

Aus der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Graf

**Evaluation der Therapiestudien SIOP 9/GPO, SIOP 93-01/
GPOH und SIOP 2001/GPOH zur Behandlung von Patienten mit
bilateralen Nierentumoren**

Dissertation zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin

der medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes

2013

vorgelegt von
Mark Manuel Schmolze
geb.: 06.11.1979
in Saarbrücken

Diese Arbeit ist meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	6
2.1 Epidemiologie und Inzidenz des Nephroblastoms	6
2.2 Ätiologie und Genetik	6
2.3 Pathologie	7
2.4 Bilaterale Raumforderungen	8
2.4.1 Bilaterales Nephroblastom	8
2.4.2 Nephroblastomatose	9
2.5 Therapieüberblick	10
2.5.1 Bilaterales Nephroblastom	10
2.5.2 Nephroblastomatose	12
2.6 Fragestellung und Ziele	12
3 Patienten und Methoden	14
3.1 Gliederung des Kollektivs	14
3.2 Therapie bilateraler Nephroblastome	15
3.2.1 Synchrone bilaterale Nephroblastome	15
3.2.2 Metachrone bilaterale Nephroblastome	16
3.2.3 Radiotherapie	18
3.2.4 Nachsorge	20
3.3 Therapie der Nephroblastomatose	20
3.4 Statistische Analyse	22
3.5 Pathologie	22

4	Ergebnisse	23
4.1	Behandlungsgruppen	23
4.2	Nephroblastomatosegruppe	24
4.2.1	Epidemiologie	24
4.2.2	Therapie der initialen Nephroblastomatose	29
4.2.2.1	Initialtherapie	29
4.2.2.2	Operation	32
4.2.2.3	Histologien	33
4.2.2.4	Postoperative Therapie	33
4.2.2.5	Toxizität und Nebenwirkungen	34
4.2.2.6	Bestrahlung	34
4.2.3	Therapie nach Progress zum Nephroblastom	34
4.2.3.1	Initialtherapie	34
4.2.3.2	Operation	35
4.2.3.3	Histologien	35
4.2.3.4	Postoperative Chemotherapie	36
4.2.3.5	Toxizität und Nebenwirkungen	37
4.2.3.6	Bestrahlung	37
4.2.4	Therapie des Nephroblastomrezidivs	38
4.3	Nephroblastomgruppe	45
4.3.1	Epidemiologie	45
4.3.2	Therapie der Nephroblastomgruppe	53
4.3.2.1	Initialtherapie	53
4.3.2.1.1	Synchrones bilaterales WT	56
4.3.2.1.2	Unilaterales WT und kontralaterale NBL	58
4.3.2.1.3	Unilaterales WT und kontralaterales Rezidiv	59
4.3.2.2	Operation	59
4.3.2.2.1	Synchrones bilaterales WT	61
4.3.2.2.2	Unilaterales WT und kontralaterale NBL	62
4.3.2.2.3	Unilaterales WT und kontralaterales Rezidiv	63
4.3.2.3	Lokales Stadium und Histologie	63
4.3.2.3.1	Synchrones bilaterales WT	63
4.3.2.3.2	Unilaterales WT und kontralaterale NBL	64
4.3.2.3.3	Unilaterales WT und kontralaterales Rezidiv	65
4.3.2.4	Postoperative Therapie	65
4.3.2.4.1	Synchrones bilaterales WT	65
4.3.2.4.2	Unilaterales WT und kontralaterale NBL	65
4.3.2.4.3	Unilaterales WT und kontralaterales Rezidiv	66

4.3.2.5	Toxizität und Nebenwirkungen	67
4.3.2.6	Bestrahlung	68
4.3.3	Rezidive	69
4.4	Überlebensanalyse und Risikofaktoren	71
4.4.1	Überleben	71
4.4.1.1	Nephroblastomatosegruppe	71
4.4.1.2	Nephroblastomgruppe	72
4.4.1.3	Erweiterte Nephroblastomgruppe	74
4.4.1.4	Gesamtkollektiv	74
4.4.2	Risikofaktoren	74
4.4.2.1	Lokales Stadium	75
4.4.2.2	Histologische Subtypen	77
4.4.2.3	Metastasen bei Diagnose	78
4.4.2.4	Vorbehandlung nach NBL-Protokoll	82
4.4.3	Assoziierte Syndrome und Erkrankungen	84
4.4.4	Bestrahlung bei lokalem Stadium III	87
5	Diskussion	89
5.1	Nephroblastomatosegruppe	89
5.1.1	Syndrome	90
5.1.2	Biopsie	90
5.1.3	Chemotherapie	91
5.1.3.1	Patienten mit synchroner bilateraler NBL und Progress zum WT	91
5.1.3.2	Patienten mit synchroner bilateraler NBL ohne Progress zum WT	93
5.1.3.3	Retinolsäure	93
5.1.4	Operation	94
5.2	Nephroblastomgruppe	95
5.2.1	Syndrome	95
5.2.2	Präoperative Therapie	95
5.2.3	Operation	96
5.2.4	Risikofaktoren	97
5.2.4.1	Lokales Stadium	98
5.2.4.2	Histologische Subtypen	98
5.2.4.3	Anaplasie	99
5.2.4.4	Metastasen bei Diagnose	100
5.2.4.5	Vorbehandlung nach NBL-Protokoll	100

6	Literaturverzeichnis	101
7	Danksagung	105
8	Lebenslauf	106

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	=	Abbildung
AV	=	Actinomycin/ Vincristin
AVD	=	Actinomycin/ Vincristin/Doxorubicin
CMP	=	Kardiomyopathie
CT	=	Computertomographie
COG	=	Children´s Oncology Group
DD	=	Differentialdiagnose
Gy	=	Gray
KG	=	Körpergewicht
KLS	=	Kapillarleck-Syndrom/ Clarkson-Syndrom
KOF	=	Körperoberfläche
Max	=	Maximum
MAS	=	Makrophagen-Aktivierungssyndrom
Min	=	Minimum
MRT	=	Magnetresonanztomographie
NBL	=	Nephroblastomatose
NBL-Gruppe	=	Nephroblastomatosegruppe (Subgruppen NBLO + NBLP)
NBLO-Gruppe	=	Patienten mit synchroner bilateraler NBL ohne Progress zum Nephroblastom
NBLP-Gruppe	=	Patienten mit synchroner bilateraler NBL mit Progress zum Nephroblastom
NE	=	Nephrektomie
NWTS	=	National Wilms Tumor Study
OS	=	Overall Survival (Gesamtüberleben)

5J-OS	=	5-Jahres-Überlebensrate
10J-OS	=	10-Jahres-Überlebensrate
PFS	=	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
5J-PFS	=	5-Jahres-progressionsfreies Überleben
10J-PFS	=	10-Jahres-progressionsfreies Überleben
PNP	=	Polyneuropathie
SD	=	Standardabweichung
TLS	=	Tumorlyse-Syndrom
US	=	Ultraschall
VOD	=	Venous occlusive disease
WBS	=	Wiedemann-Beckwith-Syndrom
WT	=	Nephroblastom
WT-Gruppe	=	Nephroblastomgruppe (Subgruppen WTN + WTR + WTS)
WTN-Gruppe	=	Unilaterales Nephroblastom mit kontralateraler NBL
WTR-Gruppe	=	Unilaterales Nephroblastom mit kontralateralem Rezidiv
WTS-Gruppe	=	Synchrones bilaterales Nephroblastom

1 Zusammenfassung

Die Diagnostik und Behandlung von pädiatrischen bilateralen Nierentumoren stellt aufgrund von biologischen und klinischen Unterschieden zu den unilateralen Nierentumoren eine Herausforderung dar, obwohl ihre Behandlung auf den Erfahrungen in der Therapie unilateraler Nierentumore aufbaut. Daneben spielen möglicherweise andere Risikofaktoren eine entscheidende Rolle und die präoperative Therapie unterscheidet sich in Länge und Intensität von jener der unilateralen Nierentumore. Als bilaterale Erkrankungen gelten beidseitige Nephroblastome oder Nephroblastomatosen sowie die Kombination beider Tumoren.

Diese Arbeit enthält die prospektiv gesammelten Daten aller Beobachtungspatienten mit bilateralen Nierentumoren (n=136) der multizentrischen Therapieoptimierungsstudien SIOP 9/GPO, SIOP 93-01/GPOH sowie SIOP 2001/GPOH, die zwischen Januar 1989 und Mai 2005 in der Schweiz, Österreich und Deutschland, unter Berücksichtigung der Risikofaktoren und des Langzeitüberlebens, auftraten. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 6,8 Jahre. Um eine Analyse aus klinischer Sicht zu ermöglichen wurden die 136 Patienten in 2 Erkrankungsgruppen eingeteilt: Patienten mit einer initialen bilateralen Nephroblastomatose (NBL-Gruppe 28/136) und Patienten mit einem bilateralen Nierentumor wovon mindestens eine Niere bei Erstdiagnose von einem Nephroblastom (WT-Gruppe 108/136) betroffen war.

Das durchschnittliche Alter zum Diagnosezeitpunkt betrug in der NBL-Gruppe 1,4 und in der WT-Gruppe 2,7 Jahre. 15 % (21/136) des Gesamtkollektivs hatten zum Diagnosezeitpunkt Metastasen. Sie stammten ausschließlich aus der Nephroblastomgruppe. Die Chemotherapie in der NBL-Gruppe dauerte im Durchschnitt 65 Wochen und führte zu einer Volumenreduktion von 80 %. Die präoperative Chemotherapie in der Nephroblastomgruppe dauerte im Durchschnitt sechs Wochen und führte zu einer Volumenreduktion von 62 %. 29 % (8/28) der Patienten aus der NBL-Gruppe und 85 % (92/108) der Patienten aus der Nephroblastomgruppe wurden anschließend operiert. In der NBL-Gruppe erfolgte in allen acht Fällen und in der

Nephroblastomgruppe in 73 % (79/108) mindestens eine einseitige partielle Nephrektomie.

In 46 % (13/28) entwickelte sich in der NBL-Gruppe ein Progress zum Nephroblastom, der im Durchschnitt nach 39,5 Monaten auftrat. Drei der 13 Fälle in der NBL-Gruppe entwickelten ein Nephroblastom mit diffuser und zwei der 13 Fälle ein Nephroblastom mit fokaler Anaplasie. Diese insgesamt fünf Patienten hatten eine chemotherapeutische Behandlung von über einem Jahr erhalten. Acht der 13 Patienten mit einem Progress entwickelten ein oder mehrere Rezidive und fünf Patienten in der NBL-Gruppe verstarben. In der Nephroblastomgruppe entwickelten 20 % (22/108) der Patienten ein oder mehrere Rezidive und 15 % (16/108) verstarben. Für das Gesamtkollektiv (n = 136) betragen die 5J-OS und -PFS 86 % und 74 %. In der NBL-Gruppe betragen 5J-OS und -PFS 85 % und 53 % sowie 85 % und 77 % in der Nephroblastomgruppe.

Die erhöhte Rate der ungünstigen anaplastischen Tumore, die in der NBL-Gruppe mit Progress zum Nephroblastom bei lang andauernder Vorbehandlung auftraten, stellt die Dauer der AV-Therapie in Frage. Eine frühzeitige aggressive und verkürzte Behandlung könnte bei Progresspatienten oder Non-Respondern erprobt werden. Eine Optimierung der Therapiedauer in der Respondergruppe der NBL-Patienten ohne Progress zum Nephroblastom lässt sich in dieser Studie nicht eindeutig ermitteln, da der Eliminierungszeitpunkt potentiell vorhandener Nephroblastomnester nicht eindeutig bestimmt werden kann.

Eine kurze präoperative Chemotherapie von ein bis drei Zyklen reicht für eine adäquate chirurgische Versorgung, in der Mehrzahl bestehend aus einer partiellen Nephrektomie, in der Nephroblastomgruppe aus. Gleichzeitig wird das Risiko einer malignen und anaplastischen Wandlung des Tumors bei Patienten mit einem lokalisierten Nephroblastom während einer kürzeren präoperativen Chemotherapie minimiert. 5J-OS und 5J-PFS sind ohne Metastasen bei Diagnosestellung und ohne NBL-Vorbehandlung gemeinsam mit 93 % und 84 % exzellent. Im Gegensatz dazu sind 5J-OS und 5J-PFS in der Gruppe mit Metastasen bei Diagnosestellung mit 60 % und 45 % sowie in der Gruppe mit NBL-Vorbehandlung mit 65 % und 31 %

signifikant geringer ($p \leq 0,001$ Log Rank) als in der Gruppe ohne Metastasen bei Diagnose und ohne NBL-Vorbehandlung.

Evaluation of SIOP 9/GPO, SIOP 93-01/GPOH and SIOP 2001/GPOH in patients with bilateral renal tumors

The diagnosis and treatment of bilateral renal tumors is a challenge compared to unilateral renal tumors due to biological and clinical differences although the treatment of bilateral renal tumors is based on the experience from the treatment of unilateral renal tumors. Besides other relevant risk factors the preoperative treatment differs in length and intensity, compared to unilateral renal tumor. Bilateral nephroblastoma or nephroblastomatosis as well as the combination of both are considered as bilateral renal tumors.

In the present study the prospective collected data of all patients with bilateral renal tumors (n = 136) of the multi-center study SIOP 9/GPO, SIOP 93-01/GPOH and SIOP 2001/GPOH registered from January 1989 to Mai 2005 in Switzerland, Austria and Germany with respect for risk factors and long term outcome was analyzed. The mean follow-up-time was 6.8 years. To create a relevant analysis from the clinical point of view the 136 patients therefore were divided in patients with initial bilateral nephroblastomatosis (28/136) and patients with initial bilateral renal tumors in which at least one side consisted of a nephroblastoma (108/136) at diagnosis.

The mean age at diagnosis was 1.4 years for patients with initial bilateral nephroblastomatosis and 2.7 years for patients with initial bilateral nephroblastoma. 15 % (21/136) of all patients had metastasis at the time of diagnosis. They all had initial bilateral renal tumors. The mean chemotherapy duration for patients with initial bilateral nephroblastomatosis was 65 weeks which resulted to an average volume reduction of 80 %. The mean preoperative chemotherapy duration in patients with initial bilateral renal tumors was six weeks which led to an average volume reduction of 62 %. 29 % (8/28) of the patients with initial bilateral nephro-blastomatosis and 85 % (92/108) of the patients with initial bilateral nephroblastoma underwent surgery afterwards. All eight patients with initial bilateral nephro-blastomatosis and 73 % (79/108) of the patients with initial bilateral nephroblastoma underwent partial nephrectomy of at least one kidney.

46 % (13/28) of the patients with bilateral nephroblastomatosis suffered from progression to nephroblastoma. The mean time until the first appearance of the nephroblastoma was 39.5 months. Three of these 13 patients developed a nephroblastoma with diffuse and two of these 13 patients a nephroblastoma with focal anaplasia. All of these five patients had received more than one year of chemotherapeutic treatment for nephroblastomatosis. Eight of these 13 patients developed one or several relapses. Five patients with bilateral nephroblastomatosis died. 20 % (22/108) of the patients with initial bilateral nephroblastoma developed one or several relapses and 15 % (16/108) died. The 5J-OS and -PFS for the whole group of bilateral renal tumor (n = 136) was 86 % and 74 %. For the patients with initial bilateral nephroblastoma the 5J-OS und -PFS was 85 % and 77 % and for the patients with initial bilateral nephroblastomatosis 85 % and 53 %.

The increased rate of unfavourable anaplastic tumors in patients with initial bilateral nephroblastomatosis and progression to nephroblastoma obtaining prolonged preoperative treatment casts doubt on the duration of the AV-therapy. An early aggressive and shortened treatment could be tested on patients with progression or without good response to therapy. An optimization of the treatment duration in patients with NBL who responded well to treatment cannot be made because the exact elimination time of possibly existing Wilms-Tumorlets cannot be determined.

A short preoperative chemotherapy of one to three cycles is sufficient for an adequate surgical treatment, frequently consisting of partial nephrectomy in patients with initial bilateral nephroblastoma. Moreover the risk of anaplastic transformation in patients with localized nephroblastoma without pretreatment for nephroblastomatosis might be minimized through a shorter preoperative chemotherapy. The 5Y-OS and 5Y-PFS for patients without metastasis and without pretreatment for nephroblastomatosis together are excellent with 93 % and 82 %. The 5Y-OS and 5Y-PFS in patients with metastasis at diagnosis are 60 % and 45 % and in patients with pretreatment for nephroblastomatosis 65 % and 31 %. The outcome in the latter two groups is significantly poorer ($p \leq 0,001$ Log Rank) than in the group without metastasis and without pretreatment.

2 Einleitung

2.1 Epidemiologie und Inzidenz des Nephroblastoms

Das Nephroblastom, das nach dem deutschen Chirurgen Max Wilms (1867-1918) benannt wurde, ist der dritthäufigste solide maligne extrakranielle Tumor im Kindesalter und besitzt einen Anteil von 6 % an allen kindlichen Malignomen [23]. 65 % der Patienten sind jünger als 4 Jahre, wobei die Altersverteilung einen Gipfel zwischen dem 1. und 4. Lebensjahr zeigt. Ein Auftreten nach dem 10. Lebensjahr ist selten. Die Inzidenz des Nephroblastoms liegt bei 9/1.000.000 Kinder unter 15 Jahren in Deutschland [22] und bei 8/1.000.000 in den Vereinigten Staaten [23]. In der Bundesrepublik ist jährlich mit ca. 100 Neuerkrankungen zu rechnen. Das Nephroblastom tritt häufiger bei Mädchen als bei Jungen auf (1:0,8). Zudem bestehen Unterschiede in der Inzidenz in unterschiedlichen Rassen und geographischen Regionen. So liegt die Rate an Nephroblastomen in asiatischen Ländern deutlich unter der Rate in den USA oder in Europa. Ungefähr 12 % aller Nephroblastome treten multifokal innerhalb einer Niere auf [8].

2.2 Ätiologie und Genetik

Ein gehäuftes Auftreten von Nephroblastomen ist bei Kindern mit genetisch bedingten Syndromen zu beobachten. Zu diesen zählen das Beckwith-Wiedemann-Syndrom (Syn. EMG: Exophthalmus, Makroglossie, Gigantismus), das Denys-Drash-Syndrom (Pseudohermaphroditismus, Glomerulopathie, Nephroblastom), die Neurofibromatose (Recklinghausen-Krankheit), das Perlman-Syndrom (Makrozephalus, Makrosomie, Organomegalie, faziale Dysmorphien) und dem WAGR-Syndrom (Nephroblastom, Aniridie, urogenitale Fehlbildungen, geistige Retardierung). Daneben tritt es auch gehäuft bei Kindern mit einzeln vorkommenden kongenitalen Anomalien wie der Hemihypertrophie (2 %), der sporadischen Aniridie (1 %), Missbildungen des Urogenitaltraktes wie Kryptorchismus, Hypospadie, Pseudohermaphroditismus und Gonadendysgenese (5 %) sowie Anomalien des zentralen Nervensystems oder an Augen, Haar, Haut und Nägeln (6 %) auf.

Umweltfaktoren konnten bis zum jetzigen Zeitpunkt in der Genese des Nephroblastoms nicht nachgewiesen werden [3].

Das Nephroblastom ist ein genetisch heterogener Tumor, an dessen Entwicklung unterschiedliche Gene und Mutationen beteiligt sind. Mechanismen der Tumorentstehung sind Verlust von Imprinting (LOI) und Heterozygotie (LOH) sowie Genmutationen [12]. Identifiziert wurde bis heute das Wilms-Tumor-Suppressorgen *wt1* auf dem Genlocus 11p13 [17]. Deletionen dieses Gens finden sich beim WAGR-Syndrom und dem Denys-Drash-Syndrom [12, 15]. Weitere Wilms-Tumor-Genloci werden auf dem Chromosom 11p15 (*wt2*) vermutet, welches mit dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom assoziiert ist und den Chromosomen 16q (*wt3*), 1p, 7p, p53, 17p13 (*fw1*) und 19q (*fw2*) [12, 15, 17, 31]. Neben diesen genetischen Alterationen werden epigenetische Alterationen beobachtet, die in erster Linie LOI von 11p13 betreffen. Eine familiäre Häufung liegt bei ca. 1% aller betroffenen Kinder vor. Sie folgen dann häufig einem autosomal-dominanten Erbgang mit variabler Penetranz [12].

2.3 Pathologie

Bei den Nephroblastomen werden histologisch die drei prognostischen Untergruppen niedrige, intermediäre und hohe Malignität unterschieden (s. Abb. 1). Sie resultieren aus der Korrelation zwischen Histologie und Prognose. Die histologische Klassifikation differenziert zudem zwischen primär operierten Nephroblastomen und Nephroblastomen nach präoperativer Chemotherapie. Eine Besonderheit stellt das blastemreiche Nephroblastom dar. Es wird in der SIOP 2001 nach primärer Operation den intermediär malignen und nach präoperativer Chemotherapie den hochgradig malignen Tumoren und in der SIOP 9/GPO sowie SIOP 93-01/GPOH immer den hochgradig malignen Tumoren zugeordnet. Neben der exakten histologischen Subtypisierung des Nephroblastoms ist die sichere Stadieneinteilung notwendig (s. Abb. 2). Die Gewinnung von Tumormaterial zur molekulargenetischen Diagnostik muss in jedem Einzelfall angestrebt werden.

Tumore nach präoperativer Chemotherapie	Primär resezierte Tumore
<u>I. Niedrige Malignität</u> <ul style="list-style-type: none"> - Komplettnekrotisches Nephroblastom - Zystisches, partiell differenziertes Nephroblastom 	<u>I. Niedrige Malignität</u> <ul style="list-style-type: none"> - Zystisches, partiell differenziertes Nephroblastom
<u>II. Intermediäre Malignität</u> <ul style="list-style-type: none"> - Nephroblastom – epithelialer Typ - Nephroblastom – stromareich - Nephroblastom – Mischtyp - Nephroblastom – regressiver Typ - Nephroblastom – fokale Anaplasie 	<u>II. Intermediäre Malignität</u> <ul style="list-style-type: none"> - Nephroblastom – epithelialer Typ - Nephroblastom – stromareich - Nephroblastom – blastemreich - Nephroblastom – Mischtyp - Nephroblastom – fokale Anaplasie
<u>III. Hohe Malignität</u> <ul style="list-style-type: none"> - Nephroblastom – blastemreich - Nephroblastom – diffuse Anaplasie 	<u>III. Hohe Malignität</u> <ul style="list-style-type: none"> - Nephroblastom – diffuse Anaplasie

Abb. 1 Revidierte SIOP Working Classification of renal tumors of childhood [34]

2.4 Bilaterale Raumforderungen

2.4.1 Bilaterales Nephroblastom

Ungefähr 5% aller Nephroblastome treten bilateral entsprechend Stadium V auf. Man unterscheidet das synchrone bilaterale Nephroblastom und das metachrone bilaterale Nephroblastom. In einer Veröffentlichung der Nordamerikanischen Nierentumorstudien-Gruppe (NWTS) liegt das Gesamtüberleben bei 80 % nach 4

Jahren. Bei über 70 % kann auf eine komplette beidseitige Nephrektomie verzichtet werden [21]. Die Behandlung erfolgt individuell in einem kideronkologischen Zentrum unter enger Zusammenarbeit mit der Studienleitung und mit dem Vorsatz möglichst viel funktionsfähiges Nierengewebe zu erhalten.

STADIUM	AUSDEHNUNG
I	Der Tumor ist auf die Niere beschränkt, die Nierenkapsel wird von vitalem Tumorgewebe nicht überschritten. Der Tumor kann vollständig entfernt werden
II	Der Tumor überschreitet die Nierenkapsel, infiltriert den Nierensinus oder benachbarte Organe. Der Tumor kann vollständig entfernt werden. Lymphknoten sind nicht befallen
III	Unvollständige Tumorentfernung, Befall regionaler Lymphknoten, offene Biopsie vor Therapiebeginn, Tumorrupatur prä- oder intraoperativ.
IV	Hämatogene Metastasen (Lunge, Leber, Knochen und Gehirn) oder Lymphknotenmestastasen außerhalb der abdomino-pelvinen Region
V	Bilaterales Nephroblastom

Abb. 2 Stadieneinteilung des Nephroblastoms [34]

2.4.2 Nephroblastomatose

Der Begriff der „Nephroblastomatose“ wurde erstmals 1961 von Hou und Holman benutzt, um eine ausgeprägte bilaterale Nephromegalie bei Frühgeborenen zu beschreiben. In der aktuellen Literatur wird sie als diffuses oder multifokales Auftreten von nephrogenen Resten in einer oder beiden Nieren definiert [4]. Als nephrogene Reste werden die Ansammlungen embryonaler Zellen mit Persistenz nach der 36. Schwangerschaftswoche charakterisiert. Diese Läsionen stellen

potentielle Vorstufen des Nephroblastoms dar und ihre Existenz ist in 30 - 44% aller Kinder mit einem Nephroblastom nachweisbar [7]. Hierbei ist bei beiden häufig der gleiche Gendefekt nachweisbar [9]. Nephrogene Reste werden unterteilt in sklerosierende, diffus oder fokal hyperplastische und neoplastische Reste. Nach der Lokalisation im Nierenparenchym unterscheidet man perilobäre, intralobäre, gemischte sowie panlobäre nephrogene Reste. Perilobäre Reste treten hierbei gehäuft mit synchronen bilateralen Nephroblastomen auf [20].

2.5 Therapieüberblick

2.5.1 Bilaterales Nephroblastom

Nach initialer Bildgebung erfolgt bei den bilateralen Nephroblastomen eine präoperative Chemotherapie mit Actinomycin und Vincristin, die gegebenenfalls mit Doxorubicin intensiviert wird. Die Dauer der Therapie richtet sich nach dem Ansprechen des Tumors und der Möglichkeit einer nierenerhaltenden Operation. Im Anschluss an die Chemotherapie erfolgt, wenn die Möglichkeit einer Tumorsektion mit tumorfreien Rändern gegeben ist, die Operation. Das Ziel ist eine beidseitige partielle Nephrektomie. Es wird zunächst die Seite operiert, auf der eine nierenerhaltende Operation mit tumorfreien Rändern möglich ist. Dann folgt die Operation der kontralateralen Niere. Daran schließt sich die postoperative Chemotherapie an, die sich nach dem höchsten postoperativen Stadium sowie der höchsten Histologie beider Seiten richtet und gegebenenfalls auch eine zusätzliche Bestrahlung. Darauf folgen bildgebende Nachuntersuchungen. Im Kapitel „Material und Methoden“ wird die Therapie der bilateralen Nephroblastome eingehend dargestellt (s. Abb. 3).

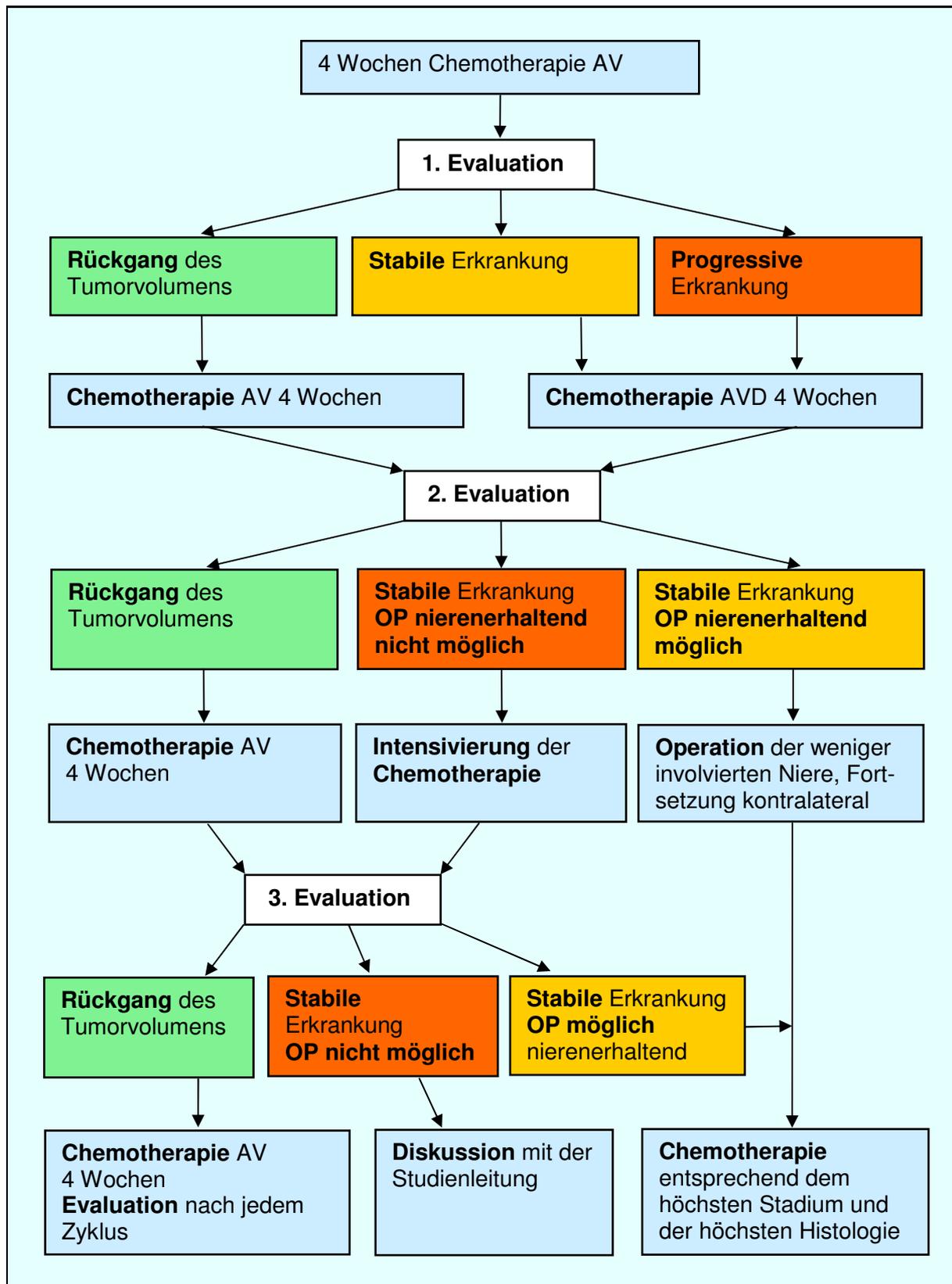


Abb. 3 Therapieüberblick der bilateralen Nephroblastome (SIOP 2001/GPOH Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Nephroblastom 2.0)

2.5.2 Nephroblastomatose

Nach initialer Bildgebung erfolgt die Behandlung entsprechend den aktuellen Therapieempfehlungen der SIOP mit den Medikamenten Actinomycin D und Vincristin und wird, vorausgesetzt es kommt zu einer vollständigen Remission der Erkrankung, bis zu maximal einem Jahr fortgesetzt. Bei Stagnation oder Progression sowie Ausbildung einer sphärischen oder heterogenen Läsion erfolgt die Operation in Form einer partiellen Nephrektomie. Im Anschluss daran wird nach histologischer Bestätigung die Komplettierung der Chemotherapie bis zu einer Gesamttherapiedauer von einem Jahr durchgeführt. Kommt es in diesem Zeitraum zu einem erneuten Wachstum der Nephroblastomatose, wird eine Therapieintensivierung mit Vincristin und Actinomycin D notwendig. Spricht die pathologische Untersuchung des Operationsgutes für ein Nephroblastom, wird entsprechend Stadium und Histologie gemäß dem postoperativen Arm der aktuellen SIOP-Studie weitertherapiert. Im Kapitel „Material und Methoden“ wird die Therapie der Nephroblastomatose eingehend dargestellt (s. Abb. 4).

2.6 Fragestellung und Ziele

Neben dem breiten Spektrum möglicher Differenzialdiagnosen beim Auftreten einer bilateralen Nierenerkrankung und der Therapievariabilität, bereitet die Klassifizierung der bilateralen Nierentumore Schwierigkeiten. Die nachfolgende Arbeit hat folgende Zielsetzung:

1. Charakterisierung der Studienpatienten mit bilateralen Raumforderungen der bisherigen Studien SIOP 9, SIOP 93-01 und SIOP 2001
2. Analyse der gesammelten deskriptiven patientenbezogenen Daten in den einzelnen SIOP-Studien im Zeitraum zwischen Januar 1989 und Mai 2005
3. Darstellung der Therapieschemata und Ermittlung potentieller Risikofaktoren
4. Überlebens- und Risikofaktorenanalyse für ein vermindertes rückfallfreies Überleben und ein vermindertes Gesamtüberleben

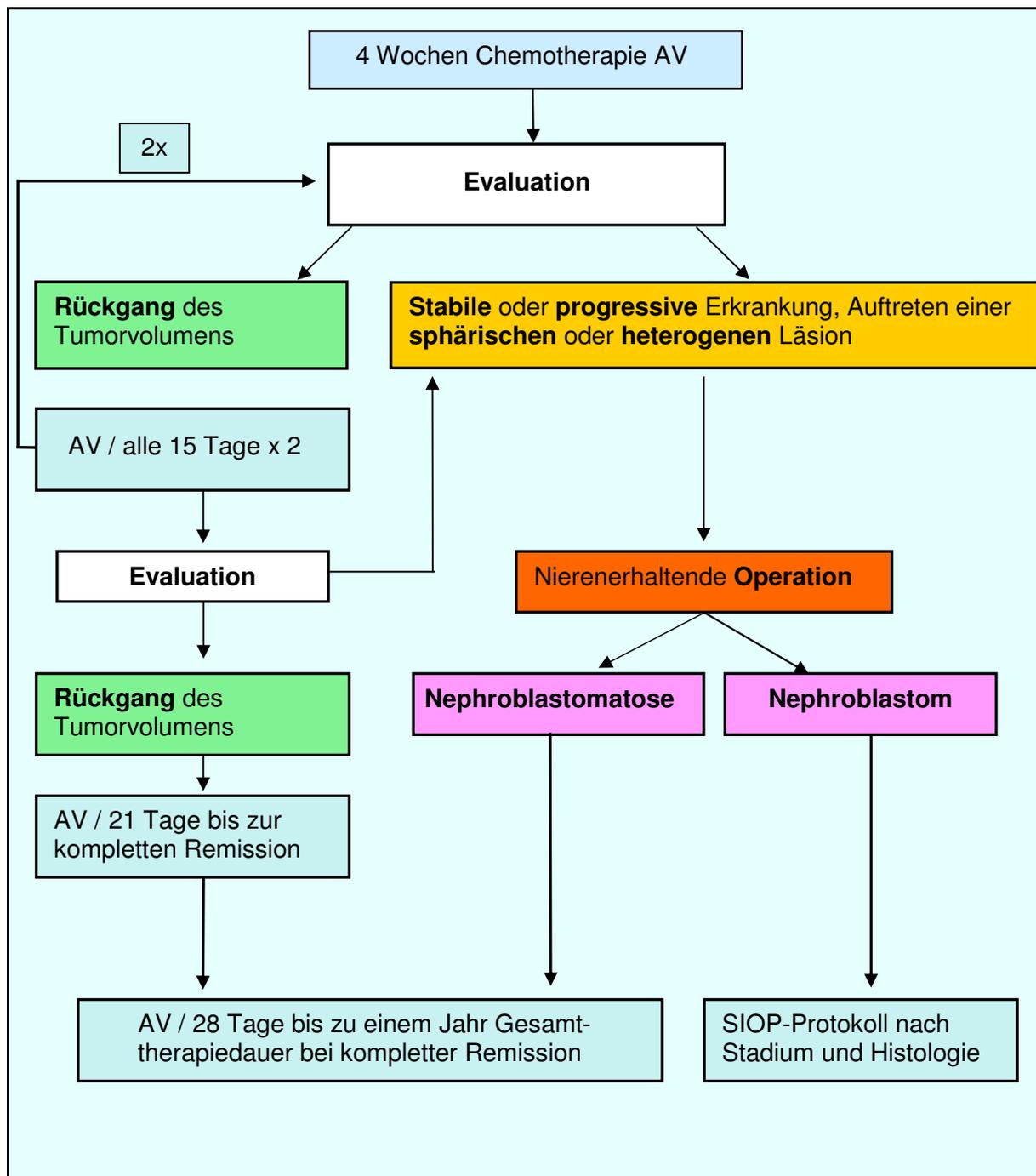


Abb. 4 Therapieüberblick der Nephroblastomatose (SIOG 2001/GPOH Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Nephroblastom 2.0)

Anschließend werden die Ergebnisse, insbesondere der gängigen Therapieregime und der Risikofaktorenanalyse, der bilateralen Nierentumoren diskutiert und kritisch überprüft. Zudem soll ein Vergleich mit den angloamerikanischen Therapiestudien erfolgen und der Versuch unternommen werden, mögliche Therapieoptimierungen zu finden.

