

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

INTERDISZIPLINÄRE ONKOLOGIE

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

Tumoren im Kindesalter:

Nephroblastom

Schimpl G

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2010; 8 (4), 45-50

Interdisziplinäre Onkologie 2010;

2 (4), 45-50

Homepage:

www.kup.at/acoasso

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Tumoren im Kindesalter: Nephroblastom

G. Schimpl

■ Einleitung

Der Wilms-Tumor (WT) bzw. das Nephroblastom wurde erstmals 1814 von Rance als „renale Neoplasie“ klassifiziert [1] und 1899 von dem Chirurgen Max Wilms in einer 90-seitigen Monographie, „Die Mischgeschwülste der Niere“, ausführlich beschrieben [2]. Das heute noch existierende erste Tumorpräparat wurde von J. Hunter bereits um 1763 gesammelt.

William Ladd und Robert Gross waren um 1950 die ersten, die eine standardisierte chirurgische transabdominale Entfernung des Tumors unter Mitnahme des Nierenstiels durchführten, und erreichten damit eine Heilungsrate von 47 %. Postoperativ wurde eine Bestrahlung der Nierenloge empfohlen. Faber publizierte 1966 die erste Serie von Wilms-Tumoren, wo neben der Chirurgie und Bestrahlung eine Behandlung mit Actinomycin D zu einer 89%igen Tumorfreiheit über 2 Jahre führte.

So war der Wilms-Tumor die erste maligne Tumorerkrankung, bei der die Bedeutung der adjuvanten Chemotherapie erkannt wurde.

Epidemiologie und Risikofaktoren

Der WT ist einer der häufigsten bösartigen Organtumoren im Kindesalter. Die meisten Kinder sind zwischen 1 und 4 Jahre alt. Es erkranken 7,6/1 Million Kinder < 15 Jahre oder 1/10.000 Kleinkinder pro Jahr. Der WT tritt häufiger bei Mädchen als bei Jungen auf. Es bestehen zudem Unterschiede in der Häufigkeit in unterschiedlichen Rassen und geographischen Regionen. Er ist selten in asiatischen Ländern und deutlich häufiger in Afrika und Europa. In 5 % der Patienten kann der Tumor gleichzeitig in beiden Nieren entstehen (bilaterales synchrones Auftreten). Ungefähr 2 % aller Kinder erkranken in ihrem weiteren Leben an einem WT in der kontralateralen Niere (metachroner Verlauf).

In etwa 10 % ist der WT mit anderen Erkrankungen assoziiert. Dazu gehören die Aniridie, die Hemihypertrophie, das Denys-Drash-Syndrom (DDS) (Pseudohermaphroditismus, Glomerulopathie und Wilms-Tumor), urogenitale Fehlbildungen (Kryptorchismus, Hypospadie, Pseudohermaphroditismus und Gonadendysgenese), das Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS; Hemihypertrophie, Omphalocele, Makroglossie), das WAGR-Syndrom (Wilms-Tumor, Aniridie, urogenitale Missbildung, geistige Retardierung), das Perlman-Syndrom (Makrozephalus, tief sitzende Augen und Ohren, Makrosomie und Organomegalie), das Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom und die Neurofibromatose Recklinghausen. Alle diese angeborenen Fehlbildungen konnten spezifischen genetischen Loci zugeordnet werden, die auch in der WT-Karzinogenese eine Rolle spielen (Deletion von p13 am Chromosom 11, Gen PAX6, WT1, Xq25-27, 16q- und 17q-Locus, usw.)

Aus der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Günther Schimpl, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie, Landeskrankenhaus Salzburg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48; E-Mail: g.schimpl@salk.at

Seltene Lokalisationen eines extrarenalen WT sind das Retroperitoneum, der Inguinalkanal, das Skrotum, die Vagina, die Ovarien und auch im Mediastinum.

Pathologische Vorstufen: Nephrogener Rest, Nephroblastomatose, multizystisch dysplastische Niere

Nephrogene Reste (persistierendes metanephrogenes Nierengewebe nach der 36. Gestationswoche) bzw. eine Nephroblastomatose können als Vorstufen eines Nephroblastoms auftreten. Sie werden histologisch unterschieden und als ruhendes, regressives, sklerosierendes und hyperplastisches Gewebe bezeichnet und auch nach ihrer Lokalisation in peri- und intralobär unterschieden. Der Begriff Nephroblastomatose wurde erstmals 1961 benutzt. Dabei fand sich eine erhaltene Nierenform bei diffus verändertem embryonalem Parenchym der Nieren, das dem Aussehen bei Wilms-Tumoren glich. Die Definition der Nephroblastomatose ist seither in ständigem Fluss. Synonym wird manchmal der Begriff „nephrogener Rest“ benutzt. Hierunter sollten jedoch alle Läsionen zusammengefasst werden, die potenzielle Vorstufen des Nephroblastoms darstellen. Die Nephroblastomatose ist dann als das diffuse oder multifokale Auftreten von nephrogenen Resten definiert.

