

Ursachen von Krebserkrankungen im Kindesalter

Professor Dr. med. Arndt Borkhardt



Prof. Dr. med. Arndt Borkhardt,
Leiter der Abteilung
Hämatologie/Onkologie
Dr. von Haunersches
Kinderspital der LMU
München

Rund 1.800 Kinder erkranken in Deutschland jährlich bis zu ihrem 15. Lebensjahr an Krebs. Ihre Überlebenschancen haben sich in den letzten 30 Jahren deutlich verbessert. Auch wenn betroffene Eltern heute mit viel Hoffnung in die Zukunft sehen können, bleibt die Tumorerkrankung eines Kindes eine extreme Belastung für die ganze Familie. Bösartige Erkrankungen und Tumore bei Kindern unterscheiden sich unter verschiedenen Gesichtspunkten von denen der Erwachsenen. Es kommen zum Beispiel überwiegend Krebsarten vor, die man bei Erwachsenen entweder gar nicht oder nur selten findet. Manche dieser Tumoren sind feingeweblich durch Zellen embryonalen Ursprungs gekennzeichnet. Wenn man alle Krebserkrankungen bei Kindern insgesamt betrachtet, kann man heute sagen: Dank fortschrittlicher Behandlungsmethoden bestehen gute Heilungsaussichten, knapp 75% der Kinder, bei manchen Tumorarten sogar 90% der Patienten, werden wieder gesund.

Voraussetzung dafür ist die Behandlung in einem Zentrum für Kinderonkologie, wo Ärzte und andere beteiligte Berufsgruppen auf die Behandlung krebserkrankter Kinder spezialisiert sind und über langjährige Erfahrung verfügen. Die Krebserkrankung eines Kindes oder eines Jugendlichen bedeutet zunächst immer ein lebensbedrohliches Ereignis, das einschneidende Veränderungen für die Familie mit sich bringt. In den Behandlungszentren wird die ganze Familie mit einbezogen und auf dem langen Weg durch die Therapie von besonders geschultem Personal begleitet.

Gesunde Zellen teilen sich (Mitose), reifen und erlernen ihre Aufgaben (Differenzierung), altern (Seneszenz) und sterben dann, wenn es der Körper erfordert, sozusagen einem von der Natur für die Gesundheit vorgegebenen inneren Uhrwerk gehorchend (Apoptose).

Krebs entsteht dann, wenn das innere Uhrwerk einer Zelle (der Zellzyklus) aus dem Takt gerät, zum Beispiel durch unkontrollierte Zellvermehrung, fehlende oder unzureichende Zelldifferenzierung und -alterung oder durch das Ausbleiben des natürlichen Zelltodes.

Ursache für Fehlregulationen im Zellzyklus, die eine Zelle entarten lassen können, sind Defekte in den Erbanlagen (DNA) und Veränderungen (Mutationen) von Genen, deren Produkte das innere Uhrwerk der Zelle steuern (Transkriptionsfaktoren, Onkogene, Tumorsuppressorgene), die eine Verständigung zwischen einzelnen Zellen ermöglichen (Rezeptorgene) oder geschädigte Erbanlagen reparieren (Reparaturgene).

Solche Mutationen treten meistens im Rahmen der Zellteilung als Folge von Fehlern bei der Verteilung des Erbmaterials auf die Tochterzellen auf. Solche Ereignisse geschehen spontan mit einer Häufigkeit von ca. $1:10^9$. Zellen verfügen allerdings auch über Mechanismen, welche die Erkennung und die Reparatur von DNA ermöglichen.