3 Patienten und Methoden

3.1 Gliederung des Kollektivs

In dieser Arbeit wurden die prospektiv gesammelten Daten von 136 Beobachtungspatienten mit bilateralen Nierentumoren der aufeinander folgenden multizentrischen Therapieoptimierungsstudien SIOG 9/GPO, SIOG 93-01/GPOH sowie SIOG 2001/GPOH analysiert, die zwischen Januar 1989 und Mai 2005 diagnostiziert wurden. 26 Patienten gehörten der Studie SIOG 9, 85 Patienten der Studie SIOG 93-01 und 25 Patienten der Studie SIOG 2001 an. Eine Auswertung der 26 Patienten der SIOG 9/GPO war bei eingeschränkter Datenlage nur zu Teilen möglich. Alle Patienten mit initialer Nephroblastomatosebehandlung stammten aus den Studien SIOG 93-01/GPOH und SIOG 2001/GPOH. Um eine Analyse aus klinischer Sicht zu gestalten wurden die 136 Patienten in 2 Erkrankungsgruppen eingeteilt. Eine Gruppe bestand aus Patienten mit einer initialen bilateralen Nephroblastomatose (NBL-Gruppe) und eine aus Patienten mit einer bilateralen Nierenneoplasie, wovon zumindest eine Seite von einem Nephroblastom (WT-Gruppe) betroffen war. Entsprechend dem zeitlichen Auftreten der Nierentumore wurden diese beiden Kollektive in Diagnosegruppen unterteilt (s. Abb. 5).

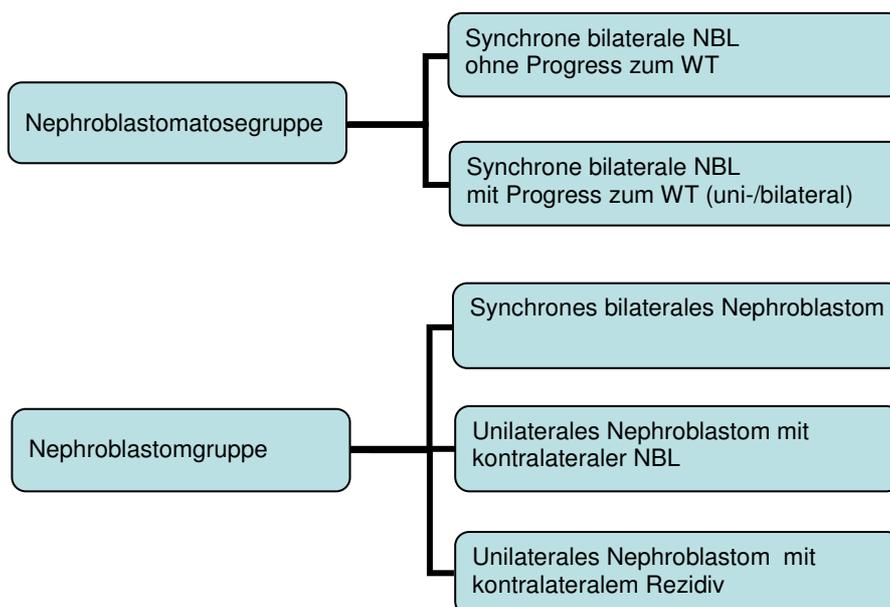


Abb. 5 Subgruppen der NBL- und WT-Gruppe nach dem zeitlichen Auftreten

Klarzellensarkome der Niere, maligne Rhabdoidtumore der Niere, Nierenzellkarzinome oder primitive neuroektodermale Tumore sind nicht aufgetreten. Ein Patient mit einem ausgedehnten bilateralem Neuroblastom wurde aus der Analyse ausgeschlossen. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum (Follow-Up) betrug 6,8 Jahre (4 Tage – 17,4 Jahre; SD 3,8 Jahre) für das Gesamtkollektiv, 6,7 Jahre (4 Tage – 17,4 Jahre; SD 3,9 Jahre) für die Nephroblastomgruppe und 7,5 Jahre (7 Wochen – 12,6 Jahre; SD 3 Jahre) für die Nephroblastomatosegruppe. Eine Einverständniserklärung (informed consent) zur Teilnahme an der Studie seitens der Eltern aller Patienten lag vor. Alle drei Studien erhielten ein positives Votum durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes.

3.2 Therapie bilateraler Nephroblastome

Im Vordergrund der bildgebenden Diagnostik stehen Ultraschall, CT und MRT. Differenzialdiagnostisch sind insbesondere Lymphome der Niere abzugrenzen, die ähnlich wie die Nephroblastomatose als homogene, discoide bis sphärische Raumforderung imponieren.

3.2.1 Synchrone bilaterale Nephroblastome

Eine präoperative Chemotherapie war in der SIOP-Studie bei bilateralen immer indiziert. Sie bestand aus den Chemotherapeutika Vincristin ($1 \times 1,5 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche/Woche) und Actinomycin-D (SIOP 2001: $1 \times 45 \text{ µg/kg KG}$ Woche in Woche 1 und 3, SIOP 93/01 und SIOP 9: $1 \times 15 \text{ µg/kg KG}$ an 5 aufeinander folgenden Tagen in Woche 1 und 3) und wurde in Zyklen zu vier Wochen durchgeführt. Eine Dosisreduktion um $1/3$ erfolgte bei einem Körpergewicht kleiner als 12 Kilogramm. In der fünften Therapiewoche wurde die erste Evaluation in Form einer bildgebenden Verlaufskontrolle durch eine Sonographie und eine Computer- oder Kernspintomographie vorgenommen. Ergab diese eine Tumorregression erfolgte ein weiterer Zyklus Chemotherapie. Bei Stabilität oder progressiver Erkrankung wurde eine Intensivierung der Chemotherapie mit Doxorubicin (50 mg/m^2) durchgeführt. Die zweite Evaluation fand zu Beginn der neunten Woche statt. Bei anhaltender Tumorregression erfolgte die Fortsetzung der Chemotherapie ohne

intermittierende Vincristingaben, bei Stabilität der Erkrankung ohne die Möglichkeit einer nierenerhaltenden Operation die Intensivierung der Chemotherapie mit Doxorubicin. Bei Erkrankungsstabilität und der Möglichkeit einer nierenerhaltenden Operation wurde diese durchgeführt und eine stadienabhängige postoperative Chemotherapie angeschlossen. Eine dritte Evaluation erfolgte zum Anfang der 13. Woche. Bei fortschreitender Regression des Tumors wurde die Chemotherapie bis zu einem optimalen Operationszeitpunkt weitergegeben. Bildgebende Evaluationen fanden hierbei 4-wöchentlich statt. Bei stabiler Erkrankung und nierenerhaltender Operationsmöglichkeit war eine Operation indiziert. Bei Stabilität der Erkrankung ohne die Möglichkeit einer nierenerhaltenden Operation erfolgte die Diskussion mit der Studienleitung. Ziel der Operation war eine ein- oder zweizeitige beidseitige partielle Nephrektomie. Sie war lediglich bei sicherer Resektion mit tumorfreien Rändern indiziert. Hierbei wurde die Seite operiert, auf der eine nierenerhaltende Operation am ehesten möglich war. Die kontralaterale Niere wurde zunächst nicht operiert. In Abhängigkeit der vorausgegangenen Chemotherapie erfolgte die Operation der kontralateralen Niere oder die Fortsetzung der Chemotherapie mit eventueller Intensivierung durch Doxorubicin. Die postoperative Chemotherapie orientierte sich an dem histologischen Subtyp (s. Abb. 1) und dem lokalen Stadium (s. Abb. 2). Für jede Seite wurden Stadium und Subtyp bestimmt. Das höchste lokale Stadium und die ungünstigste Histologie beider Seiten waren für die Therapie ausschlaggebend. Sie wurde analog der Therapie für unilaterale Tumore durchgeführt (s. Abb. 6.1 - 2). Waren nach Abschluss der Therapie nephrogene Reste in einer oder beiden Nieren nachweisbar, erhielten die Patienten in der Regel eine verlängerte Therapie mit Vincristin und Actinomycin-D entsprechend der jeweiligen Empfehlungen zur Nephroblastomatosebehandlung. Das Therapiekonzept wurde im Regelfall mit der Studienleitung besprochen.

3.2.2 Metachrone bilaterale Nephroblastome

Ein metachrones bilaterales Nephroblastom ist als beidseitiger Nierentumor definiert. Das kontralaterale Nephroblastom tritt hierbei erst nach Behandlung des unilateralen

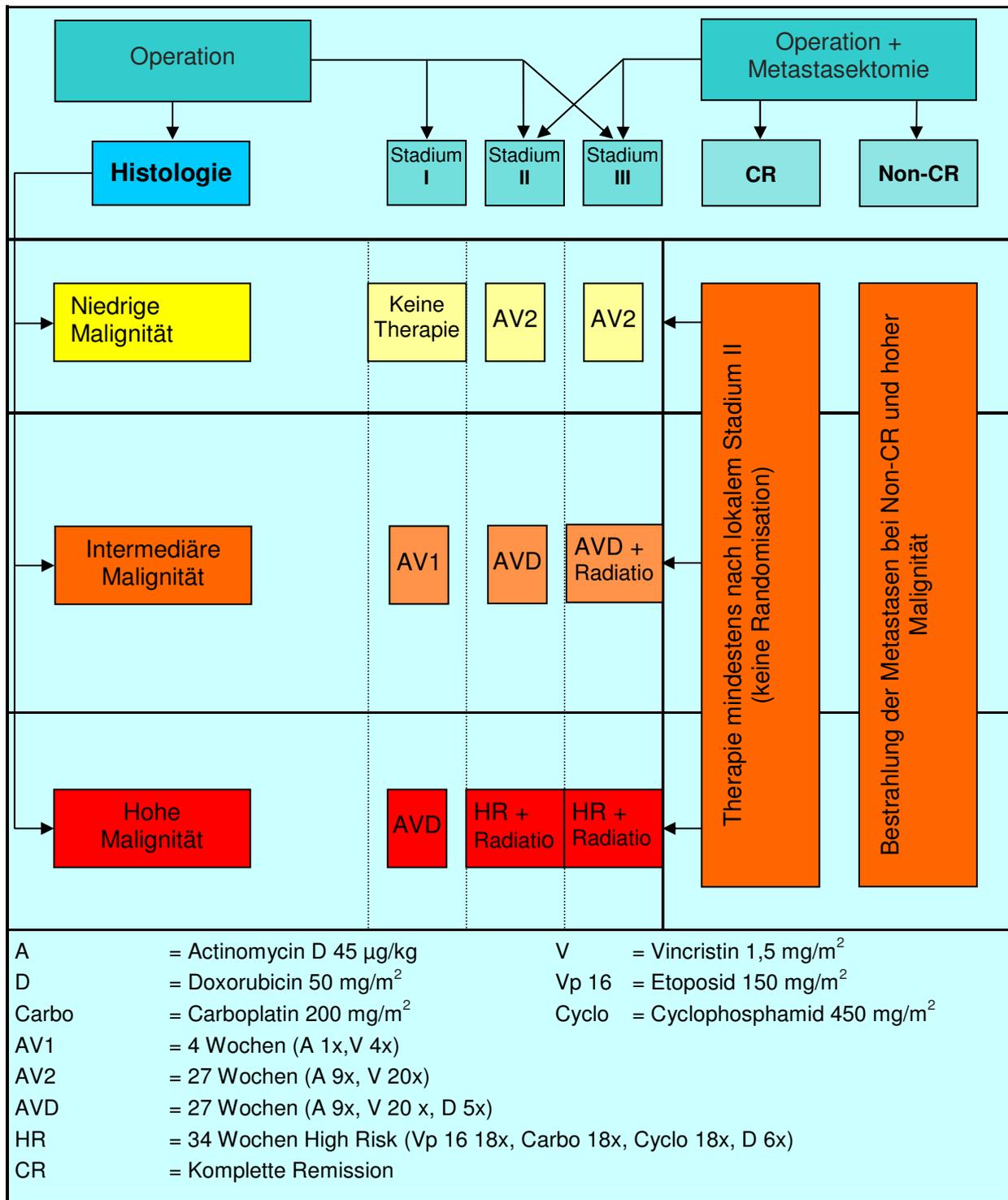


Abb. 6.1 Postoperative Chemotherapie bilateraler Nephroblastome nach höchstem Lokalstadium und ungünstigster Histologie SIOP 2001/GPOH

Nephroblastom auf. Patienten jünger als ein Jahr und mit perilobären nephrogenen Resten bei Diagnosestellung eines einseitigen Nephroblastoms haben ein besonders hohes Risiko an einem metachronen bilateralen Nephroblastom zu erkranken [13]. Eine präoperative Chemotherapie mit Vincristin und Actinomycin D erfolgte primär. Entsprechend der Therapie synchroner bilateraler Tumoren richtete sich die Dauer der Behandlung nach dem Ansprechen auf die Chemotherapie und der Möglichkeit einer nierenerhaltenden Operation (s. Abb. 3). Die Operation erfolgte, wenn der Tumor in toto mit tumorfreien Rändern reseziert werden konnte. Die postoperative Therapie richtete sich nach dem lokalen Stadium und der Histologie sowie bereits erhaltener Chemotherapieregime und wurde ebenso analog der Therapie für unilaterale Tumore durchgeführt (s. Abb. 6.1 - 2).

3.2.3 Radiotherapie

In der SIOP 2001 wurde eine Radiotherapie entsprechen der Histologie und dem lokalen Stadium durchgeführt. Die Strahlentherapie war bei intermediärer Malignität nur im lokalen Stadium III sowie bei hoher Malignität ab dem Stadium II indiziert. Die Gesamtdosis auf das Tumorgebiet betrug 14,4 Gy bei intermediärer und 25,2 Gy bei hoher Malignität. Die Einzeldosis betrug 1,8 Gy. Es wurde mit einem Sicherheitsabstand von 1 - 2 cm bestrahlt. Ein Strahlenboost von 10,8 Gy erfolgte bei makroskopischem Tumorrest oder betroffenen Lymphknoten auf das verbliebene Tumorareal oder die paraaortokavalen Lymphknotenstationen, so dass eine kumulative lokale Dosis von 25,2/36 Gy erreicht wurde. Üblicherweise wurde über ventro-dorsale isozentrische Gegenfelder behandelt. Die entsprechenden Wirbelsäulenanteile wurden vollständig in das Bestrahlungsfeld integriert. Bei pulmonalem Befall wurde eine Strahlenbehandlung der gesamten Lunge mit insgesamt 15 Gy bei einer Einzeldosis von 1,5 Gy durchgeführt. Das gesamte Abdomen wurde mit einer Dosis von bis zu 20 Gy bei einer Einzeldosis von 1,5 Gy bestrahlt. Bei Kindern unter einem Jahr wurde die abdominelle Bestrahlungsdosis auf 10-12 Gy reduziert. Es erfolgte eine tägliche Fraktionierung an fünf Tagen in der Woche.

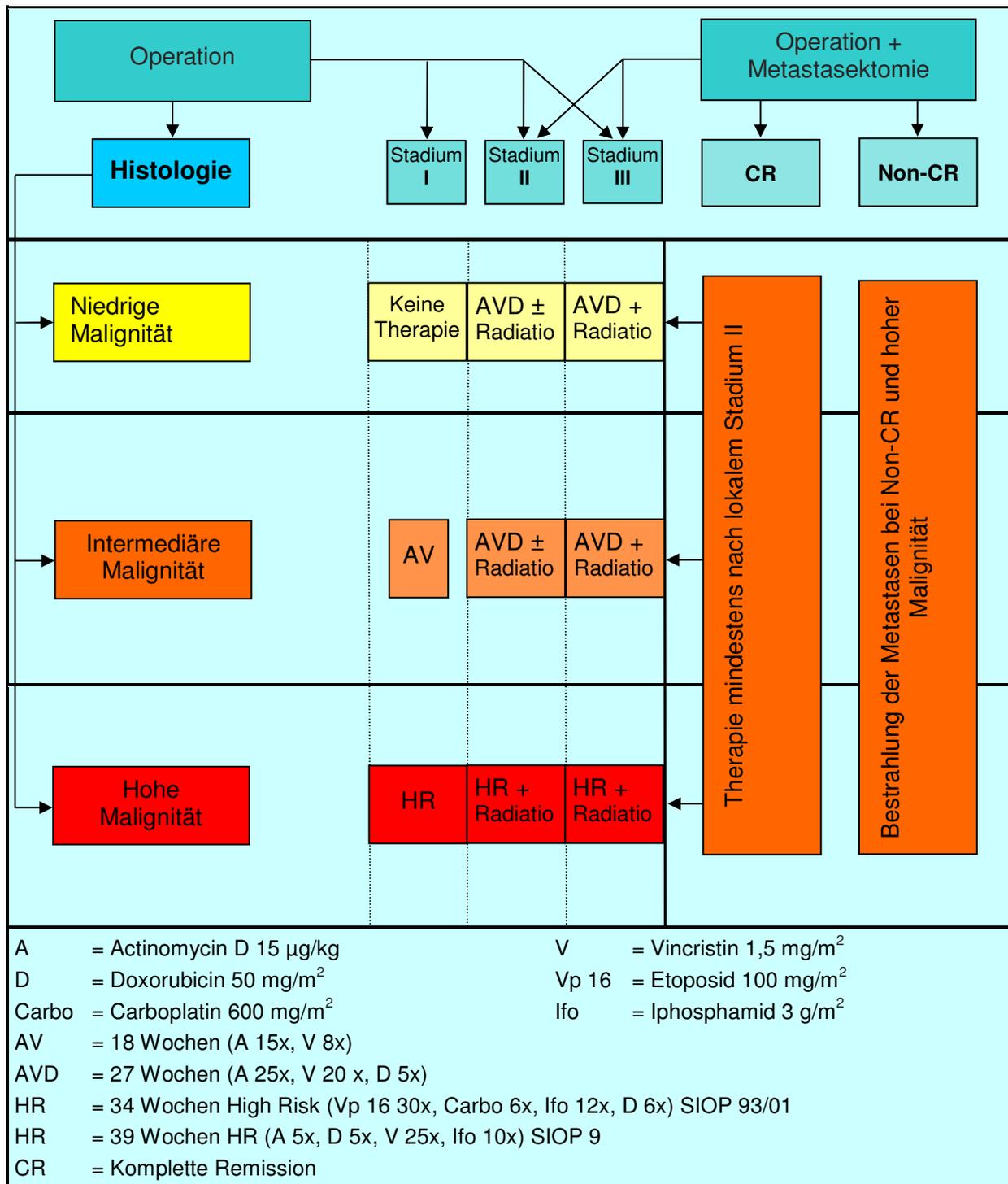


Abb. 6.2: Postoperative Chemotherapie bilateraler Nephroblastome nach höchstem Lokaltadium und ungünstigster Histologie SIOP 9 und 93/01 GPOH

In der SIOP 93-01/GPOH war die Strahlentherapie bei geringer und intermediärer Malignität ab dem Stadium II N+ (mit Lymphknotenmetastasen bei Diagnose) indiziert. Bei hoher Malignität wurde sie bereits ab dem Stadium II (auch ohne Lymphknotenmetastasen bei Diagnose) durchgeführt. Die Gesamtdosis betrug 15 Gy

bei geringer und intermediärer sowie 30 Gy bei hoher Malignität. Ein Strahlenboost erfolgte bei makroskopischem Tumorrest auf das verbliebene Tumorareal. Dieser betrug in der Gruppe mit geringer und intermediärer Malignität 15 Gy und in der Gruppe mit hoher Malignität 5 Gy. Die Kriterien zur Durchführung sowie die Dosen und Dosismengen einer Strahlentherapie unterschieden sich nicht von der vorangegangenen Studie SIOP 9/GPO.

3.2.4 Nachsorge

Für bilaterale Tumore wird im Rahmen des Nachsorgeschemas eine klinische Untersuchung, ein Urinstatus, eine Blutdruckmessung sowie eine Abdomensonographie alle 2 Monate während der beiden ersten Jahre, alle 3 Monate im 3. und 4. Jahr und alle 4 Monate bis zum 10. Jahr nach der Diagnose empfohlen. Ein Nativröntgenbild des Thorax sollte alle 3 Monate während der ersten beiden Jahre, halbjährlich im 3. und 4. Jahr und jährlich bis zum 10. Jahr nach Diagnose durchgeführt werden. Die Nierenfunktion sollte 3 Monate, 1 Jahr und 3 Jahre nach der Operation geprüft werden.

3.3 Therapie der Nephroblastomatose

Eine sichere bildgebende Diagnostik einer bilateralen Nephroblastomatose ist oft, vor allem bei den multifokalen nodulären Formen, nicht möglich. Leichter fällt dies bei den diffusen hyperplastischen perilobären nephrogenen Resten. Erstere werden entweder zunächst entsprechend den Empfehlungen für das bilaterale Nephroblastom behandelt, oder es wird eine histologische Klärung mittels transkutaner Stanzbiopsie oder Feinnadelbiopsie angestrebt. Eine offene Biopsie sollte wegen der damit verbundenen Stadienerhöhung vermieden werden. Allerdings lässt sich ein blastemreiches Nephroblastom histologisch selten an Hand einer Biopsie von nephrogenen Resten unterscheiden. Es können daher nur ca. 50% aller Stanzbiopsien definitiv zugeordnet werden. Auch dann liegt nicht selten ein Irrtum vor [24]. Die initiale Diagnostik und Therapie bilateraler Nephroblastomatosen ist daher nicht einheitlich definierbar. Mit definitiver Diagnose einer Nephroblastomatose

besteht die Empfehlung zur chemotherapeutischen Behandlung von vorhandenen nephrogenen Resten.

Analog der Nephroblastomtherapie wurden die Chemotherapeutika Vincristin mit der Dosis $1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ und Actinomycin-D mit der Dosis $45 \text{ } \mu\text{g/kg KG}$ (SIOP 2001) bzw. $15 \text{ } \mu\text{g/kg KG}$ (SIOP 93/01 und SIOP 9) empfohlen. Nach Beginn einer vierwöchigen Therapie, bei der in der SIOP 2001 insgesamt vier Mal Vincristin und zwei Mal Actinomycin D verabreicht wurden (vgl. Abb.4, Kapitel 2), erfolgte die erste sonographische Evaluation. Zeigte die Nephroblastomatose ein regressives Verhalten, wurde die Chemotherapie mit Einzelgaben beider Medikamente in Woche 6, 8, 10, 12, 14, 16 fortgeführt. Weitere bildgebende Evaluationen (Ultraschall, CT/MRT) fanden nach Woche 8, 12 und 16 statt. Zeichnete sich eine fortschreitende Regression bis Woche 16 ab, wurden die beiden Chemotherapeutika mit je einer Einzelgabe in 3-wöchentlichem Abstand bis zur kompletten Remission appliziert. Gleichzeitig fanden regelmäßige Evaluationen in 3-wöchentlichem Abstand statt. Ab dem Zeitpunkt der kompletten Remission der Läsion erfolgte die Umstellung auf eine Einzelgabe der beiden Präparate alle vier Wochen. In der SIOP 93/01 und SIOP 9 erfolgten in Woche 1, 2, 6 und 7 Einzelgaben von Vincristin und an fünf aufeinanderfolgenden Tagen in Woche 1 und 6 die Gabe von Actinomycin-D unter regelmäßigen Evaluationen. Weitere Einzelgaben von Vincristin erfolgten in Woche 12 und 13 sowie die die fünffache Gabe von Actinomycin-D in Woche 12. In 12-wöchigen Abständen wurde diese 2-wöchige Therapie fortgesetzt. Bei kompletter Remission wurde die Chemotherapie gemäß den Empfehlungen der SIOP 2001 bis zu einem Jahr und der SIOP 93/01 GPO sowie SIOP 9 bis zu zwei Jahren Gesamttherapiedauer fortgesetzt. Bei erneutem Wachstum wurde bei fragwürdigen Läsionen zur operativen Klärung und bei eindeutigen nephrogenen Resten zu einer Therapiereintensivierung mit 2-wöchentlicher Gabe von Actinomycin-D und Vincristin geraten. Zeigte sich bei einer der Evaluationen eine stabile Läsion oder bildete sich eine sphärische oder heterogene Läsion, wurde eine nierenerhaltende Operation empfohlen. Handelte es sich bei dem entfernten Tumor um eine Nephroblastomatose und wurde operativ eine komplette Remission erzielt, empfahl das Therapieprotokoll die Chemotherapie im 4-wöchentlichen Rhythmus bis zur Gesamtdauer von einem bzw. zwei Jahren fortzusetzen. Handelte es sich bei dem entfernten Tumor um ein

Nephroblastom, sollte das SIOP-Protokoll für eine postoperative Chemotherapie entsprechend Lokalstadium und Histologie angewendet werden.

3.4 Statistische Analyse

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem modular aufgebauten Analysesystem SPSS (Superior Performance Software System) 13.0 für Windows. Das Gesamtüberleben (OS) sowie das progressionsfreie Überleben (PFS) wurden mit der Kaplan-Meier Methode ermittelt und in Prozent mit Standardabweichung (SD) angegeben. Der Einfluss der mutmaßlichen prognostischen Faktoren wurde mit dem Log Rank-Test, dem Fisher-Test sowie dem Cox-Regressionsmodell ermittelt. Jedes berichtete Ereignis wurde kontrolliert und als Progression eines nephrogenen Restes oder Nephroblastoms klassifiziert. Das progressionsfreie Überleben der Nephroblastomatosegruppe wurde als Zeitintervall vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Zeitpunkt eines Nephroblastomatoseprogresses oder der Entwicklung eines Nephroblastoms kalkuliert. In der Nephroblastomgruppe wurde das Zeitintervall vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Zeitpunkt eines Progresses des Nephroblastoms gewertet. Das OS wurde als Zeitdauer zwischen Diagnose und Tod jeglicher Ursache gemessen.

3.5 Pathologie

Eine histologische Auswertung von 94 % aller Befunde erfolgte zentral durch die Referenzpathologen der Studie D. Harms, U. Jänig und I. Leuschner aus Kiel sowie S. Ambros aus Wien. Eine Klassifikation der Tumore wurde an Hand der „Stockholm Working Classification of Renal Tumors in Childhood“ (Vujanic et al. 2002) durchgeführt und Patienten der SIOP 9 und SIOP 93/01 entsprechend reklassifiziert. Die Diagnosestellung erfolgte klinisch und radiologisch. Das Tumolvolumen wurde mit der Volumenformel für ein Ellipsoid $\text{Breite (cm)} \times \text{Tiefe (cm)} \times \text{Länge (cm)} \times 0,523$ ermittelt. Magnetresonanz- oder CT-Untersuchungen erhielten Vorrang vor der sonographischen Volumenmessung.

4 Ergebnisse

4.1 Behandlungsgruppen

Insgesamt wurden 136 Patienten mit bilateralen Raumforderungen von Januar 1989 bis Mai 2005 in die SIOP-Studien aufgenommen. 108 Patienten wurden der WT-Gruppe und 28 Patienten der NBL-Gruppe zugeordnet (vgl. Kapitel 3.1). Einen Gesamtüberblick der radiologisch und/oder histologisch gesicherten Nephroblastome und/oder Nephroblastomatosen/nephrogener Reste gibt Abbildung 7.

		Ø NBL Ø VB	Nephroblastomatose/NR			
			Synchron bilateral		Unilateral	
			VB ja	VB nein	VB ja	VB nein
Ø Nephroblastom		-	◇ 9	◇ 6	-	-
Nephroblastom	Synchron bilateral	◆ 43	-	◆ 13	-	◆ 9
	Synchron mit Rezidiv	◆ 3	▲ 1	◆ 6	-	◆ 3
	Unilateral	-	▲ 4	●14/▲1	-	● 5
	Unilateral mit Rezidiv	◆ 2	▲ 6	● 9/▲1	-	● 1
GESAMT		48	20	50	0	18

Abb. 7 Patienten mit einer bilateralen Erkrankung – gemeinsames Auftreten von NBL/ nephrogener Reste (NR) und Nephroblastom (± Vorbehandlung NBL: VB ja = Vorbehandlung mit NBL-Protokoll, VB nein = Therapie nach Nephroblastom-Protokoll + chirurgische Intervention):

- ◇ Synchron bilaterale Nephroblastomatose
- ▲ Synchron bilaterale Nephroblastomatose mit Progress zum WT (uni-/bilateral)
- ◆ Bilaterales synchrones Nephroblastom
- Unilaterales Nephroblastom mit kontralateraler Nephroblastomatose
- ◆ Unilaterales Nephroblastom mit kontralateralem Rezidiv

4.2 Nephroblastomatosegruppe

4.2.1 Epidemiologie

28 Patienten (21 %) wurden initial wegen einer synchronen bilateralen Nephroblastomatose als Beobachtungspatienten in die Studie aufgenommen. Drei der 28 Patienten entwickelten einen Progress der Nephroblastomatose, von denen zwei im Verlauf ein Nephroblastom entwickelten. Weitere 11 der 28 Patienten entwickelten ein Nephroblastom als ersten Progress der Erkrankung. Das Kollektiv wurde in 15/28 Kinder mit Nephroblastomatose ohne Progress zum Nephroblastom (NBLO) und 13/28 Kinder mit Nephroblastomatose und Progress zum Nephroblastom (NBLP) eingeteilt. Von diesen 13 Kindern entwickelten fünf Kinder ein und acht Kinder mehrere nacheinander auftretende Nephroblastome. Multilokuläre Nephroblastome traten nicht auf. In einem Fall erfolgte zuvor die Therapie eines retroperitonealen Lymphangioms. 22 Patienten stammten aus der Studie SIOP 93-01/GPOH und sechs Patienten aus der Studie SIOP 2001/GPOH an. 17 Patienten (61 %) waren weiblich und 11 Patienten (39 %) männlich.

Tumordiagnostik

Gründe für die Einleitung einer Tumordiagnostik wurden in 25 Fällen angegeben: in 11 Fällen war sie durch das Malignom direkt bedingt, sieben Kinder zeigten Auffälligkeiten bei einer Vorsorgeuntersuchung, bei sechs Patienten wurden Raumforderungen der Niere als Zufallsbefund während anderweitiger Untersuchungen und bei einem Patienten im Rahmen der pränatalen Diagnostik entdeckt.

In einer weiteren Differenzierung war in zwölf Fällen (43 %) eine sichtbare Abdomenvorwölbung, in sieben Fällen der Tastbefund (25 %), in fünf Fällen die Raumforderung in der Bildgebung (18 %) und in einem Fall die Symptomatik Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß ausschlaggebend (s. Abb. 8).

Katecholamine im Urin wurden bei vier Patienten bestimmt. Bei drei Kindern lagen sie im Normbereich und bei einem Kind waren sie diskret erhöht.

		Symptomatik				Gesamt
		Abdomenvorwölbung	B-Symptome	Tastbefund	Raumforderung in Bildgebung	
Gründe für eine Malignomdiagnostik	Malignombezogene Gründe	10	1	0	0	11
	Vorsorgeuntersuchung	1	0	5	1	7
	Zufallsbefund bei anderweitiger Untersuchung	1	0	2	3	6
	Pränatale Diagnose	0	0	0	1	1
Gesamt		12	1	7	5	25

Abb. 8 Gründe der Malignomdiagnostik und vorherrschende Symptomatik in der NBL-Gruppe

Syndrome

Bei 7 Patienten (18 %) wurde ein Syndrom oder eine Syndrom-assoziierte Erkrankung dokumentiert: vier Mal das Wiedemann-Beckwith-Syndrom (2 x NBLO, 2 x NBLP), ein Mal das Proteus-Syndrom (NBLO) und in zwei Fällen eine isolierte Hemihypertrophie (1 x NBLO, 1 x NBLP).

Hypertonie, Niereninsuffizienz, Gerinnung

Ein Hypertonus fand sich initial in 8 Fällen (29 %). In einem der Fälle trat er zusammen mit einer chronischen Niereninsuffizienz Grad II (WHO-Klassifikation) auf. Der systolische Druck lag im Mittel bei 150 mmHg (Min/Max 140/160 mmHg), der diastolische bei 85 mmHg (Min/Max 70/100 mmHg). Gerinnungsstörungen traten nicht auf.