Der Einfluss einer abnormalen metanephrischen Differenzierung auf die Entstehung des Wilms-Tumors (Tab. 1) bleibt weiterhin unklar. Trotz der histologischen Ähnlichkeit zum Wilms-Tumor verhält sich die Nephroblastomatose wie Residuen von primitivem embryonalem Gewebe und scheint keine invasive oder metastatische Tendenz zu besitzen. Der wohl wichtigste Hinweis, dass es sich bei der Nephroblastomatose um eine prä-maligne Läsion handelt, ist ihr Vorkommen in ungefähr 40 % aller Kinder mit einem Wilms-Tumor, verglichen mit einer Häufigkeit von 0,6 % in kindlichen Autopsieserien. Die Progression von einer Nephroblastomatose zum Nephroblastom wird beobachtet. Die Nephroblastomatose mag die erste Mutation im „Two-hit“-Modell der Entstehung des Wilms-Tumors darstellen. Deletionen von Chromosom 11p als auch epigenetische Mutationen in der Region 11p15.5 sind bei der Nephroblastomatose gefunden worden und sind ein weiterer Hinweis, dass es sich hierbei um eine Vorstufe des Wilms-Tumors handelt.

Auch die multizystisch dysplastische Niere wurde als Risiko für die Entstehung eines WT gewertet. Es gibt jedoch unterschiedliche Studien mit jedoch meist extrem niedrigen Inzidenzen von WT in solchen Nieren, sodass die prophylaktische Nephrektomie nicht mehr empfohlen wird.

Tabelle 1: Assoziation zwischen nephrogenem Rest, Wilms-Tumor (WT) und Syndromen. Aus [3].

Einseitiger WT	15–25 %
Beidseitiger WT (synchron)	34–79 %
Beidseitiger WT (zeitversetzt)	42–75 %
Beckwith-Wiedemann-Syndrom	47–77 %
Aniridie	12–100 %
Denys-Drash-Syndrom	11–78 %

■ Molekularbiologie und Genetik

Das Nephroblastom ist ein genetisch sehr heterogener Tumor. Die Tumorentstehung ist wesentlich komplexer, als durch das einfache „Two-hit“-Paradigma zu erklären wäre, das beim Retinoblastom entwickelt wurde (verschiedene Gene, zusätzliche Mutationen mit inkompletter Penetranz. Tumorentstehung durch Genmutationen, Verlust an Heterozygotie [LOH] und Imprinting [LOI]).

Unterschiedlich ist jedoch, dass das Nephroblastom meistens einen euploiden Chromosomensatz aufweist und die Frequenz des Verlusts von Heterozygotie im Genom auf einem sehr niedrigen Niveau von < 5 % liegt.

Inzwischen sind mehrere Chromosomenabschnitte bekannt, die eine entscheidende Rolle in der Entstehung des Nephroblastoms spielen. Bis heute wurde jedoch lediglich das Wilms-Tumor-Suppressorgen WT1 auf dem Chromosom 11p13 identifiziert und kloniert. Deletionen oder eine Inaktivierung dieses Gens finden sich in 10–30 % der Wilms-Tumoren. Weitere Loci für Wilms-Tumor-Kandidatengene wurden auf den Chromosomen 11p15.5 (WT2), 16q (WT3), 17q12-q21 (FWT1) und 19q13 (FWT2) lokalisiert. Zytogenetisch wurden tumorspezifische numerische und strukturelle Veränderungen insbesondere der Chromosomen 1, 6, 7, 8, 11, 12, 16, 18 und 22 nachgewiesen. Allelverlust (LOH) betrifft dabei am häufigsten (ca. 40 %) 11p. Seltener wird LOH für 1p, 7p und 16q beobachtet. Es werden epigenetische Alterationen beobachtet, die in erster Linie einen Verlust des „genomic imprinting“ (LOI) von 11p15.5 betreffen.

Eine familiäre Häufung liegt bei ca. 1 % aller Kinder vor. Sie folgen dann einem autosomal dominanten Erbgang mit variabler Penetranz. Hierzu zählen alle bilateralen Tumoren. Die meisten unilateralen Tumoren sind nicht erblich.

■ Histopathologische Klassifikation und Stadieneinteilung

Histopathologie

Die pathohistologische Klassifikation kindlicher Nierentumoren erfolgt im Rahmen der „International Society of Paediatric Oncology“ (SIOP) nach einer im Jahr 2002 überarbeiteten Fassung der „Stockholm Working Classification“ von 1995 mit

Tabelle 2: Stadieneinteilung der „National Wilms Tumor Study Group“

Stadium	Beschreibung
I	Auf eine Niere beschränkt, komplett entfernt, keine Tumorrupturn
II	Durchbruch durch Nierenkapsel, aber total entfernt und ohne mikroskopische Tumoranteile am Resektionsrand, Gefäßleinbrüche, intraoperative Tumorrupturn („local spillage“) oder vorherige Biopsie
III	Belassener Resttumor, Lymphknotenbefall, diffuse peritoneale „spillage“, mikroskopische Tumoranteile am Resektionsrand
IV	Hämatogene Metastasen (unabhängig von Lokalisation)
V	Beidseitiger Tumorbefall

der Unterscheidung von niedriger, intermediärer oder hoher Malignität.

Die „National Wilms Tumor Study Group“ (NWTSG) unterscheidet eine günstige („favorable“) und eine ungünstige („unfavorable“) Histologie, wobei diese in eine fokale und in eine diffuse Anaplasie unterteilt wird. Weiters werden histopathologisch das Klarzellkarzinom, der Rhabdoidtumor, das Nierenzellkarzinom, das Nierenadenokarzinom, der renale neurogene Tumor und das Nierenteratom unterschieden.

