Mossé YP.: Targeting ALK in neuroblastoma-preclinical and clinical advancements. *Nat Rev Clin Oncol* 2012. 9(7): 391–399.
14. Pritchard-Jones K, et al.: Evidence for a delay in diagnosis of Wilms' tumour in the UK compared with Germany: implications for primary care for children. *Arch Dis Child* 2016. 101(5): 417–420.
15. D'Angio GJ.: Pre- or Postoperative Therapy for Wilms' Tumour? *J Clin Oncol* 2008. 26: 4055–4057.
16. Dome JS, et al.: Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: Progress Through International Collaboration. *J Clin Oncol* 2015. 33(27): 2999–3007.
17. International Society of Pediatric Oncology (SIOP), Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH): SIOP 2001/GPOH. Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Nephroblastom. Version 4.0. 2010.
18. Maschietto M, et al.: TP53 mutational status is a potential marker for risk stratification in Wilms tumour with diffuse anaplasia. *Plos One* 2014. 9 (10): e109924.
19. Brok J, et al.: Review of phase I and II trials for Wilms' tumour – Can we optimise the search for novel agents? *Eur J Cancer* 2017. 79: 205–213.