Familiäre Vorbelastung

Maligne Vorerkrankungen in der Familie fanden sich bei 9 Patienten (33 %). Bei zwei Kindern litt je ein Elternteil und bei sieben Kindern ein anderes Mitglied der Familie, meist ein Großelternteil, an einer malignen Erkrankung. Die Verteilung der familiären Neoplasien wies keine Dominanz für eine bestimmte Organgruppe auf.

Allgemeinzustand

Die Mehrheit der Patienten (71 %) hatte keine Beeinträchtigung ihres Allgemeinzustandes. Sechs Patienten (21 %) waren in ihrer Aktivität geringfügig beeinträchtigt, ein Patient war stark eingeschränkt und ein weiterer Patient zum Zeitpunkt der Diagnose bereits bettlägerig.

Geschwister

14 Patienten (50 %) hatten keine Geschwister. Zehn Patienten (36 %) ein Geschwisterteil, 2 Patienten (7 %) jeweils zwei Geschwister und ein Patient drei Geschwister. Die Geschwister waren alle gesund.

Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der Väter bei Geburt ihres Kindes betrug 30,5 Jahre (Min/Max 23/39 Jahre), das der Mütter 28,5 Jahre (Min/Max 19/35 Jahre). Das durchschnittliche Alter aller Frauen bei Geburt ihrer Kinder in Deutschland lag im gleichen Zeitraum ebenfalls bei 28, 5 Jahren (1989: 27,6 Jahre, 2005: 29,5 Jahre; Quelle: Europarat, Statistisches Bundesamt). Für die Gruppe der Väter fanden sich keine vergleichbaren Statistiken. Die Gruppe der Kinder, deren Eltern bei der Geburt ihres Kindes zwischen 30 und 35 Jahren alt waren, hatte die höchste Anzahl an NBL-Erkrankungen im Gesamtkollektiv (s. Abb. 9).

Das Alter der Kinder zum Diagnosezeitpunkt lag zwischen 10 Tagen und 5,8 Jahren, das durchschnittliche Alter bei definitiver bildgebender Diagnose bei $1,4 \pm 0,21$ Jahren und war damit im Vergleich mit dem Durchschnittsalter der Nephroblastomgruppe mit $2,7 \pm 0,18$ Jahren (vgl. Abschnitt 7.3) signifikant geringer ($p = 0,001$; t-Test für unabhängige Stichproben bei Varianzgleichheit). Bei den Patienten mit bilateraler Nephroblastomatose ohne Progress lag das mittlere Lebensalter zum Diagnosezeitpunkt bei 1,65 Jahren (Min/Max 55 Tage/5,8 Jahre), bei denjenigen mit Progress zum Nephroblastom bei 1,1 Jahren (Min/Max 10 Tage/2 Jahre; vgl. Abb. 10). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,212$; t-Test für unabhängige Stichproben bei Varianzgleichheit).

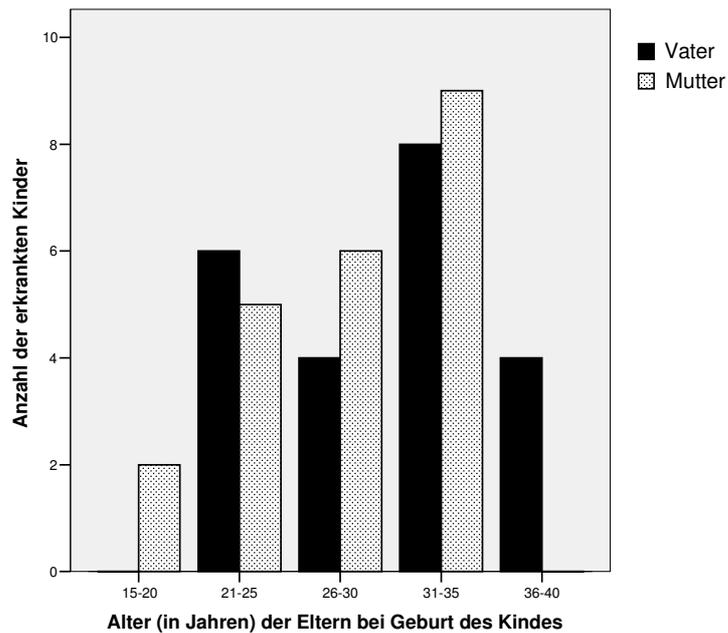


Abb. 9 Altersverteilung der Väter und Mütter bei Geburt des Kindes in der NBL-Gruppe

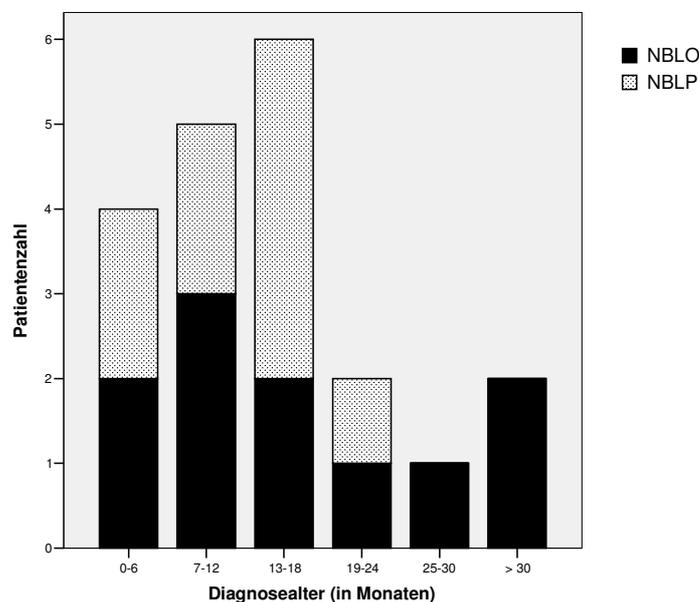


Abb. 10 Verteilung des Diagnosealters in der NBL-Gruppe

Das mittlere Lebensalter der männlichen Patienten lag im Durchschnitt bei 0,8 Jahre, jenes der weiblichen Patienten bei 1,7 Jahren (vgl. Abb. 11). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,085$; t-Test für unabhängige Stichproben bei Varianzgleichheit). Der Mittelwert des Zeitraumes

zwischen Diagnose und Therapiebeginn lag bei 18 Tagen und der Median bei 12,5 Tagen (Min/Max 1 Tag/89 Tage).

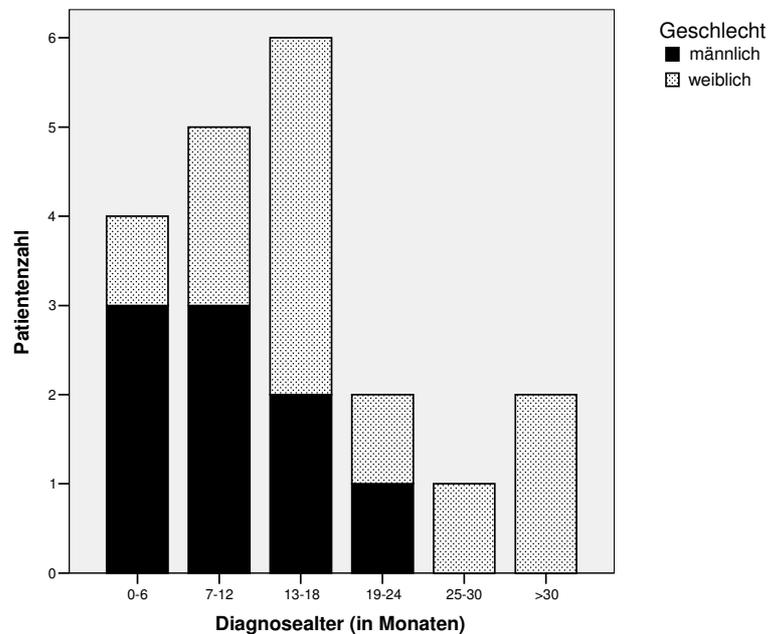


Abb. 11 Diagnosealter bei männlichen und weiblichen Patienten der NBL-Gruppe

Bildgebung

In der Diagnostik spielte die Bildgebung die entscheidende Rolle. Alle Patienten erhielten eine diagnostische Bildgebung. Am häufigsten erfolgte die Kombination aus Sonographie und MRT (46 %), gefolgt von den Kombinationen Sonographie, MRT und CT (32 %), Sonographie und CT (14 %) und alleinigem MRT (8 %). Bei 22 Patienten (79 %) wurde ein lokaler radiologischer Befund durch die behandelnde Klinik sowie ein anschließender referenzradiologischer Befund durch die Studienleitung erhoben. Bei sechs Patienten (21%) wurde lediglich eine lokale Befundung durchgeführt. In 20 Fällen (71 %) wurde die Verdachtsdiagnose einer bilateralen Nephroblastomatose, in drei Fällen (11%) die Verdachtsdiagnose einer bilateralen Nephroblastomatose DD Nephroblastom und in fünf Fällen (18 %) die Verdachtsdiagnose eines bilateralen Nephroblastoms gestellt.

Biopsie

13 Patienten (46 %) wurden initial biopsiert, sechs Patienten davon entwickelten ein Nephroblastom. Vier Patienten wurden rechts, weitere vier Patienten links und fünf Patienten beidseits biopsiert. Angaben zur Biopsietechnik fanden sich in 7 Fällen. 5-mal erfolgte eine Feinnadelbiopsie und 2-mal eine offene Biopsie.

In acht Fällen wurde eine Nephroblastomatose diagnostiziert. Drei der acht Patienten entwickelten ein Nephroblastom. In den übrigen fünf Fällen war eine eindeutige pathologische Differenzierung zwischen Nephroblastom und Nephroblastomatose anhand der mikroskopischen Präparate nicht sicher möglich. Drei der fünf Patienten entwickelten ein Nephroblastom. Eine zusätzliche referenzhistologische Befundung wurde in 8 Fällen erhoben.

4.2.2 Therapie der initialen Nephroblastomatose

4.2.2.1 Initialtherapie

26 Patienten (93 %) erhielten Chemotherapie. Ein Patient aus der Gruppe mit Progress (NBLP) wurde initial operiert, ein Patient aus der Gruppe ohne Progress (NBLO) verstarb vor Therapiebeginn an einem Multiorganversagen nach einer Respiratory-Syncytial-Virus-Infektion. Ausgehend von der radiologischen Befundung ergaben sich nachfolgende Initialtherapien (s. Abb. 12 a und b).

Bei 20 Patienten (9 x NBLO, 11 x NBLP) mit der radiologischen Verdachtsdiagnose einer bilateralen Nephroblastomatose wurde in 17 Fällen (8 x NBLO, 9 x NBLP) mit der Therapie gemäß Nephroblastomatoseprotokoll begonnen. Bei acht dieser 17 Patienten (5 x NBLO, 3 x NBLP) erfolgte eine vorherige Biopsie (5 x Referenzhistologie, 3 x Lokalhistologie), deren Befund sich in allen Fällen mit der radiologischen Diagnose deckte. In zwei der 20 Fälle (1 x NBLO, 1 x NBLP) mit radiologischer Diagnose einer bilateralen Nephroblastomatose wurde, nach Biopsie und histologischem Verdacht eines Nephroblastoms seitens der behandelnden

Klinik, kurzzeitig entsprechend dem präoperativen Protokoll für Nephroblastome behandelt. In einem dieser beiden Fälle (NBLO) wurde nach 3-wöchiger Behandlung und Erhalt der Referenzradiologie sowie der Biopsieergebnisse entsprechend dem Nephroblastomatoseprotokoll weitertherapiert. Im anderen Fall (NBLP) wurde nach 10-wöchiger Behandlung bei nicht eindeutigen Biopsieergebnissen und nach erneuter Bildgebung die Therapie nach dem Nephroblastomatoseprotokoll fortgeführt. In einem weiteren der 20 Fälle (NBLP) wurde initial eine einseitige partielle Nephrektomie durchgeführt und im Anschluss nach NBL-Protokoll weitertherapiert.

		Initialtherapie							Gesamt
		NBL-Therapie	WT-Therapie	NBL-Therapie, WT-Therapie	Biopsie, NBL-Therapie	Biopsie, WT- Therapie, NBL-Therapie	Keine Therapie/Verstorben	Primäre OP	
Diagnoseverdacht	Bilaterale NBL	7 (5)	0 (0)	1 (0)	8 (4)	2 (1)	1 (0)	1 (1)	20(11)
	Bilaterales Nephroblastom	0 (0)	4 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	5(2)
	Bilaterales Nephroblastom DD NBL	1 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3(0)
Gesamt		8 (5)	5 (1)	1 (0)	9 (4)	3 (2)	1 (0)	1 (1)	28(13)

Abb. 13 Behandlung der Patienten der NBL-Gruppe in Relation zum radiologischen Diagnoseverdacht (die in Klammern gesetzten Zahlen entsprechen den Patienten mit späterem Progress zu einem Nephroblastom)

In fünf Fällen wurde bei radiologischer Verdachtsdiagnose eines bilateralen Nephroblastoms (3 x NBLO, 2 x NBLP) mit der präoperativen Chemotherapie entsprechend dem WT-Protokoll begonnen. In einem der beiden Fälle der NBLP-Gruppe erfolgte nach unilateraler Biopsie die Therapie gemäß dem präoperativen WT-Protokoll und nach Eingang der Referenzpathologie wurde gemäß dem NBL-Protokoll weiterbehandelt.

Die Verdachtsdiagnose eines bilateralen Nephroblastoms DD Nephroblastomatose wurde in drei Fällen ohne Progress gestellt. In zwei dieser drei Fälle erfolgte eine zusätzliche Biopsie (1 x lokal, 1 x lokal und zusätzlich referenzradiologisch befundet), deren histologisches Resultat dem Ergebnis der Bildgebung entsprach (s. Abb. 13). Die Therapie wurde daraufhin nach dem präoperativen WT-Protokoll begonnen und in einem der beiden Fälle im Verlauf durch das NBL-Protokoll ersetzt. Im dritten Fall erfolgte eine initiale Nephroblastomatosebehandlung.

Die durchschnittliche Gesamtdauer der initialen Chemotherapie in der Gesamtgruppe betrug 65 Wochen (Median 60 Wochen). Das Minimum lag bei sechs Wochen, das

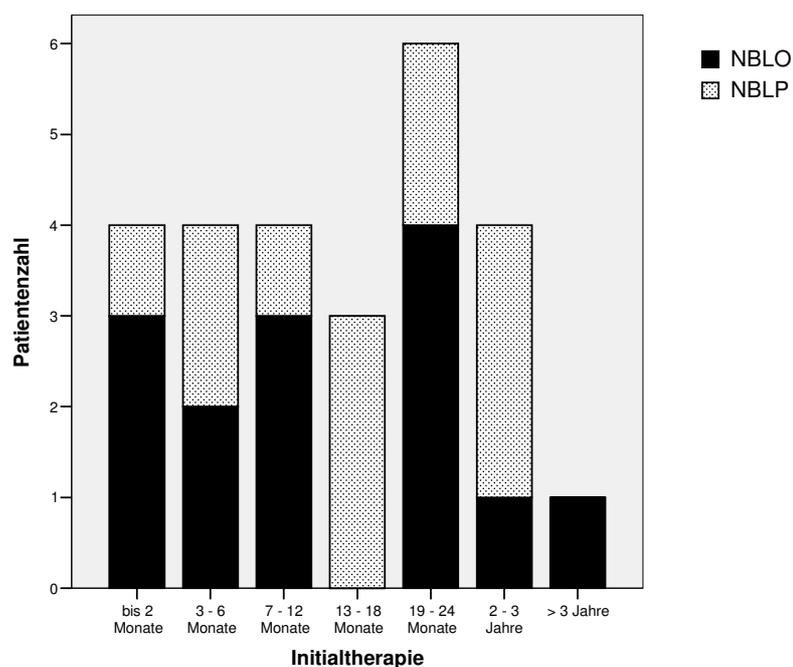


Abb. 14 Verteilung der initialen Therapiedauer der Patienten in der NBL- Gruppe (n = 26)

Maximum bei 216 Wochen. Patienten mit Nephroblastomatose ohne Progress wurden im Mittel 63 Wochen (Min/Max 6/210 Wochen), Patienten mit Progress zum Nephroblastom im Mittel 67 Wochen (Min/Max 8/130 Wochen) behandelt. 26 Patienten (93 %) erhielten eine Kombinationstherapie aus Vincristin und Actinomycin D, drei der 26 Patienten (11 %) erhielten zusätzlich Doxorubicin. Die mittlere Summendosis für Actinomycin D betrug $0,55 \pm 0,36$ mg/kg KG (Median

0,45 mg/kg), für Vincristin $26,8 \pm 17,4$ mg/m² KOF (Median 23,3 mg/m²) und für Doxorubicin $12,2 \pm 50,2$ mg/m² KOF (Median 0 mg/m²). Eine Dosisreduktion erfolgte in 18 Fällen (64 %). Ursache war in 17 Fällen die Unterschreitung des Mindestgewichts von 12 kg zum Erhalt der vollen Dosis und in einem Fall die Toxizität der Medikamente. Ein Patient wurde primär operiert.

Zum Diagnosezeitpunkt wurde das Tumorzvolumen bei 14 Kindern sowohl rechts und links bestimmt. Es betrug für die rechte Niere 165 ± 147 ml und für die linke Niere 186 ± 241 ml. Nach initialer Chemotherapie wurde es bei vier Kindern beidseits und bei zwei Kindern einseitig ermittelt. Rechts betrug es 25 ± 23 ml und wurde somit um 85% verringert, links betrug es 47 ± 83 ml und wurde somit um 75 % reduziert.

4.2.2.2 Operation

Acht Kinder wurden nephrektomiert, vier beidseitig und vier einseitig. Bei sieben der acht Kinder erfolgte die Nephrektomie im Anschluss an die präoperative Chemotherapie, bei einem Kind initial. Hierbei wurden drei partielle Nephrektomien beidseits (zwei einseitig, eine zweizeitig), eine partielle Nephrektomie mit gegenseitiger totaler Nephrektomie (einseitig) und vier partielle Nephrektomien (zwei davon mit kontralateraler Biopsie) durchgeführt. 19 Kinder wurden nicht operiert, da eine komplette Remission erreicht wurde.

Zwei der acht Patienten entwickelten im Verlauf einen Progress zu einem Nephroblastom (s. Abb. 12 b). In einem der beiden Fälle wurde unter dem Diagnoseverdacht eines bilateralen Nephroblastoms nach präoperativer Chemotherapie gemäss dem WT-Protokoll einseitig partiell nephrektomiert, im anderen Fall unter dem Diagnoseverdacht einer bilateralen NBL ohne präoperative Chemotherapie initial einseitig partiell nephrektomiert. Die anderen sechs Patienten gehörten der NBLO-Gruppe an (s. Abb. 12 a). In drei der sechs Fälle wurde bei initialer Verdachtsdiagnose eines bilateralen Nephroblastoms (die sich im Verlauf nicht bestätigte) und präoperativer Chemotherapie gemäss dem WT-Protokoll operiert. In einem Fall entschloss man sich zur Operation nach Ansprechen des Tumors auf eine zusätzlichen Chemotherapie entsprechend dem WT-Protokoll, in

einem weiteren Fall geschah der Eingriff im Rahmen einer Second-Look-Operation nach vorheriger Biopsie und Chemotherapie und in einem weiteren Fall wurde nach anfänglicher Diagnose eines Nephroblastoms DD Nephroblastomatose und chemotherapeutische Behandlung entsprechend dem WT-Protokoll operiert. Im Mittel dauerte es ab Diagnosezeitpunkt 207 ± 260 Tage (Median 98 Tage, Min/Max 34/774 Tage) bis die rechte Niere und 213 ± 255 Tage (Median 98 Tage, Min/Max 52/774 Tage) bis die linke Niere operiert wurde. Eine akute oder chronische postoperative Niereninsuffizienz trat nicht auf. In einem Fall trat postoperativ ein Ileus auf.

4.2.2.3 Histologien

Insgesamt erhielt man durch Operationen der acht Patienten 14 histologische Proben, die allesamt nephrogene Reste aufwiesen. In sechs Fällen traten sie beidseits perilobulär auf. In zwei Fällen fehlten die Angaben zur Lokalisation.

4.2.2.4 Postoperative Therapie

Sechs Patienten (21%) erhielten eine postoperative Chemotherapie bestehend aus den Medikamenten Vincristin und Actinomycin-D. Vier der sechs Patienten wurden nach dem NBL-Protokoll und zwei nach dem WT-Protokoll (s. Abb. 12 a - b) therapiert. Es wurde in keinem der sechs Fällen Doxorubicin gegeben. Die Therapiedauer betrug im Mittel 39 ± 36 Wochen (Median 31 Wochen, Min/Max 4/85 Wochen). Die mittlere Summendosis für Actinomycin D betrug $0,29 \pm 0,23$ mg/kg KG (Median 0,24 mg/kg) und für Vincristin $12,4 \pm 8$ mg/m² KOF (Median 10,9 mg/m²). Eine Dosisreduktion erfolgte gewichtsbedingt in vier Fällen. Zwei Patienten erhielten keine weitere postoperative Therapie.

4.2.2.5 Toxizität und Nebenwirkungen

Eine Toxizität oder Nebenwirkungen der Medikamente traten während der initialen Chemotherapie bei sechs Patienten (22 %) auf. Es fanden sich eine Thrombozytopenie III. – IV. Grades, eine Erythro- und Granulopenie II. Grades, eine Pneumonie, ein Infekt mit Krampfanfällen, eine Thrombosierung eines Port-Katheters und eine Venous-Occlusive-Disease. Während der postoperativen Therapie trat in einem Fall ein Ileus auf. In den übrigen Fällen wurde sie gut vertragen.

4.2.2.6 Bestrahlung

Eine Bestrahlung fand in dieser Gruppe nicht statt.

4.2.3 Therapie nach Progress zum Nephroblastom

In 13 Fällen (46 %) entwickelte sich ein Progress zum Nephroblastom. Er trat 12-mal einseitig und 1-mal beidseitig auf. Zwei der 13 Patienten entwickelten zuvor einen Progress der Nephroblastomatose. Der Verdacht eines Nephroblastoms ergab sich in der bildgebenden Kontrolle. Im Mittel vergingen $3,3 \pm 2,9$ Jahre (Min/Max 156 Tage/9,5 Jahre) ab dem Diagnosezeitpunkt der Nephroblastomatose bis zum Auftreten eines Nephroblastoms.

4.2.3.1 Initialtherapie

Drei Patienten wurden zuerst mit einer präoperativen Chemotherapie entsprechend dem WT-Protokoll behandelt. Im Schnitt wurde über eine Dauer von $5,3 \pm 4,2$ Wochen (Min/Max 2/10 Wochen) behandelt. Die mittlere Summendosis für Actinomycin D betrug $0,10 \pm 0,06$ mg/kg KG (Median 0,09 mg/kg, Min/Max 0,04/0,17 mg/kg KG) und für Vincristin $8,2 \pm 6,4$ mg/m² KOF (Median 6,5 mg/m², Min/Max 3/15,1 mg/m² KOF). Eine der drei Patienten erhielt zusätzlich Doxorubicin. Die Summendosis betrug 100 mg/m² KOF. Anschließend erfolgte die operative Ver-

sorgung. Eine Dosisreduktion der Chemotherapie erfolgte bei keinem Patienten. In 10 der 13 Fälle wurden zur Sicherung der Histologie ohne vorangegangene Chemotherapie operiert.

4.2.3.2 Operation

In 13 Fällen fand eine Operation statt. In 8 der 13 Fälle wurde eine einseitige partielle und in zwei der 13 Fälle eine einzeitige beidseitige partielle Nephrektomie durchgeführt. In einem Fall wurde eine einseitige totale, in einem weiteren eine einzeitige totale und kontralateral partielle Nephrektomie und in einem dritten Fall eine einseitige partielle Nephrektomie mit kontralateraler Biopsie durchgeführt (s. Abb. 12 b). In zwei Fällen trat eine intraoperative Tumorrupatur auf.

4.2.3.3 Histologien

Acht Patienten litten unter einem Nephroblastom mit intermediärer Malignität. In drei der acht Fälle handelte es sich um ein Nephroblastom vom blastemreichen Typ (bei primärer Operation). In je zwei der acht Fälle handelte es sich um ein Nephroblastom vom Mischtyp bzw. mit fokaler Anaplasie und in einem der acht Fälle um ein Nephroblastom vom regressiven Typ. Fünf Patienten litten unter einem Nephroblastom mit hoher Malignität. In drei Fällen handelte es sich um ein Nephroblastom mit diffuser Anaplasie und zwei Fällen um ein Nephroblastom vom blastemreichen Typ (nach primärer Chemotherapie). In den vier Fällen der beidseitigen Operation (incl. 1 x Biopsie) wurde 3-mal eine kontralaterale Nephroblastomatose und 1-mal eine beidseitige fokale Anaplasie diagnostiziert.

Im Vergleich der histologischen Subtypen mit der Dauer der medikamentösen Initialtherapie zeigte sich in der Patientengruppe mit einer synchronen bilateralen Nephroblastomatose und Progress zum Nephroblastom (NBLP) eine deutliche Zunahme des Anteils hochmaligner Tumoren um so länger die Vortherapie anhielt (s. Abb. 15). Die mittlere Behandlungsdauer aller Patienten in dieser Gruppe ($n = 13$) lag bei 67 ± 69 Wochen. Die mittlere Behandlungsdauer der Patienten mit einem anaplastischen Nephroblastom ($n = 5$) lag bei 101 ± 51 Wochen und derjenigen mit

einem Nicht-Anaplastischen Nephroblastom ($n = 8$) bei 42 ± 24 Wochen, der Unterschied war hochsignifikant ($p = 0,001$; t-Test für unabhängige Stichproben bei Varianzgleichheit). Die Behandlungsdauer der Patienten mit einer synchronen bilateralen Nephroblastomatose ohne Progress zum Nephroblastom (NBLO) lag bei 63 ± 59 Wochen.

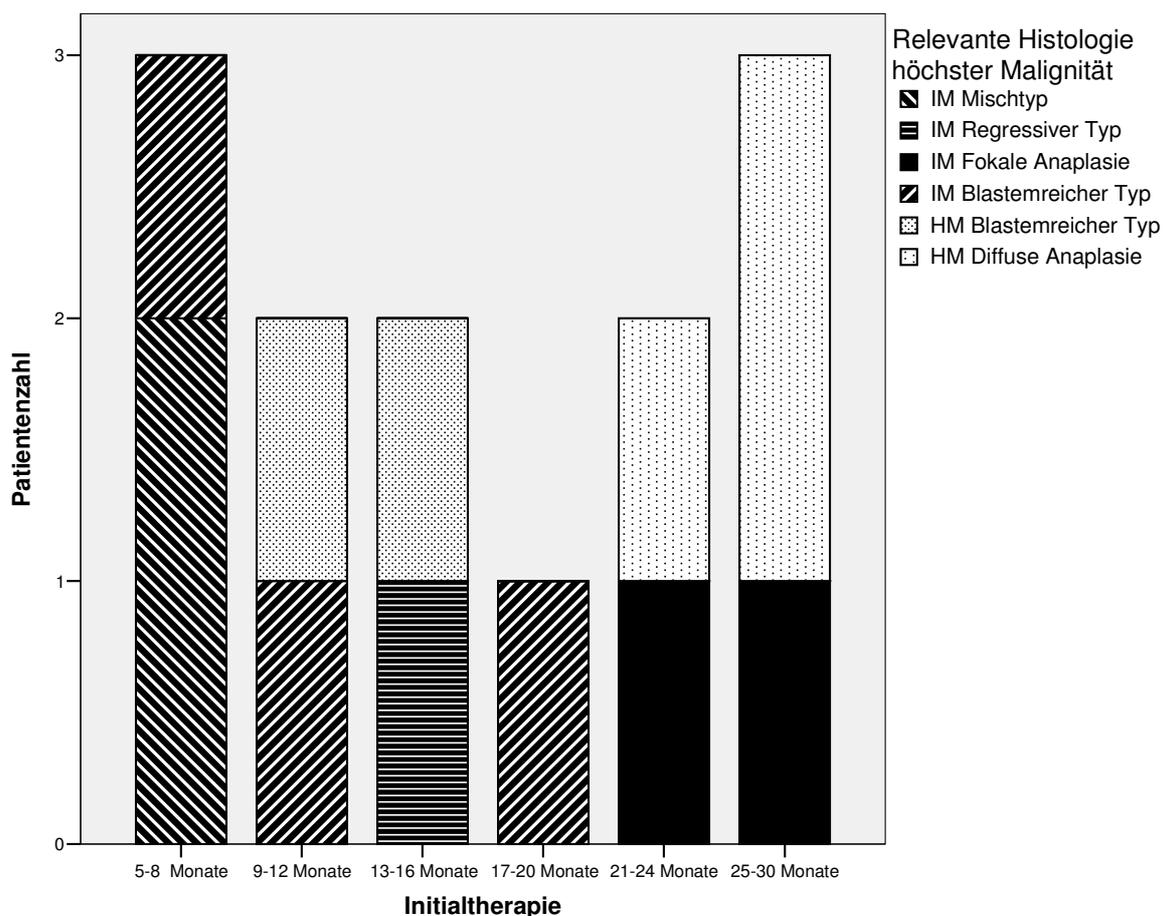


Abb. 15 Histologie des Nephroblastoms bei initialer Nephroblastomatose in Relation zur Therapiedauer – eine prolongierte Vortherapie geht mit einer Zunahme der Anaplasierate einher

4.2.3.4 Postoperative Chemotherapie

Postoperative Chemotherapie erhielten alle 13 Patienten der NBLP-Gruppe. Sie erstreckte sich über $34,6 \pm 12$ Wochen. Die mittlere Summendosis für Actinomycin D betrug $0,35 \pm 0,06$ mg/kg KG (Median $0,37$ mg/kg KG, Min/Max $0,09/0,64$ mg/kg KG), für Vincristin $28 \pm 3,4$ mg/m² KOF (Median 28 mg/m² KOF, Min/Max $15,5/$

43,9 mg/m² KOF), für Doxorubicin 212 ± 74 mg/m² KOF (Median 214 mg/m² KOF, Min/Max 16/250 mg/m² KOF), für Carboplatin 2,4 g/m² ± 0,72 g/m² KOF (Median 3,0 g/m² KOF, Min/Max 0,9/3,2 g/m² KOF), für Etoposid 2,5 ± 0,65 g/m² KOF (Median 2,6 g/m² KOF, Min/Max 0,7/3,9 g/m² KOF) und für Cyclophosphamid 4,5 ± 2,4 g/m² KOF (Median 4,5 g/m² KOF, Min/Max 2/6,9 g/m² KOF). 10-mal wurde das WT-Protokoll angewandt (in einem der Fälle mit stärkeren Abweichungen) und 3-mal das NBL-Protokoll. Eine gewichtsbedingte Dosisreduktion erfolgte in drei Fällen.

		Nephroblastom			
		n	Histologie		
			HM	IM	LM
Therapie	AV	4	0	4	0
	AVD	4	1	3	0
	CCED	5	3	2	0

Abb. 16 Angewandte postoperative Therapieschemata zu den histologischen Subtypen des WT bei initialer NBL (HM = hohe Malignität, IM = intermediäre Malignität, LM = geringe Malignität, n = Anzahl)

4.2.3.5 Toxizität und Nebenwirkungen

Die postoperative Chemotherapie wurde gut vertragen.

4.2.3.6 Bestrahlung

Strahlentherapie erhielten fünf Patienten (42 %). In drei Fällen wurde das Tumorbett sowie in einem Fall zusätzlich die paraaortalen Lymphknoten und in einem weiteren Fall das gesamte Abdomen bestrahlt. Durchschnittlich erhielten die Kinder eine Gesamtstrahlendosis von 19,8 ± 9,6 Gy, die Einzeldosis lag bei 1,49 ± 0,25 Gy. Nebenwirkungen der Strahlentherapie waren nicht dokumentiert worden.

4.2.4 Therapie des Nephroblastomrezidivs

In der Patientengruppe mit einer synchronen bilateralen Nephroblastomatose und Progress zum Nephroblastom (NBLP) trat in 8 Fällen (29 %) ein Rezidiv. In vier der acht Fälle trat es in der Niere mit dem vorangegangenen Nephroblastom und in weiteren vier Fällen auf der kontralateralen Seite im Sinne eines metachronen bilateralen Nephroblastoms auf. Metastasen zu den Rezidiven traten in drei der acht Fälle auf, 2-mal synchron (1 x Leber, 1 x Lunge) und 1-mal metachron (1 x Lunge). In dem Fall mit synchronen Lungenmetastasen trat eine erneute Lungenmetastasierung im Intervall auf. Einer der acht Patienten entwickelte fünf weitere Lokalrezidive (1 x bilateral, 2 x unilateral, 2 x kontralateral).

Im Schnitt dauerte es $1,2 \pm 1,2$ Jahre (Median 0,87 Jahre, Min/Max 0,37/4,1 Jahre) bis zum Auftreten des ersten Rezidives nach Diagnose des Progresses zum Nephroblastom und $3,8$ Jahre $\pm 2,5$ (Median: 3,3 Jahre, Min/Max 1,3/9 Jahre) bis zum Auftreten des ersten Rezidivs nach Diagnose der Nephroblastomatose. In sechs Fällen wurde das Rezidiv initial mit Chemotherapie behandelt. 3-mal erfolgte die Therapie entsprechend dem präoperativen WT-Protokoll mit den Medikamenten Actinomycin D und Vincristin, 1-mal entsprechend dem postoperativen WT-Protokoll für das Stadium III und hohe Malignität mit den Medikamenten Etoposid, Carboplatin, Ifosfamid und Doxorubicin und in zwei Fällen entsprechend dem Rezidivprotokoll ICE (= Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid/VP 16). Im Mittel dauerte die initiale Rezidivtherapie $6,6 \pm 3,3$ Wochen.

Insgesamt sechs Patienten wurden im Anschluss operiert. Es wurden drei komplette und drei partielle Nephrektomien durchgeführt. In einem Fall erfolgten zusätzlich die Entfernung eines infrapankreatischer Zweittumors, eine Splenektomie und eine Pankreasschwanzteilresektion.

In zwei Fällen wurde zuerst eine operative Versorgung durchgeführt. Diese Patienten litten unter einem Nephroblastom intermediärer Malignität, eines mit fokaler Anaplasie und eines vom blastemreichen Typ (bei primärer OP). Sechs Patienten litten unter einem Nephroblastom mit hoher Malignität. In jeweils vier der sechs Fälle

handelte es sich um ein Nephroblastom vom blastemreichen Typ (bei primärer Chemotherapie) sowie in zwei der sechs Fälle um ein Nephroblastom mit diffuser Anaplasie.

