

Aus der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie,

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. N. Graf

Charakteristik syndrom-assoziiierter Wilms Tumoren und ihre Abgrenzung zur Gesamtgruppe der pädiatrischen Nierentumoren der SIOP 2001/GPOH Studie

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von:

Nils Welter

geb. am: 20.06.1994 in Neunkirchen

Tag der Promotion: 10. März 2021

Dekan: Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Nobert Graf

Prof. Dr. Micheal Stöckle

Diese Arbeit ist in Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	- 4 -
2	EINLEITUNG	- 11 -
2.1	Epidemiologie des Wilms Tumors	- 11 -
2.2	Ätiologie	- 11 -
2.3	Wilms Tumor assoziierte Syndrome	- 13 -
2.4	Forschung: Die SIOP- Studien.....	- 14 -
2.5	Therapie und Prognose	- 15 -
2.6	Fragestellung und Ziel der Arbeit	- 15 -
3	MATERIAL UND METHODEN	- 17 -
3.1	Patientenkollektiv.....	- 17 -
3.2	Ethik, Einverständnis und Datenschutz	- 17 -
3.3	Statistische Auswertung.....	- 17 -
4	ERGEBNISSE	- 19 -
4.1	Auswertung des Gesamtkollektivs	- 19 -
4.1.1	Tumorentitäten der SIOP/GPOH 2001	- 19 -
4.1.2	Geschlecht	- 21 -
4.1.3	Alter bei Diagnose	- 22 -
4.1.4	Gesamtüberleben	- 23 -
4.1.5	Ereignisfreies Überleben	- 24 -

4.1.6	Metastasen bei Diagnose	- 25 -
4.1.7	Bilaterale Tumoren	- 26 -
4.1.8	Therapie der Nierentumoren	- 27 -
4.1.9	Tumorvolumen bei Diagnose	- 29 -
4.1.10	Tumorvolumen nach der präoperativen Chemotherapie	- 30 -
4.2	Gezielte Auswertung des Kollektivs der Wilms Tumoren	- 34 -
4.2.1	Histologie und Grading	- 35 -
4.2.2	Prognostische Faktoren	- 36 -
4.3	Auswertung der Wilms Tumoren mit syndromaler Erkrankung	- 40 -
4.3.1	Übersicht	- 40 -
4.3.2	Geschlecht	- 42 -
4.3.3	Alter bei Diagnose	- 43 -
4.3.4	Gesamtüberleben	- 45 -
4.3.5	Ereignisfreies Überleben	- 47 -
4.3.6	Metastasen bei Diagnose	- 49 -
4.3.7	Histologie	- 56 -
4.3.8	Tumorvolumen	- 63 -
4.3.9	Bilaterale Tumoren	- 67 -
4.3.10	Allgemeinzustand und die verschiedene WT assoziierten Syndrome	- 68 -
4.3.11	Grund der Malignomdiagnostik.....	- 69 -
4.3.12	Vorsorge und Gesamtüberleben	- 71 -
4.3.13	Vorsorge und Tumorvolumen	- 73 -
4.3.14	Zusammenfassung der Syndrome und ihren Auffälligkeiten	- 77 -

5	DISKUSSION	- 79 -
5.1	Gesamtkollektiv.....	- 79 -
5.2	Syndromale Erkrankungen	- 88 -
5.2.1	Das WAGR Syndrom	- 92 -
5.2.2	Urogenitale Fehlbildungen	- 93 -
5.2.3	Denys-Drash Syndrom	- 94 -
5.2.4	Beckwith-Wiedemann Syndrom.....	- 95 -
5.2.5	Isolierte Hemihypertrophie	- 96 -
5.3	Schlussfolgerungen	- 97 -
5.3.1	Diagnosealter.....	- 98 -
5.3.2	Tumorvolumen und Ansprechen auf eine präoperative Chemotherapie-	98 -
5.3.3	Bilateralität	- 98 -
5.3.4	Metastasierung.....	- 98 -
5.3.5	Histologie einschließlich Nephroblastomatose.....	- 99 -
5.3.6	Prognose	- 100 -
6	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....	- 101 -
7	LITERATURVERZEICHNIS	- 104 -
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	- 115 -
9	DANKSAGUNG.....	- 116 -
10	LEBENS LAUF.....	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