Der Tumor geht vom Nierenparenchymsaum aus und zeigt expansives Wachstum unter Verdrängung und Verformung des Nierenhohlraumsystems. Die Tumoren sind meist glatt begrenzt, grobknotige solide Anteile überwiegen anfangs, später kann es zu Blutungszysten und Nekroseherden kommen. Der Tumor ist gegen das übrige Nierenparenchym durch eine Pseudokapsel abgegrenzt. Nach Durchbrechen der Kapsel infiltriert der Tumor in die Umgebung, Tumorthromben in der V. cava inferior und im rechter Vorhof sind selten. Die Lunge ist der häufigste Ort von Metastasierung (80 %), seltener sind die Leber und das Skelett betroffen. Pararenale und paraaortale Lymphknotenmetastasen werden in etwa 25 % gefunden.

Bei Tumornephrektomien sollte der nicht-tumoröse Nierenteil genau auf Tumoräquivalente (Nephroblastomatosekomples) untersucht werden, sie wären ein möglicher Hinweis auf Bilateralität.

Stadieneinteilung

Verwendet werden 2 Stadieneinteilungen, jene der „National Wilms Tumor Study Group“ (NWTSG) (Tab. 2) und jene der „Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique“ (SIOP) (Tab. 3). Beide sind so genannte „pretreatment surgical staging systems“.

Die SIOP hat eine weitere Klassifikation des WT, bestehend aus der „postchemotherapeutischen Histologie“ nach der Tumorsektion, entwickelt. Diese unterscheidet zwischen komplett nekrotischen oder zystischen Tumoren („low-risk tumor“), blastemreichen, anaplastischen Tumoren („high-risk tumor“) und epithelialen stromareichen Tumoren („intermediate-risk tumor“).

Prognose

Durch ein interdisziplinäres Management bestehend aus Chirurgen, Onkologen, Radiologen und Strahlentherapeuten konnte

Tabelle 3: Stadieneinteilung der „Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique“

Stadium	Beschreibung
I	Auf eine Niere beschränkt, komplett entfernt
II	Tumor die Nierenkapsel überschreitend, aber komplett entfernt, Kapselinfiltration, Infiltration perirenal/perihilär, Lymphknotenbefall, Gefäßleinbrüche, Ureterinfiltration
III	Tumor die Nierenkapsel überschreitend, aber komplett entfernt, präoperative Biopsie, präoperative Tumorrupturn, Peritonealmetastasen, paraaortaler Lymphknotenbefall, inkomplette Entfernung
IV	Fernmetastasen
V	Beidseitiger Tumorbefall

die Prognose dieser früher meist tödlich verlaufenden Erkrankung signifikant verbessert werden. Deshalb gilt der WT als das Paradebeispiel einer heilbaren bösartigen Erkrankung im Kindesalter. Gesamt gesehen liegt die Überlebensrate beim unilateralen WT ohne Metastasen bei 98 % und das rezidivfreie Überleben bei 88 %.

Die Prognose von Patienten mit Fernmetastasen und einem WT mit hohem Malignitätsgrad ist deutlich schlechter mit einem 5-jährigen ereignisfreien Überleben von 78 %. Dies gilt auch beim bilateralen WT (5-Jahres-Überleben: 79 %).

Je höher die Malignität und das postoperative Tumorstadium sind, desto niedriger ist die Heilungsrate.

■ Klinische Symptomatik und Differenzialdiagnose

Symptomatik

Typischerweise ist das erste Zeichen eines Wilms-Tumors der asymptomatische palpable oder sichtbare abdominale Tumor, der meist durch die Eltern entdeckt wird. Eine weitere Gruppe wird im Rahmen von abdominalen Ultraschalluntersuchungen wegen anderer Erkrankungen gefunden. So werden ungefähr 10 % der Tumoren bei Vorsorgeuntersuchungen entdeckt. Seltenere sind Schmerzen oder eine Hämaturie als Erstsymptom der Erkrankung. Gelegentlich treten jedoch Extremitätenschmerzen durch Knochenmetastasen auf und manchmal führt eine Beinlängendifferenz als Zeichen einer Hemihypertrophie zur Diagnose WT.

Diagnose und Differenzialdiagnose

Die Diagnose des Nephroblastoms beruht neben der klinischen Untersuchung zunächst auf bildgebenden Verfahren. Hierzu zählen heute der abdominelle Ultraschall mit farbkodierter Dopplersonographie und die Magnetresonanztomographie des Abdomens nativ und mit i.v. Kontrastmittel inklusive MR-Urographie (3D-Rekonstruktion). Bezüglich der Evaluierung der abdominellen und renalen Gefäßsituation ist die MR-Angiographie ausreichend. Besteht der Verdacht auf Fernmetastasen, so sind neben dem Thorax-CT das MRI des Schädels, die Knochenszintigraphie und der PET-Scan die Untersuchungsverfahren der Wahl.

Differenzialdiagnostisch müssen folgende Erkrankungen vom Nephroblastom abgegrenzt werden: Neuroblastom, Lymphom der Niere, Nierenzellkarzinom, Rhabdoidtumor, Teratom, Ganglioneurom, zystisches Nephrom, Hamartom, Nierenzysten, Hämatom, Nierenabszess, xanthogranulomatöse Pyelonephritis, Angiomyolipom und Adenom.

Bei sehr jungen Kindern muss eine Nephroblastomatose ausgeschlossen werden, was nur unter Berücksichtigung des klinischen Bildes, der Bildgebung und der Histologie bewiesen werden kann. Typischerweise handelt es sich um sehr junge Kinder (medianes Alter 11–16 Monate). Sie werden symptomatisch durch bilaterale abdominale Raumforderungen, wobei häufig multiple, meistens unscharf begrenzte Tumorknoten beschrieben werden. Ansonsten sind die Patienten meist unauffällig. Obwohl die Nephroblastomatose als bilateraler Pro-

zess angesehen werden muss, ist ein symmetrischer Befall beider Nieren nicht obligat.