Fünf Patienten erhielten eine postoperative Chemotherapie: 4-mal entsprechend dem WT-Protokoll, 1-mal entsprechend dem VIDE-Schema (= Vincristin, Ifosphamid, Doxorubicin, Etoposid) mit anschließender Hochdosischemotherapie (Mephalan, Cyclophosphamid) und Stammzellrescue. Zwei dieser fünf Patienten erhielten im Anschluss eine palliative Chemotherapie (1x Actinomycin D und Vincristin, 1x Gemcitabine und Vinorelbine). Die Therapie dauerte im Mittel 30 Wochen. Zwei Patienten wurden zusätzlich bestrahlt (s. Abb.12 b).

SIOP	Alter (in Jahren)	Geschlecht	Syndrom	Hypertonus	Bildgebung	Referenz- radiologie	Radiologische Diagnose	Initiale Biopsie re/li	Histologie Biopsie	Diagnose Biopsie	Initialtherapie Protokoll	Initialtherapie (in Wochen)	Operation	Therapie postoperativ (in Wochen)
1	2	w	Proteus		US, CT	ja	Bil. WT	nein/nein			präop WT -Protokoll	6	partielle Nephrektomie beidseitig einzeitig	keine
2	0,6	m			US, MRT	nein	Bil. NBL	nein/ja	NBL	Referenz	Biopsie, präop. WT-Protokoll, NBL-Protokoll	79	partielle Nephrektomie beidseitig einzeitig	85
3	3	w		ja	US, CT, MRT	ja	Bil. WT	nein/nein			präop. WT-Protokoll	6	partielle und totale Nephrektomie einzeitig	9
4	1,6	m		ja	US, CT	ja	Bil. WT DD NBL	ja/ja	WT DD NBL	Referenz	Biopsie, präop. WT-Protokoll, NBL-Protokoll	114	keine OP	keine
5	1,1	m			US, CT, MRT	ja	Bil. WT DD NBL	nein/nein			präop. WT-Protokoll	16	partielle Nephrektomie und Biopsie einzeitig	76
6	1,4	m			MRT	ja	Bil. NBL	ja/nein	NBL	Referenz	Biopsie, NBL-Protokoll	97	keine OP	keine
7	1	m			US, MRT	ja	Bil. NBL	nein/nein			NBL-Protokoll	97	keine OP	keine
8	5,8	w		ja	US, MRT	ja	Bil. NBL	ja/nein	NBL	Lokal	Biopsie, NBL-Protokoll	216	keine OP	keine
9	1,1	w		ja	US, CT, MRT	ja	Bil. NBL	nein/nein			NBL-Protokoll, präop. WT- Protokoll	39	partielle Nephrektomie und Biopsie einzeitig	keine
10	0,5	m			MRT	ja	Bil. NBL	nein/nein			keine Therapie/Verstorben	keine	keine OP	keine
11	1	m			US, MRT	ja	Bil. NBL	ja/ja	NBL	Lokal	NBL-Protokoll	103	keine OP	keine
12	2,6	w			US, MRT	ja	Bil. NBL	nein/ja	NBL	Referenz	Biopsie, NBL-Protokoll	14	keine OP	keine
13	1	m		ja	US, MRT	ja	Bil. NBL	nein/nein			NBL-Protokoll	52	keine OP	keine
14	0,2	m		ja	US, CT, MRT	ja	Bil. WT DD NBL	nein/ja	WT DD NBL	Lokal	Biopsie, NBL-Protokoll	38	keine OP	keine
15	1,8	m			US, MRT	ja	Bil. WT	nein/nein			präop. WT-Protokoll	8	partielle Nephrektomie beidseitig zweizeitig	4

Abb. 12 a Patientengruppe mit einer synchronen bilateralen Nephroblastomatose ohne Progress zum Nephroblastom

Protokoll postoperativ	Therapeutika präoperativ	Therapeutika postoperativ	Lokal-stadium	Histologie			Nephrogene Reste				Event	Status aktuell	PFS (Jahre)	OS (Jahre)
				re	li	Relevant	re	li	Typ re	Typ li				
kein	VCR, ACT-D, DOXO	keine Therapie	Stadium I	NBL	NBL	NBL	ja	ja				Vollremission	12,63	12,63
NBL-Protokoll	VCR, ACT-D	VCR und ACT-D	Stadium III	NBL	NBL	NBL	ja	ja	perilobär	perilobär		Vollremission	8,56	8,56
WT-Protokoll	VCR, ACT-D	VCR und ACT-D	Stadium III	NBL	NBL	NBL	ja	ja	perilobär	perilobär		Vollremission	10,2	10,2
kein	VCR, ACT-D	keine Therapie										Vollremission	10,55	10,55
NBL-Protokoll	VCR, ACT-D	VCR und ACT-D	Stadium I	NBL	NBL	NBL	ja	ja	perilobär	perilobär		Vollremission	9,67	9,67
kein	VCR, ACT-D	keine Therapie										Teilremission	10,45	10,45
kein	VCR, ACT-D	keine Therapie										Vollremission	4,18	4,18
kein	VCR, ACT-D	keine Therapie		NBL		NBL	ja				Zweitmalignom	Vollremission	7,79	7,79
kein	VCR, ACT-D, DOXO	keine Therapie	Stadium I	NBL	NBL	NBL	ja	ja	perilobär	perilobär	Rezidiv NBL	Vollremission	1,4	6,95
kein	keine Therapie/ Beobachtung	keine Therapie									Zweitmalignom	Tod	0,13	0,13
kein	VCR, ACT-D	keine Therapie										Vollremission	7,28	7,28
kein	VCR, ACT-D	keine Therapie			NBL	NBL		ja		peri- und intralobär		Vollremission	6,02	6,02
kein	VCR, ACT-D	keine Therapie		NBL	NBL	NBL	ja	ja				Vollremission	4,46	4,46
kein	VCR, ACT-D	keine Therapie			NBL	NBL		ja		intralobär		Vollremission	4,92	4,92
WT-Protokoll	VCR, ACT-D	VCR und ACT-D	Stadium I	NBL	NBL	NBL	ja	ja	perilobär	perilobär		Vollremission	4,1	4,1

Abb. 12 a Patientengruppe mit einer synchronen bilateralen Nephroblastomatose ohne Progress zum Nephroblastom (Fortsetzung)

SIOP	Alter (in Jahren)	Geschlecht	Syndrom	Hypertonus	Bildgebung	Referenz- radiologie	Radiologische Diagnose	Initiale Biopsie re/li	Histologie Biopsie	Diagnose Biopsie	Protokoll Initialthherapie	Initialthherapie (in Wochen)	Operation	Therapie postoperativ (in Wochen)
1	0,8	w	EMG		US, CT	nein	Bil. NBL	nein/ja	NBL	Referenz	Biopsie, NBL-Protokoll	97	keine	
2	1,4	m			US, CT, MRT	nein	Bil. NBL	ja/ja	NBL	Lokal	Biopsie, NBL-Protokoll	97	keine	
3	0,5	m			US, MRT	ja	Bil. NBL	nein/nein			NBL-Protokoll	130	keine	
4	1,1	w		ja	US, CT	ja	Bil. NBL	nein/nein			NBL-Protokoll	70	keine	
5	1,4	w			US, CT, MRT	ja	Bil. NBL	nein/nein			NBL-Protokoll	25	keine	
6	2	w			US, CT, MRT	ja	Bil. WT	ja/nein	NBL	Referenz	Biopsie, präop. WT- Protokoll, NBL-Protokoll	74	keine	
7	0,6	w	EMG		US, CT, MRT	ja	Bil. NBL	ja/ja	WT DD NBL	Lokal	Biopsie, präop. WT- Protokoll, NBL-Protokoll	107	keine	
8	0	w			US, MRT	nein	Bil. WT	nein/nein			präop. Wilms-Protokoll	8	partielle Nephrektomie einseitig	10
9	1,2	w			US, MRT	ja	Bil. NBL	nein/nein			NBL-Protokoll	53	keine	
10	1	w			US, MRT	ja	Bil. NBL	ja/ja	WT DD NBL	Referenz	Biopsie, NBL-Protokoll	22	keine	
11	1,5	w			US, MRT	ja	Bil. NBL	nein/nein			NBL-Protokoll	49	keine	
12	1,1	w		ja	US, CT, MRT	nein	Bil. NBL	ja/nein	NBL	Referenz	Biopsie, NBL-Protokoll	67	keine	
13	1,9	w			US, MRT	ja	Bil. NBL	nein/nein			primäre OP	0	partielle Nephrektomie einseitig	52

Abb. 12 b Patientengruppe mit einer synchronen bilateralen Nephroblastomatose mit Progress zum Nephroblastom

postoperatives Protokoll	Therapeutika Initialtherapie	Therapeutika postoperativ	Zeit bis NBL-Progress (in Jahren)	Zeit bis WT = PFS NBL (in Jahren)	Therapie des Progresses zum Nephroblastom			
					präoperatives Protokoll	Operation	postoperatives Protokoll	Medikamente
keine	VCR, ACT-D			8,02	präop. WT-Protokoll 10 W (4W ST I-III, 6W ST IV)	totale und partielle Nephrektomie einseitig	WT-Protokoll II N+ für 6 W, dann 2 Zyklen für je 10 W individuell VCR, ACT, VP16, Cyclo	VCR, ACT-D, DOXO, VP16, CYCLO
keine	VCR, ACT-D			2,06		partielle Nephrektomie und Biopsie einseitig	WT-Protokoll 27 W St II+	VCR, ACT-D, DOXO
keine	VCR, ACT-D			2,62		partielle Nephrektomie einseitig	WT-Protokoll 34 W HM	CARBO, VP16, CYCLO, DOXO
keine	VCR, ACT-D		2,46	9,47		partielle Nephrektomie einseitig	NBL-Protokoll seit 52 W	VCR, ACT-D
keine	VCR, ACT-D			0,46		partielle Nephrektomie einseitig	NBL-Protokoll 37 W	VCR, ACT-D
keine	VCR, ACT-D			1,72		partielle Nephrektomie einseitig	WT-Protokoll 34 W HM	CARBO, VP16, CYCLO, DOXO
keine	VCR, ACT-D, DOXO			2,40		totale Nephrektomie einseitig	WT-Protokoll 58 W St I HM	CARBO, VP16, CYCLO, DOXO
NBL-Protokoll	VCR, ACT-D	VCR, ACT-D	3,24	4,26		partielle Nephrektomie einseitig	WT-Protokoll 27 W St II+	VCR, ACT-D, DOXO
keine	VCR, ACT-D			1,15	präop. WT-Protokoll (2W ST I-III)	partielle Nephrektomie beidseitig einseitig	WT-Protokoll 15 W St I long arm	VCR, ACT-D
keine	VCR, ACT-D			0,60		partielle Nephrektomie beidseitig einseitig	WT-Protokoll 27 W St II-	VCR, ACT-D, DOXO
keine	VCR, ACT-D			1,23	präop. WT-Protokoll (4W ST I-III)	partielle Nephrektomie einseitig	WT-Protokoll 34 W HM	CARBO, VP16, CYCLO, DOXO
keine	VCR, ACT-D			4,54		partielle Nephrektomie einseitig	NBL-Protokoll 52 W	VCR, ACT-D
NBL-Protokoll	VCR, ACT-D	VCR, ACT-D		3,72		partielle Nephrektomie einseitig	WT-Protokoll 27 W St II-III	VCR, ACT-D, DOXO

Abb. 12b Patientengruppe mit einer synchronen bilateralen Nephroblastomatose mit Progress zum Nephroblastom (Fortsetzung 1)

Radiatio WT	Histologie WT	Lokalstadium	Nephrogene Reste				Rezidiv	Histologie Rezidiv	Protokoll Rezidivtherapie	Status	PFS WT (Jahre)	OS (Jahre)
			re	li	Typ re	Typ li						
ja	li/re: Fokale Anaplasie	II	ja	ja	perilobär	perilobär	1	Fokale Anaplasie Niere rechts + Metastase Leber sowie Lymphome paracaval)	Chemotherapie, OP, Bestrahlung (detaillierte Daten nicht vorhanden)	Tod	2,06	10,08
ja	li: Diffuse Anaplasie (III)	III	ja	ja			1	Diffuse Anaplasie Niere links + Nephrogene Reste	Chemotherapie 34 W (12 W präop, 22 W postop) WT-Protokoll ST III. OP (totale Nephrektomie li + Entfernung eines infrapankreatischer Zweitumors, zweizeitige Splenektomie + Pankreasschwanzresektion), Radiatio postoperativ (2 W 14,4 Gy und 2 W 22 Gy), i. A. diffuse pulmonale Metastasierung (Metastasektomie und palliative Chemotherapie 3 W mit ACT, VCR)	Tod	1,59	3,65
ja	li: Diffuse Anaplasie (III)	III	ja	ja			1	Diffuse Anaplasie + perilobäre NBL	2 Blöcke ICE, 1 Block Topotecan/Doxo (detaillierte Daten nicht vorhanden)	Tod	1,62	4,24
nein	li: Blastemreich	II	ja	ja	perilobär		0			Vollremission	1,77	11,24
nein	re: Blastemreich	II	ja	ja	perilobär	unklar	5	Blastemreich Niere rechts (3x) und links (2x)	1. Rezidiv bds.: OP blastemreicher WT, Chemotherapie IM 6x Block mit Regression, 2. Rez li.: OP, postop WT-Protokoll 18W ST I long arm, 3. Rez. re.: OP, postop 6x WT-Protokoll 4W aus ST I long arm Siop 93-01, 4. Rez. re.: OP, postop WT-Protokoll HM St.I 27 W Siop 2001, anschliessend NBL-Protokoll 20 W, 5. Rez. li.: OP blastemreicher WT mit perilobärer NBL, Chemotherapie IM ST I, NBL-Protokoll ein Jahr	Vollremission	9,90	11,36
nein	li: Fokale Anaplasie	II	ja	ja	perilobär	perilobär	1	Blastemreich Niere links	Chemotherapie, OP (detaillierte Daten nicht vorhanden)	Vollremission	9,32	11,04
nein	li: Diffuse Anaplasie (III)	III	ja	ja			0			Vollremission	6,75	9,15
ja	re: Mischtyp	II	ja	ja	perilobär	perilobär	1	Blastemreich Niere links	Chemotherapie 4 W ST I,II,III WT-Protokoll, OP (partielle Nephrektomie ST III N-), postop WT-Protokoll HM nur 25 W und Radiatio (2 W 28 Gy)	Vollremission	4,47	8,74
nein	li: Blastemreich (III)	III	ja	ja			2	Blastemreich Niere links + Lungenmetastasen		Tod	2,61	3,76
nein	re: Mischtyp	II	ja	ja	perilobär	perilobär	1	Blastemreich Niere links + perilobäre NBL	Teilresektion re.: 4 W präop. Chemotherapie ACT/VCR, 3 Blöcke ACT/VCR über 2 W präop. Chemotherapie ST I-III in 4-wöchigen Abständen	Vollremission	6,95	7,55
ja	re: Blastemreich (III)	III	ja	ja	perilobär		0			Vollremission	5,95	7,18
nein	li: Regressiv	II	ja	ja			0			Teilremission	2,41	6,95
ja	re: Blastemreich	III	ja	ja			0			Progression	2,00	5,72

Abb. 12 b Patientengruppe mit einer synchronen bilateralen Nephroblastomatose mit Progress zum Nephroblastom (Fortsetzung 2)

4.3 Nephroblastomgruppe

4.3.1 Epidemiologie

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 108 Fällen zusammen und repräsentierte 79 Prozent der 136 Patienten mit bilateralen Nierenerkrankungen. Entsprechend der Gruppenaufteilung (Kapitel 6) hatten 77 Kinder initial ein synchrones bilaterales Nephroblastom (WTS-Gruppe), 29 Kinder ein unilaterales Nephroblastom mit kontralateraler Nephroblastomatose (WTN-Gruppe) und zwei Kinder ein unilaterales Nephroblastom mit kontralateralem Rezidiv (WTR-Gruppe). Hierbei waren in 67 % der 29 Fälle eines unilateralen Nephroblastoms mit kontralateraler Nephroblastomatose in der an einem Nephroblastom erkrankten Seite zusätzliche Nephroblastomatoseherde histologisch dokumentiert worden.

		Studien			Gesamt
		SIOP 9	SIOP 93-01	SIOP 2001	
Subgruppen	Synchrones bilaterales WT	24	45	8	77
	Unilaterales WT + kontralaterale NBL	1	18	10	29
	Unilaterales WT + kontralaterales Rezidiv	1	0	1	2
Gesamt		26	63	19	108

Abb. 17 Patientenzahl in der jeweiligen Subgruppe in den einzelnen SIOP-Studien

26 Patienten entstammten der Studie SIOP 9/GPO, 63 Patienten der Studie SIOP 93-01 und 19 Patienten der Studie SIOP 2001. 66 Patienten (60 %) waren weiblich und 44 Patienten (40 %) männlich. Die Verteilung der Patientenzahlen der jeweiligen Subgruppe in den einzelnen Studien gibt Abb. 17, die Verteilung der Geschlechterzugehörigkeit in den Subgruppen Abb. 18 wieder. Da bestimmte Variablen nur in den Folgestudien SIOP 93-01 und 2001 erhoben wurden, floss der limitierte Datensatz des Patientengutes der Studie SIOP 9/GPO nicht in alle Analysen ein.

		Geschlecht		Gesamt
		Männlich	Weiblich	
Subgruppen	Synchrones bilaterales WT	31	46	77
	Unilaterales WT + kontralaterale NBL	12	17	29
	Unilaterales WT + kontralaterales Rezidiv	1	1	2
Gesamt		44	64	108

Abb. 18 Geschlechterverteilung in den einzelnen Subgruppen

Tumordiagnostik

Gründe für die Einleitung einer Tumordiagnostik wurden in 76 Fällen angegeben: in 50 Fällen war sie durch das Malignom bedingt, in 13 Fällen wurde eine Raumforderung der Niere als Zufallsbefund während anderweitiger Untersuchungen entdeckt, neun Kinder zeigten Auffälligkeiten bei einer Vorsorgeuntersuchung und bei vier Patienten erfolgte die Einleitung einer Tumordiagnostik im Rahmen der Syndromvorsorge. In sechs Fälle fanden sich keine Angaben. Aus der SIOP 9/GPO-Studie lagen hierzu keine Daten vor.

In 64 der 76 Patienten erfolgten Angaben zur klinischen Symptomatik bei Einleitung der Diagnostik. Die sichtbare Abdomenvorwölbung durch den Tumor trat mit 22 Fällen (20 %) am häufigsten auf. In acht Fällen (7 %) lagen Infektzeichen vor. In jeweils sieben Fällen (6 %) waren Tastbefund, schmerzhaftes Abdomen oder eine Raumforderung in der Bildgebung der Erstbefund. In je vier Fällen (4 %) traten eine Makrohämaturie und Übelkeit/Erbrechen auf. Das Vorhandensein einer B-Symptomatik war in drei und ein Trauma in zwei Fällen ausschlaggebend für die weitere Diagnostik.

Katecholamine wurden bei 22 Patienten (20%) bestimmt. Sie lagen im Normbereich.

Syndrome

Bei 24 Patienten (22 %) wurde ein Syndrom oder eine Syndrom-assoziierte Erkrankung dokumentiert. Sieben Mal trat das EMG-, fünf Mal das Denys-Drash, zwei Mal das WAGR- und je ein Mal das Smith-Lemli-Opitz- und das Silver-Russel-Syndrom auf. Zwei Patienten (WTS-Gruppe) litten an einer familiären Nephroblastomerkrankung sowie einer Hemihypertrophie. Bei einem Patienten (WTR-Gruppe) fand sich eine isolierte Hemihypertrophie und jeweils ein Patient litt an einem familiären Großwuchs (WTN-Gruppe), an einem beidseitigen Maleszensus testis (WTN-Gruppe), an einem Kryptorchismus (WTS-Gruppe), an einer Hypospadiä perinealis (WTS-Gruppe) und einer Doppelniere (WTS-Gruppe). Die Gruppe der synchronen bilateralen Nephroblastome wies die meisten Syndrome und Syndrom-assoziierten Erkrankungen in der Subgruppenverteilung auf (s. Abb. 19).

Hypertonie, Niereninsuffizienz, Gerinnung

Ein Hypertonus zeigte sich initial in 15 Fällen (14 %). Der systolische Wert lag im Mittel bei 151 mm Hg (Min/Max 128/220 mm Hg), der diastolische Wert bei 95 mm Hg (Min/Max 68/120 mm Hg). Gerinnungsstörungen traten nicht auf.

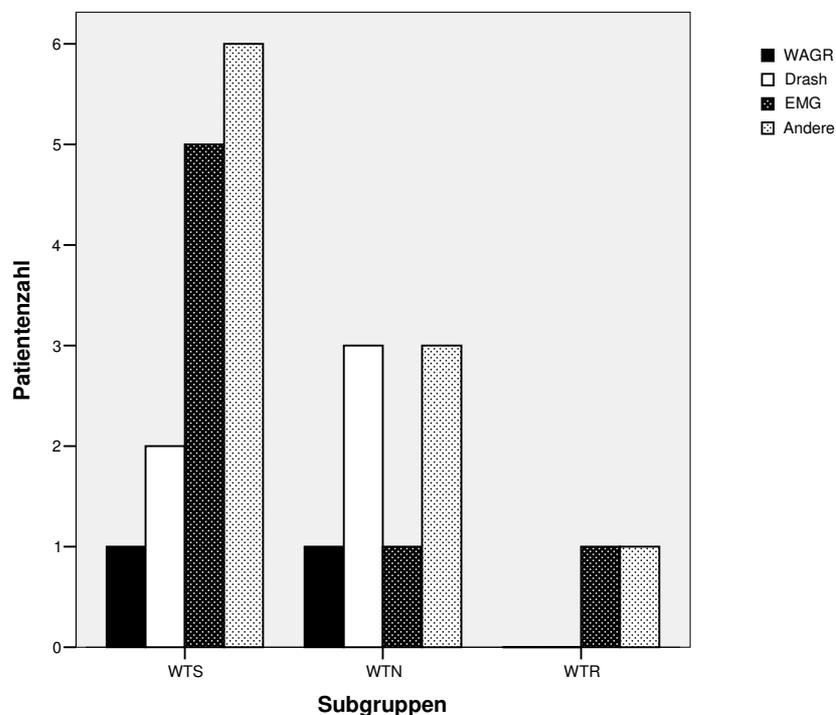


Abb. 19 Verteilung der Syndrome und Syndrom-assoziierten Erkrankungen in den Subgruppen (WTS: synchrones bilaterales Nephroblastom, WTN: unilaterales Nephroblastom + kontralaterale NBL, WTR: unilaterales Nephroblastom + kontralaterales Rezidiv)

Familiäre Vorbelastung

Maligne Vorerkrankungen in der Familie existierten bei 26 Patienten (24 %). In einem Fall litt ein Geschwisterkind, in fünf Fällen ein Elternteil, in 19 Fällen ein anderes Familienmitglied (meist die Großeltern) und in einem Fall ein Elternteil sowie ein weiteres Familienmitglied an einer bösartigen Erkrankung. In zwei Fällen war das betroffene Familienmitglied mehrfach erkrankt (zwei bzw. drei maligne Grunderkrankungen). Die Verteilung der Neoplasien zeigte eine Dominanz im Bereich der gynäkologischen Tumore (6 x Mammakarzinom, 2 x Uteruskarzinom, 1 x Cervixkarzinom) sowie der Tumore des Urogenitalsystems (4 x Nierenkarzinom, 2 x Harnblasenkarzinom, 1 x Hodenkarzinom). Vorausgegangene Tumorerkrankungen wurden bei keinem der Kinder festgestellt.

Metastasen bei Diagnosestellung

21 Patienten (19 %) hatten Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. 16 Kinder stammten aus der WTS-Gruppe und fünf Kinder aus der WTN-Gruppe (s. Abb. 20). In der WTR-Gruppe traten keine initialen Metastasen auf. 18 der 21 Patienten (17 %) hatten bereits pulmonale Metastasen zum Diagnosezeitpunkt. In vier dieser 18 Fälle waren sie mit retroperitonealen Abtropfmetastasen und in zwei Fällen mit Lebermetastasen gepaart. Solitäre retroperitoneale Abtropfmetastasen traten in zwei Fällen und solitäre Lebermetastasen in einem Fall auf.

Allgemeinzustand

52 Patienten (48 %) hatten zum Diagnosezeitpunkt keine Beeinträchtigung ihres Allgemeinzustandes. 39 Patienten (36 %) waren gering beeinträchtigt, 13 Patienten (12 %) wiesen eine starke Beeinträchtigung auf und zwei Patienten waren bereits pflegebedürftig. Zwei Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnose bereits moribund.

Geschwister

48 Patienten (44 %) hatten keine Geschwister, 40 Patienten (37 %) ein Geschwisterkind, 13 Patienten (12 %) zwei Geschwister, fünf Patienten (5 %) drei Geschwister und je ein Patient vier bzw. sechs Geschwister.

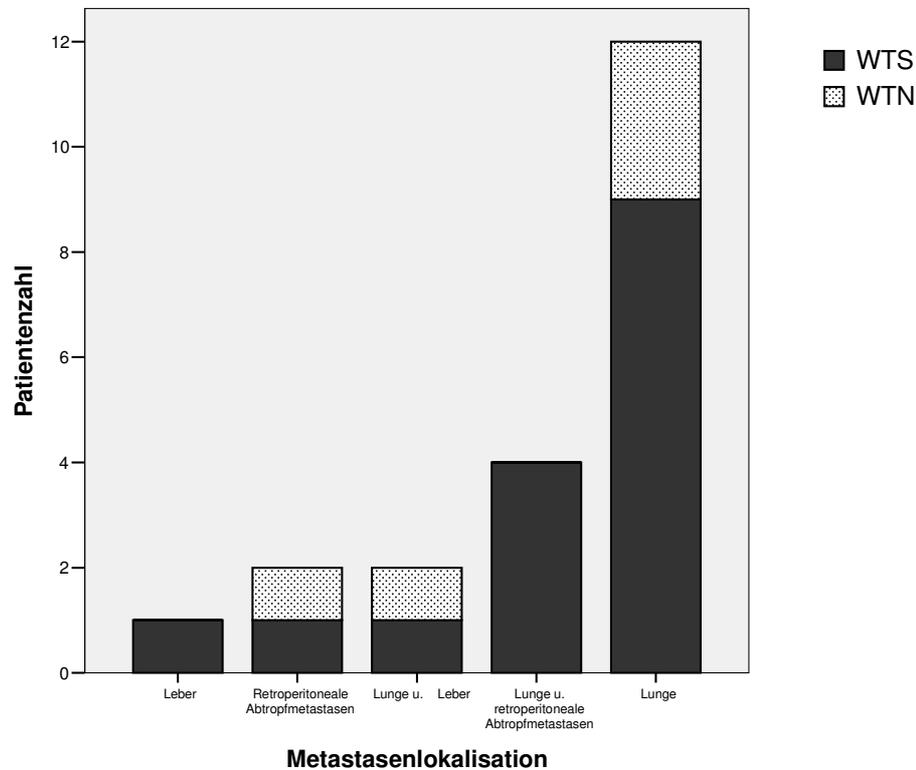


Abb. 20 Verteilung der Metastasenlokalisation in den Subgruppen (WTS: synchrones bilaterales Nephroblastom, WTN: unilaterales Nephroblastom + kontralaterale NBL)

Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der Väter bei Diagnosestellung betrug 31,7 Jahre (Min/Max 19/48 Jahre), das der Mütter 29 Jahre (Min/Max 17/43 Jahre). Die Gruppe der Kinder, deren Mütter zwischen 25 und 30 Jahre und deren Väter zwischen 30 und 35 Jahre alt bei der Geburt des Kindes waren, hatte die höchste Anzahl an Nephroblastomen im Gesamtkollektiv (s. Abb. 21).

Das Alter der Kinder zum Diagnosezeitpunkt der Erkrankung lag zwischen 77 Tagen und 12,7 Jahren, das durchschnittliche Alter bei definitiver bildgebender Diagnose bei 2,7 Jahren. Subgruppenspezifisch betrug es in der Patientengruppe mit einem synchronen bilateralem Nephroblastom (WTS-Gruppe) zum Diagnosezeitpunkt 2,7 Jahre (Min/Max 77 Tage/12,7 Jahre), in der Patientengruppe mit einem unilateralem Nephroblastom und einer kontralateralen Nephroblastomatose (WTN-Gruppe) 2,6 Jahre (Min/Max 154 Tage/6,3 Jahre) und in der Patientengruppe mit einem

unilateralen Nephroblastom und einem kontralateralen Rezidiv (WTR-Gruppe) 2,2 Jahre (Min/Max 251 Tage/3,6 Jahre).

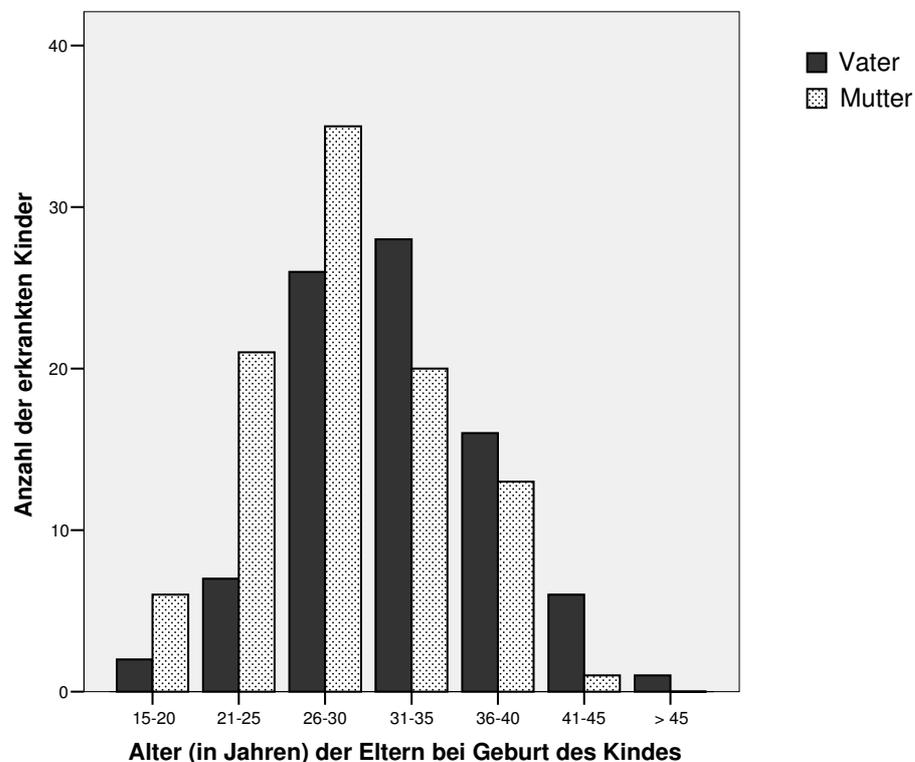


Abb. 21 Altersverteilung der Väter und Mütter bei Geburt des Kindes in der Nephroblastomgruppe

Das durchschnittliche Alter der männlichen Patienten lag bei $2,2 \pm 1,4$ Jahren und das der weiblichen Patienten bei $2,9 \pm 2,2$ Jahren ($p = 0,116$ Mann-Whitney-Test, s. Abb. 22). Der durchschnittliche Zeitraum zwischen Diagnose und Therapiebeginn betrug $3 \pm 4,5$ Tage (Min/Max 0/28 Tage) und der Median lag bei einem Tag.

Bildgebung

Sie wurde bei allen Patienten durchgeführt. Am häufigsten wurde die Kombination aus Sonographie und CT (46 %), gefolgt von der Kombination Sonographie, MRT, CT (28 %) sowie Sonographie, MRT (18 %) und alleiniger MRT (4 %), Sonographie (3 %) und CT (2 %) angewendet.

In 82 Fällen waren Daten zur Verdachtsdiagnose auswertbar. In 44 der 82 Fälle (54 %) wurde ein lokaler radiologischer Befund durch die behandelnde Klinik sowie

ein anschließender referenzradiologischer Befund durch die Studienleitung erhoben. In 38 Fällen (46 %) wurde lediglich eine lokale Befundung durchgeführt. In 59 Fällen (72 %) wurde die Verdachtsdiagnose eines bilateralen Nephroblastoms, in je sechs Fällen (7 %) einer bilateralen Nephroblastomatose ohne und mit einem unilateralem Nephroblastom, in 4 Fällen eines unilateralem Nephroblastoms mit kontralateraler Nephroblastomatose sowie in je drei Fällen eines unilateralem Nephroblastoms bzw. eines bilateralen Nephroblastoms DD Nephroblastomatose gestellt. In einem Fall wurde die Verdachtsdiagnose eines bilateralen Nephroblastoms mit einer bilateralen Nephroblastomatose gestellt. Die Übereinstimmung zwischen initialer Verdachtsdiagnose und endgültiger Diagnosegruppe gibt Abbildung 23 wieder.

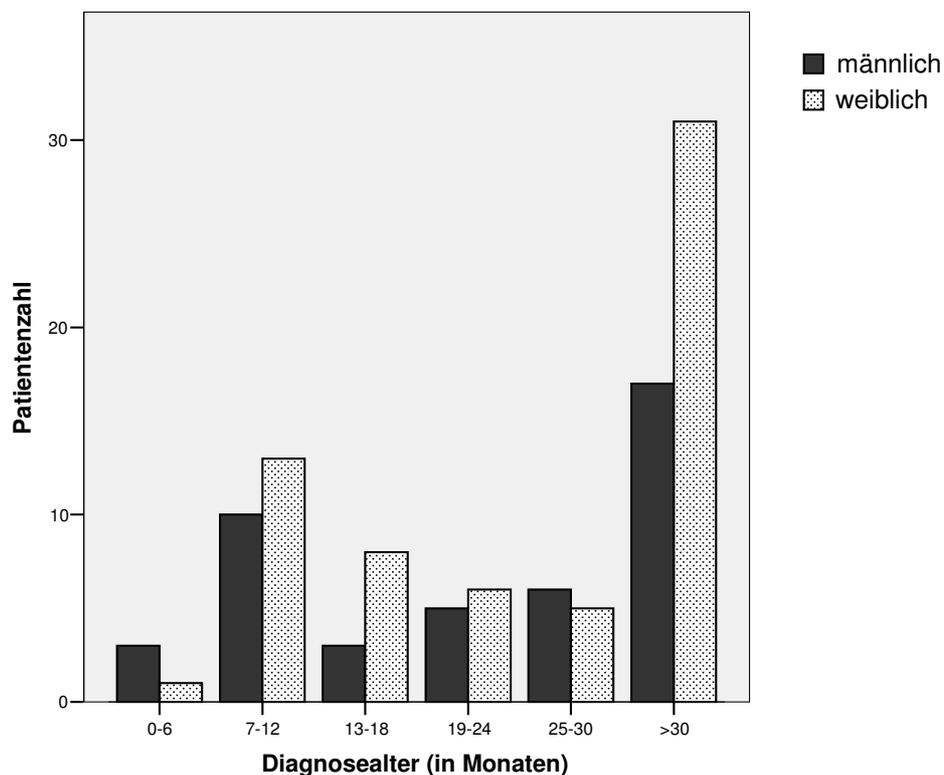


Abb. 22 Verteilung des Diagnosealters bei männlichen und weiblichen Patienten der Nephroblastomgruppe

Biopsie

Insgesamt acht Patienten (7 %), fünf aus der Patientengruppe mit einem synchronen bilateralen Nephroblastom (WTS-Gruppe) und drei Patienten aus der Patientengruppe mit einem unilateralem Nephroblastom und kontralateraler Nephroblastomatose (WTN-Gruppe) wurden initial biopsiert. In zwei (WTS-Gruppe) der acht Fälle

wurde eine beidseitige Biopsie durchgeführt, in vier Fällen wurde rechts (3 x WTN-Gruppe, bei einem der drei Patienten wurde eine kontralaterale Nephrektomie durchgeführt; 1 x WTS-Gruppe) und in zwei Fällen links (WTS-Gruppe) biopsiert.