1 Zusammenfassung

Der mit Abstand häufigste pädiatrische Nierentumor ist der Wilms Tumor (WT). Alle anderen seltenen Nierentumoren, welche im Kindesalter vorkommen, werden unter dem Begriff der Non-WT zusammengefasst. Diese Arbeit basiert auf den Daten der SIOP/GPOH 2001 Studie und umfasst insgesamt 4269 (100%) Patienten mit Nierentumoren. Von diesen 4269 Patienten leiden 2927 (68,6%) an einem WT und 530 (12,4%) an einem Non-WT. Bei 812 (19,0%) ist noch keine endgültige Histologie bekannt. In 34,6% liegt ein Mischtyp des WT vor, gefolgt vom regressiven (26,8%), stromareichen (9,2%) und epithelialen Subtyp (6,7%). Die high-risk Subtypen, die diffuse Anaplasie und der blastemreiche Subtyp nach präoperativer Chemotherapie, sind mit 4,3% und 7,3% vertreten. Die wichtigsten Non-WT sind in absteigender Häufigkeit das kongenitale mesoblastische Nephrom (CMN), das Klarzellensarkom (CCSK), der Rhabdoidtumor und das Nierenzellkarzinom (RCC). Beim WT überwiegt im Gegensatz zu den Non-WT mit 53,6% das weibliche Geschlecht. Der mittlere Diagnosezeitpunkt von 49,2 Monaten liegt für WT etwa 7 Monate später als für Non-WT. Die Tumorumina der WT sind im Durchschnitt initial signifikant größer. Der Großteil der WT wird zunächst mit einer präoperativen Chemotherapie behandelt, während es bei den Non-WT von der jeweiligen Tumorentität abhängt, ob initial operiert wird oder eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgt. Insgesamt ist in der Gesamtgruppe der Non-WT die primäre OP mit 51,5% etwas häufiger. Für die WT ergeben sich trotz der initial größeren Tumorumina nach der präoperativen Chemotherapie signifikant kleinere Tumorumina im Vergleich zu den Non-WT. Große Tumorumina über 500 ml nach präoperativer Chemotherapie haben sowohl auf das ereignisfreie als auch auf das Gesamtüberleben einen signifikant ungünstigen prognostischen Einfluss. Weitere prognostische Kriterien sind die Subtypisierung des WT, das lokale Stadium, eine Metastasierung und Bilateralität. WT sind in 18,1% bei Diagnose metastasiert und manifestieren sich in 8,6% der Fälle bilateral, wohingegen die Bilateralität mit 0,8% in der Gesamtgruppe der Non-WT ein extrem seltenes Ereignis ist. Insgesamt zeigen die Patienten mit WT ein signifikant besseres Outcome. Eine Fünfjahresüberlebensrate von 92,9% für WT steht einer von 87,4% für Non-WT gegenüber.

Bei 426 (14,6%) der 2927 Patienten mit WT wurde eine assoziierte syndromale Erkrankung diagnostiziert. Die fünf häufigsten Syndrome sind in absteigender Häufigkeit die urogenitalen Fehlbildungen, das Beckwith-Wiedemann Syndrom (BWS), die Hemihypertrophie, das Denys-Drash Syndrom (DDS) und das WAGR-Syndrom. Generell sind Patienten mit syndrom-assoziierten WT signifikant jünger