■ Diagnostik

Besteht der Verdacht auf einen tumorösen Prozess im Bereich der Nieren, so sind folgende Untersuchungen durchzuführen:

- Sonographie mit farbkodierter Dopplersonographie (Zerstörung der normalen Nierenstruktur, Einwachsen in die Umgebung und Nachbarorgane, Tumorzapfen in der V. cava inferior, Messung des präoperativen Tumolvolumens, Nierenperfusion)
- Abdomenübersichtsaufnahme (Tumorschatten, Verdrängung von Darm, Verkalkungen)
- Magnetresonanztomographie (MR-Urographie, MR-Angiographie, 3D-Rekonstruktion, Tumolvolumen)
- Thorax-Schädel-CT (Metastasensuche)
- Lungenröntgen
- Knochenszintigraphie, PET-Scan (Metastasensuche)
- EKG, Echokardiogramm (vor Adriamycin-Chemotherapie)
- Laboruntersuchungen: Die Laborparameter haben meist keinen diagnostischen Wert, ihre Bedeutung liegt in der Erhebung eines prätherapeutischen Allgemeinzustand (Blutbild, Nieren- und Leberparameter)

■ Therapie

Beim WT ist grundsätzlich zwischen einem primären operativen Vorgehen (National Wilms Tumor Study [NWTS], USA, Kanada) und einem zunächst präoperativen chemotherapeutischen Ansatz („International Society of Paediatric Oncology“ [SIOP] und „Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie“ [GPOH], Deutschland) zu unterscheiden. Denn der WT war der erste pädiatrische maligne Tumor, der ein Ansprechen auf eine Chemotherapie mit Actinomycin D zeigte.

Aufgrund der erfolgreichen SIOP-Studien wird derzeit in den meisten Ländern Europas eine präoperative Chemotherapie für alle Stadien nach dem SIOP 2001 bzw. der GPOH-Therapieoptimierungsstudie durchgeführt (Actinomycin D und Vincristin). Patienten, die bereits Metastasen bei Diagnose aufweisen, erhalten präoperativ zusätzlich Adriamycin. Das Ansprechen auf die präoperative Therapie wird mittels bildgebender Verfahren überwacht. Die operative Entfernung der tumorösen Niere ist dann nach 4 Wochen vorgesehen (im Stadium IV nach 6 Wochen). Bei der Operation wird auch das chirurgische Stadium festgelegt, das in Folge über die Intensität der postoperativen Therapie entscheidet. Patienten mit Tumoren intermediärer Malignität und niedrigem Tumorstadium erhalten weiterhin Actinomycin D und Vincristin. Bei Patienten mit höherem Tumorstadium kommt zusätzlich Adriamycin zur Anwendung. Non-Responder im Stadium IV sowie Patienten mit Tumoren hoher Malignität (rhabdoider Typ) oder mit Sondervarianten erhalten eine intensivere Behandlung, wobei auch stärker wirksame Medikamente zum Einsatz gelangen (Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid). Nach wie vor gültig ist die postoperative Radiotherapie bei Tumoren niedriger und intermediärer Malignität ab dem Stadium II+ und bei hochmalignen Tumoren ab Stadium II. Die Gesamtdosis ist abhängig vom Stadium, dem Alter, der Histologie und liegt zwischen 15 und 30 Gy.

Chirurgische Therapie

Das Grundprinzip der chirurgischen Therapie ist die radikale Tumorentfernung. Die präoperative Feststellung der Operabilität und Stadieneinteilung erfolgt durch die Bildgebung. Durch eine quere Oberbauchlaparotomie wird der Tumor freipräpariert, wobei unbedingt eine Ruptur des Tumors bzw. eine Verletzung der Tumorkapsel zu vermeiden ist. Primär werden der Gefäßstiel und die V. cava inferior aufgesucht, sodass der Tumor jederzeit devaskularisiert, oder bei Tumoreinbruch in die V. cava inferior diese eröffnet oder reseziert werden kann. Ziel ist es, den Tumor *en bloc* mit dem Gefäßstiel und dem gesamten Ureter zu entfernen.

Eine komplette retroperitoneale Lymphknotendissektion entlang der Aorta und der V. cava inferior ist nicht notwendig, jedoch sollten einige repräsentative Lymphknoten aus diesem Gebiet mitentfernt werden. Die Nebenniere wird nur bei oberen Poltumoren und Infiltration mitentfernt. Bestehen vor oder während der Operation Zweifel an der Diagnose eines Nephroblastoms, darf eine Biopsie oder Punktion des Tumors nur bei sicher inoperablen Tumoren erwogen werden, da dabei ein hohes Risiko einer peritonealen Tumorzellaussaat besteht.

Eine routinemäßige Exploration der kontralateralen Niere ist nicht notwendig und nur jenen Fällen vorbehalten, wo in der präoperativen Bildgebung ein fraglicher Befund vorhanden ist. Von Vorteil ist die Verwendung eines intraoperativen Ultraschalls, der zum einen eine genaue Evaluierung der Gefäße ermöglicht (kleine Tumorthromben) und zum anderen auch bei der Untersuchung der Leber Metastasen darstellen kann.

Bei kleinen WT's müssen nierenerhaltende Operationen nach präoperativer Chemotherapie auch weiterhin als experimentell angesehen werden und sollen nur bei sehr kleinen Tumoren im Stadium I überlegt werden.