		Diagnoseverdacht							Gesamt
		Unilateraler WT	Unilateraler WT mit kontralateraler NBL	Unilateraler WT mit bilateraler NBL	Bilateraler WT	Bilateraler WT und bilaterale NBL	Bilateraler WT DD NBL	Bilaterale NBL	
Subgruppen	Synchrones bilaterales WT	1 (1)	0 (0)	0 (0)	45 (23)	1 (1)	2 (0)	4 (3)	53
	Unilaterales WT+ kontralaterale NBL	1 (1)	4 (3)	6 (6)	14 (5)	0 (0)	1(0)	2 (1)	28
	Unilaterales WT+ kontralaterales Rezidiv	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
Gesamt		3	4	6	59	1	3	6	82

Abb. 23 Übereinstimmung zwischen initialer Verdachtsdiagnose und Diagnosegruppe (in Klammern jeweils der Anteil der Patienten mit zusätzlicher referenzradiologischer Bewertung)

75 Patienten (70 %) wurden nicht biopsiert. In der SIOP 9 (25 Patienten) wurde diese Variable nicht ausgewertet. Angaben zur Biopsietechnik fanden sich in zwei Fällen. Es wurde jeweils eine offene Biopsie durchgeführt.

In drei Fällen wurde ein Nephroblastom diagnostiziert, in vier Fällen war eine eindeutige Unterscheidung zwischen Nephroblastom und Nephroblastomatose nicht möglich und in einem Fall wurde eine Nephroblastomatose diagnostiziert. Eine zusätzliche referenzhistologische Befundung fand sich bei sieben Biopsaten und stimmte mit der jeweiligen Lokalpathologie überein. Anaplasien waren nicht nachweisbar.

4.3.2 Therapie der Nephroblastomgruppe

4.3.2.1 Initialtherapie

99 Patienten (92 %) der WT-Gruppe (n = 108) erhielten zunächst eine Chemotherapie bestehend aus den Medikamenten Actinomycin-D und Vincristin. In 34 % erfolgte die zusätzliche Gabe von Doxorubicin. In sechs dieser 99 Fälle wurde eine vorherige Biopsie durchgeführt. Sieben weitere Patienten der WT-Gruppe wurden primär operiert, in einem dieser Fälle mit synchroner Biopsie der Gegenniere. In zwei Fällen konnte keine Therapie mehr begonnen werden, da die Patienten vier Tage nach Diagnosestellung bzw. eine Woche nach initialer Biopsie verstarben. Die Verteilung der Initialtherapie in den einzelnen Subgruppen gibt Abbildung 24 wieder.

		Initialtherapie			Gesamt
		Ø Therapie/ Verstorben	Chemo- therapie	Operation	
Subgruppen	Synchrones bilaterales WT	2	74	1	77
	Unilaterales WT + kontralaterale NBL	0	24	5	29
	Unilaterales WT + kontralaterales Rezidiv	0	1	1	2
Gesamt		2	99	7	108

Abb. 24 Initialtherapie in den Subgruppen der Nephroblastomgruppe

Analog zur NBL-Gruppe ergaben sich ausgehend von der Bildgebung unterschiedliche Behandlungsstrategien. Die Therapie dauerte im Mittel $6 \pm 2,6$ Wochen (Min/Max 1/24 Wochen). Es überwog mit 49 Fällen (49%) die 4-wöchentliche Gabe der Chemotherapeutika. Die mittlere Summendosis betrug für Actinomycin-D $0,12 \pm 0,05$ mg/kg KG, für Vincristin $8 \pm 3,9$ mg/m² KOF und für Doxorubicin $88,8 \pm 43,7$ g/m² KOF. Das Tumolvolumen betrug bei Diagnosestellung seitenübergreifend durchschnittlich 232 ± 300 ml und das präoperative Volumen nach Chemotherapie 98 ± 149 ml. Es erfolgte eine Volumen-reduktion von 58 % (s. Abb. 25).

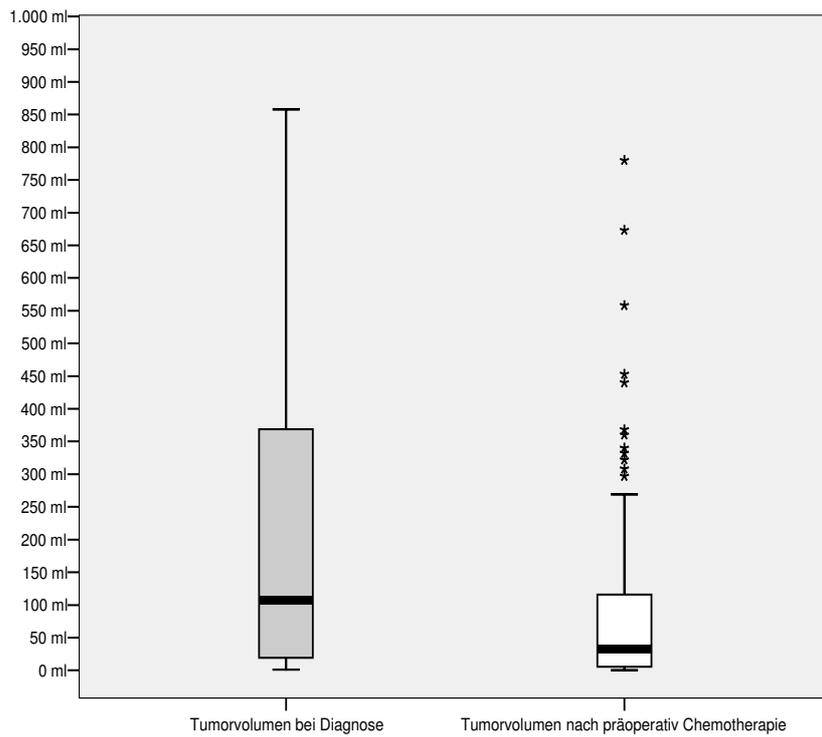


Abb. 25 Entwicklung des Tumorzumens nach präoperativer Chemotherapie in der Nephroblastomgruppe

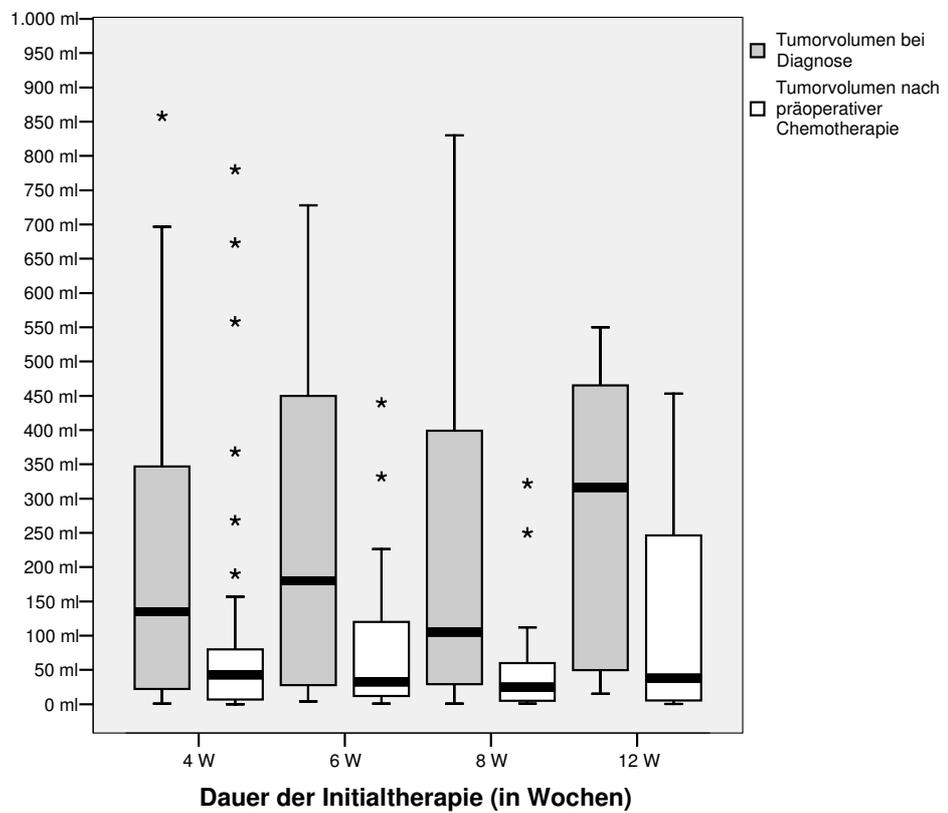


Abb. 26 Entwicklung des Tumorzumens nach präoperativer Chemotherapie in der Nephroblastomgruppe in Abhängigkeit von der Therapiedauer

Das Tumorzvolumen betrug in Abhängigkeit von der Therapiedauer bei Diagnosestellung seitenübergreifend in der Gruppe mit vier Wochen präoperativer Chemotherapie 294 ± 394 ml, mit sechs Wochen $260 \text{ ml} \pm 227$ ml, mit acht Wochen 181 ± 229 ml und mit 12 Wochen 162 ± 174 ml. Das präoperative Volumen nach Chemotherapie betrug in der Gruppe mit vier Wochen 123 ± 184 ml, mit sechs Wochen $86 \text{ ml} \pm 108$ ml, mit acht Wochen 74 ± 140 ml und mit 12 Wochen 94 ± 134 ml. Somit betrug die Reduktion des Tumorzvolumen in der Gruppe mit vier Wochen präoperativer Chemotherapie 58 %, mit sechs Wochen 67 %, mit acht Wochen 59 % und mit 12 Wochen 42 % (s. Abb. 26)

In Abhängigkeit der Tumorzhistologie betrug die Volumenreduktion nach präoperativer Chemotherapie für den regressiven 81 %, den stromareichen 50 %, den epithelreichen 77 % und den anaplastischen Typ 50 % (s. Abb. 27)

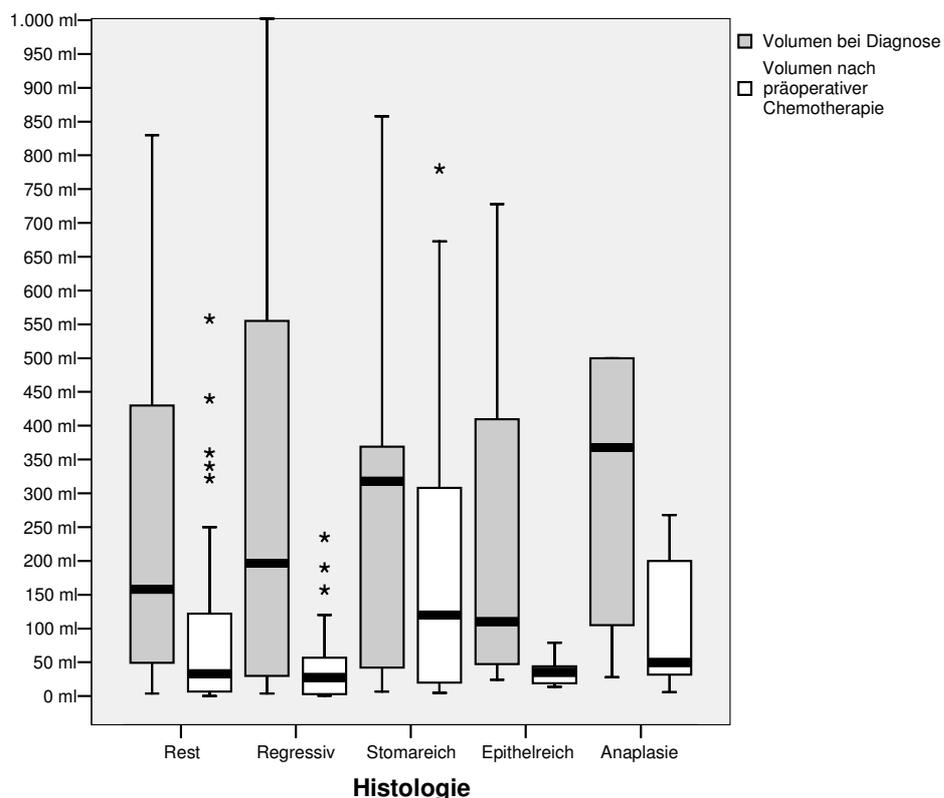


Abb. 27 Entwicklung des Tumorzvolumens nach präoperativer Chemotherapie in der Nephroblastomgruppe in Abhängigkeit der Tumorzhistologie

4.3.2.1.1 Synchrones bilaterales WT

75 der 77 Patienten dieser Behandlungsgruppe erhielten eine präoperative Chemotherapie gemäß dem jeweiligen aktuellen SIOF-Studienprotokoll. In einem der 75 Fälle verstarb der Studienpatient nach der ersten Therapiewoche. In einem anderen der 75 Fälle wurde zuerst einseitig nephrektomiert und dann die präoperative Chemotherapie für fünf Wochen durchgeführt. Zwei der 77 Patienten verstarben vor Therapiebeginn.

Die Therapie dauerte im Mittel $6 \pm 2,6$ Wochen (Min/Max 1/12 Wochen). In der Mehrzahl (37 Fälle/48 %) erfolgte die 4-wöchentliche Gabe der Chemotherapeutika (s. Abb. 28).

42 Patienten (55 %) erhielten eine Kombination aus Vincristin und Actinomycin D, 21 Patienten (27 %) zusätzlich Doxorubicin. In 12 Fällen (16 %) fehlten Angaben zu den verwendeten Therapeutika. Die Summendosen zeigt Abbildung 29.

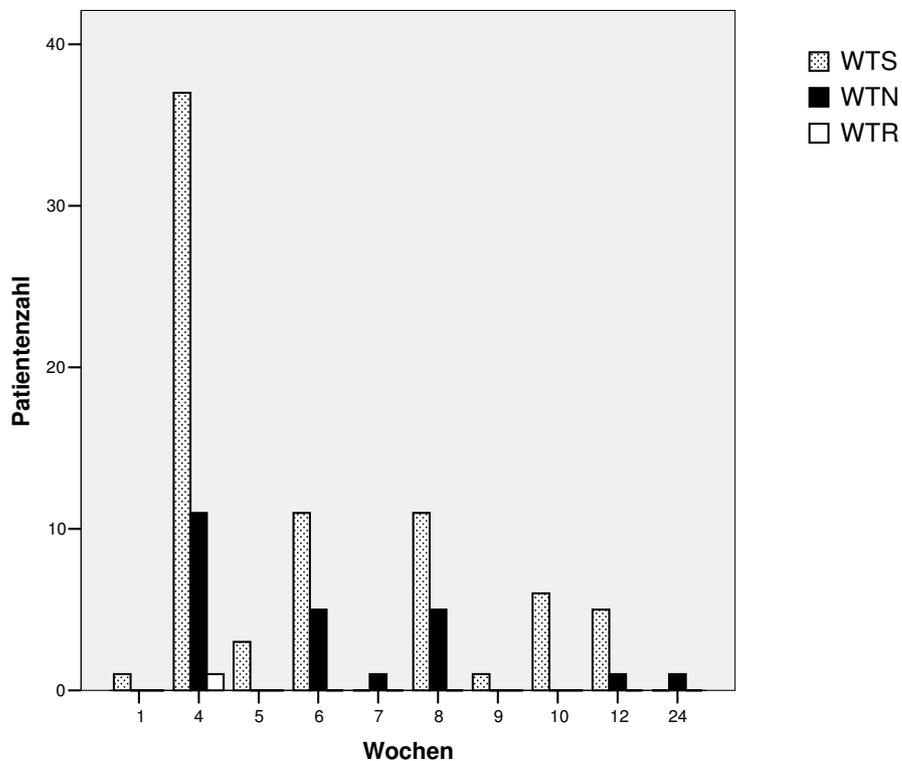


Abb. 28 Dauer der Initialtherapie in den drei Subgruppe (WTS: synchrones bilaterales Nephroblastom, WTN: unilaterales Nephroblastom + kontralaterale NBL, WTR: unilaterales Nephroblastom + kontralaterales Rezidiv)

Eine Dosisreduktion erfolgte in 30 Fällen (39 %). In 16 Fällen war die Unterschreitung des Mindestgewichtes und in 12 Fällen die Toxizität der Medikamente dafür verantwortlich. In 41 Fällen (53 %) fand keine Dosisreduktion statt. Bei den restlichen Patienten fehlten die Angaben.

Angaben zur Bestimmung des Tumolvolumens vor Chemotherapie fanden sich in 45 Fällen rechtsseitig und in 46 Fällen linksseitig. Es betrug seitenübergreifend im Durchschnitt 237 ± 279 ml. Das präoperative Volumen nach Chemotherapie – ermittelt bei 32 Kindern rechtsseitig und 38 Kindern linksseitig – betrug seitenübergreifend 97 ± 148 ml. Es fand eine Volumenreduktion um 59 % statt.

			Actinomycin D ug / kg KG	Vincristin mg / m ² KOF	Doxorubicin mg / m ² KOF
Subgruppen	Synchrones bilaterales WT	N	56	56	21
		Mittelwert	125,6	8,4	82,2
		Median	94,3	6,4	75,0
		Standardabweichung	59,6	4,2	37,5
		Minimum	47,1	3,1	34,5
		Maximum	272,1	18,7	186,7
	Unilaterales WT + kontralaterale NBL	N	25	25	9
		Mittelwert	107,3	7,3	104,1
		Median	91,2	6,2	100,0
		Standardabweichung	52,4	3,0	55,1
		Minimum	9,1	2,0	38,6
		Maximum	262,0	13,8	216,1
	Unilaterales WT + kontralaterales Rezidiv	N	1	1	-
		Mittelwert	84,5	5,5	-
		Median	84,5	5,5	-
		Minimum	84,5	5,5	-
		Maximum	84,5	5,5	-

Abb. 29 Summendosen der Initialtherapeutika ACT-D, VCR und Doxorubicin in den drei Subgruppen

Unter Berücksichtigung der verwendeten präoperativen Chemotherapeutika ereignete sich seitenübergreifend bei Gabe von AV eine Volumenreduktion von 69 % (präoperativ 208 ml, postoperativ 65 ml) und bei Therapieintensivierung mit Doxorubicin (AVD) eine Volumenreduktion von 48 % (präoperativ 275 ml, postoperativ 142 ml).

4.3.2.1.2 Unilaterales WT und kontralaterale NBL

24 der 29 Patienten dieser Behandlungsgruppe erhielten eine präoperative Chemotherapie, 23 der 24 Patienten gemäss des aktuellen SIOP-Studienprotokolls – in zwei Fällen mit initialer Biopsie – und in einem der 24 Fälle nach einem modifizierten präoperativen Protokoll für 24 Wochen mit zweizeitiger OP nach zwei und 24 Wochen.

Fünf der 29 Patienten wurden zuerst einseitig nephrektomiert. Zwei der fünf Patienten erhielten dann die präoperative Chemotherapie für vier und zwei für acht Wochen gemäß dem aktuellen SIOP-Studienprotokoll. Ein Patient erhielt keine neoadjuvante Chemotherapie.

Die Therapie dauerte im Mittel 7 ± 4 Wochen (Min/Max 4/24 Wochen). In der Mehrzahl (11 Fälle/38 %) erfolgte die 4-wöchentliche Gabe der Chemotherapeutika (s. Abb. 28). 15 Patienten (52 %) erhielten eine Kombination aus Vincristin und Actinomycin D und neun Patienten (31 %) zusätzlich Doxorubicin. Die Summendosen sind in Abbildung 29 dargestellt. Eine Dosisreduktion erfolgte sechs Mal gewichtsbedingt.

Die Bestimmung des Tumorumfanges vor Chemotherapie erfolgte in 25 Fällen rechtsseitig und in 20 Fällen linksseitig. Seitenübergreifend betrug es präoperativ im Durchschnitt 26 ± 61 ml für die Nephroblastomatoseherde ($n = 18$) und 360 ± 394 ml für die Nephroblastome ($n = 27$). Nach der präoperativen Chemotherapie – ermittelt bei 19 Kindern rechtsseitig und 13 Kindern linksseitig – betrug das Tumorumfang 20 ± 33 ml für die Nephroblastomatoseherde ($n = 11$) und 144 ± 180 ml für die Nephroblastome ($n = 21$). Es fand eine Volumenreduktion der Nephroblastomatosen um 23 % und der Nephroblastome um 60 % statt.

4.3.2.1.3 Unilaterales WT und kontralaterales Rezidiv

Nur zwei Patienten hatten ein metachrones kontralaterales Rezidiv. In einem der beiden Fälle wurde initial eine einseitige Nephrektomie durchgeführt und im anderen Fall mit präoperativer Chemotherapie für vier Wochen nach Protokoll begonnen. Hierbei wurde eine Kombination aus Vincristin und Actinomycin D ohne Dosisreduktion angewandt. Die Volumenreduktion des Tumors betrug 65 %.

4.3.2.2 Operation

92 Patienten (85 %) wurden nephrektomiert. In 35 % der Fälle wurde eine beidseitige partielle, in 10 % eine einseitige partielle (in 6 % mit kontralateraler Biopsie), in 29 % eine totale kombiniert mit einer partiellen, in 11 % eine totale einseitige (in einem Fall mit kontralateraler Biopsie) und in einem Fall eine komplette beidseitige Nephrektomie durchgeführt. 12 Patienten wurden einseitig und ein Patient beidseits biopsiert. Bis auf einen Patienten, der frühzeitig verstarb, erhielten die übrigen 12 biopsierten Patienten im Anschluss eine postoperative Chemotherapie. Weitere drei Patienten verstarben frühzeitig. Zwei dieser drei Patienten erhielten keine Therapie mehr und einer verstarb im Anschluss an die präoperative Chemotherapie. Die operative Vorgehensweise in den einzelnen Subgruppen wird in Abbildung 30 dargestellt.

Im Mittel dauerte es ab Diagnosezeitpunkt 72 ± 66 Tage (Median 60 Tage, Min/Max 0/575 Tage) bis die rechte Niere und 73 ± 58 Tage (Median 64 Tage, Min/Max 0/428 Tage) bis die linke Niere operiert wurde.

Eine chirurgische Stadieneinteilung erfolgte in 67 Fällen (62 %) rechtsseitig und in 70 Fällen (65 %) linksseitig. Eine Stadieneinteilung bei den SIOP 9-Patienten lag im Datensatz nicht vor. In 66 % handelte es sich um ein Stadium I, in 16 % um ein Stadium II und in 18 % um ein Stadium III rechts sowie in 66 % um ein Stadium I, in 19 % um ein Stadium II und in 16 % um ein Stadium III links.

		Operative Vorgehensweise												Gesamt
		totale NE beidseitig zweizeitig	partielle und totale NE einseitig	partielle und totale NE zweizeitig	partielle NE beidseitig einseitig	partielle NE beidseitig zweizeitig	totale NE einseitig	partielle NE einseitig	partielle NE und Biopsie einseitig	partielle NE und Biopsie zweizeitig	totale NE und Biopsie einseitig	Biopsie ein-/zweiseitig	Keine Therapie/ Verstorben	
Subgruppen	WTS	0	15	9	12	11	10	2	2	1	0	12	3	77
	WTN	0	5	2	11	4	0	2	3	0	1	1	0	29
	WTR	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
Gesamt		1	20	11	23	15	11	4	5	1	1	13	3	108

Abb. 30 Operative Vorgehensweise in den Subgruppen (WTS: synchrones bilaterales Nephroblastom, WTN: unilaterales Nephroblastom + kontralaterale NBL, WTR: unilaterales Nephroblastom + kontralaterales Rezidiv)

Intraoperative Komplikationen:

In insgesamt 14 Fällen (13 %) ereignete sich eine Ruptur der Tumorkapsel. In 11 Fällen trat sie rechtsseitig, in zwei Fällen linksseitig und in einem weiteren Fall beidseitig auf. Am häufigsten ereignete sich ein Einriss der Kapsel (11 Fälle). Eine massive Kapselruptur trat in zwei Fällen auf (s. Abb. 31). Eine intraoperative Tumorruptur ereignete sich in 9 dieser 14 Fälle – 8-mal rechtsseitig und 1-mal linksseitig. Hierbei kam es rechtsseitig jeweils 4-mal zu einer Major- bzw. Minor-Ruptur und linksseitig 1-mal zu einer Major-Ruptur. Alle Rupturen ereigneten sich in der WTS-Gruppe.

Postoperative Komplikationen:

In zwei Fällen wurde eine akute Niereninsuffizienz mit Restitutio ad integrum, in zwei Fällen eine chronische Niereninsuffizienz (1-mal im Stadium II und 1-mal im Stadium IV nach WHO-Klassifikation mit nachfolgender Nierentransplantation) beschrieben. In einem weiteren Fall wurde eine Nachblutung aus dem Operationsbett, in einem

anderen eine disseminierte intravasale Gerinnungsstörung mit nachfolgendem Versterben des Patienten aufgeführt. Eine postoperative Hypertonie (> 140/90 mmHg) wurde in 10 % der Fälle beschrieben.

		Kapselruptur links			Gesamt	Kapselruptur rechts			Gesamt
		massiv	Riss	fraglich		massiv	Riss	fraglich	
Subgruppen	WTS	1	1	1	3	1	9	1	11
	WTN	0	0	0	0	0	1	0	1
	WTR	0	0	0	0	0	0	0	0
Gesamt		1	1	1	3	1	10	1	12

Abb. 31 Intraoperative Kapselrupturen in den Subgruppen (WTS: synchrones bilaterales Nephroblastom, WTN: unilaterales Nephroblastom + kontralaterale NBL, WTR: unilaterales Nephroblastom + kontralaterales Rezidiv)

4.3.2.2.1 Synchrones bilaterales WT

62 Patienten (81 %) wurden nephrektomiert. In 23 der 62 Fälle (37 %) wurde eine beidseitige partielle, in fünf Fällen eine einseitige partielle Nephrektomie (in drei Fällen mit kontralateraler Biopsie), in 10 Fällen eine totale einseitige Nephrektomie und in 24 Fällen eine Kombination aus totaler und partieller Nephrektomie durchgeführt. Drei Patienten verstarben frühzeitig, zwei ohne Beginn einer Therapie und einer nach präoperativer Chemotherapie (s. Abb.30).

Im Mittel dauerte es ab Diagnosezeitpunkt 68 ± 33 Tage (Median 62 Tage, Min/Max 0/164 Tage) bis die rechte Niere und 74 ± 39 Tage (Median 66 Tage, Min/Max 29/201 Tage) bis die linke Niere operiert wurde.

Eine chirurgische Stadieneinteilung erfolgte in 46 Fällen (60 %) rechtsseitig und in 48 Fällen (62 %) linksseitig. Eine chirurgische Stadieneinteilung bei den Patienten der SIOP 9 lag nicht vor. In 63 % (29 Fälle) lag Stadium I, in 17 % (acht Fälle) Stadium II und in 20 % (neun Fälle) Stadium III rechtsseitig vor. In 69 % (33 Fälle) lag Stadium I, in 19 % (neun Fälle) Stadium II und in 12 % (sechs Fälle) Stadium III linksseitig vor.

Intraoperative Komplikationen:

In 12 Fällen ereignete sich eine rechtsseitige, in einem Fall eine linksseitige und in einem weiteren Fall eine beidseitige intraoperative Kapselruptur (s. Abb. 31).

Postoperative Komplikationen:

Es wurden je eine akute Niereninsuffizienz mit Restitutio at integrum, eine chronische Niereninsuffizienz Stadium IV mit nachfolgender Nierentransplantation, eine Nachblutung aus dem Operationsbett und eine disseminierte intravasale Gerinnungsstörung mit Todesfolge beschrieben. In sieben Fällen wurde eine postoperative Hypertonie (> 140/90 mm Hg) angegeben.

4.3.2.2 Unilaterales WT und kontralaterale NBL

28 Patienten wurden nephrektomiert. In 15 der 28 Fälle (54 %) wurde eine beidseitige, in vier Fällen eine einseitige partielle (in zwei Fällen mit kontralateraler Biopsie), in einem Fall eine totale einseitige und in acht Fällen (29 %) eine Kombination aus totaler und partieller Nephrektomie durchgeführt. Ein Patient wurde lediglich einseitig biopsiert.

Im Mittel dauerte es ab Diagnosezeitpunkt 85 ± 112 Tage (Median 57 Tage, Min/Max 0/575 Tage) bis die rechte Niere und 57 ± 47 Tage (Median 53 Tage, Min/Max 0/239 Tage) bis die linke Niere operiert wurde.

Eine chirurgische Stadieneinteilung erfolgte in 20 Fällen (69 %) rechtsseitig und in 22 Fällen (76 %) linksseitig. In 70 % lag Stadium I, in 15 % Stadium II und in weiteren 15 % Stadium III rechts vor. In 59 % lag Stadium I, in 18 % Stadium II und in 23 % Stadium III links vor.

Intraoperative Komplikationen:

In einem Fall ereignete sich eine rechtsseitige Kapselruptur (s. Abb. 31). Eine intraoperative Tumorrupturn ereignete sich nicht.

Postoperative Komplikationen:

Es wurden eine akute Niereninsuffizienz mit Restitutio at integrum und 4-mal eine postoperative Hypertonie (> 140/90 mm Hg) beschrieben.

4.3.2.2.3 Unilaterales WT und kontralaterales Rezidiv

Ein Patient wurde einseitig total nephrektomiert, einer erhielt eine zweizeitige totale Nephrektomie (s. Abb. 30). Intra- und postoperative Komplikationen traten nicht auf. Eine chirurgische Stadieneinteilung wurde nicht erfasst.

4.3.2.3 Lokales Stadium und Histologie

In 107 Fällen wurde das pathologische lokale SIOF-Stadium unter Berücksichtigung des jeweils höchsten Lokalstadiums beider Seiten ermittelt. In 56 der 107 Fälle (52 %) handelte es sich um Stadium I, in 20 Fällen (19 %) um Stadium II und in 31 Fällen (29 %) um Stadium III. Ein Patient verstarb bereits kurz nach Diagnose- und Therapiebeginn.

Eine histologische Klassifikation des lokalen SIOF-Stadiums und die Einteilung in eine der drei Risikogruppen erfolgten bei allen 107 Patienten (in einem der Fälle im Rahmen einer Autopsie). Unter Berücksichtigung des höchsten histologischen Stadiums wurde in 7 der 107 Fälle (7 %) eine niedrige, in 88 Fällen (82 %) eine intermediäre und in 12 Fällen (11 %) eine hohe Malignität diagnostiziert (s. Abb. 32).

Nephrogene Reste wurde bei 42 Patienten (39 %) bilateral und bei 18 Patienten (17 %) unilateral detektiert. Bei 21 Patienten (19 %) wurden histologisch keine nephrogenen Reste festgestellt. Bei den 28 Patienten der SIOF 9-Studie waren keine Daten eruierbar.

4.3.2.3.1 Synchrones bilaterales WT

In 76 Fällen wurden das lokale SIOF-Stadium und die pathologische Klassifikation erhoben. In 40 der 76 Fälle (53 %) wurde ein Stadium I, bei 14 Patienten (18 %) ein Stadium II und bei 22 Patienten (30 %) ein Stadium III diagnostiziert. Die Verteilung der einzelnen histologischen Subtypen zeigt Abb. 32.

Nephrogene Reste wurden bei 19 Patienten (25 %) bilateral und bei 12 Patienten (17 %) unilateral detektiert. Bei 19 Patienten (25 %) wurden keine nephrogenen Reste detektiert. Bei 25 Patienten fehlten die Angaben.

				Relevante Histologie und höchste Malignität									Gesamt
				Niedrige Malignität	Intermediäre Malignität						Hohe Malignität		
					Komplett nekrotisches Nephroblastom	Epithelialer Typ	Stromareicher Typ	Mischtyp	Regressiver Typ	Fokale Anaplasie	Blastemreicher Typ (primäre OP)	Blastemreicher Typ (präoperative CT)	
Subgruppen	WTS	höchstes Stadium	Stadium I	2	2	7	9	10	3	0	6	1	40
			Stadium II	1	1	3	2	3	1	0	2	1	14
			Stadium III	1	0	2	12	2	0	0	3	2	22
		Gesamt	4	3	12	23	15	4	0	11	4	76	
	WTN	höchstes Stadium	Stadium I	2	1	2	8	1	0	0	0	0	14
			Stadium II	0	1	0	2	2	0	0	0	1	6
			Stadium III	1	0	0	2	4	0	1	1	0	9
		Gesamt	3	2	2	12	7	0	1	1	1	29	
	WTR	höchstes Stadium	Stadium I	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
			Stadium II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			Stadium III	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Gesamt	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	
	Gesamt				7	5	14	26	22	4	2	12	5

Abb. 32 Verteilung der histologischen Untergruppen in den Subgruppen (WTS: synchrones bilaterales Nephroblastom, WTN: unilaterales Nephroblastom + kontralaterale NBL, WTR: unilaterales Nephroblastom + kontralaterales Rezidiv)

4.3.2.3.2 Unilaterales WT und kontralaterale NBL

In 29 Fällen wurden das lokale SIOP-Stadium und die pathologische Klassifikation erhoben. In 14 der 29 Fälle (48 %) wurde ein Stadium I, in sechs Fällen (21 %) ein

Stadium II und in neun Fällen (31 %) ein Stadium III diagnostiziert. Die Verteilung der einzelnen histologischen Subtypen zeigt Abb. 32. Nephrogene Reste wurden bei 23 Patienten bilateral und bei 6 Patienten unilateral detektiert.