Erbgutschädigende Faktoren

Die Rolle verschiedener exogener Faktoren für die Entstehung von Tumor auslösenden Erbgutveränderungen hängt nicht nur vom Ausmaß der Exposition, sondern auch vom Zeitpunkt der Einwirkung (präkonzeptionell, intrauterin, postnatal) ab. Es

existiert eine Vielzahl von **chemischen Verbindungen** mit bekannter karzinogener Wirkung. Hierbei sind verschiedene Hormone, Pestizide, Farb- und Lackinhaltsstoffe oder Schimmelpilzgifte zu erwähnen. Leider müssen auch die zur Heilung von Leukämie- und Tumorerkrankungen selbst angewandten Medikamente, die Chemotherapeutika, hier eingeordnet werden. Man weiß seit langem, dass bei Überlebenden von Krebserkrankungen, die zur Heilung eine Chemotherapie benötigt haben, das Risiko im weiteren Leben erneut an einem Tumor zu erkranken, etwas erhöht ist. Dabei spricht man von so genannten „Sekundärmalignomen“ – ausgelöst durch die Behandlung der ersten Tumorerkrankung. Sehr wirksame Chemotherapeutika (VM26, VP16, Anthazykline) wirken selbst nicht nur auf das Erbmaterial der Tumorzellen und zerstören diese damit, sondern können auch das Erbmaterial von gesunden Zellen angreifen. Dies führt dann unter Umständen Jahre später zu einer erneuten Tumor- oder Leukämieentstehung, wobei man mit modernen Labormethoden genau feststellen kann, ob es sich dabei um einen „Rückfall“ der ursprünglichen Erkrankung oder ein chemotherapie-induziertes Sekundärmalignom handelt. Prinzipiell ist aber das Risiko, einen Rückfall zu erleiden – je nach Tumorart –, um ein Vielfaches höher, als das Risiko, im späteren Leben an einem therapie-assoziierten Krebs zu erkranken. Insofern gibt es zur Chemotherapie keine Alternative, wenn wir auch die Eltern und ggf. Patienten über das „Sekundärmalignomrisiko“ aufklären müssen. Paradoxe Weise kann man diese Sekundärmalignome – wenn sie im weiteren Leben dann wirklich auftreten – auch wieder mit Chemotherapie oder ggf. der Stammzelltransplantation behandeln.

Neben den chemischen Verbindungen sind **ionisierende Strahlen** (z.B. Röntgenstrahlen) – spätestens seit den grausamen Ereignissen in Hiroshima und Nagasaki – als tumor- aber vor allem auch als leukämieauslösend bekannt.

In Deutschland werden aber z.B. Schwangere kaum noch geröntgt; falls es dennoch einmal in der Frühschwangerschaft aus Versehen passiert, ist das Krebsrisiko für die im Mutterleib geröntgten Kinder nicht erhöht! Dies liegt an den vergleichsweise sehr geringen Strahlendosen, die die modernen Röntengeräte heute für auch qualitativ sehr gute Aufnahmen benötigen. Im Allgemeinen wird bei Laien das Risiko, durch wiederholte Röntgenaufnahmen eine Leukämie zu induzieren, deutlich überschätzt. Man muss auch bedenken, dass wir alle ständig während unseres gesamten Lebens einer gering dosierten kosmischen und terrestrischen Strahlung (Hintergrundstrahlung) ausgesetzt sind. Ob diese zum Tumorrisiko beiträgt, ist heute noch umstritten.

Dennoch sollte man sich die Durchführung jeder Röntgenaufnahme – besonders bei Kindern – genau überlegen.

Ursachen von Krebserkrankungen im Kindesalter

Daneben gibt es **infektiologische Faktoren**, die insbesondere für die Leukämieentstehung seit langem diskutiert werden. Einzelne Viren können z.B. eine bestimmte Form von T-Zell-Leukämie bei Erwachsenen auslösen, jedoch sind bei Kindern bisher keine infektiösen Ursachen zweifelsfrei bewiesen worden. Gewisse Hinweise gibt es für das *Ebstein-Barr-Virus (EBV)*. Dieses ist vor allem in Zentralafrika für die Entstehung des so genannten *Burkitt-Lymphoms* mitverantwortlich. In Deutschland haben Untersuchungen des Kinderkrebsregisters in Mainz bei sehr jungen Leukämiepatienten gezeigt, dass diese häufiger Antikörper gegen EBV als in einer Kontrollgruppe von Kindern, die nicht an Leukämie erkrankt sind, aufweisen. Daraus lässt sich aber nicht ohne weiteres ein erhöhtes Leukämierisiko für Kinder nach EBV-Infektion ableiten. Schließlich infizieren sich die meisten Kinder bis zur Pubertät mit diesem Virus, es löst im Allgemeinen nur das in den meisten Fällen harmlose Pfeiffersche Drüsenfieber aus. Überraschender Weise erhöht auch Rauchen in der Schwangerschaft das Krebsrisiko für die geborenen Kinder nicht automatisch. Allerdings ist bei sehr starken Raucherinnen während der Schwangerschaft das Risiko für die Kinder, später an Lymphknotenkrebs zu erkranken, erhöht. Rauchen schädigt darüber hinaus das Ungeborene in anderer vielfältiger Weise (Wachstumsrückstand, Frühgeburtsrisiko etc.)