(durchschnittlich 10 Monate) und haben signifikant kleinere Tumorumfänge. Am frühesten werden Patienten mit DDS (16,7 Monate) und WAGR-Syndrom (23,8 Monate) diagnostiziert. Die kleinsten initialen Tumorumfänge finden sich beim WAGR-Syndrom (88,4 ml) gefolgt vom BWS (204,9 ml). WT mit syndromaler Erkrankung werden statistisch signifikant häufiger durch eine Vorsorgeuntersuchung diagnostiziert. Das weibliche Geschlecht ist in der Gruppe der WT mit syndromaler Erkrankung mit 51,7% häufiger repräsentiert. Davon signifikant abweichend ergibt sich bei den WT mit urogenitalen Fehlbildungen mit 65,2% eine Prädominanz des männlichen Geschlechtes. Auch beim DDS ist das männliche Geschlecht im Trend häufiger betroffen. Insgesamt haben WT mit syndromaler Erkrankung ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben als WT ohne Syndrom. WT mit BWS zeigen zudem ein signifikant schlechteres ereignisfreies Überleben. Patienten mit syndrom-assoziierten WT sind signifikant seltener zum Diagnosezeitpunkt metastasiert, als WT ohne Syndrom. Nur 5 (7,6%) der 66 (100%) Patienten mit urogenitaler Fehlbildung zeigten Metastasen bei Diagnose. Für alle syndrom-assoziierten WT, ausgenommen das WAGR-Syndrom und die Hemihypertrophie, bedeuten Metastasen bei Diagnose ein signifikant schlechteres Outcome hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. Histologisch findet sich eine Assoziation der syndrom-assoziierten WT mit einer Nephroblastomatose. Dies gilt insbesondere bei WT mit WAGR-Syndrom, Beckwith-Wiedemann Syndrom und Hemihypertrophie. WT mit Hemihypertrophie sind signifikant häufiger mit dem blastemreichen Subtyp nach präoperativer Chemotherapie kombiniert, während das DDS mit dem stromareichen Subtyp einherging. Diejenigen WT mit syndromaler Erkrankung, welche mit einer Nephroblastomatose assoziiert sind, haben bei insgesamt besserem Gesamtüberleben ein im Trend schlechteres ereignisfreies Überleben. WT mit DDS zeigen einen Zuwachs des Tumorumfanges (23,1%), während WT mit BWS die höchste absolute und relative Volumenreduktion (81,3%) nach präoperativer Chemotherapie aufweisen. Bei syndrom-assoziierten WT liegt statistisch signifikant häufiger Bilateralität (16,0%) vor, als bei Wilms Tumoren ohne Syndrom (7,4%). Insbesondere WT mit WAGR-, DDS und BWS weisen in circa 30% der Fälle bilaterale Tumoren auf. Die Symptomatik der WT Patienten mit Syndrom ist unterschiedlich. Wilms Tumoren mit BWS oder Hemihypertrophie sind meist bei Diagnose in einem nicht - oder nur gering beeinträchtigten Allgemeinzustand. Für Patienten mit WT und urogenitalen Fehlbildungen kann festgestellt werden, dass ihr Allgemeinzustand nicht oder nur leicht beeinträchtigt ist, aber auch in wenigen Fällen stark reduziert sein kann. Für syndrom-

assoziierte WT, welche mittels Vorsorgeuntersuchung diagnostiziert werden, zeigt sich im Trend ein besseres Gesamtüberleben.

Aus den hier analysierten Daten als auch der vorhandenen Literatur lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

1. Für WT mit DDS ist eine intensivierete Vorsorge aufgrund des sehr frühen Diagnosezeitpunktes in den ersten beiden Lebensjahren sinnvoll. Bei Patienten mit WAGR-Syndrom sollte diese bis einschließlich des vierten Lebensjahres erfolgen. Bei allen anderen Syndromen erscheinen intensivierete Vorsorgeuntersuchungen bis zum 6.-7. Lebensjahr sinnvoll.
2. Bei WT mit DDS wird ein schlechtes Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie bestätigt. Das hingegen hervorragende Ansprechen der WT mit BWS lässt darauf schließen, dass die spezifische Histologie und damit auch die Molekulargenetik eine wichtige Rolle im Ansprechen auf die Chemotherapie haben.
3. WT mit syndromaler Erkrankung sollten systematisch auf Bilateralität untersucht werden. Anhand der Differenzierung in unserer Arbeit wird ersichtlich, dass besonders diejenigen WT, welche mit dem WAGR-Syndrom, DDS oder BWS assoziiert sind, mit einem signifikant hohen Risiko für bilaterale Tumoren einhergehen.
4. Metastasen bei Diagnose sind bei syndrom-assoziierten WT signifikant seltener. Dies ist vorwiegend durch eine frühzeitigere Diagnose auf Grund des Syndroms bedingt.
5. Bei der histologischen Häufung des blastemreichen Subtyps nach präoperativer Chemotherapie bei Patienten mit Wilms Tumor und Hemihypertrophie muss die Differenzierung zu einer Nephroblastomatose beachtet werden, da sich diese histologisch oft schwer vom blastemreichen Subtyp differenzieren lässt. Dagegen wird die Assoziation zwischen DDS und stromareichem Subtyp in dieser Arbeit bestätigt.
6. Nephroblastomatosen treten häufiger bei Patienten mit einem Syndrom auf. Daher sollten alle Patienten mit einer Nephroblastomatose auch auf eine syndromale Erkrankung hin untersucht werden.