4.3.2.3.3 Unilaterales WT und kontralaterales Rezidiv

In beiden Fällen wurden das lokale SIOF-Stadium und die pathologische Klassifikation erhoben. In einem Fall wurde entsprechend der relevanten Histologie höchster Malignität ein Nephroblastom-Mischtyp von intermediärer Malignität ohne Angaben zu nephrogenen Resten und im anderen Fall ein blastemreicher Typ intermediärer Malignität ohne nephrogene Reste diagnostiziert.

4.3.2.4 Postoperative Therapie

99 Patienten (92 %) der WT-Gruppe (n = 108) erhielten eine postoperative Chemotherapie. 21 der 99 Patienten erhielten Vincristin und Actinomycin-D über eine durchschnittliche Dauer von 33 Wochen. 69 Patienten erhielten Vincristin, Actinomycin-D und Doxorubicin über durchschnittlich 26 Wochen und neun Patienten eine Kombination nach Hochrisiko-Protokoll aus dem jeweils aktuellen SIOF-Protokoll (entsprechend den Medikamenten Doxorubicin/ Ifosfamid/ Vincristin/ Actinomycin-D SIOF 9, Doxorubicin/ Ifosfamid/ Etoposid/ Carboplatin SIOF 93-01 bzw. Doxorubicin/ Cyclophosphamid/ Etoposid/ Carboplatin SIOF 2001) über 32 Wochen. Eine Dosisreduktion erfolgte in 16 Fällen (15 %), überwiegend wegen einer Medikamententoxizität.

4.3.2.4.1 Synchrones bilaterales WT

60 Patienten erhielten eine Kombination aus Vincristin und Actinomycin-D. 52 der 60 Patienten erhielten zusätzlich Doxorubicin und weitere 8 Patienten ein Hochrisiko-Schema (5 x Doxorubicin/ Ifosfamid/ Vincristin/ Actinomycin-D SIOF 9; 4 x Doxorubicin/ Cyclophosphamid/ Etoposid/ Carboplatin SIOF 2001; s. Abb. 33).

4.3.2.4.2 Unilaterales WT und kontralaterale NBL

Alle 29 Patienten erhielten eine postoperative Chemotherapie. 28 der 29 Patienten erhielten eine Kombination aus Vincristin und Actinomycin-D, 17 der 28 Patienten

zusätzlich Doxorubicin und ein Patient ein Hochrisiko-Schema (Doxorubicin/ Etoposid/ Carboplatin/ Cyclophosphamid SIOF 01; s Abb. 33).

			Actinomycin D ug / kg KG	Vincristin mg /KOF	Doxorubicin mg / KOF	Carboplatin g / KOF	Etoposid g /KOF	Ifosfamid g /KOF	Cyclophosphamid g / kg KG
Subgruppen	WTS	N	47	47	44	5	5	2	4
		Mittelwert	285,1	21,8	174,9	2,62	2,35	32,3	3,29
		Median	284,8	22,0	172,4	2,90	2,90	32,3	2,92
		Standardabweichung	95,4	7,2	75,2	1,04	8,81	5,3	3,81
		Minimum	71,4	7,3	34,2	9,80	9,95	28,6	36,00
		Maximum	463,4	31,4	333,3	3,60	3,00	36,0	7,31
	WTN	N	28	28	17	1	1	0	0
		Mittelwert	318,5	20,1	184,0	1,19	0,89	0	0
		Median	277,4	20,7	175,0	1,19	0,89	0	0
		Standardabweichung	200,4	8,5	80,3	0	0	0	0
		Minimum	31,3	3,8	68,2	1,19	0,89	0	0
		Maximum	854,0	32,5	330,7	1,19	0,89	0	0
	WTR	N	2	2	0	0	0	0	0
		Mittelwert	144,9	6,3	0	0	0	0	0
		Median	144,9	6,3	0	0	0	0	0
		Minimum	77,9	0,3	0	0	0	0	0
		Maximum	89,9	6,1	0	0	0	0	0

Abb. 33 Summendosen der postoperativen Therapeutika in den Subgruppen (WTS: synchrones bilaterales Nephroblastom, WTN: unilaterales Nephroblastom + kontralaterale NBL, WTR: unilaterales Nephroblastom + kontralaterales Rezidiv)

4.3.2.4.3 Unilaterales WT und kontralaterales Rezidiv

Beide Patienten erhielten eine postoperative Chemotherapie bestehend aus Vincristin und Actinomycin-D (s. Abb. 33).

4.3.2.5 Toxizität und Nebenwirkungen

Toxizität und Nebenwirkungen während der initialen Chemotherapie traten bei 14 Patienten (13 %), neun Patienten aus der Patientengruppe mit einem bilateralen synchronen Nephroblastom (WTS-Gruppe) und fünf Patienten aus der Patientengruppe mit einem unilateralem Nephroblastom und kontralateraler Nephroblastomatose (WTN-Gruppe) auf (s. Abb. 34). Je drei Patienten mit einer Anämie aus der WTS- und der WTN-Gruppe wurden transfusionspflichtig. Eine weitere Anämie in der WTS-Gruppe wurde durch eine Autoimmunhämolyse verursacht. Eine aufgetretene Leukopenie wurde häufig von einer Pyrexie begleitet. Alle sechs Kinder, die unter der präoperativen Therapie eine VOD entwickelten, überlebten. In der Patientengruppe mit einem unilateralem Nephroblastom und kontralateralem Rezidiv traten unter präoperativer Therapie weder Nebenwirkungen noch Toxizität auf.

		Präoperativ							Gesamt	
		Anämie	Thrombopenie	Leukopenie	VOD	Sepsis	KLS	TLS		Stomatitis
Subgruppen	WTS	4	0	4	5	1	0	0	1	15
	WTN	3	2	1	1	0	1	1	0	9
Gesamt		7	2	5	6	1	1	1	1	24

Abb. 34 Toxizität und Nebenwirkungen präoperativ in den Subgruppen (WTS: synchrones bilaterales Nephroblastom, WTN: unilaterales Nephroblastom + kontralaterale NBL)

Unter der postoperativen Therapie traten in 18 Fällen (17 %) Nebenwirkungen und Toxizität (acht Patienten aus der WTS- und 10 Patienten aus der WTN-Gruppe, s. Abb. 35) auf. Ein Patient aus der Patientengruppe mit einem bilateralen synchronen Nephroblastom und zwei Patienten aus der Patientengruppe mit einem unilateralem Nephroblastom und kontralateraler Nephroblastomatose mit einer

Anämie wurden transfusionspflichtig. Ein weiterer Patient aus letztgenannter Gruppe erkrankte an einer durch einen infizierten Port ausgelösten Sepsis. Die Polyneuropathien wurden durch Vincristin, eine Kardiomyopathie durch Doxorubicin und eine Tubulopathie durch Ifosfamidgabe ausgelöst. Alle drei Kinder, die unter der postoperativen Therapie eine VOD entwickelten, überlebten. In der Patientengruppe mit einem unilateralem Nephroblastom und kontralateralem Rezidiv traten unter der postoperativen Therapie keine Nebenwirkungen oder Toxizität auf.

		Postoperativ										Gesamt	
		Anämie	Thrombopenie	Leukopenie	VOD	Sepsis	PNP	CMP	MAS	Tubulopathie	Stomatitis		Obstipation
Subgruppen	WTS	1	1	3	2	0	1	1	0	1	1	1	12
	WTN	3	0	2	1	1	5	0	1	0	3	0	16
Gesamt		4	1	5	3	1	6	1	1	1	4	1	28

Abb. 35 Toxizität und Nebenwirkungen postoperativ in den Subgruppen (WTS: synchrones bilaterales Nephroblastom, WTN: unilaterales Nephroblastom + kontralaterale NBL)

4.3.2.6 Bestrahlung

14 Kinder (13 %) erhielten eine zusätzliche Bestrahlung des Abdomens. In sieben Fällen wurde das Tumorbett sowie in vier Fällen zusätzlich die paraaortalen Lymphknoten bestrahlt. In weiteren drei Fällen wurde das gesamte Abdomen bestrahlt. Im Durchschnitt wurden die Kinder 12 Tage (Min/Max 7/20 Tage) bestrahlt und erhielten eine Gesamtstrahlendosis von $19,3 \pm 7,7$ Gy (Min/Max 11,2/30,6 Gy). Die Einzeldosis lag bei $1,52 \pm 0,20$ Gy. (Min/Max 1,2/1,8 Gy). Nebenwirkungen der Strahlentherapie waren nicht dokumentiert.

4.3.3 Rezidive

22 Patienten (20 %) entwickelten ein Rezidiv, welches im Durchschnitt $1,9 \pm 1,5$ Jahre (Min/Max 0,02/4,9 Jahre) nach Diagnosezeitpunkt auftrat (s. Abb. 36). In 15 der 22 Fälle handelte es sich um ein Lokalrezidiv. Zwei der 15 Patienten hatten zum Diagnosezeitpunkt einen retroperitonealen Lymphknotenbefall (in einem Fall mit kontralateraler NBL) und in vier der 15 Fälle traten weitere Rezidive auf (3-mal ein weiteres, 1-mal drei weitere Rezidive). In sechs der 22 Fälle handelte es sich um pulmonale Metastasen, wobei in einem Fall ein zusätzlicher hepatischer Befall bestand. In zwei der sechs Fälle trat ein weiteres Rezidiv (1-mal ein Lokalrezidiv, 1-mal erneute pulmonale und hepatische Metastasen) auf. In einem der 22 Fälle trat eine Kombination aus Lokalrezidiv und pulmonaler Metastasierung auf. Hier entwickelte sich eine Nebennierenmetastasierung linksseitig als Zweitrezidiv sowie eine erneute pulmonale Metastasierung als Drittrezidiv. In der Patientengruppe mit einem unilateralem Nephroblastom und kontralateralem Rezidiv traten keine Rezidive auf. Die Verteilung der Rezidive in Bezug auf die einzelnen lokalen Stadien gibt Abb. 37 wieder.

		Rezidivtyp			Gesamt
		Kombiniert	Lokal	Metastase	
Subgruppen	WTS	1	8	3	12
	WTN	0	7	3	10
Gesamt		1	15	6	22

Abb. 36 Rezidive in den Subgruppe (WTS: synchrones bilaterales Nephroblastom, WTN: unilaterales Nephroblastom + kontralaterale NBL)

		Rezidivtyp			Gesamt
		Kombiniert	Lokal	Metastase	
Lokales Stadium	I	0	5	3	8
	II	0	3	2	5
	III	1	7	1	9
Gesamt		1	15	6	22

Abb. 37 Verteilung der Rezidive in Relation zum lokalen Stadium

4.4 Überlebensanalyse und Risikofaktoren

4.4.1 Überleben

4.4.1.1 Nephroblastomatosegruppe

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Kaplan-Meier (5J-OS) betrug $85 \pm 7 \%$ (s. Abb. 38). Fünf der 28 Patienten (18 %) verstarben innerhalb der ersten 10 Jahre nach Diagnosestellung, wovon vier Patienten innerhalb der ersten 4,2 Jahre verstarben. Von diesen fünf Patienten verstarben vier an den Folgen des Tumorprogresses. In einem dieser vier Fälle verstarb der Patient bereits einen Monat nach Diagnosestellung ohne onkologische Therapie, da sein schlechter Allgemeinzustand diese nicht erlaubte. Ein weiterer Patient verstarb während der Therapie durch ein Multiorganversagen bei RSV-Infektion.

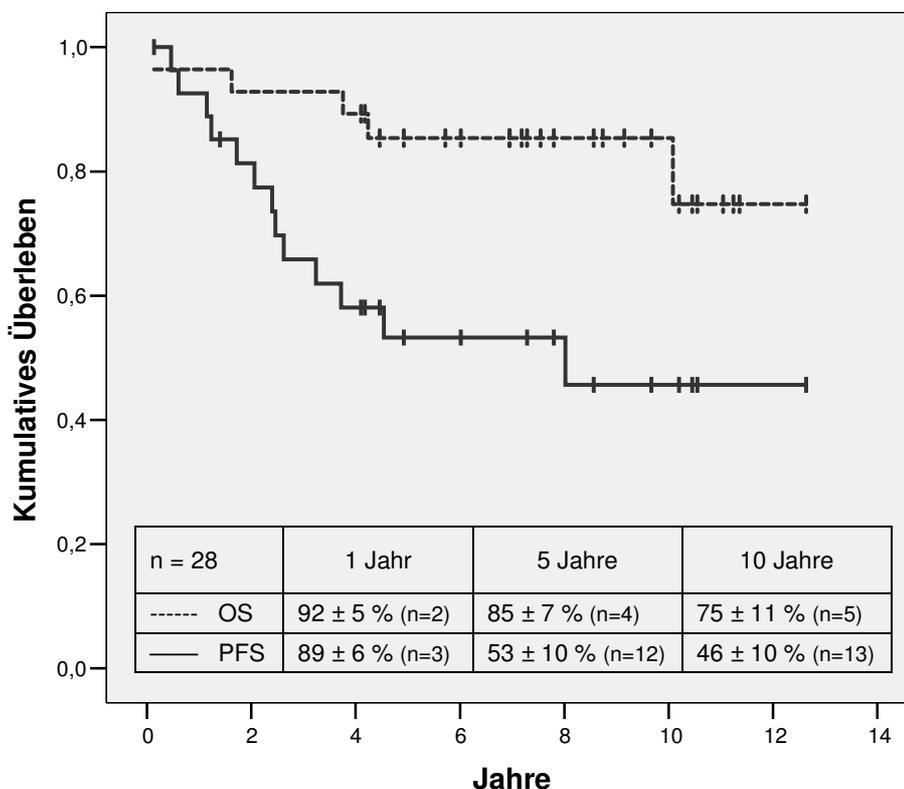


Abb. 38 OS und PFS der NBL-Gruppe

Das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben (5J-PFS) nach Kaplan-Meier betrug im Mittel 53 ± 10 % (Progress = Auftreten eines Nephroblastoms).

Drei der 28 Patienten entwickelten einen Nephroblastomatoseprogress 1,4 bzw. 2,5 und 3,2 Jahre nach Diagnosestellung. Zwei dieser drei Patienten entwickelten nach 4,5 und 9,5 Jahren ein Nephroblastom.

In der Analyse der Subgruppen betrug das 5J-OS in der Patientengruppe mit einer bilateralen NBL ohne Progress 93 ± 6 % und mit Progress 77 ± 12 %.

4.4.1.2 Nephroblastomgruppe

Das 5J-OS betrug 85 ± 4 % (s. Abb. 39). 16 der 108 Patienten verstarben innerhalb der ersten 7,2 Jahre nach Diagnosestellung, wovon 13 Patienten innerhalb der ersten 3,5 Jahre verstarben. Neun der 16 Patienten verstarben an den Folgen des Tumorprogresses nach Therapieabschluss. Vier der 16 Patienten verstarben während der Therapie (1 x Verbrauchskoagulopathie, 1 x bakterielle Sepsis, 1 x Bridenileus, 1 x Leberversagen, Tumoreinblutung und Pneumonie unter präoperativer Chemotherapie bei 11-P-Syndrom 10 Tage nach Diagnosestellung). Zwei der 16 Patienten verstarben ohne Therapie (1 x 6 Tage nach radiologischer Diagnosestellung eines bilateralen Nephroblastoms, 1 x 7 Tage nach bioptischer Diagnosestellung). Ein Patient verstarb nach Abschluss der präoperativen Chemotherapie 41 Tage nach Diagnosestellung an den Folgen einer perioperativen Verbrauchskoagulopathie.

Das 5J-PFS betrug 77 ± 4 %.

In der Analyse der Subgruppen betrug das 5J-OS in der Patientengruppe mit einem bilateralen WT 86 ± 4 % und in der Patientengruppe mit einem unilateralem WT und kontralateraler NBL 89 ± 6 %. In der Gruppe mit unilateralem WT und kontralateralem Rezidiv konnte es auf Grund der geringen Gruppengröße ($n = 2$) nicht ermittelt werden.

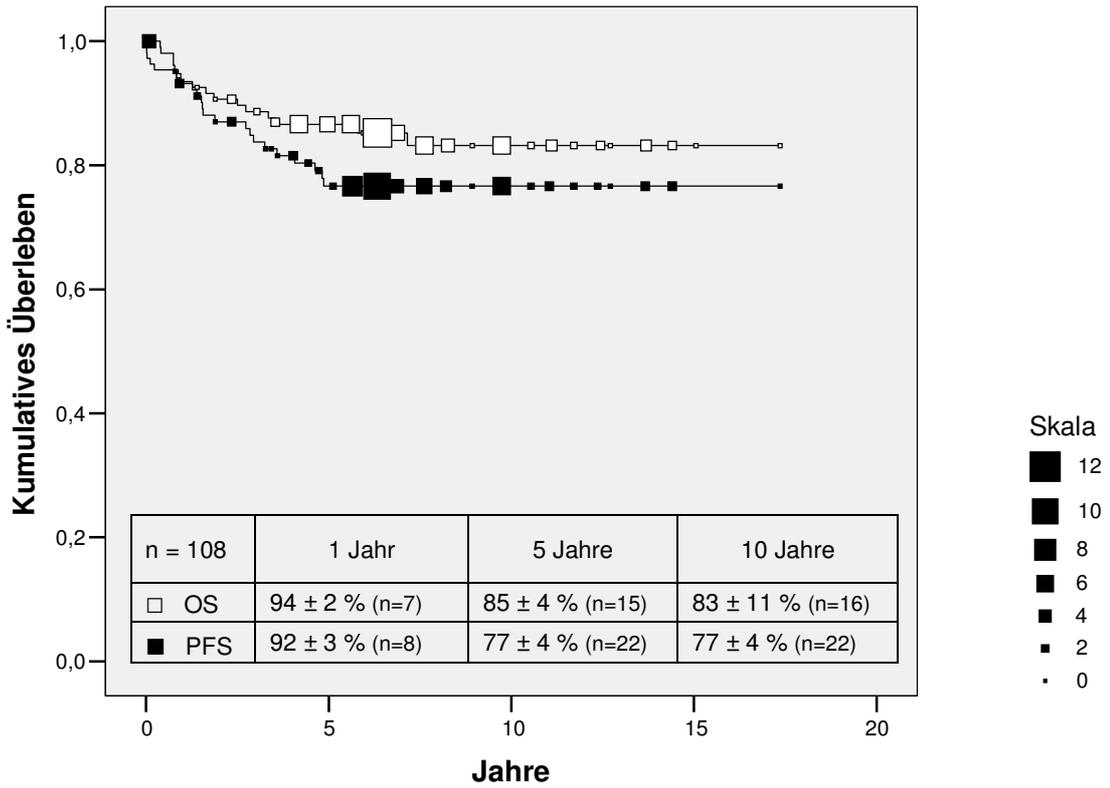


Abb. 39 OS und PFS der WT-Gruppe

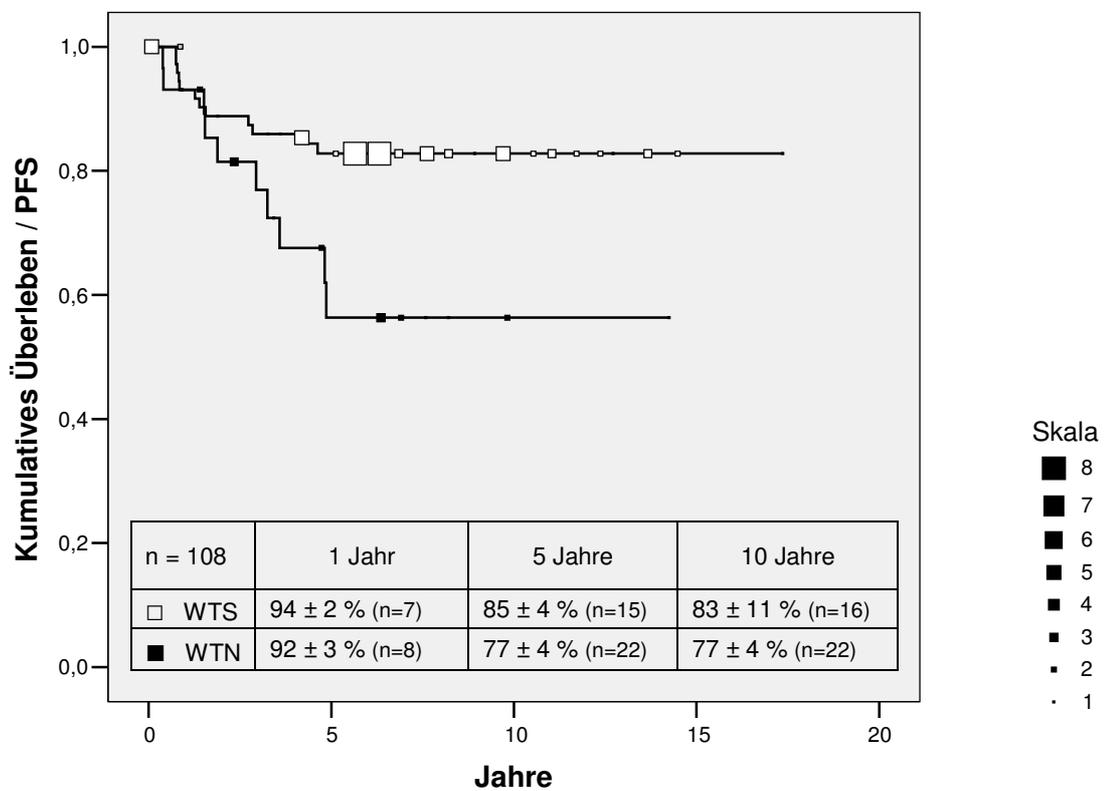


Abb. 40 PFS in den Subgruppen der WT-Gruppe (WTS: synchrones bilaterales Nephroblastom, WTN: unilaterales Nephroblastom + kontralaterale NBL)

Das 5J-PFS war in der Patientengruppe mit einem bilateralen WT mit $82 \pm 5 \%$ signifikant höher als in der in der Patientengruppe mit einem unilateralen WT und kontralateraler NBL mit $56 \pm 11 \%$ ($p = 0,025$ Log-Rank). In der Gruppe mit unilateralem WT und kontralateralem Rezidiv trat kein Progress auf (s. Abb. 40).

4.4.1.3 Erweiterte Nephroblastomgruppe

Die Gruppe ($n = 121$) beinhaltete alle an einem Nephroblastom erkrankten Patienten zusammen und bestand aus den 108 Patienten der WT-Gruppe. Zusätzlich wurden die 13 Patienten der NBLP-Gruppe ab dem Auftreten des Nephroblastoms erfasst. 5J- und 10J-OS betragen $83 \pm 4 \%$ bzw. $81 \pm 4 \%$, 5J- und 10J-PFS jeweils $72 \pm 4 \%$.

4.4.1.4 Gesamtkollektiv

Der Vergleich des OS zwischen NBL- (5J-OS $85 \pm 7 \%$) und WT-Gruppe (5J-OS $85 \pm 4 \%$) ergab im Gesamtkollektiv ($n = 136$) keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,871$ Log-Rank).

Das PFS zwischen NBL- (5J-PFS $53 \pm 10 \%$) und WT-Gruppe (5J-PFS $77 \pm 4 \%$) war signifikant verschieden ($p = 0,06$ Log Rank).

4.4.2 Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für eine Progression wurden das pathologische Lokalstadium und der histologische Subtyp, das Vorhandensein von Metastasen bei Diagnosestellung, die Vorbehandlung mit Chemotherapie nach Nephroblastomatoseprotokoll, die Veränderung des Tumolvolumens nach Chemotherapie, das Geschlecht und das Alter bei Diagnosestellung ausgewertet. Es wurden die 121 Patienten aus der erweiterten Nephroblastomgruppe in der Auswertung berücksichtigt. Einer der 121 Patienten verstarb bereits kurz nach Diagnose- und Therapiebeginn, sodass von diesem Fall nur ein Teildatensatz in der Risikofaktorenanalyse verwendet werden

konnten. Die Veränderung des Tumorumens nach Chemotherapie, das Geschlecht und das Alter bei Diagnosestellung hatten keinen relevanten Einfluss auf das Überleben der Patienten. Für die übrigen Risikofaktoren zeigten sich folgende Ergebnisse:

4.4.2.1 Lokales Stadium

Zur Erfassung des pathologischen lokalen Stadiums I - III (s. Kapitel 5.3) wurden die lokale Tumorausdehnung, Tumorrupur, Vorhandensein tumorfreier Ränder und die Vollständigkeit der Tumorsektion der in der Studie aufgetretenen Nephroblastome berücksichtigt und entsprechend der SIOP-Working Classification bestimmt. Das höchste Stadium beider Seiten ($n = 120$) war für die Festlegung der weiteren Therapieplanung ausschlaggebend und wurde in dieser Auswertung berücksichtigt. In 59 Fällen (49 %) wurde Stadium I, in 21 Fällen (18 %) Stadium II und in 40 Fällen (33 %) Stadium III ermittelt (s. Abb. 41). Die 5J-OS in Stadium I betrug 91 ± 4 %, in Stadium II 80 ± 9 % und in Stadium III 77 ± 7 % (s. Abb. 42). Der Vergleich des OS der einzelnen Stadien ergab einen signifikanten Unterschied zwischen Stadium I und III ($p = 0,021$ Log-Rank).

		Lokalstadium			Gesamt
		Stadium I	Stadium II	Stadium III	
Subgruppen	WTS	40	14	22	76
	WTN	14	6	9	29
	WTR	2	0	0	2
	NBLP	3	1	9	13
Gesamt		59	21	40	120

Abb. 41 Verteilung der Lokalstadien in den Subgruppen (WTS: synchrones bilaterales Nephroblastom, WTN: unilaterales Nephroblastom + kontralaterale NBL, WTR: unilaterales Nephroblastom + kontralaterales Rezidiv; NBLP: synchrone bilaterale NBL mit Progress zum WT)

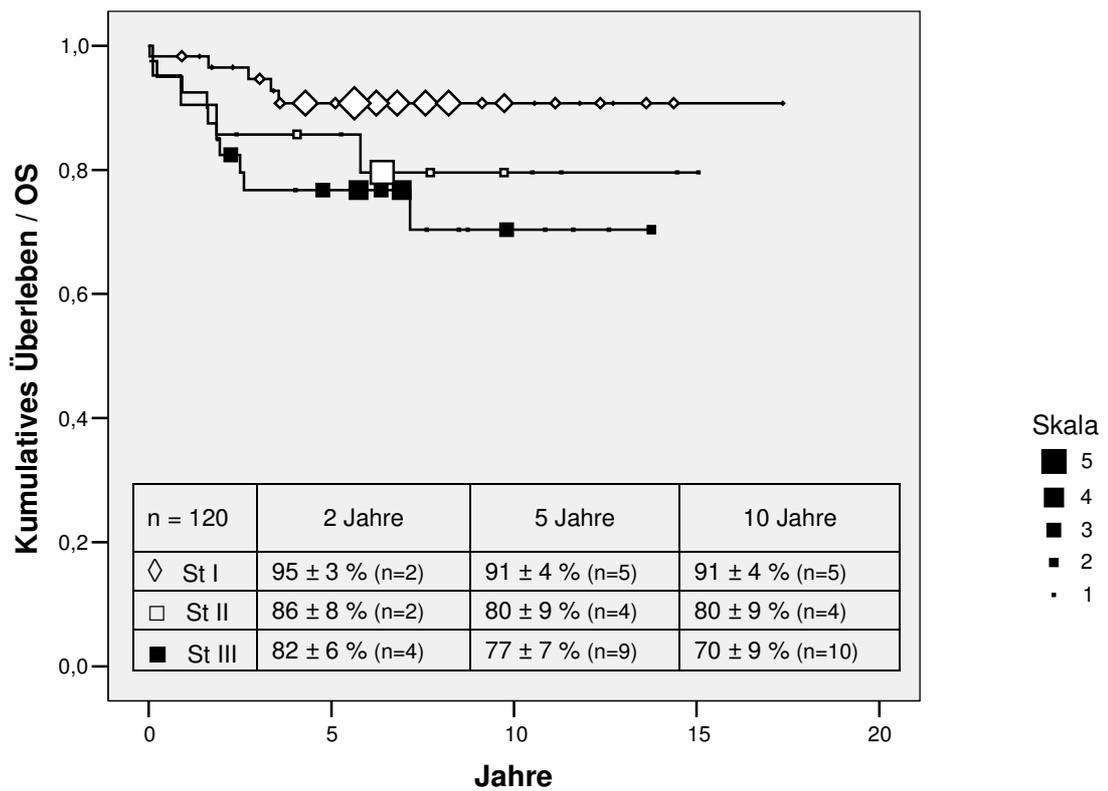


Abb. 42 OS nach lokalem Stadium I-III

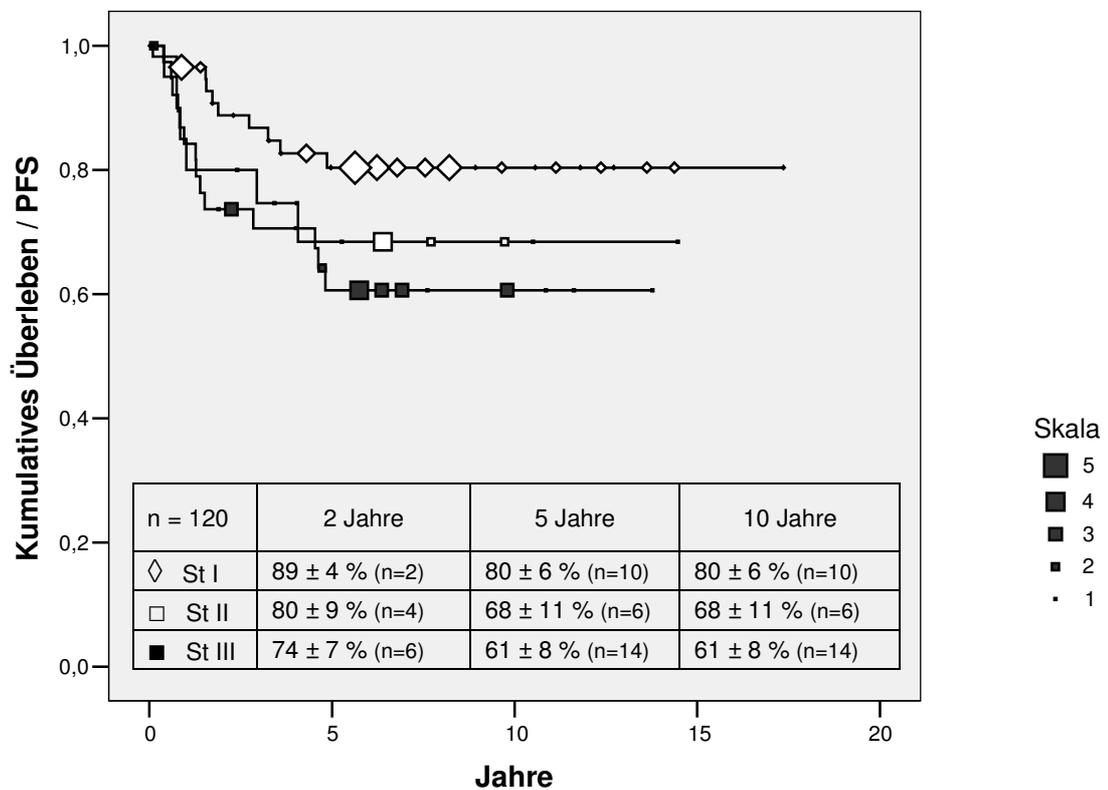


Abb. 43 PFS nach lokalem Stadium I-III

Die 5J-PFS in Stadium I betrug 80 ± 6 %, in Stadium II 68 ± 11 % und in Stadium III 61 ± 8 % (s. Abb. 43). Der Vergleich des PFS zwischen den einzelnen Stadien ergab einen signifikanten Unterschied zwischen Stadium I und III ($p = 0,031$ Log-Rank).

4.4.2.2 Histologische Subtypen

Zur Ermittlung des histologischen Subtyps wurde die Unterteilung in die drei Hauptgruppen geringe, intermediäre und hohe Malignität sowie deren Subgruppen für beide Nieren vorgenommen. Das höchste Stadium beider Seiten war ebenso wie die Klassifizierung des pathologischen Lokalstadiums für die Festlegung der weiteren Therapieplanung entscheidend (s. Kapitel 5.3). Es wurden 120 relevante Histologien erfaßt. Die ermittelten Überlebensraten nach Kaplan-Meier ergaben folgende Auffälligkeiten (s. Abb. 45):

In der Auswertung der Hauptgruppen mit hoher, intermediärer und niedriger Malignität hatte die Hochrisiko-Gruppe erwartungsgemäß das niedrigste 5J-OS. Es war signifikant geringer als in der Gruppe mit intermediärer Malignität ($p = 0,021$ Log-Rank). Das 5J-OS in der Gruppe mit geringer Malignität war unerwarteter Weise, wenn auch nicht signifikant ($p = 0,174$ Log Rank), geringer als in der Gruppe mit intermediärer Malignität. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit niedriger und derer mit hoher Malignität in Bezug auf das 5J-OS war nicht festzustellen ($p = 0,877$ Log Rank).

Ebenso hatte die Gruppe mit hoher Malignität das niedrigste 5J-PFS. Es war jedoch nicht signifikant geringer als in der Gruppe mit intermediärer Malignität ($p = 0,186$ Log-Rank) oder derer mit niedriger Malignität ($p = 0,669$ Log Rank). Die Gruppe mit intermediärer Malignität und jene mit geringer Malignität zeigten ein nahezu gleiches 5J-PFS ($p = 0,811$ Log Rank).

In der Subtypenanalyse hatten die Patienten mit einem anaplastischen Nephroblastom (fokal oder diffus) eine signifikant geringere Überlebensrate als diejenigen der restlichen histologischen Subgruppen zusammengenommen (5J-PFS 54 ± 15 vs. 88 ± 3 , $p = 0,006$ Log-Rank). Das PFS war nicht signifikant verschieden (5-J-PFS 57 ± 13 % vs. 74 ± 5 %, $p = 0,086$ Log-Rank).