Erbliche genetische Veränderungen verbunden mit höherem Risiko für Leukämie

Es gibt seltene vererbte Gendefekte sowie vererbte und angeborene Mutationen, die mit einem erhöhten Risiko bereits im frühen Kindesalter an einer Leukämie oder einem Tumor bzw. an Krebs zu erkranken, einhergehen (vererbte Krebs syndrome). **Aber der Krebs selbst ist keine Erbkrankheit.**

Tabelle 1
Syndrome mit gehäuftem Auftreten hämatologischer Neoplasien und Tumorerkrankungen

DNA-Reparatur Defizienz-Syndrome
Bloom-Syndrom
Ataxia teleangiectasia (s. Abb. 3)
Nijmegen- und Berlin-breakage-Syndrom
Fanconi-Anämie (s. Abb. 2)
Immundefizienz-Syndrome
Wiskott-Aldrich-Syndrom
Common und Severe combined immunodeficiency (SCID)
selektive IgA-Defizienz
ADA-Mangel
Bruton-Agammaglobulinämie
X-linked lymphoproliferative disease (Duncan-Syndrom)
Familiäre Krebs syndrome
Li-Fraumeni-Syndrom
Neurofibromatose Typ 1 (s. Abb. 4)
HNPCC/Lynch II-Syndrom
Andere Syndrome
Shwachmann-Syndrom
Ataxie-Panzytopenie-Syndrom
Cartilage-Hair-Hypoplasie-Syndrom
Zöliakie
Chronic-myelocytic-Leukemia-like Syndrom
Familiäre Histiozytose (Letterer-Siwe-Erkrankung)
Nukleosid-Phosphorylase-Defizienz
Kostmann-Syndrom
Blackfan-Diamond-Syndrom
Chediak-Higashi-Syndrom
Konstitutionelle Chromosomenanomalien
Trisomie 21 (s. Abb. 1)
Mosaik-Trisomie 8

Abb. 1
Down Syndrom (Trisomie 21)



Abb. 2
Fanconi Anämie



Ursachen von Krebserkrankungen im Kindesalter

Abb. 3
Ataxia teleangiectasia



Abb. 4
Neurofibromatose-1 (Café-au-lait-Flecken)



Nichts falsch gemacht

Warum Kinder überhaupt an Tumoren erkranken können, ist für viele Eltern zunächst ein Rätsel: Weder spielen angesichts des jungen Alters die bekannten Risikofaktoren, wie Rauchen, fettreiche, ballaststoffarme Nahrung, chronische Infektionen oder vermehrte Sonneneinstrahlung eine besondere Rolle, noch ist eine lange Lebenszeit verstrichen, die bei erwachsenen Patienten viele Risikofaktoren rein statistisch erst zum Krebsauslöser gemacht hat.

Die Frage „Haben wir etwas falsch gemacht?“, müssen sich Eltern deshalb trotzdem nicht stellen: Man geht heute davon aus, dass die Ursachen für Krebs bei Kindern nicht eindeutig im Einzelfall zu belegen sind. Möglicherweise haben die Veränderungen im Erbmateriale, die aus einer gesunden Zelle eine Tumorzelle gemacht haben, bereits vor der Geburt ihren Anfang genommen. Insbesondere bei den Leukämieerkrankungen sind in den letzten Jahren viele Untersuchungen durchgeführt worden, die belegen, dass die ersten Schritte der Leukämieentstehung bereits im Mutterleib beginnen. Das bedeutet, dass die Veränderungen von blutbildenden Zellen schon im Embryo eingetreten sind.