Sonderfall Stadium V (bilaterale Wilms-Tumoren)

Bilaterale WT's können synchron oder metachron auftreten. Beim metachronen bilateralen WT ist meist eine Tumornephrektomie durchgeführt worden. Meist sind die Patienten jünger als jene mit einseitigem Tumor.

Mögliche Therapieoptionen

- Bilaterale Tumorenukleation
- Nephrektomie auf der Seite des größeren Tumors und Tumorenukleation auf der anderen Seite (1- oder 2-zeitig).
- Tumorexstirpation unter temporärer Ischämie (Hypoperfusion)
- Extrakorporale kryochirurgische Tumorexstirpation: Autotransplantation („bench surgery“)
- Bilaterale Nephrektomie und spätere homologe Nierentransplantation

In einer NWTS-Studie konnten 88 % der beidseitigen WT mittels partieller Nephrektomie entfernt werden und die lokalen Tumorrezidive betragen 8 %. Dieses operative Vorgehen ermöglichte eine partielle Nierenerhaltung in 72 %.

Strahlentherapie

Das Nephroblastom ist ein ausgesprochen strahlensensibler Tumor. Mit der Entwicklung effektiver Chemotherapiekombinationen konnte die Anwendung der Strahlentherapie auf

lokale Risikosituationen und in wenigen Fällen auf die Behandlung von Lungenmetastasen beschränkt werden [4]. Eine Radiotherapie erfolgt sowohl im Rahmen der amerikanischen NWTS-Studien als auch der SIOP-Studien bei lokalem Stadium III sowie bei hoher Malignität jenseits des Stadiums I. Die Gesamtdosis beträgt in den SIOP-Studien 15 Gy bei intermediärer und 30 Gy bei hoher Malignität. Bestrahlt wird das Tumorbett entsprechend der Tumorausdehnung vor Behandlungsbeginn mit einem Sicherheitssaum. Bei makroskopischen Resten erfolgt eine lokale Dosiserhöhung um weitere 10–15 Gy auf das verbliebene Tumorareal. Die Behandlung erfolgt postoperativ, insbesondere in den NWTS-Studien war ein Bestrahlungsbeginn innerhalb der ersten 10 Tage nach Operation prognostisch relevant. Eine Ganzabdomenbestrahlung wird bei diffuser peritonealer Aussaat oder nach ausgeprägter Tumorrupturn durchgeführt. Hierbei ist eine Dosisbeschränkung im Hinblick auf die Leber und insbesondere die nicht befallene Niere (12 Gy) erforderlich. Auf eine Bestrahlung von Lungenmetastasen kann nach den Daten der SIOP-Studien verzichtet werden, wenn diese unter der Chemotherapie nicht mehr nachweisbar werden und keine hohe Malignität des Tumors vorliegt. Im Rahmen der NWTS-Studien wird weiterhin eine thorakale Bestrahlung jedes Kindes mit Lungenmetastasen durchgeführt.

Bei der Bestrahlungsplanung ist zu berücksichtigen, dass insbesondere bei Dosen > 15 Gy die Wirbelsäule in ihrer ganzen Breite homogen erfasst wird und dies zu Wachstumsstörungen mit späterer Skoliose führen kann. Auch die Dosis an den Geschlechtsorganen und am Darm ist zu berücksichtigen. Sie sollte nach Möglichkeit < 2 Gy bei mindestens einem Ovar und < 1 Gy für die Hoden liegen. Höhere Dosen führen zu schweren Veränderungen an der Darmmukosa mit therapieresistenten Diarrhöen.

Therapie der Nephroblastomatose

Die Frage der Therapie der Nephroblastomatose wird kontrovers diskutiert. Operative Maßnahmen beschränken sich zunächst auf die Biopsie zur Diagnosesicherung. Bei gesicherter, nicht-diffuser Nephroblastomatose wurde eine Resektion oder partielle Nephrektomie des Nephroblastomanteils diskutiert, jedoch wurde diese ebenso wie eine initiale totale Nephrektomie als initiale Therapie verlassen. Treten WT-verdächtige Läsionen auf, ist die chirurgische Enukektion die Therapie der Wahl. Bei gleichzeitigem Vorliegen eines Wilms-Tumors wird die Therapie entsprechend dem histologischen Befund und dem Stadium des Tumors durchgeführt. Die Prognose des Wilms-Tumors ist dabei unabhängig vom Fehlen oder Vorhandensein einer Nephroblastomatose. Bei alleinigem Vorhandensein einer Nephroblastomatose ohne Wilms-Tumor wird die Durchführung einer protrahierten Chemotherapie mit Vincristin und Actinomycin-D empfohlen. Hierunter sind eindrucksvolle Regressionen beschrieben. Die Indikation zur Strahlenbehandlung ist sehr zurückhaltend zu stellen. Im Verlauf der Behandlung ist eine engmaschige Kontrolle der Nieren durch Sonographie und Magnetresonanztomographie notwendig, um frühzeitig die Entwicklung eines Wilms-Tumors zu erkennen.