Eine weitergehende Analyse der Tumorphistologie Anaplasie, fokal oder diffus, als möglicher Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität in einem Cox-Regressionsmodell bestätigte diese als unabhängigen Risikofaktor ($p = 0,046$; s. Abb. 50).

n = 120	Niere		Relevante Histologie	Progressive Erkrankung (5J PFS \pm SD)	Tod (5J OS \pm SD)
	Rechts	Links			
n =	90	80	130	30	19
Niedrige Malignität			7	2 (71 \pm 17%)	2 (71 \pm 17%)
Komplette Nekrose	6	7	7	2 (71 \pm 17%)	2 (71 \pm 17%)
Intermediäre Malignität			92	20 (74 \pm 5%)	10 (89 \pm 3%)
Regressiver Typ	20	11	23	4 (82 \pm 8%)	0 (n.a./100%)
Stromareicher Typ	16	12	14	1 (90 \pm 10%)	1 (93 \pm 7%)
Epithelialer Typ	5	8	5	2 (60 \pm 22%)	0 (n.a./100%)
Blastemreich (Operation initial)	2	4	6	3 (44 \pm 22 %)	1 (85 \pm 10%)
Mischtyp	30	19	38	7 (76 \pm 8%)	6 (83 \pm 6%)
Fokale Anaplasie	3	4	6	3 (50 \pm 20%)	2 (67 \pm 19%)
Hohe Malignität			21	8 (62 \pm 11%)	7 (71 \pm 10%)
Diffuse Anaplasie	1	7	8	3 (63 \pm 17%)	4 (50 \pm 17%)
Blastemreich (Operation i. V.)	7	8	13	5 (62 \pm 14 %)	3 (85 \pm 10%)

Abb. 44 Histologische Subtypen und geschätztes Überleben nach Kaplan-Meier der 120 Patienten mit zumindest einem Nephroblastom (5J-PFS und 5J-OS werden gemäß dem therapie relevanten histologische Subtyp dargestellt, der histologische Subtyp in der höchsten Risikogruppe beider Seiten bestimmt die Therapie)

Die Subgruppe der Patienten mit der Tumorphistologie eines stromareichen Types wies häufig ein beidseitiges Auftreten auf (20/28 Tumoren). Patienten mit diesem Tumor hatten jedoch ein hervorragendes OS und PFS.

4.4.2.3 Metastasen bei Diagnose

In der Auswertung wurden 21 Patienten (21/121) mit Metastasen bei Diagnosestellung erfasst. Sie stammten alle aus der WT-Gruppe.

Das 5J-OS nach Kaplan-Meier in der Patientengruppe mit einem WT und Metastasen bei Diagnosestellung (PM-Gruppe) betrug $60 \pm 11 \%$ und war damit signifikant geringer ($p \leq 0,001$ Log Rank) als in Gruppe mit einem WT ohne Metastasen (PN-Gruppe) mit $88 \pm 3 \%$ (s. Abb. 46). Das 5J-PFS nach Kaplan-Meier in der Patientengruppe mit Metastasen betrug $45 \pm 13 \%$ und war ebenso signifikant geringer ($p \leq 0,001$ Log Rank) als in der Gruppe ohne Metastasen mit $77 \pm 5 \%$ (s. Abb. 47).

Elf der 21 Patienten erlitten einen Progress der Erkrankung. In vier der elf Fälle trat ein Lokalrezidiv und je 1-mal die Kombination aus Metastase, Lokalrezidiv und Tumorprogression auf. In fünf der elf Fälle traten erneut Metastasen auf.

In acht der 21 Fälle wurde als relevantes pathologisches Lokalstadium das Stadium III ermittelt. In fünf der acht Fälle wiederum trat im Verlauf ein Rezidiv auf. Acht Patienten der Gruppe mit Metastasen bei Diagnosestellung verstarben an den Folgen des Tumorprogresses.

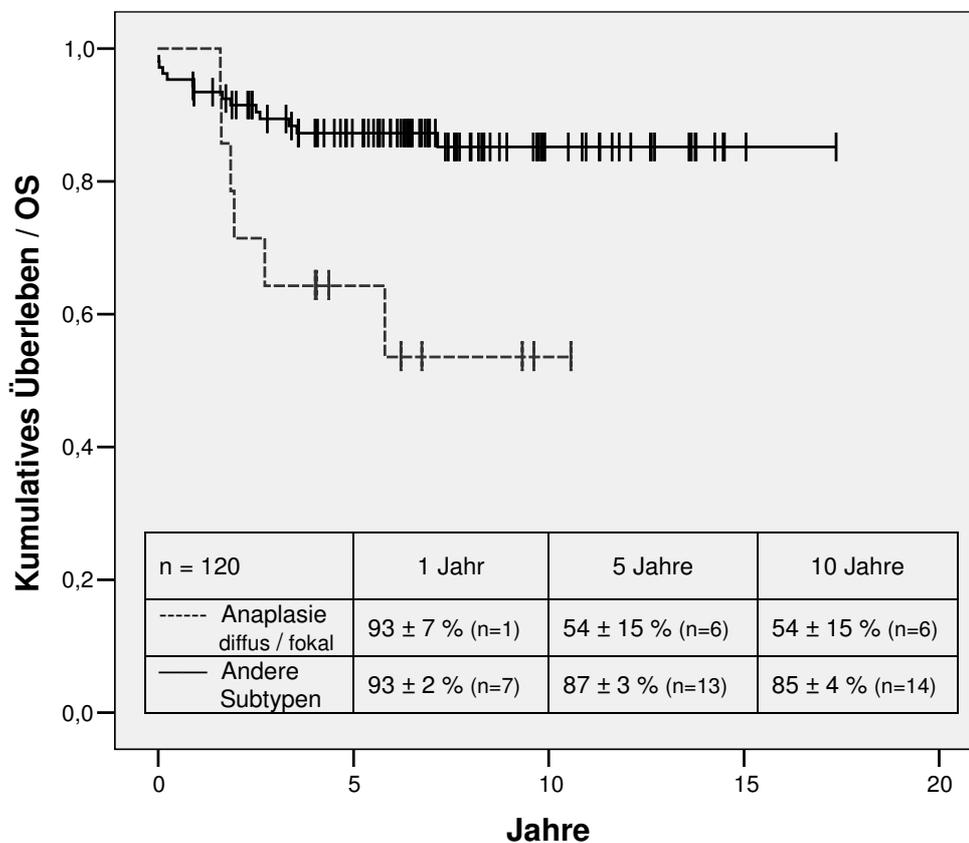


Abb. 45 OS der histologischen Subgruppe Anaplasie im Vergleich zu den übrigen Histologien

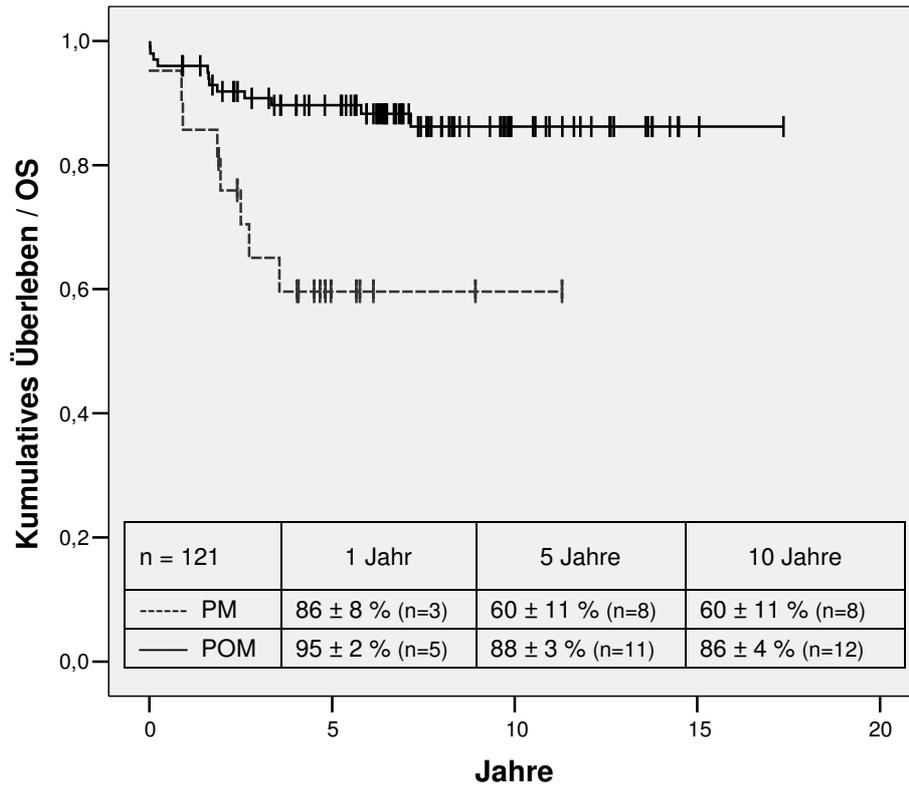


Abb. 46 OS der WT-Patienten mit und ohne Metastasen bei Diagnosestellung (PM: Patienten mit einem WT und Metastasen bei Diagnosestellung, POM: Patienten mit einem WT ohne Metastasen bei Diagnosestellung)

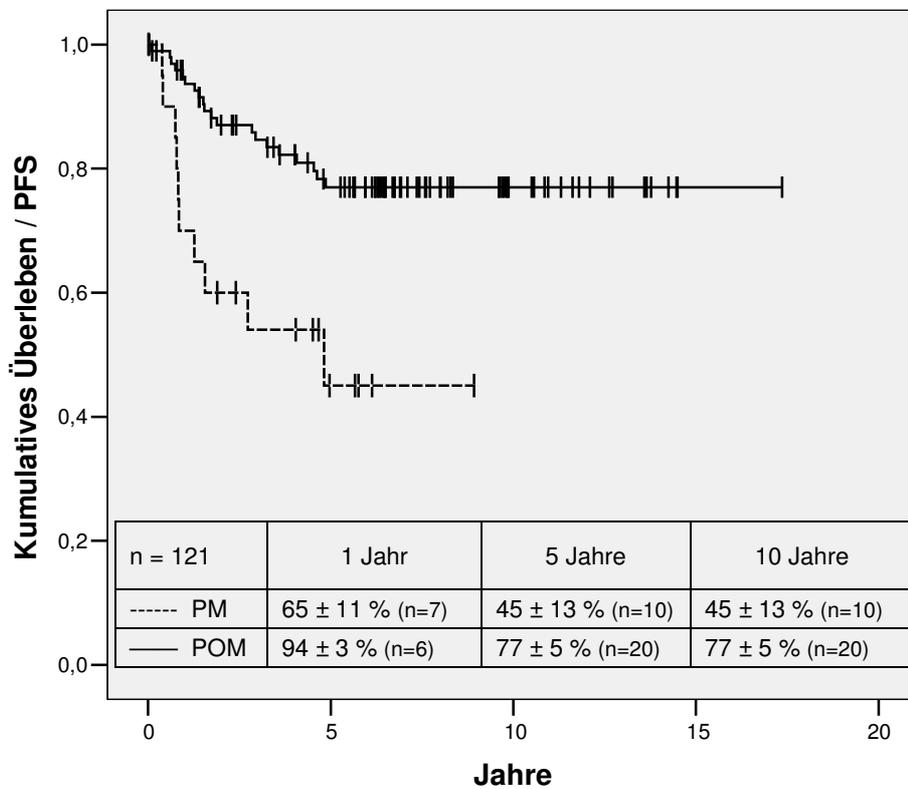


Abb. 47 PFS der WT-Patienten mit und ohne Metastasen bei Diagnosestellung (PM: Patienten mit einem WT und Metastasen bei Diagnosestellung, POM: Patienten mit einem WT ohne Metastasen bei Diagnosestellung)

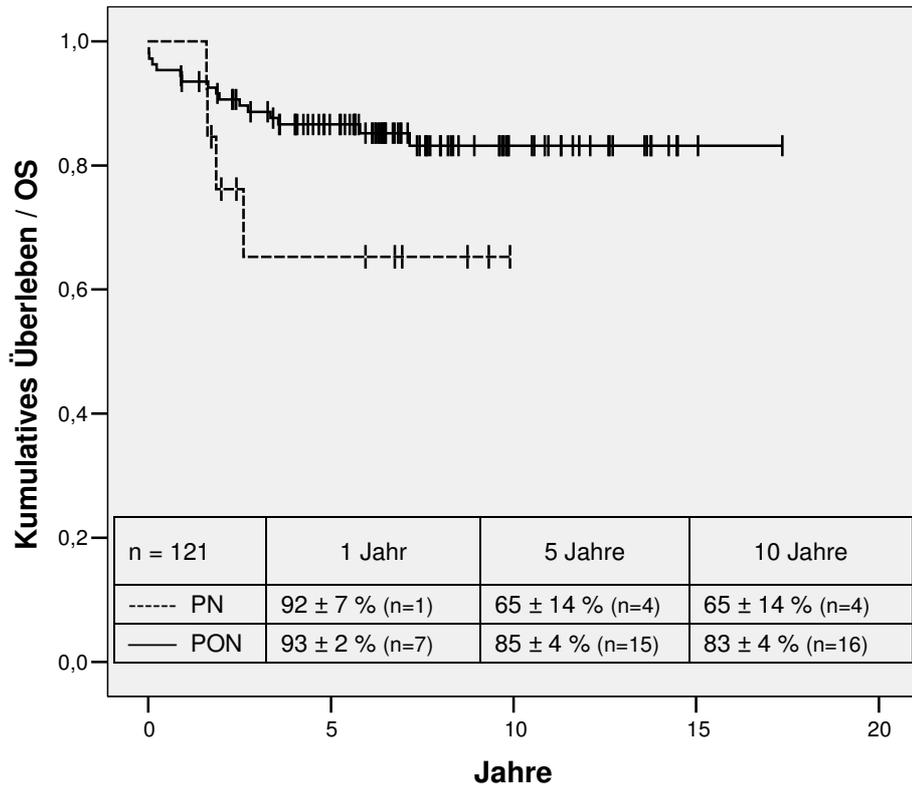


Abb. 48 OS in Abhängigkeit der Vorbehandlung einer klinisch relevanten NBL (PN: Patienten mit einem Nephroblastom und Vorbehandlung nach NBL-Protokoll, PON: Patienten mit einem Nephroblastom ohne Vorbehandlung nach NBL-Protokoll)

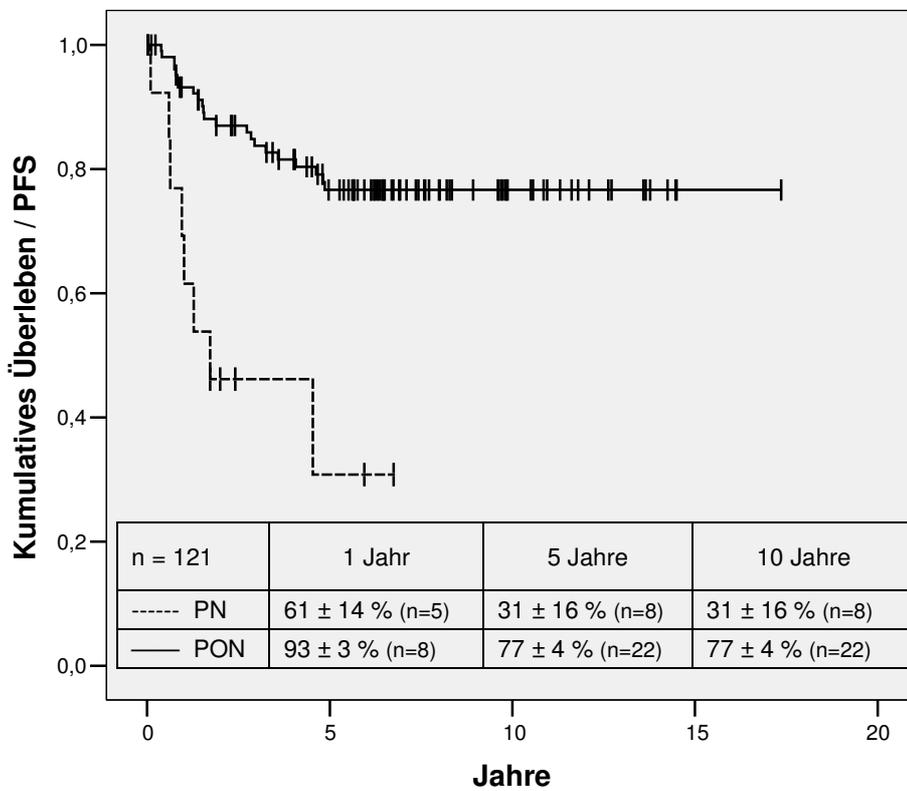


Abb. 49 PFS in Abhängigkeit der Vorbehandlung einer klinisch relevanten NBL (PN: Patienten mit einem Nephroblastom und Vorbehandlung nach NBL-Protokoll, PON: Patienten mit einem Nephroblastom ohne Vorbehandlung nach NBL-Protokoll)

4.4.2.4 Vorbehandlung nach NBL-Protokoll

13 der 121 Patienten, die an einem Nephroblastom erkrankt waren, wurden nach dem NBL-Protokoll vorbehandelt.

Das 5J-OS nach Kaplan-Meier in der Patientengruppe mit einem Nephroblastom und Vorbehandlung nach Nephroblastomatoseprotokoll betrug $65 \pm 14 \%$ und war damit nicht signifikant geringer ($p = 0,100$ Log Rank) als in der Gruppe mit einem Nephroblastom ohne Vorbehandlung nach Nephroblastomatoseprotokoll mit $85 \pm 4 \%$ (s. Abb. 48). Das 5J-PFS nach Kaplan-Meier in der Gruppe mit Vorbehandlung betrug $31 \pm 16 \%$ und war signifikant geringer ($p \leq 0,001$ Log Rank) als in der Gruppe ohne Vorbehandlung mit $77 \pm 4 \%$ (s. Abb 49).

Acht der 13 Patienten erlitten einen Progress der Erkrankung. In fünf der acht Fälle trat ein Lokalrezidiv und in drei eine Kombination aus Lokalrezidiv und Metastase auf.

In neun der 13 Fälle wurde als relevantes pathologisches Lokalstadium das Stadium III ermittelt. Bei fünf der 13 Patienten handelte es sich bei der relevanten Histologie um eine Anaplasie (2 x fokal, 3 x diffus). Vier der 13 Patienten verstarben an den Folgen des Tumorprogresses. Das OS und PFS der Gruppen POM und PON zusammengenommen war sehr gut (5J-OS/PFS 93 %/84 %). Acht Patienten verstarben in dieser Gruppe.

Da Geschlecht, Veränderung des Tumolvolumens nach Chemotherapie und Alter bei Diagnose keinen Einfluss auf das Überleben in der univariaten Analyse hatten, wurden sie in die Multivariatanalyse nicht eingeschlossen.

Die vorangegangenen Risikofaktoren lokales Stadium, Histologie, Metastasen bei Diagnosestellung und Chemotherapie gemäß NBL-Protokoll wurden entsprechend ihrer signifikanten Ergebnisse in der Univariat-Analyse in einer multivariaten Cox-Regression ausgewertet (s. Abb. 50 und 51).

OS	n = 120	P	Exp (B)	95 % KI für Exp (B)	
				Untergrenze	Obergrenze
Lokales Stadium III		0,151	1,965	0,782	4,935
Anaplasie		0,046	2,819	1,019	7,796
Metastasen bei Diagnosestellung		0,003	4,727	1,711	13,059
Vorbehandlung nach NBL-Protokoll		0,208	2,333	0,624	8,719

Abb. 50 Cox-Regressionsanalyse (n = 120) - OS

Metastasen bei Diagnosestellung konnten als unabhängiger negativer Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität sowie Progression ermittelt werden. Die Anaplasie konnte als unabhängiger negativer Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität ermittelt werden. Die Vorbehandlung nach Nephroblastomatoseprotokoll erwies sich als unabhängiger negativer Risikofaktor für eine Progression.

PFS	n = 120	P	Exp (B)	95 % KI für Exp (B)	
				Untergrenze	Obergrenze
Lokales Stadium III		0,615	1,228	0,552	2,732
Anaplasie		0,653	1,247	0,477	3,261
Metastasen bei Diagnosestellung		≤ 0,001	4,960	2,116	11,627
Vorbehandlung nach NBL-Protokoll		≤ 0,001	6,717	2,323	19,422

Abb. 51 Cox-Regressionsanalyse (n = 120) – PFS

4.4.3 Assoziierte Syndrome und Erkrankungen

Im Gesamtkollektiv mit 136 Patienten hatten 31 Patienten (23 %) ein klinisch oder genetisch diagnostiziertes Syndrom (s. Abb. 52). In der nachfolgenden Auswertung wurden die 121 Patienten mit einem Nephroblastom berücksichtigt (s. 4.4.1.3). In 27 der 121 Fälle (22 %) fand sich ein Syndrom bzw. eine Syndrom-assoziierte Erkrankung. Das am häufigsten vorkommende Syndrom war das Wiedemann-Beckwith-Syndrom.

Bei den Syndrom-assoziierten Erkrankungen überwogen die Hemihypertrophie und die urogenitalen Fehlbildungen. Bei diesen Erkrankungen, die mit dem WBS einhergehen, ist bekannt, dass sie im Wesentlichen ein ähnliches Risikoprofil für Neoplasien wie WBS-Patienten zeigen. Man spricht daher auch von einem abortivem oder inkomplettem WBS. Da ein systemischer Gendefekt bei diesen Patienten vermutet wird, wurden sie mit den an einem Syndrom erkrankten Patienten in einer Risikogruppe zusammengefasst und analysiert.

Syndrome	WT	NBL
Wiedemann-Beckwith	7	4
Drash-Denys	5	0
WAGR	2	0
Familiäres Nephroblastom	2	0
Smith-Lemli-Opitz	1	0
Silver-Russel	1	0
Proteus	0	1
Perlman	0	0
Nephroblastom-assoziierte Erkrankungen	WT	NBL
Hemihypertrophie	4	2
Urogenitale Fehlbildungen	3	0
Aniridie	0	0
Familiärer Großwuchs	1	0

Abb. 52 Patienten mit Syndromen oder Nephroblastom-assoziierten Erkrankungen aus der WT- und NBL-Gruppe

Das 5J-OS nach Kaplan-Meier in der Patientengruppe mit einem Syndrom oder einer Syndrom-assoziierten Erkrankung betrug 67 ± 10 % und war signifikant geringer ($p = 0,011$ Log Rank) als in der Patientengruppe ohne ein Syndrom oder eine Syndrom-assoziierte Erkrankung mit 77 ± 4 % (s. Abb. 53).

Das 5J-PFS nach Kaplan-Meier in der Patientengruppe mit einem Syndrom betrug 59 ± 11 % und war im Vergleich nicht signifikant geringer ($p = 0,110$ Log Rank) als in der Gruppe ohne Syndrom mit 75 ± 5 % (s. Abb. 54).

Entsprechend des signifikanten Ergebnisses in der Univariat-Analyse bestätigte sich das Vorhandensein eines Syndroms oder einer Syndrom-assoziierten Erkrankung als unabhängiger Risikofaktor für eine frühzeitige Mortalität in einem multivariaten Cox-Regressions-Modell ($p = 0,006$; 95%-KI 1,461 – 9,068).

Syndrome und Syndrom-assoziierte Erkrankungen sind meist durch somatische Mutationen bedingte genetische Grunderkrankungen, die die Wahrscheinlichkeit ein Nephroblastom zu entwickeln, beeinflussen. Ihre Klassifizierung ist von der Beurteilung und Erfahrung der behandelnden Ärzte abhängig. Die Diagnosestellung erfolgt meist während oder gegen Ende des Behandlungszeitraums. Auch wenn sie einen unabhängigen negativen Risikofaktor für die Mortalität der Erkrankung in der Multivariat-Analyse des Cox-Regressions-Modelles darstellen, wurden sie aus obigen Gründen nicht in die Gruppe der Hauptrisikofaktoren aufgenommen.

Das OS und PFS in der Gruppen der Nephroblastome ohne Syndrom, ohne Metastasen bei Diagnosestellung und ohne NBL-Vorbehandlung gemeinsam war exzellent (5J-OS/PFS 96/88 %). Lediglich drei Patienten verstarben in dieser Gruppe.

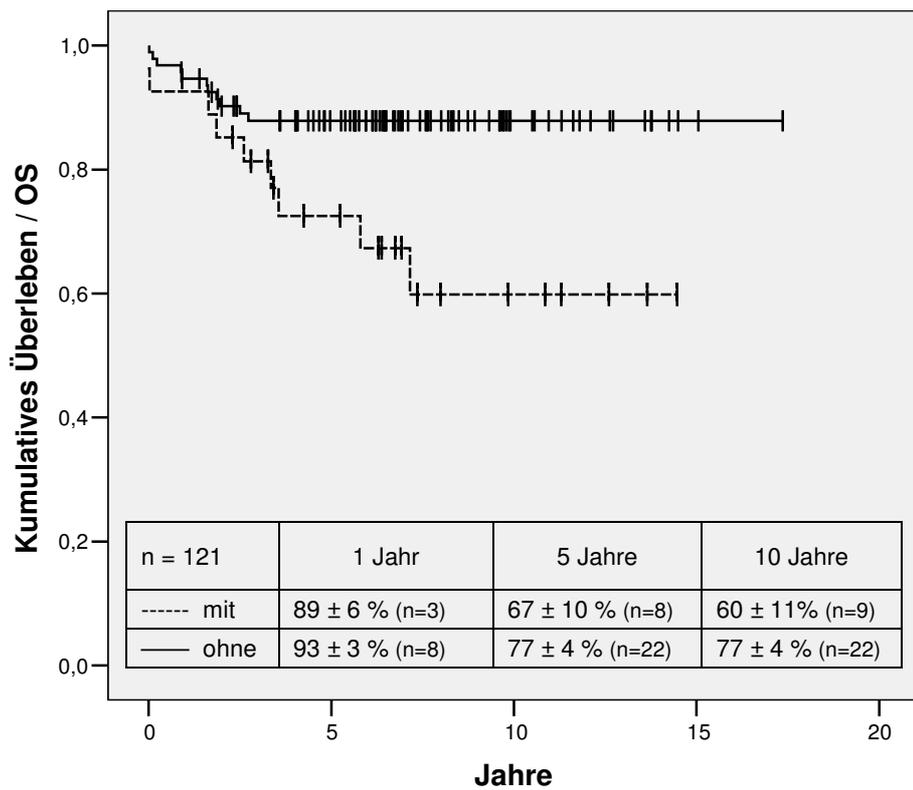


Abb. 53 OS der an einem Nephroblastom erkrankten Patienten mit und ohne Syndrom

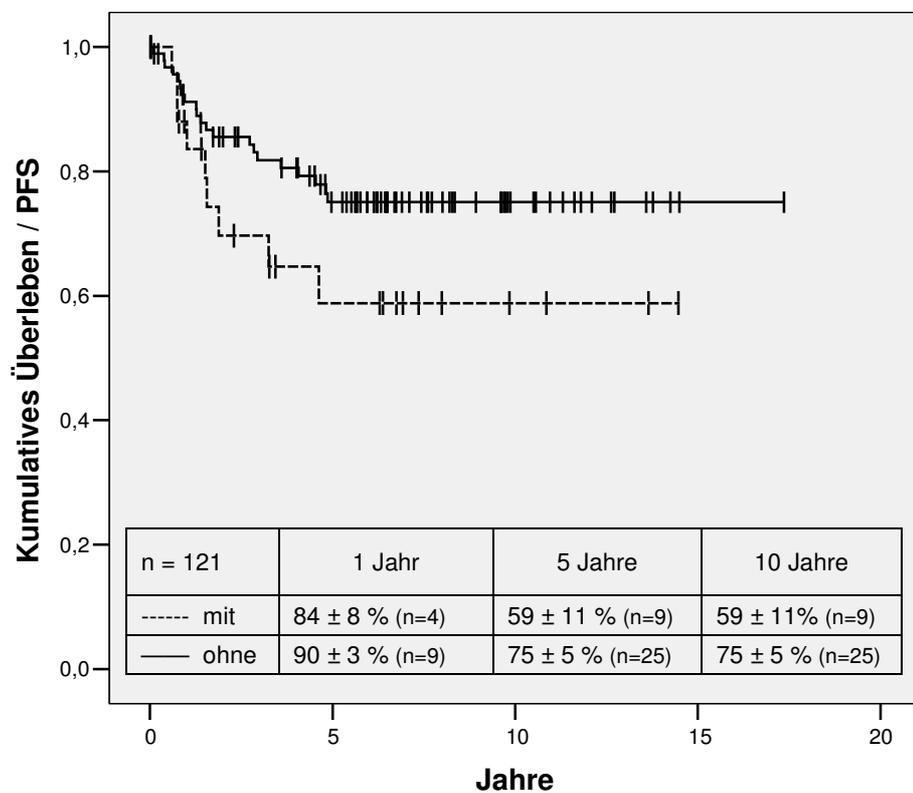


Abb. 54 PFS der an einem Nephroblastom erkrankten Patienten mit und ohne Syndrom

4.4.4 Bestrahlung bei lokalem Stadium III

In der nachfolgenden Auswertung wurden die 40 Patienten mit einem Nephroblastom und lokalem Stadium III berücksichtigt. In 14 der 40 Fälle (35 %) mit Stadium III erfolgte eine Bestrahlung.

Das 5J-OS nach Kaplan-Meier in der Patientengruppe mit Bestrahlung betrug $79 \pm 11 \%$ und war nicht signifikant geringer ($p = 0,693$ Log Rank) als in der Patientengruppe ohne Bestrahlung mit $75 \pm 9 \%$ (s. Abb. 55).

Das 5J-PFS nach Kaplan-Meier in der Patientengruppe mit Bestrahlung betrug $72 \pm 12 \%$ und war im Vergleich nicht signifikant geringer ($p = 0,450$ Log Rank) als in der Gruppe ohne Bestrahlung mit $52 \pm 12 \%$ (s. Abb. 56).

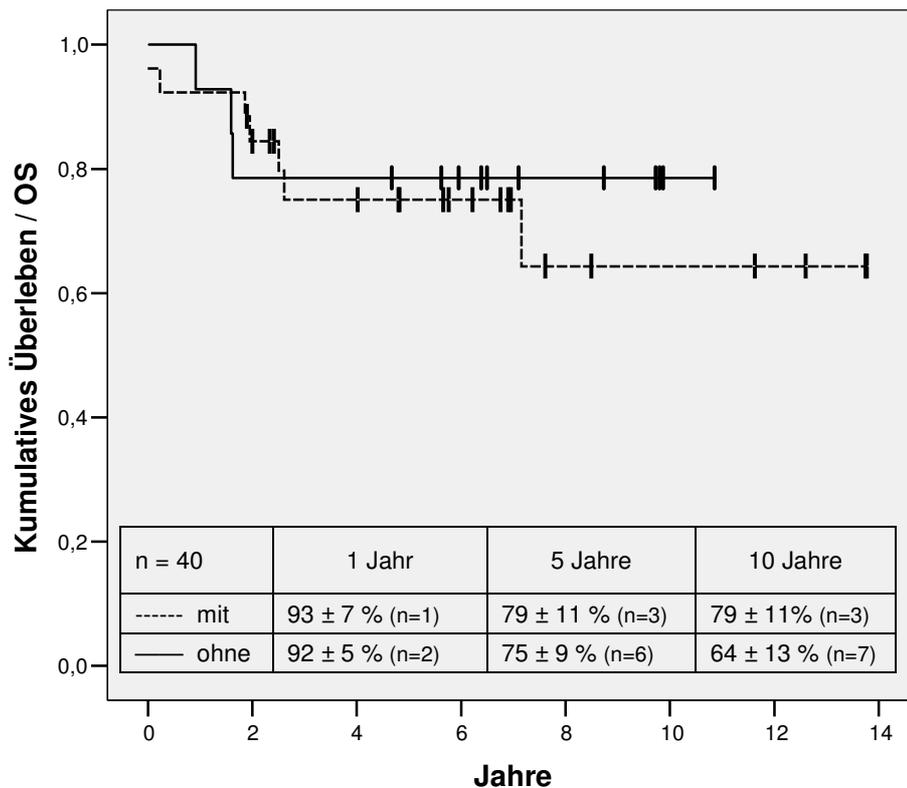


Abb. 55 OS der an einem Nephroblastom erkrankten Patienten mit lokalem Stadium III mit und ohne Bestrahlung

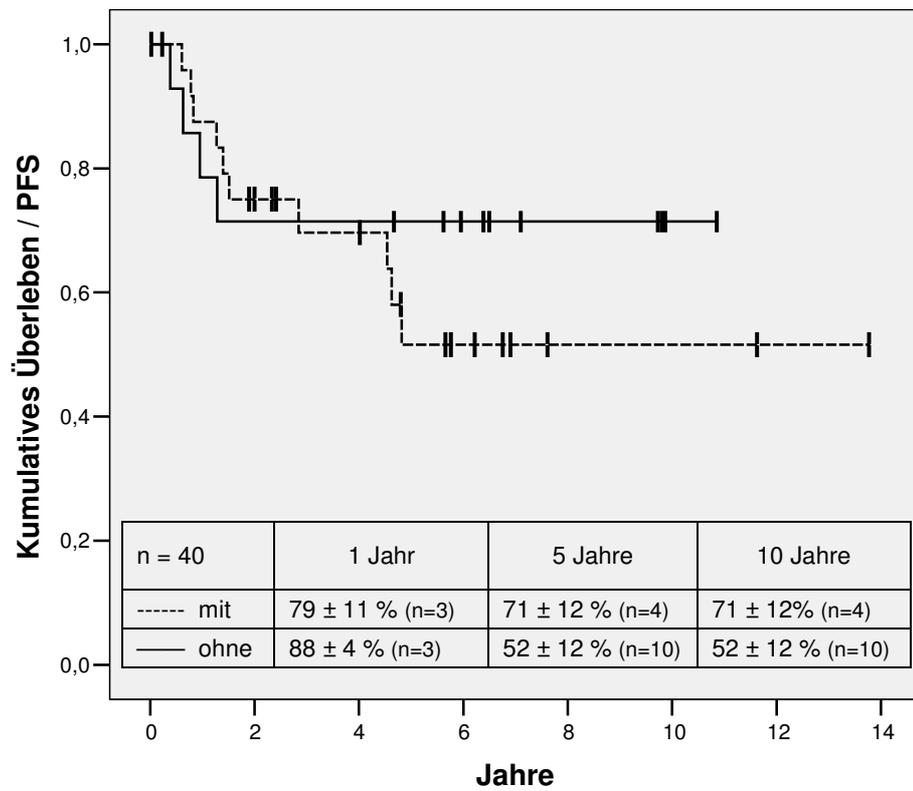


Abb. 56 PFS der an einem Nephroblastom erkrankten Patienten mit lokalem Stadium III mit und ohne Bestrahlung

5 Diskussion

5 – 10 % der Nephroblastome manifestieren sich beidseitig. Sie umfassen die Mehrheit aller beidseitigen Nierentumoren [10, 19, 25, 27]. Weitere Ursachen für bilaterale Nierentumoren können eine Nephroblastomatose oder ein Nierenzellkarzinom sein [26, 29]. Die Nephroblastomatose stellt eine fakultative Präkanzerose dar. Sie kann sowohl allein als auch zusammen mit einem Nephroblastom auftreten [5, 11].