In diesem Zusammenhang können äußere Einflüsse wie UV- oder Röntgenstrahlen, bestimmte chemische Substanzen, Gifte oder Infektionen möglicherweise in der Schwangerschaft eine Rolle spielen.

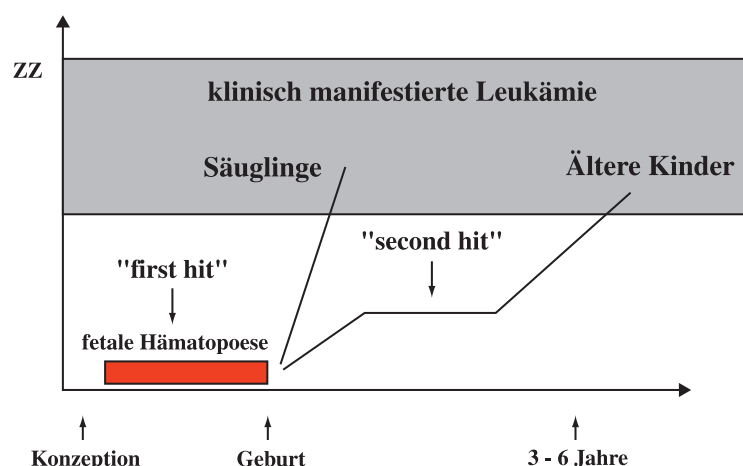
Krebs ist nicht ansteckend.

Es ist bisher wissenschaftlich nicht belegt, dass Krebs bei Kindern und Jugendlichen durch menschliches Verhalten verursacht werden kann. Somit ist es nach dem aktuellen Wissensstand nicht möglich, dass Sie oder Ihr Kind etwas getan oder nicht getan haben, das die Erkrankung ausgelöst hat.

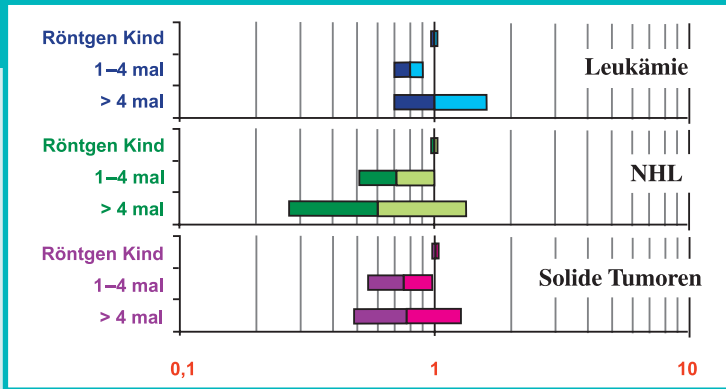
Seelische Faktoren, zum Beispiel Beziehungs- oder Verlustkonflikte, werden immer wieder als mögliche Ursache diskutiert. Es gibt aber für diese Vermutungen bisher aber keine wissenschaftlichen Beweise.

Grafik 1
Greaves Hypothese

Schon vor der Geburt, während sich der Fetus im Mutterleib entwickelt, passiert nach der Hypothese Prof. Graeves der „first hit“ der Leukämieentstehung. Bei sehr jungen Kindern (Säuglingen), die oftmals an einer sehr aggressiven Leukämieform erkranken, genügt schon dieser eine „hit“, um die Leukämie klinisch manifest werden zu lassen. Bei Kindern, die erst im weiteren Leben, (oft zwischen dem 3. und 6. Lebensjahr) an der Leukämie erkranken, nimmt Prof. Graeves an, dass zunächst erst noch zusätzliche postnatale Faktoren den 2. „hit“ auslösen müssen, bevor eine Leukämie entsteht.