Therapie bilateraler Nephroblastome

Eine präoperative Chemotherapie ist immer indiziert. Diese muss so lange erfolgen, bis nierenerhaltende Operationen möglich sind. Die postoperative Therapie orientiert sich an der his-

tologischen Subtypisierung und dem lokalen Stadium, wobei das höchste lokale Stadium beider Seiten für die Therapie ausschlaggebend ist. Sie wird entsprechend der Therapie bei unilateralem Befall durchgeführt. Die wesentlichen Medikamente in der Behandlung sind Vincristin und Actinomycin-D, die präoperativ in Abhängigkeit vom Ansprechen und postoperativ in Abhängigkeit vom Stadium um Anthracycline ergänzt werden können. Die Behandlung bei hochgradiger Malignität wird entsprechend der Therapie bei unilateralem Befall durchgeführt. Die Prognose der Erkrankung ist bei adäquater Therapie gut. Sie liegt in den SIOP-Studien nach 10 Jahren bei 70 % Überleben. Als Spätfolge der Behandlung sind in erster Linie Nierenfunktionsstörungen zu beachten, die bis zur Niereninsuffizienz bzw. Notwendigkeit einer Dialyse bis hin zur Nierentransplantation führen können. Als eine Ursache wird die Hyperfiltration des verbliebenen Restnierenparenchyms angesehen. Patienten mit bilateralem Nephroblastom sollten immer in einem pädiatrischen/kinderchirurgischen Zentrum behandelt werden.

Metastasen Chirurgie

Eine der bevorzugten Lokalisationen von Fernmetastasen beim WT ist die Lunge. Regelmäßige Computertomographie-Untersuchungen der Lunge sind präoperativ und während der Therapie eines WT unerlässlich. Sowohl nach den SIOP- als auch nach den NWTs-Studien wird ein aggressives chirurgisches Vorgehen mit Resektion der Lungenmetastasen empfohlen. Eine Sternotomie mit beidseitiger Exploration der Lungen unter Resektion aller verdächtigen Läsionen hat sich bewährt. Meist wird eine höhere Zahl von Metastasen intraoperativ gefunden, als im CT sichtbar war.

■ Andere Tumoren der Niere

Seltene Nierentumoren im Kindesalter sind das Nierenzellkarzinom, das mesoblastische und das zystische Nephrom. Klarzellsarkome, Rhabdoidtumoren und mesoblastische Nephrome – früher zu den Nephroblastomen gezählt – werden heute als eigenständige Tumorentitäten betrachtet. Neuroepitheliale Tumoren der Niere (renaler PNET, renales Neuroblastom, renales Karzinoid), Onkozytome, nephrogene Adenofibrome, transitionale Zellkarzinome, renale Lymphome, Angiomyolipome und juxtaglomeruläre reninproduzierende Tumoren treten ausgesprochen selten im Kindesalter auf.

Nierenzellkarzinom

Das Nierenzellkarzinom ist der häufigste renale Tumor älterer Kinder und Erwachsener. Das mediane Alter liegt bei Kindern zwischen 9 und 15 Jahren. In der Bildgebung kann es nicht vom Wilms-Tumor abgegrenzt werden. Weiters ist die Prognose des Nierenzellkarzinoms deutlich schlechter als jene des WT. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nur 30 %. Eine Assoziation mit dem Hippel-Lindau-Syndrom und der tuberösen Sklerose ist bekannt. Daneben besteht eine hohe Inzidenz zu Abnormalitäten am Chromosom 3.

Pathologie

Nierenzellkarzinome entstehen aus den Epithelien verschiedener Tubulusabschnitte. Die histologische Einteilung erfolgt im deutschsprachigen Raum nach zytomorphologischen Kriterien.

Es werden das klarzellige, das chromophilzellige, das chromophobzellige, das spindel- bzw. pleomorphzellige Nierenzellkarzinom und das Ductus-Bellini-Karzinom unterschieden. Im angelsächsischen Sprachraum werden die klarzelligen (hypernephroiden), papillären, granularzelligen, chromophobzelligen, sarkomatoiden und Ductus-Bellini-Karzinome der Niere unterschieden. Das histomorphologische Grading und die Ploidie der Tumorzellen sind wichtige Differenzierungszeichen und von prognostischem Wert. Mit abnehmender Differenzierung wird eine Unterteilung in Grad 1–4 (hoch, mäßig, geringgradig und undifferenziert/anaplastisch) vorgenommen. Die TNM-Klassifikation berücksichtigt die Tumorausbreitung und die histomorphologische Differenzierung der Nierenzellkarzinome. Bilaterale Tumoren sind bekannt. Der Tumor metastasiert sowohl lymphogen als auch hämatogen. Die Lunge, der Knochen, die Leber und regionale Lymphknoten sind die häufigsten Metastasenorte.

Klinik und Diagnose

Die führenden Symptome sind Flankenschmerzen und eine Makrohämaturie. Der Tumor selbst ist oft nicht tastbar und wird meist in der Sonographie gefunden. Als weitere Bildgebung hat sich die Magnetresonanztomographie bewährt. Hier kann die Ausdehnung des Tumors am besten evaluiert werden, dennoch lässt er sich auf diesem Wege nicht vom Nephroblastom unterscheiden.

Therapie und Prognose

Das Nierenzellkarzinom spricht nicht auf Chemo- oder Strahlentherapie an. Wichtigstes prognostisches Kriterium ist ein niedriges Tumorstadium und die komplette Tumoresektion. Im Stadium I überleben 90 % der Patienten und im Stadium II und III ungefähr 50 %, während bei Metastasierung die Prognose als komplett infaust einzustufen ist. In der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenkarzinoms sind die Zytokine Interferon- α -2a und -2b (IFN- α) und Interleukin-2 (IL-2) die Therapeutika der ersten Wahl.