Auf Grund dieser Beziehungen muss ein breites Spektrum möglicher Diagnosen beim Auftreten einer bilateralen Nierenerkrankung berücksichtigt werden. Nur die exakte Interpretation von Bildgebung, Klinik, pathologischem Befund und die sorgfältige Auswahl der geeigneten Therapie, bestehend aus Chemo-, Radiotherapie und Operation sowie deren optimale zeitliche Abstimmung aufeinander, garantieren den bestmöglichen Erfolg. Eine an das Ansprechen des Tumors angepasste präoperative Chemotherapie kann eine verbesserte nierenerhaltende Operabilität schaffen und gleichzeitig kann das Risiko für operationsassoziierte Komplikationen wie z.B. eine Tumorrupatur reduziert werden. Auf diese Weise kann ein minimaler Verlust des Nierenparenchyms gewährleistet werden ohne gleichzeitig das Langzeitüberleben zu gefährden.

5.1 Nephroblastomatosegruppe

Diese Arbeit enthält die prospektiv gesammelten Daten aller Beobachtungspatienten mit einer bilateralen Nephroblastomatose (n = 28) der multizentrischen Therapieoptimierungsstudien SIOP 9/GPO, SIOP 93-01/GPOH sowie SIOP 2001/GPOH, die zwischen Januar 1989 und Mai 2005 registriert wurden. Gemäß Einschätzung der Studienleitung, die durch ihre beratende Tätigkeit bei der Klassifizierung bilateraler Raumforderungen im deutschsprachigen Raum die Schlüsselposition besitzt, handelte es sich hierbei um über 90 % aller Fälle einer neu aufgetretenen bilateralen Nephroblastomatose in Deutschland, Österreich und der deutschsprachigen Schweiz

in diesem Zeitraum. Die Inzidenz betrug damit ca. 1-2 Fälle pro Jahr und 100 Millionen Einwohner.

Die Schwierigkeit in der diagnostischen Abgrenzung zwischen Nephroblastomatose, Nephroblastom und der Kombination beider führte zu einem breiten Spektrum an unterschiedlichen Initialtherapien im Kollektiv. Beim Auftreten bilateraler Raumforderungen der Nieren ohne eindeutige radiologische Zeichen eines Nephroblastoms muss im klinischen Alltag eine sorgfältige Differenzierung vorgenommen werden. Das Vorhandensein eines möglicherweise unerkannten kleinen Nephroblastoms innerhalb ausgedehnter Nephroblastomatoseherde muss von einem solitären Nephroblastom abgegrenzt werden. Die Initialtherapie wird entsprechend ausgewählt, d.h. im ersten Fall nach dem NBL-Protokoll und im zweiten Fall nach dem Nephroblastomprotokoll, einschließlich der operativen Versorgung und Abwägung der entsprechenden Therapiefolgen für die Patienten.

5.1.1 Syndrome

18 Prozent ($n = 5/28$) aller Patienten der NBL-Gruppe litten an einem Syndrom. Das Wiedemann-Beckwith-Syndrom trat am häufigsten auf (s. 4.4.3). Eine ähnliche Rate fand sich in der Studie von Perlman (17 %, $n = 9/52$), in der allerdings nur diffuse oder multilokuläre perilobäre nephrogene Reste berücksichtigt wurden [26].

5.1.2 Biopsie

In dieser Studie wurden 46% ($n = 13/28$) des Gesamtkollektivs der NBL-Patienten initial biopsiert. Bei 38% ($n = 5/13$) der biopsierten Patienten war eine eindeutige histologische Differenzierung zwischen Nephroblastom und Nephroblastomatose nicht möglich, in der Studie von Perlman betrug die Rate 64 % ($n = 21/33$) [26]. In vier von fünf Fällen handelte es sich um Feinnadelbiopsien, in einem Fall um eine offene Biopsie.

46% (n = 6/13) der initial biopsierten Patienten mit adjuvanter Chemotherapie entwickelten im Verlauf einen Progress zu einem Nephroblastom, in der Studie von Perlman betrug die Rate 55 % (n = 18/33) [26]. In fünf der sechs Fälle wurde eine Feinnadel- und in einem Fall eine offene Biopsie durchgeführt. In der Gruppe der Patienten ohne initiale Biopsie mit adjuvanter Chemotherapie entwickelten 40 % (n = 6/15) im Verlauf ein Nephroblastom.

Diese Ergebnisse stellen die Wertigkeit der Biopsie in der Differenzialdiagnose der Nephroblastomatose im Vergleich zum Nephroblastom in Frage. Dies gilt insbesondere für die Feinnadelpunktion. Die für das Staging ohne negative Folgen nutzbaren perkutanen Feinnadel- und Tru-Cut-Biopsien werden nicht selten als „übereinstimmend mit einer NBL oder einem Nephroblastom“ klassifiziert [3, 4, 26]. Sie sind somit oftmals nicht zielführend, da eine Differenzierung zwischen NBL und Nephroblastom lediglich an Hand der gesamten Niere in Relation zum umgebenden Gewebe vorgenommen werden kann [26]. Aber auch offene Biopsien liefern mitunter kein eindeutiges Ergebnis und führen zu einem Upstaging mit Therapieintensivierung. Die dadurch indizierte Bestrahlung der Restniere wirkt sich ungünstig auf deren Nierenfunktion auf. Die Diagnoseerhebung nach Bildgebung mit MRT, CT und hochauflösendem Ultraschall ohne diagnostische Biopsie erhöht dagegen nicht zwangsläufig das Risiko einer Krankheitsprogression im Vergleich zur Biopsie. Der anhaltende Fortschritt bildergezeugender und verarbeitender Systeme kann dazu beitragen, ihre Sensitivität und Spezifität zu erhöhen und ihre Gewichtung in der Diagnostik in den kommenden Jahrzehnten auszubauen [26, 28].

5.1.3 Chemotherapie

5.1.3.1 Patienten mit synchroner bilateraler NBL und Progress zum WT

46 % (n = 13/28) der Patienten mit bilateraler Nephroblastomatose entwickelten im Mittel nach 39,5 Monaten ein Progress zum Nephroblastom. Bei gleichem Prozentsatz (n = 24/52) trat das Nephroblastom in der Studie von Perlman nach 36 Monaten auf [26]. Die Mehrheit der Patienten mit einer progredienten Nephro-

blastomatose (n = 2/3) entwickelte trotz medikamentöser Therapieintensivierung ein Nephroblastom. Zudem erhielten die Kinder im Vergleich zu einer Standardtherapie von 27 Wochen intermediärer Malignität eine wesentlich höhere Summendosis der Medikamente (s. 4.2.3.1), obwohl die NBL lediglich als fakultative Präkanzerose klassifiziert ist, die keine Tendenz zur Metastasierung aufweist. Es empfiehlt sich daher bei Non-Respondern und progredienten Nephroblastomatosen eine frühzeitige Klärung der Dignität des Nierentumors herbeizuführen und eine nachfolgende risikoadaptierte Therapie durchzuführen.

Unterstützt wird diese therapeutische Vorgehensweise durch die hohe Rate von anaplastischen Tumoren (s. Abb. 15) sowie eine potentiell induzierte Tumorresistenz gegenüber den Standard-Chemotherapeutika bei verlängerter Exposition. In 38 % (n = 5/13) der Patienten mit einem Progress handelte es sich um anaplastische Nephroblastome, in der Gruppe der unilateralen Nephroblastome betrug dieser Anteil 7 % [27]. Die Patienten wurden im Durchschnitt über einen signifikant längeren Zeitraum (101 Wochen) als die Patienten mit den übrigen aufgetretenen Nephroblastomhistologien zusammengenommen (n = 8/13, 42 Wochen; s. 4.2.3.3) behandelt. Die diese lange Behandlungsdauer überlebenden Tumorzellen waren entweder primär anaplastisch oder wurden als Folge der Chemotherapie anaplastisch transformiert. In dieser Studie trifft dies allerdings nicht für alle Patienten zu, jedoch ist der Anteil der Patienten mit einem anaplastischen Nephroblastom und einer Vorbehandlung ≥ 1 Jahr bemerkenswert (n = 5/8; s. Abb. 12b). Eine ähnliche Rate von anaplastischen Nephroblastomen (n = 8/24, 33 %) fand sich in der Studie von Perlman, deren Therapiedauer durchschnittlich 38 Wochen (Min/Max 14/65 Wochen) betrug [26]. Aus diesem Grund empfiehlt sich eine definitive chirurgische Sanierung und histologische Klärung bei persistierenden Läsionen, wenn möglich zu einem früheren Zeitpunkt.

Unabhängig davon ist festzustellen, dass eine genetische Prädisposition der NBL-Patienten bei der Ausbildung einer Tumoranaplasie denkbar ist.

5.1.3.2 Patienten mit synchroner bilateraler NBL ohne Progress zum WT

Die Patientengruppe ohne Progress zum Nephroblastom ($n = 15/28$, 54 %) erhielt eine Chemotherapie von durchschnittlich 63 Wochen. Im Gegensatz dauert sie in der Studie von Perlman ($n = 28/52$, 54 %) 47 Wochen [26]. In diesem Zeitraum trat unter gleicher Medikation wie in der NBLP-Gruppe kein Progress auf. Man vermutet, dass mögliche Nephroblastomnester, sogenannte „Wilms-Tumorlets“ mit günstiger Histologie (Responder) existierten, die auf die Chemotherapie ansprachen, eliminiert wurden und sich im weiteren Verlauf nicht mehr klinisch manifestieren konnten [19].

Eine Optimierung der Therapiedauer in der Respondergruppe läßt sich an Hand dieser Studien nicht eindeutig festlegen, da eine zuverlässige Bestimmung des Zeitpunktes der Eliminierung eventuell vorhandener Nephroblastomnester nicht vorgenommen werden kann. Im Vergleich mit den Daten der Studie von Perlman kann bei prozentual gleichem progressionsfreiem Patientenanteil und kürzerer Therapie eine Reduktion der Therapiedauer diskutiert werden. Es wurde daher bereits eine maximale Therapiedauer von einem Jahr im SIOP 2001-Protokoll gegenüber zwei Jahren im SIOP 93-01-Protokoll empfohlen – eine weitere Reduktion wäre vorstellbar.

5.1.3.3 Retinolsäure

Ein Ansatz besteht im Einsatz reduzierter Therapieregime. Ein vielversprechendes Medikament ist die Retinolsäure, mittlerweile fester Bestandteil der Erhaltungstherapie von Neuroblastom-Patienten der Hochrisikogruppe. Sie spielt eine Rolle in der Entwicklung der Nieren während der Organogenese [16], kann eine Ausdifferenzierung der Nephroblastomzellen bewirken und deren Proliferation in vitro und in vivo inhibieren [1, 33, 37]. Die Leitung der SIOP-Therapieoptimierungsstudie für Kinder mit einem Nephroblastom hat hierzu in jüngster Zeit Empfehlungen in mehreren Fällen mit diffusen hyperplastischen perilobären nephrogenen Resten ausgesprochen. Es wurden gute Ergebnisse in Kombination mit den Standardchemotherapeutika sowie in der alleinigen Anwendung erzielt [36/Rücksprache

Studienleitung]. Retinolsäure wäre daher ein Kandidat für prospektive Studien in der Behandlung der Nephroblastomatose.

5.1.4 Operation

Vorangegangene Studien konnten zeigen, dass durch eine frühzeitige Resektion ausgedehnter NBL-Herde die Progressrate zum Nephroblastom reduziert werden konnte (19 % vs. 55 %) [26]. In diesem Kollektiv erlitten zwei von sechs Patienten (33 %) mit einer frühzeitigen partiellen Nephrektomie einen Progress zum Nephroblastom. In der Gruppe mit Chemotherapie +/- Biopsie waren es 50 Prozent (10/20, s. Abb. 12 a und b). Darüber hinaus trat das Nephroblastom zeitlich verzögert im Vergleich zu der Gruppe mit ausschließlicher Chemotherapie sowie der Gruppe mit Chemotherapie und Biopsie auf. Ein möglicher Selektionsfehler ist zu beachten. Bei Patienten mit frühzeitiger Operation könnten operable fokale nephrogene Reste und bei jenen mit Chemotherapie inoperable diffuse oder multifokale nephrogene Reste vorhanden gewesen sein. Andererseits ist zu berücksichtigen, dass sich auch diffuse hyperplastische perilobuläre nephrogene Reste im Verlauf in lokal abgrenzbare multifokale und somit operable nephrogene Reste umwandeln können [26]. Die Bildgebung mittels MRT kann teilweise eine Entscheidungshilfe zur Differenzierung zwischen proliferierenden und sklerosierenden nephrogenen Resten bieten [28].

Eine frühzeitige partielle Nephrektomie oder Tumorenukleation ausgedehnter NBL-Herde sollte in Betracht gezogen werden. Handelt es sich bei dem resezierten Gewebe um ein Nephroblastom, so wird dieses bereits in einem frühen Stadium erfasst und kann entsprechend therapiert werden. Handelt es sich um nephrogene Reste, sind diese möglicherweise resistent gegen die angewandte Chemotherapie und eine forcierte Therapie kann in Betracht gezogen werden.

Ein abwartendes Verhalten nach Chemotherapie birgt das Risiko einer Größenzunahme des Tumors mit eventueller Verminderung des funktionellen Nierenparenchyms und erschwert zudem eine komplette tumorfreie Resektion. Daneben wird eine intensivierete chemotherapeutische Behandlung notwendig.

5.2 Nephroblastomgruppe

5.2.1 Syndrome

Der erhöhte Anteil der Syndrome und Syndrom-assoziierten Erkrankungen (22 %), im Vergleich zur Gruppe der unilateralen Nephroblastome, war ähnlich hoch wie in vorangegangenen Studien [10, 21]. Obwohl die Syndrome und Syndrom-assoziierten Erkrankungen nicht in die Gruppe der Hauptrisikofaktoren aufgenommen wurden, (s. 4.4.3) bleibt festzuhalten, dass in dieser Studie Patienten mit einem Nephroblastom des Stadiums V und einem Syndrom ein signifikant geringeres Überleben als Patienten mit einem Nephroblastom des Stadiums V ohne ein Syndrom hatten (s. Abb. 53). Das 5J-OS war in der Patientengruppe ohne ein Syndrom (77 %) signifikant höher als in der Patientengruppe mit einem Syndrom (67 %, s. 4.4.3). Berücksichtigte man zusätzlich die beiden Risikofaktoren „Metastasierung bei Diagnosestellung“ und „Vorbehandlung nach Nephroblastomatoseprotokoll“, so verfügten Patienten ohne ein Syndrom, ohne Metastasierung bei Diagnosestellung und ohne Vorbehandlung nach NBL-Protokoll zusammen über ein exzellentes 5J-OS von 96 % (s. 4.4.3). Dieses OS ist vergleichbar mit dem der Patienten mit einem unilateralen Nephroblastom, einer Histologie intermediärer Malignität und entsprechender Therapie nach SIOP-Protokoll [27, 35].

5.2.2 Präoperative Therapie

Die präoperative Chemotherapie hat das Ziel eine partielle Nephrektomie zu ermöglichen. Aus diesem Grund muss die Behandlung variabler als bei unilateralen Nephroblastomen und entsprechend den individuellen Bedürfnissen gestaltet werden. Gleichwohl basieren die Behandlungsrichtlinien sowie die Risikostratifizierung auf den Erfahrungen der Therapie unilateraler Tumoren.

Die Schlussfolgerungen verschiedener Studien unterscheiden sich stark. So variieren die Angaben zur mittleren Behandlungsdauer vor der chirurgischen Versorgung

ebenso wie diejenigen zur Gabe von Doxorubicin. Die chemotherapeutische Vorbehandlung in Nordamerika (NWTs / COG) dauerte zwischen vier und sechs Monaten, teilweise sogar bis zu zwei Jahren. In unserem Kollektiv betrug sie im Durchschnitt 6 Wochen [19, 21, 25, 30].

53 % der Patienten in diesem Kollektiv wurden lediglich mit einem Zyklus Chemotherapie behandelt, unabhängig davon, ob es sich um ein bilaterales Nephroblastom oder ein unilaterales Nephroblastom mit kontralateraler Nephroblastomatose handelte. Das durchschnittliche Tumolvolumen konnte unter dieser 4-wöchigen Therapie um über die Hälfte reduziert werden (s. 4.3.2.1). Trotz der vergleichsweise kurzen Therapie konnten 75 % der Patienten partiell nephrektomiert werden (s. 4.2.3.2 und 4.3.2.2). Studien zeigten, dass eine Therapieverlängerung auf insgesamt acht Wochen das Tumolvolumen weiter reduzieren konnte [32, 35]. Bei länger anhaltender Therapie verringerte sich jedoch die Volumenreduktion (s. Abb. 26). Deshalb und wegen des Risikos einer malignen und anaplastischen Transformation unter verlängerter Therapie (s. Abb. 15) [26] erscheint eine präoperative Therapiedauer von ≤ 12 Wochen sinnvoll.

Die Durchführung einer Biopsie bei Poor-Respondern empfiehlt sich nicht, da eine Anaplasie häufig nicht erkannt wird und eine definitive Unterscheidung zwischen einer NBL und einem blastemreichen Nephroblastom nur am Gesamtpräparat möglich ist [18, Rücksprache Studienleitung].

Während bei der therapierefraktären NBL mit Retinolsäure in Kombination mit der Standardtherapie Erfolge erzielt wurden [36], konnte dieser Trend in der Nephroblastomgruppe, zumindest in der Rezidivtherapie des Nephroblastoms, bislang nicht bestätigt werden [2].

5.2.3 Operation

Im Anschluss an die durchschnittlich 6-wöchige Chemotherapie konnten 85 % (n = 92/108) der Patienten operiert werden. In 73 % (n = 79/108) aller Patienten und 86 % aller nephrektomierten Patienten wurde mindestens eine einseitige partielle

Nephrektomie durchgeführt (s. 4.2.3.2 und 4.3.2.2). Insgesamt waren 72 % (n = 117/162) aller Nephrektomien partielle Nephrektomien. In der NWTs 4-Studie betrug der Prozentsatz 71 % (92/130) bei einer mittleren präoperativen Chemotherapie-dauer von 16 Wochen (Min/Max 3/64 Wochen) [21]. Die Rate der bilateralen partiellen Nephrektomien betrug in dieser Studie 35 % (n = 35/108) und in der NWTs 4-Studie 37 % (n = 36/98) [21]. In nur einem einzigen Fall wurde in dieser Studie eine bilaterale komplette Nephrektomie durchgeführt.

Andererseits war die Anzahl der Patienten mit einem pathologischem Lokalstadium III mit 29 % (s. 4.3.2.3) höher als in der Gruppe der unilateralen Nephroblastome mit 7 % [27]. Die Nephron-sparende partielle Resektion in 73 % des gesamten Kollektivs bzw. 86 % aller nephrektomierten Patienten, mit dem Risiko der inkompletten Resektion, bietet möglicherweise einen Erklärungsansatz für die erhöhte Rate von Patienten mit einem pathologischen Lokalstadium III sowie die erhöhte Zahl von Rezidiven (20 %) im Vergleich zur NWTs 4-Studie (8%) [30]

Im Gegensatz hierzu stehen ein besseres 5J-PFS (77 %) im Vergleich mit der NWTs 5-Studie (61 %) [30] und ein besseres 10 J-PFS (77 %) im Vergleich mit der NWTs 3- und NWTs 4-Studie (65 %) [30], wodurch ein längeres progressionsfreies Überleben bei verringerter Zyklenzahl suggeriert wird (s. 5.2.2).

5.2.4 Risikofaktoren

Die 10-J-OS in der erweiterten Nephroblastomgruppe betrug 83 % und lag damit bei einem ähnlichen Prozentsatz wie aktuelle Auswertungen der NWTs 4- und NWTs 5-Studie mit 82,1 % (10J-OS) und 80 % (4J-OS) [30]. Verglichen mit der UKCCSG-Studie mit 69 % [24] und vorangegangener SIOP-Studien mit 64 % [10] hatte sich das Überleben deutlich verbessert. Ein Grund hierfür könnte auch hier in der verbesserten Bildgebung sowie der Verwendung einer MRT im überwiegenden Teil des Patientenkollektivs liegen. Nephrogene Reste werden besser und zuverlässiger erkannt und können rechtzeitig in das Therapiekonzept einbezogen werden. So

wurde im Gesamtkollektiv in über 98 % der Fälle eine bilaterale Beteiligung in der initialen Bildgebung festgestellt.

Es konnte keine signifikante Korrelation des PFS oder des OS mit den potentiellen Risikofaktoren Alter [10, 25], Tumorzvolumen und Geschlecht [10, 24] ermittelt werden.

5.2.4.1 Lokales Stadium

Das pathologische Lokalstadium III korreliert in besonderem Maße mit einem verminderten PFS in der Gruppe der uni- und bilateralen Tumore und bedarf deshalb einer Behandlungsintensivierung und Bestrahlung [10, 25, 27, 35]. In unserem Kollektiv war das 5J-OS in Stadium III mit 77 % signifikant geringer als in Stadium I mit 91 % und das 5J-PFS in Stadium III mit 61 % signifikant geringer als in Stadium I mit 80 %.

Die Aussagekraft des pathologischen Lokalstadiums als Risikofaktor muss kritisch beurteilt werden. Oftmals herrscht eine multilokuläre oder diffuse Anlage mikroskopischer nephrogener Reste, die der Ursprung eines späteren Lokalrezidivs sein können, in beiden Nieren vor. Hierfür spricht die Verteilung der Lokalrezidive ($n = 24$) in unserem Kollektiv. So traten 54 % der Lokalrezidive in Stadium I und II ($n = 13/62$) und die übrigen 46 % in Stadium III ($n = 11/28$) auf.

5.2.4.2 Histologische Subtypen

Die Einteilung der unilateralen Nephroblastome entsprechend der Histologie in die Low-, Intermediate- und High-Risk-Gruppe ist eine etablierte Methode [27, 32, 35]. Sie wird auch bei den bilateralen Tumoren angewendet. Jedoch kann eine verlängerte und intensiverte präoperative Chemotherapie zu histologischen Veränderungen des Tumors führen wodurch das Verhältnis der unterschiedlichen Tumorgewebetypen sowie das Auftreten regressiver und / oder nekrotischer Tumoranteile beeinflusst wird [34].

Im Gegensatz zu der Patientengruppe mit einem unilateralen Nephroblastom, die ein 5-PFS von 100 % bei niedriger Malignität aufwies [27], betrugen das 5J-PFS und 5J-OS in der Gruppe der Patienten mit einem bilateralen Nephroblastom und niedriger Malignität jeweils nur 71 % (s. 4.4.2.2). 5J-PFS und 5J-OS waren damit schlechter als in der Gruppe der bilateralen Nephroblastome und intermediärer Malignität (PFS 89 %, OS 74 %). Auch wenn es sich bei den bilateralen Nephroblastomen mit niedriger Malignität um eine kleine Patientengruppe (n = 7) handelte, deren Histologien alle durch den Referenzpathologen bestätigt wurden, so kann vermutet werden, dass sich auf dem Boden verbliebener nephrogener Reste ein weiteres Nephroblastom mit möglicherweise anderem Ansprechen auf die Chemotherapie ausbildete. Somit muss zwischen einem komplett nekrotischen bilateralen und einem komplett nekrotischen unilateralen Nephroblastom differenziert werden.

Die Überlebensrate bei Patienten mit einem Nephroblastom vom stromareichen Typ war sehr gut (s. Abb. 44). Interessanterweise trat in 10 Fällen der stromareiche Tumor in beiden Nieren gleichzeitig auf. Nur ein Patient erlitt ein Lokalrezidiv mit anschließender kompletter Remission. Ein weiterer Patient verstarb während der Behandlung an einer therapieassoziierten Sepsis. Diese Daten unterstützen das hervorragende Überleben, das bereits für unilaterale Nephroblastome dieser Histologie analysiert wurde [27]. In der Behandlung stromareicher Tumoren kann somit eine AV-basierte Therapie genügen und zumindest die Gabe von Doxorubicin in Frage gestellt werden.

Während kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit hoher Malignität und derer mit intermediärer Malignität in Bezug auf das PFS bestand, so war das OS in der Gruppe mit hoher Malignität signifikant geringer als in der Gruppe mit intermediärer Malignität. Dies galt insbesondere für die Patientengruppe mit diffuser Anaplasie (s. Abb. 44).

5.2.4.3 Anaplasie

Der Subtyp Anaplasie, fokal oder diffus, hatte das schlechteste OS und PFS und konnte in unserer Studie als unabhängiger negativer Faktor für eine erhöhte Mortalität ermittelt werden (s. 4.4.2.2). Sie belegte damit die Ergebnisse vorangegangener Studien [10, 13, 30].

Das Auftreten einer Anaplasie war zudem häufig mit einer längeren Vorbehandlung von nephrogenen Resten assoziiert (s. 4.2.3.3) und stellt möglicherweise den relevanten Faktor für eine Behandlungsresistenz dar (s. 5.1.3.1) [13].

5.2.4.4 Metastasen bei Diagnose

Im Gegensatz zu vorangegangenen Studien [6, 10, 24, 25] etablierten sich Metastasen bei Diagnosestellung als ein unabhängiger Risikofaktor mit negativem Einfluss auf das OS und das PFS (s. Abb. 50 und 51).

5.2.4.5 Vorbehandlung nach NBL-Protokoll

Eine Vorbehandlung wegen klinisch manifester nephrogener Reste hatte einen unabhängigen negativen Einfluss auf das PFS (s. Abb. 51). Dies legt nahe, dass Patienten mit verbliebenen teils ausgeprägten teils mikroskopischen nephrogenen Resten, wie in vorangegangenen Analysen bereits berichtet, ein erhöhtes Risiko für ein metachrones Nephroblastom besitzen [5, 10, 11].

6 Literaturverzeichnis

1. Adamson PC et al. (1997) Phase I trial and pharmacokinetic study of all-trans-retinoic acid administered on an intermittent schedule in combination with interferon-alpha2a in pediatric patients with refractory cancer. *J Clin Oncology* 15: 3330-7
2. Adamson PC et al. (2007) Phase II trial of all-trans-retinoic acid administered in combination with interferon-alpha2a in children with recurrent Neuroblastoma or Wilms tumor: A Pediatric Oncology Branch, NCI and Children's Oncology Group Study. *Pediatr Blood Cancer* 40: 661-665
3. Beckwith JB (1993) Precursor lesions of Wilms tumor: clinical and biological implications. *Med Pediatr Oncology* 21: 158-68
4. Beckwith JB (1998) Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor. *American J Medical Genetics* 79: 268-273
5. Bergeron et al. (2001) Does nephroblastomatosis influence the natural history and relapse rate in Wilms tumor. *Eur J Cancer* 37: 385-91
6. Blute ML et al. (1987) Bilateral Wilms tumor. *J Urology* 138: 968-73
7. Bove KE (1976) The nephroblastomatosis complex and its relationship to Wilms tumor. *Perspect Ped Pathology* 3: 185-223
8. Breslow N, Beckwith JB, Ciol M, Sharples K (1988) Age distribution of Wilms tumor: report from the National Wilms Tumor Study. *Cancer Research* 48: 1653-57
9. Charles AK (1998) Microdissecting the genetic events in Nephrogenic rests and wilms tumor development. *Am J Pathology* 3

-
10. Coppes MJ et al. (1989) Bilateral Wilms tumor: long-term survival and some epidemiological features. *J Clin Oncol.* 7:310-5
 11. Coppes MJ, Arnold M, Beckwith JB et al. (1999) Factors affecting the risk of contralateral Wilms tumor development. A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Cancer* 85: 1616-1625
 12. Dome JS, Coppes MJ (2002) Recent advances in Wilms tumor genetics. *Current Opinion in Pediatrics* 14: 5-11
 13. Dome JS et al. (2006) Treatment of Anaplastic Histology Wilms Tumor: Results from the Fifth National Wilms Tumor Study. *J Clinical Oncology* 24: 2352-8
 14. Furtwängler et al. (2011) Update on Relapses in Unilateral Nephroblastoma. *Klinische Pädiatrie* 223:113-119
 15. Gessler M, Poustka A, Cavenee W, Neve RL et al. (1990) Homozygous deletion in Wilms tumor of a zinc-finger gene identified by chromosome jumping. *Nature* 343: 774–778
 16. Gilbert T (2002) Vitamin A and kidney development. *Nephrol. Dial. Transplant* 17: 78-80
 17. Grundy P, Coppes MJ (1996) An overview of the clinical and molecular genetics of Wilms tumor. *Medical and Pediatric Oncology* 27: 394-397
 18. Hamilton TE et al. (2006) Bilateral Wilms tumor with anaplasia: lessons from the NWTs. *J Pediatric Surgery* 41: 1641-1644
 19. Hamilton TE et al (2008) Synchronous bilateral Wilms tumor with complete radiographic response managed without surgical resection: a report from the NWTs 4. *J of Ped Surgery* 43: 1982-1984

-
20. Hennigar RA (2001) Clinicopathologic features of nephrogenic rests and nephroblastomatosis. *Advances in Ana Pathology* 8:276-289, 2001
 21. Horwitz JR, Ritchey ML et al. (1996) Renal salvage procedures in patients with synchronous bilateral Wilms tumors: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Pediatr Surg* 31: 1020-1025
 22. Kaatsch P, Spix C, Michaelis J (1999) Jahresbericht 1999 des Deutschen Kinderkrebsregisters (Hrsg) Deutsches Kinderkrebsregister, Mainz, S. 102
 23. Kalapurakal JA, Dome JS, Perlman EJ et al. (2004) Management of Wilms tumor: current practice and future goals. *The Lancet Oncology* 5: 37-46
 24. Kumar R et al. (1998) Conservative surgical management of bilateral Wilms tumor: results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Urology* 162:167
 25. Montgomery BT et al. (1991) Extended followup of bilateral Wilms tumor: results of the National Wilms Tumor Study. *J Urology* 514-8
 26. Perlman EJ et al. (2006) Hyperplastic perilobar nephroblastomatosis: long-term survival of 52 patients. *Pediatr Blood Cancer* 46: 203-21
 27. Reinhard H et al. (2004) Results of the SIOP 93-01/GPOH Trial and study for treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms tumor. *Klinische Pädiatrie* 216: 132-140
 28. Rohrschneider WK et al. (1998) US, CT and MR imaging characteristics of nephroblastomatosis. *Pediatr. Radiology* 28: 435-43
 29. Selle B et al. (2006) Population-based study of renal cell carcinoma in children in Germany 1980-2005. *Cancer* 107: 2906-14

-
30. Shamberger et al. (2006) Bilateral Wilms tumors with progressive or nonresponsive disease. *J Pediatr Surgery* 41: 652-7
 31. Tay JS (1995) Molecular genetics of Wilms tumor. *J Pediatr Child Health* 31: 379-83
 32. Tournade MF et al. (2001) Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms tumor in children older than 6 months: result of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin. Oncology* 19: 488-500
 33. Vincent TS et al. (1996) All-trans-retinoic acid-induced growth suppression of blastemal Wilms tumor. *Pediatr Pathol Lab Medicine* 16: 777-89
 34. Vujanić GM et al. (2002) Revised International Society of Pediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncology* 38: 79-82
 35. Weirich A et al. (2001) Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP 9/GPOH. *Ann of Oncology* 12: 311-319
 36. Witt O et al. (2009) 13-cis retinoic acid treatment of a patient with chemotherapy refractory nephroblastomatosis. *J Pediatr Hematol Oncology* 31: 296-9
 37. Zirn B et al. (2005) All-trans retinoic acid treatment of Wilms tumor cells reverses expression of genes associated with high risk and relapse in vivo. *Oncogene* 24: 5246-5251

7 Danksagung

Hiermit möchte ich allen Menschen danken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit geholfen haben.

Zunächst danke ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Graf für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung.

Ein großer Dank gilt dem Betreuer der Arbeit, Herrn Dr. Rhoikos Furtwängler, der stets seine Zeit zur Verfügung stellte für Fragen und Probleme, die während der Arbeitsphase auftraten. Ohne seine Hilfe wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Meiner Frau Rosi gebührt besonderer Dank für die ununterbrochene Motivation und Lektüre der Arbeit.

Dank gilt Herbert und Arthur für das Korrekturlesen der Arbeit.

8 Lebenslauf

Name Mark Manuel Schmolze
Geburtsort Saarbrücken
Staatsangehörigkeit deutsch

Schulische Ausbildung

1986 – 1989 Grundschule Köllerbach
1989 – 1990 Grundschule Rastpfuhl Saarbrücken
1990 – 1999 Willi-Graf Gymnasium Saarbrücken

Universitäre Ausbildung

10/2000 – 06/2007 Studiums der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
08/2002 Ärztliche Vorprüfung
10/2002 – 07/2003 Erasmus-Auslandsstudium, La Laguna, Spanien
04/2004 Erster Abschnitt Ärztliche Prüfung
08/2005 – 11/2005 Innere Medizin, Klinikum Honorio Delgado, Arequipa, Peru
12/2005 – 03/2006 Unfallchirurgie und Orthopädie, Oberwalliser Spital, Visp, Schweiz
04/2006 – 07/2006 Pädiatrie, Universitätsklinik Stellenbosch, Tygerberg, Südafrika
06/2007 Zweiter Abschnitt Ärztliche Prüfung

Beruflicher Werdegang

02/2008 – 01/2011 Allgemein-, Viszeral-, Unfallchirurgie und Orthopädie, Kreiskrankenhaus St. Ingbert
02/2011 Gastarzt Unfallchirurgie und Orthopädie, Universitätsklinik Umum Sarawak, Kuching, Malaysia
06/2011 – 07/2011 Gastarzt Plastische und Rekonstruktive Chirurgie, Royal Brisbane and Women´s Hospital, Brisbane, Australien
10/2011 – 03/2012 Unfallchirurgie und Orthopädie, Klinikum Mittelbaden, Rastatt
04/2012 – Unfallchirurgie und Orthopädie, Westpfalz-Klinikum, Kaiserslautern