Ursachen von Krebserkrankungen im Kindesalter



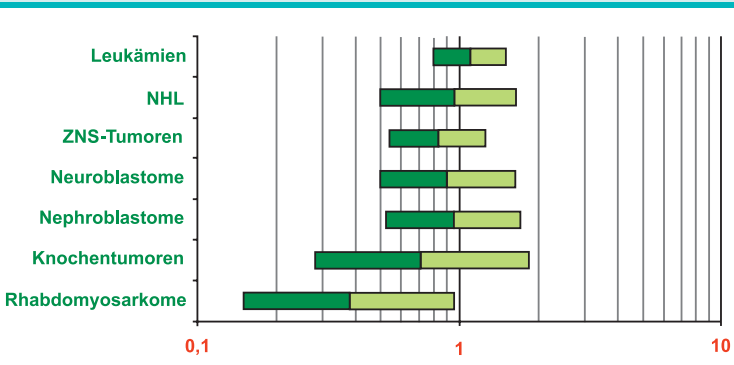
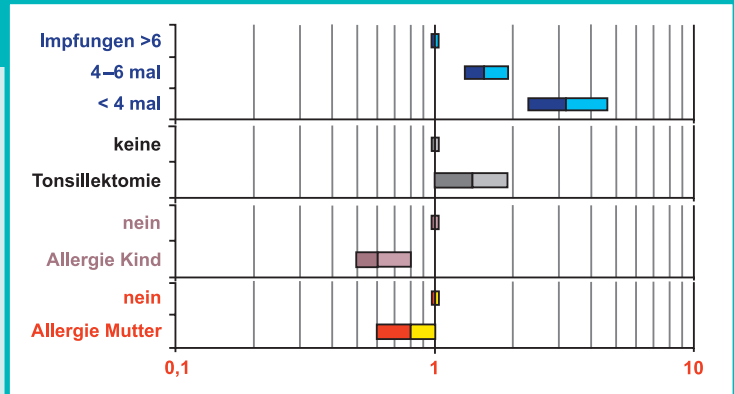
Grafik 2
Vorausgegangenes Röntgen

Röntgenaufnahmen erhöhen das Risiko für Tumore, Lymphknotenkrebs oder Leukämie nicht, vorausgesetzt, sie werden fachmännisch von kinder-onkologisch erfahrenen Ärzten mit niedrigen Strahlendosen durchgeführt.

Die Zahl 1 kennzeichnet, dass kein erhöhtes Leukämie- oder Tumorrisiko vorliegt. Abweichungen der Balken nach rechts sollen ein erhöhtes Leukämie- oder Tumorrisiko verdeutlichen, Abweichungen nach links ein vermindertes Risiko.

Grafik 3
Anzahl von durchgeführten Impfungen

Die Anzahl der durchgeführten Impfungen scheint nach den Untersuchungen des Kinderkrebsregisters in Mainz einen gewissen Einfluss auf das Risiko der Leukämieentstehung zu haben. Kinder, die weniger als 4 x geimpft worden sind, erkranken etwas häufiger an Leukämien, als Kinder, die häufiger geimpft worden sind. Auch erkranken etwas seltener Kinder, die an Allergien leiden, an einer Leukämie. Diese Untersuchungen verdeutlichen die große Rolle des Immunsystems bei der Leukämieentstehung.



Grafik 4
Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt > 34 Jahre

Die früher oft geäußerte Vermutung, dass das Alter der Mutter bei der Geburt eine Rolle bei der Entstehung von Leukämien oder Tumoren spielen würde, hat sich für die in Deutschland durchgeführten Untersuchungen nicht bestätigt. Auch Kinder von Müttern, die bei der Geburt älter als 34 Jahre waren, wiesen kein erhöhtes Malignomrisiko auf.

Grafik 5
Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft

Wenn die werdende Mutter während der Schwangerschaft raucht, so erhöht das für das ungeborene Leben das Risiko, an einem Lymphknotenkrebs zu erkranken, sofern mehr als 20 Zigaretten am Tag geraucht werden. Für die Leukämien konnte auch bei sehr starkem Rauchen kein erhöhtes Risiko festgestellt werden. Allerdings schädigt das Nikotin die Kinder anderweitig und stört deren altersgemäßes Wachstum.