Kongenitales mesoblastisches Nephrom

Etwa die Hälfte der renalen Tumoren des Säuglingsalters bzw. 86 % der Nephroblastome der Neugeborenenzeit sind nach den Daten der SIOP-9-/GPOH-Studie kongenitale mesoblastische Nephrome. Andere Bezeichnungen dafür sind fetales renales Hamartom und leiomyomatöses Hamartom.

Die klinische Präsentation ist uncharakteristisch und Symptome wie Oberbauchtumor, Erbrechen, Ikterus und Hämaturie können vorhanden sein. Der Tumor tritt in 2 unterschiedlichen Varianten auf: Der typische oder fibromatöse Typ ist immer benigne und kommt vor allem bei Säuglingen < 3 Monaten vor, während die zelluläre Variante bei älteren Säuglingen und Kleinkindern diagnostiziert wird und potenziell maligne ist. Beim zellulären Typ sind Lokalrezidive sowie Metastasen möglich. Molekulargenetisch lässt sich bei der zellulären Variante eine typische chromosomale Translokation nachweisen: t(12;15)(p13;q25) mit Genfusionsprodukt ETV6 (TEL) von 12p13 mit dem NRTK3-Neurotrophin-3-Rezeptorgen (TRKC). Das kongenitale mesoblastische Nephrom zeigt ein Wachstumsverhalten mit feinen fingerförmigen Ausläufern in das angrenzende Nierengewebe. Wegen dieser Tumorausläufer in die Umgebung ist bei der Operation besonders sorgfältig auf eine

komplette Entfernung des Tumors inklusive der Nierenfettkapsel unter Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstands zu achten. Nierenteilresektionen sind aus diesem Grund nicht indiziert, denn nur die komplette Tumorsektion führt zur Heilung. Eine Chemotherapie ist nur bei inkompletter Resektion, zellulärem Subtyp, hoher mitotischer Aktivität oder beim Rezidiv sowie beim Nachweis von Metastasen indiziert. Bei inkompletter Resektion sollte zunächst immer die Möglichkeit einer Nachresektion diskutiert werden. Eine Bestrahlung ist auch bei inkompletter Resektion in Anbetracht des jungen Alters nicht indiziert.

In einer Studie traten 23 von 24 Rezidiven innerhalb von 11 Monaten auf. Therapeutisch ist die operative Entfernung auch des Rezidivs immer indiziert. Deshalb sind engmaschige bildgebende Nachkontrollen unerlässlich.

Zystisches Nephrom

Das zystische Nephrom besteht aus multiplen dünnwandigen Zysten, die mit einem flachen ausdifferenzierten Epithel ausgekleidet sind. Es enthält im Unterschied zum zystischen partiell-differenzierten Nephroblastom (CPDN), der malignen Form, weder blastomatische noch embryonale Anteile. Gelegentlich treten gleichzeitig pleuropulmonale Blastome auf. Abzugrenzen ist das zystische Nephrom von Veränderungen, wie sie bei multizystisch-dysplastischen Nieren auftreten, wobei die zystischen Veränderungen beim zystischen Nephrom und beim CPDN umschrieben und lokalisiert in der Niere auftreten. Die Zysten bei der multizystisch-dysplastischen Niere sind diffus über das gesamte Organ verteilt.

Die operative Entfernung der befallenen Niere gilt als kurativ. In speziellen Fällen, wo nur ein Nierenpol betroffen ist, wird auch die partielle Nephrektomie empfohlen. Berichte über Rezidive oder Metastasen gibt es keine.

■ Nachsorge

Bei allen nephrogenen Tumoren ist eine engmaschige Nachsorge unumgänglich und prognostisch von höchster Relevanz. Diese richtet sich nach den internationalen Protokollen (SIOP, NWTS) und erfordert eine intensive Zusammenarbeit zwischen Kinderonkologen, -chirurgen und Radiologen.

Langfristig kann jede Chemotherapie und Bestrahlung zu bleibenden Folgeschäden führen. An vorderster Stelle liegen Wachstumsstörungen des Skeletts und der Weichteile vorwiegend als Folge der Radiatio. Das Ausmaß der Beeinträchtigung ist abhängig von der Bestrahlungsdosis, dem Bestrahlungsvolumen und dem Alter des Kindes bei der Bestrahlung. Manifestationsformen der Spättoxizität sind Veränderungen am Achsenskelett, wie Kyphoskoliose, Hypoplasien im Bereich von Wirbelsäule, Becken oder Rippen sowie die Entwicklung von Osteochondromen. Weitere Spätfolgen betreffen das Herz, die Nieren (einseitige Nephrektomie bei hoher Malignität), die Lunge und den Darm. In einer Langzeitstudie wurde 20 Jahre nach einer Behandlung eines WT eine Rate an Nierenversagen zwischen 7 % und 12 % gefunden. Wesentlich höher in bis zu 90 % war diese Rate bei Vorliegen von Syndromen (Denys-Drash-Syndrom). Ein Auftreten von Zweitmalignomen ist selten und in Studien der NWTS wurden 1 % maligne Zweitumoren beobachtet.

Wir bedanken uns bei den Verfassern aller bisherigen Beiträge der früheren Versionen des ACO-ASSO-Manuals (letztere finden Sie auf unserer Homepage: <http://www.aco-asso.at/manual/archiv.html>).