7. Für Patienten mit Nephroblastomatose unabhängig von einer Syndromassoziation zeigt sich weder im ereignisfreien noch im Gesamtüberleben ein Unterschied, obwohl die Assoziation mit einer syndromalen Erkrankung in der Gesamtgruppe aller Wilms Tumoren prognostisch relevant ist.
8. Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass die syndromale Erkrankung mit ihren möglichen Komplikationen die Prognose des WT mitbestimmt. Zukünftig sollte die Todesursache syndrom-assoziiertes WT präzise dokumentiert werden, um Risiken, welche mit der jeweiligen syndromalen Erkrankung einhergehen zu erkennen, um vorbeugend eingreifen zu können.

Characteristics of Wilms Tumors with associated syndromes and their characteristics within the group of pediatric renal tumors in the SIOP 2001/GPOH study

Wilms Tumor (WT) is the most common pediatric renal tumor. All other renal tumors of childhood are summarized under the term of Non-WT. Our research is based on data collected from the SIOP/GPOH 2001 study which includes a total of 4269 (100%) patients diagnosed with a pediatric renal tumor. 2927 (68,6%) suffer from a WT and 530 (12,4%) from a Non-WT. The remaining 812 (19,0%) patients are diagnosed with a histology not yet clarified. 34,6% of WT patients are assigned to a mixed subtype. Other common histological subtypes of WT are represented by the regressive (26,8%), stromal (9,2%) and epithelial (6,7%) subtypes. The high-risk subtypes, diffuse anaplasia and blastemal subtype after preoperative chemotherapy, are found in 4,3% and 7,3% of cases respectively. The most important Non-WT in decreasing frequency are congenital mesoblastic nephroma (CMN), clear cell sarcoma (CCSK), rhabdoid tumor of the kidney and renal cell carcinoma (RCC). With 53,6%, a predominance of females is observed in WT patients whereas in the total group of Non-WT males are more often affected. The average age at diagnosis in WT patients is 49,2 months, which is seven month later compared to patients suffering from Non-WT. The initial tumor volumes of WT are significantly larger. The majority of WT is treated with preoperative chemotherapy in comparison to Non-WT for which the choice of initial treatment, between primary surgery and preoperative chemotherapy, depends on the respective tumor entity. Overall, initial surgery is the primary treatment for Non-WT in 51,5% of cases and is therefore slightly more often than preoperative chemotherapy. Despite the initially larger tumor volumes, WT show significantly smaller tumor volumes after pre-

operative chemotherapy compared to Non-WT. Renal tumors with tumor volumes above 500 ml after preoperative chemotherapy are associated with poorer overall and event-free survival rates. Concerning WT, other prognostic criteria include subtype of WT, local stage, presence of metastases and bilaterality. Metastases at diagnosis occur in 18,1% of WT. 8,6% of WT are bilateral. In contrast, in the cohort of Non-WT bilaterality and metastases are an extremely rare event. Only 0,8% of patients with Non-WT have bilateral tumors. Overall, the patients with WT show a significantly better outcome. For WTs, a five-year survival rate of 92.9% is ascertained whereas in the total group of Non-WT, 87,4% survive the first five years after diagnosis.

426 (14,6%) of the 2927 patients with WT show additionally WT-associated syndromes. In decreasing frequency, the five most common syndromes are urogenital malformations, the Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS), hemihypertrophy, the Denys-Drash syndrome (DDS), and the WAGR syndrome. WT patients with associated syndromes are significantly younger at diagnosis (an average of 10 month) and have significantly smaller tumor volumes. The youngest patients with syndrom-associated WT are diagnosed with DDS (16.7 months) and WAGR syndrome (23.8 months). The smallest initial tumor volumes are found in WAGR syndrome (88.4 ml) followed by BWS (204.9 ml). WT being associated with syndromes are significantly more often diagnosed by screening and a slight predominance of female patients (51,7%) is observed in this cohort. Significantly different from this is the male predominance (65,2%) in patients with urogenital malformations. In WT with DDS male patients are affected more frequently as well, but without statistical significance. In general, WTs with associated syndromes have a significantly worse overall survival rate than WT without syndrome. WT with BWS also show a significantly worse event-free survival.

However, metastatic disease is significantly less frequent in the group of patients with syndrom-associated WT. In only 5 (7,6%) of the 66 (100%) patients with urogenital malformations metastases at diagnosis are found. For all syndrome-associated WT, with the exception of WAGR syndrome and hemihypertrophy, metastases at diagnosis are associated with a significantly worse event-free and overall survival. There is a histological connection between syndrom-associated WT and nephroblastomatosis, especially for patients with WAGR syndrome, BWS and hemihypertrophy. WT with hemihypertrophy are also significantly more frequently associated with the blastemal subtype after preoperative chemotherapy whereas WT with DDS have a stromal subtype. Syndrom-associated WTs

with nephroblastomatosis show a more favorable overall survival rate but a worse event-free survival. WT with DDS increase in tumor volume (23.1%) after preoperative chemotherapy in contrast to WT with BWS, in which the highest relative (81.3% of the initial tumor volume) but also absolute volume reduction is achieved. 16% of bilaterality is significantly more common in the group of WT with associated syndromes than in the cohort of WT without syndromes, in which bilateral tumors occur in only 7,4% of cases. Especially in WT with WAGR syndrome, DDS and BWS, the proportion of bilateral tumors is around 30%, thus particularly high.

The clinical appearance of syndrom-associated WT in patients is different. WT patients with BWS and hemihypertrophy have usually an unaffected or only slightly impaired general condition. In patients with urogenital malformations, it is observed that their general condition at the time of diagnosis is unaffected or slightly impaired and in few patients greatly reduced. WT with associated syndromes, who are diagnosed by screening, have a more favorable overall outcome.

Our analyzed data and existing literature allow the following conclusions:

1. Intensified screening for WT in patients with DDS are useful in the first two years of life due to their early diagnosis. In patients with WAGR syndrom, screening should be done up until the age of four years. For all other syndromes we recommend screenings up to the age of six or seven years of age.
2. We confirm the bad response to chemotherapy in WT patients with DDS. This and the excellent response in children with WT and BWS underline the importance of histology and molecular genetics to respond to preoperative chemotherapy.
3. Syndrom-associated WT should be systematically screened for bilaterality, particularly in WT with WAGR, DDS and BWS since they occur significantly more frequently with bilateral disease.
4. Metastases at diagnosis are significantly rare in syndrom-associated WT due to screening and an earlier diagnosis.
5. The association of WT with hemihypertrophy and blastemal subtype after preoperative chemotherapy needs to take nephroblastomatosis into consideration, as both histologies are often very difficult to distinguish. The association of the stromal subtype with DDS is confirmed by the data.

6. Nephroblastomatosis is more often diagnosed in patients with a syndrome. Therefore in all patients with a nephroblastomatosis a syndrome should be ruled out.
7. Patients with nephroblastomatosis independent of an underlying syndrome do not show a difference in overall and event free survival, despite the fact that WT with a syndrome have a poorer outcome compared to those without a syndrome.
8. Our results suggest that syndromes and their complications may determine the prognosis of syndrom-associated WT to a great extent. In the future, the cause of death of syndrome-associated WT should be precisely investigated in order to identify risks and to be able to intervene preemptively.

2 Einleitung

Das Nephroblastom, synonym auch als Wilms Tumor bezeichnet, stellt einen malignen Tumor der Niere dar, welcher vor allem im Kindesalter auftritt. Etymologisch setzt sich der Begriff Nephroblastom aus dem griechischen Nephros (deutsch: Niere) und aus Blastem (embryonales Bindegewebe, auch als Mesenchym bezeichnet) zusammen.

2.1 Epidemiologie des Wilms Tumors

90% der pädiatrischen Nierentumoren, die einen Anteil von etwa 5- 7% an allen Tumoren im Kindesalter haben, sind Wilms Tumoren. Die kumulative Inzidenz weltweit beträgt 1 zu 10 000 Kindern unter 15 Jahren (Breslow *et al.*, 1993), (Stiller and Parkint, 1994). Gesammelte Daten des deutschen Krebsregisters von 1991 bis 2012 ergeben eine altersstandartisierte Inzidenz von 9,4 pro Million (Tulla *et al.*, 2015).