Literatur:

- Rance TF. Case of fungus haematodes of the kidneys. *Med Phys J* 1814; 32: 19–25.
 - Wilms M. Die Mischgeschwülste der Niere. Arthur Georgi, Leipzig, 1899.
 - Beckwith JB. Precursor lesions of Wilms tumor: clinical and biological implications. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 158–68.
 - Graf N, Reinhard H. Wilms-Tumoren. Diagnostik und Therapie. *Onkologie* 2003; 9: 416–33.
- Weiterführende Literatur:**
- Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol* 1990; 10: 1–36.
- Beckwith JB. Wilms' tumor and other renal tumors of childhood: a selective review from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Hum Pathol* 1983; 14: 481–92.
- Bolande RP. Congenital and infantile neoplasia of the kidney. *Lancet* 1974; 2: 1479–99.
- Coppes MJ, Zandvoort SWH, Sparling CR, Poon AO, Weitzman S, Blanchette VS. Acquired von Willebrand disease in Wilms' tumor patients. *J Clin Oncol* 1992; 10: 422–7.
- de Kraker J, Lemerle J, Voute PA, Zucker JM, Tournade MF, Carli M. Wilms' tumor with pulmonary metastases at diagnosis: the significance of primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1187–90.
- Geller JL, Dome JS. Local lymph node involvement does not predict poor outcome in pediatric renal cell carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 1575–83.
- Graf N, Tournade MF, De Kraker J. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. *Urol Clin N Amer* 2000; 27: 443–54.
- Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Ritchey ML, Shamberger RC, Haase GM, D'Angio GJ, Perlman E, Donaldson M, Grundy PE, Weetman R, Coppes MJ, Maloglowkin M, Shearer P, Coccia P, Kletzel M, Thomas PR, Macklis R, Tomlinson G, Huff V, Newbury R, Weeks D. Treatment with nephrectomy only for small, stage I/ favorable histology Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3719–24.
- Gylys-Morin V, Hoffer FA, Kozakewich H, Shamberger RC. Wilms' tumor and nephroblastomatosis: Imaging characteristics at gadolinium-enhanced MR imaging. *Radio-logy* 1993; 188: 517–21.
- Indolfi P, Terenziani M, Casale F, Carli M, Bisogno G, Schiavetti A, Mancini A, Randelli R, Pession A, Jenker A, Pierani P, Tamaro P, De Bernardi B, Ferrari A, Santoro N, Giuliano M, Cechetto G, Piva L, Surico G, Di Tullio MT. Renal cell carcinoma in children: A clinicopathologic study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 530–5.
- Lemerle J, Voute PA, Tournade MF, Rodary C, Delemarre JFM, Sarrazin D, Burgers JMV, Sandstedt B, Mildnerberger H, Carli M, Jereb B, Moormann-Voestermans CGM. Effectiveness of preoperative chemotherapy in Wilms' tumor: Results of an International Society of Pediatric Oncology (SIOP) clinical trial. *J Clin Oncol* 1983; 1: 604–9.
- Miller RW, Fraumeni JR, Manning MD. Association of Wilms tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital anomalies. *N Engl J Med* 1964; 270: 922–7.
- Motzer RJ, Bander NH, Nahus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 865–75.
- Narchi H. Risk of Wilms' tumor with multicystic kidney disease. *Arch Dis Child* 2005; 90: 147–9.
- Pein F, Michon J, Valteau-Couanet D, Quintana E, Frappaz D, Vannier JP, Philip T, Bergeron C, Baranzelli MC, Thyss A, Stephan JL, Boutard P, Gentet JC, Zucker JM, Tournade MF, Hartmann O. High-dose melphalan, etoposide, and carboplatin followed by autologous stem-cell rescue pediatric high-risk recurrent Wilms' tumor: a French Society of Pediatric Oncology study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3295–301.
- Perlman EJ, Faria P, Soares A, Hoffer S, Sredni S, Shamberger RC, Green D, Beckwith JB. Hyperplastic perilobar nephroblastomatosis: Long-term survival of 52 patients. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 203–21.
- Pritchard-Jones K, Kelsey A, Vujanic G, Imeson J, Hutton C, Mitchell C, United Kingdom Children's Cancer Study Group; Wilms' Tumor Working Group. Older age is an adverse prognostic factor in stage I, favorable histology Wilms' tumor treated with vincristine monotherapy: a study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group, Wilms' Tumor Working Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3269–75.
- Ritchey ML, Shamberger RC, Haase G, Horwitz J, Bergemann T, Breslow NE. Surgical complications after primary nephrectomy for Wilms' tumor: report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 63–8.
- Shamberger RC. Renal tumors. In: Caraci R, Grosfeld JL, Azmy AF (eds). *The Surgery of Childhood Tumors*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2008; 171–99.
- Seibel N. Outcome of clear cell sarcoma of the kidney (CCSK) treated on the National Wilms' Tumor 5 Study (NWTS). *American Surgical Clinical Oncology*, 2005.
- Tournade MF, Com-Nougue C, de Kraker J, Ludwig R, Rey A, Burgers JM, Sandstedt B, Godzinski J, Carli M, Potter R, Zucker JM. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 488–500.
- Voûte PA, Tournade MF, Lemerle J et al. Results of studies conducted by the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) from 1971–1978 concerning Wilms' tumor. Abstract: 10th Meeting of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), Brussels, Belgium, 1978: 3–5.
- Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J on behalf of the SIOP Nephroblastoma scientific committee. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38: 79–82.
- Zoubek A, Kajtar P, Flucher-Wolfram B, Holzinger B, Mostbeck G, Thun-Hohenstein L, Fink FM, Urban C, Mutz I, Schuler D, Gardner H. Response of untreated stage IV WT to single dose carboplatin assessed by „up front“ window therapy. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 8–11.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)