Der Wilms Tumor tritt weltweit, vor allem jedoch in verschiedenen Ethnien, mit unterschiedlicher Häufigkeit auf. In der vorrangig weißen Bevölkerung von Europa, Nord-und Südamerika beträgt die Inzidenz 6-9 Fälle pro Million pro Jahr. Schwarze Populationen beispielsweise in den USA oder Nigeria sind häufiger von Wilms Tumoren betroffen und haben eine Inzidenz von über 10 pro Million pro Jahr. Die niedrigsten Inzidenzraten mit etwa 3 - 4 Fälle pro Million pro Jahr finden sich in Asien, und hier besonders in Ostasien (Breslow *et al.*, 1993).

Die Altersverteilung der Patienten mit Wilms Tumor bei Diagnose hängt unter anderem vom Geschlecht ab. Männliche Patienten mit unilateralem Wilms Tumor werden durchschnittlich in einem Alter von 36,5 Monaten diagnostiziert, während weibliche Patienten ein medianes Diagnosealter von 42,5 Monaten aufweisen. Bilaterale Wilms Tumore werden bei beiden Geschlechtern in der Regel ein Jahr früher diagnostiziert als unilaterale (Breslow *et al.*, 1988).

2.2 Ätiologie

Ätiologische Faktoren in der Tumorentstehung des Wilms Tumors wurden bereits in zahlreichen Studien untersucht. Geographische Einflüsse und Umweltfaktoren konnten bisher lediglich in vereinzelt Studien nachgewiesen werden und haben eine untergeordnete Bedeutung. Wohingegen die typische Altersverteilung des Wilms Tumors, die Inzidenzunterschiede in verschiedenen Ethnien und

gewisse genetische Assoziationen des Wilms Tumors eine pränatale Entstehung und damit eine genetische Prädisposition wahrscheinlich machen (Stiller and Parkint, 1994).

Das erste Gen, welches im Falle einer Mutation in einen gesicherten Zusammenhang mit der Tumorgenese des Wilms Tumors gebracht werden konnte, ist das Tumorsuppressorgen WT1. Die Mutation kann in circa 20% der Wilms Tumoren nachgewiesen werden (Gessler, König and Bruns, 1992),(Pritchard-Jones, 1999). Außerdem besteht ein Zusammenhang zwischen einer Mutation des WT1 Gens und gehäuftem Auftreten von bilateralen Wilms Tumoren (Weirich *et al.*, 2008). Das WT1 Gen hat physiologisch große Bedeutung während der Nephrogenese insbesondere für die Reifung der Glomeruli (Moore *et al.*, 1999),(Pritchard-Jones, 1999).

Zusätzlich ist das WT2 Gen identifiziert, welches analog zum WT1 Gen auf dem kurzen Arm von Chromosom elf lokalisiert ist. Genetische und epigenetische Mutationen in diesem Gen sind mit der Entstehung des Wilms Tumors assoziiert. Der Pathomechanismus auf genetischer Ebene entspricht einem Verlust der Heterozygotie (Loss of heterozygosity= LOH). Epigenetisch ist hauptsächlich ein Verlust der genetischen Prägung (Loss of imprinting= LOI) ursächlich.

Mutationen in mindestens einem der Gene WT1, WT 2 und CTNNB1, einem später identifizierten Gen, können in 83% der Wilms Tumore nachgewiesen werden(Satoh *et al.*, 2006).

Heute sind weitere Gene bekannt, die in der Tumorgenese des Wilms eine Rolle spielen. Insbesondere das WTX Gen und das CTNNB1- Gen sind hier zu nennen. Mutationen in diesen beiden Genen und die Mutation im WT1 Gen liegen etwa einem Drittel aller Wilms Tumoren zugrunde (Ruteshouser, Robinson and Huff, 2015). 2010 konnte das FBXW7 – Gen in mutierter Form identifiziert werden. Hierbei wurde zusätzlich ein Zusammenhang zwischen FBXW7 und der N-MYC Amplifikation gefunden.(Williams *et al.*, 2010) Heute gibt es weitere Gene, die mit der Entstehung des Wilms Tumors assoziiert sind(Vujanić *et al.*, 2016), (Gadd *et al.*, 2017), (Thiel *et al.*, 2019).

Der Wilms Tumor tritt am häufigsten sporadisch auf (Huff *et al.*, 1997). Familiäre Häufung ist selten und kommt bei etwa 1,5% der Patienten vor (Rahman *et al.*, 1996), (Breslow *et al.*, 1996).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass bei der familiären Vererbung des Wilms Tumors eine genetische Prädisposition vorliegen muss, die sich von der WT1 Mutation unterscheidet.(Huff *et al.*, 1997). Die Gene FWT1 und FWT2 wurden entdeckt, welche im Falle einer Mutation ursächlich für das Auftreten eines familiären Wilms Tumors sind (Rahman *et al.*, 1996), (J.M. *et al.*, 1998). Heute ist

bekannt, dass die Vererbung und die genetische Prädisposition heterogener sind. Es sind zusätzlich zu FWT1 und FWT2 Gene identifiziert, die in familiären Wilms Tumoren in mutierter Form vorliegen (Perusinghe *et al.*, 2002), (Mahamdallie *et al.*, 2019).

2.3 Wilms Tumor assoziierte Syndrome

Der Wilms Tumor hat die höchste Assoziationsrate zu kongenitalen Anomalien von allen Tumoren des Kindesalters. In einer diesbezüglichen Studie über das nationale Kinderkrebsregister Großbritanniens, wurden bei 8,1% der Kinder mit Wilms Tumoren kongenitale Anomalien entdeckt (Narod *et al.*, 1997). In einer weiteren Studie aus den Niederlanden wurden 1,073 Kinder mit Krebsdiagnose auf kongenitale Anomalien untersucht. Dabei war der Wilms Tumor in 16,9% mit einem Syndrom assoziiert (Merks, Caron and Hennekam, 2005), (Scott *et al.*, 2006), (Ripperger *et al.*, 2017).

Ein typisches assoziiertes Syndrom ist das Wilms Tumor/ Aniridie Syndrom, welches bereits 1964 zum ersten Mal beschrieben wurde. Ihm liegen Deletionen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 11 zugrunde. Es gibt eine Tendenz zu hohem maternalem Alter bei Geburt der betroffenen Kinder. Zusätzlich zur bilateralen Aniridie treten sehr häufig Katarakte und bei Jungen auch Hypospadie und ein unvollständiger Deszensus Testis auf (Shannon *et al.*, 1982).

Weiterhin sind sogenannte WT1 assoziierte Syndrome im Zusammenhang mit Wilms Tumoren bekannt. Diese können sich phänotypisch unterschiedlich zeigen, jedoch sind ihnen drei kardinale Auffälligkeiten gemeinsam: Wilms Tumor, urogenitale Anomalien und renale Dysfunktion. Zu den Wilms Tumor assoziierten Syndromen zählen unter anderem das WAGR Syndrom (Wilms-aniridia-genitourinary-mental retardation Syndrome), das Denys- Drash Syndrom und Frasier Syndrom (Pelletier *et al.*, 1991), (Scott *et al.*, 2006).

Auch das Beckwith- Wiedemann Syndrom (BWS) zählt zu den angeborenen Anomalien, welche gehäuft in Zusammenhang mit dem Wilms Tumor auftreten. Zum klinischen Erscheinungsbild des BWS gehören unter anderem sehr häufig vordere Bauchwanddefekte, beispielsweise eine Omphalozele, Makroglossie und übermäßiges prä- oder postnatales Wachstum. Ätiologisch liegt beim BWS ein Defekt auf dem Genlocus 11p15 vor und unterscheidet sich damit vom Gendefekt des WAGR- Syndroms (11p13) (Koufos *et al.*, 1989), (Elliott and Maher, 1994), (Ripperger *et al.*, 2017).

Neben dem BWS gehören auch die Hemihypertrophie und das Perlman zu den sogenannten Großwuchssyndromen, welche mit dem Wilms Tumor assoziiert sind. (Hoyme *et al.*, 1998), (Grundy *et al.*, 2005), (Scott *et al.* 2006). Eine Hemihypertrophie kann entweder isoliert oder in etwa 25% der Fälle im Rahmen eines BWS auftreten. Die isolierte oder idiopathische Hemihypertrophie (IHH) ist von unklarer Genese. Im Gegensatz zum BWS ist bei ihr kein typischer Genlocus bekannt, auf dem der Defekt lokalisiert ist (Elliott and Maher, 1994),(Gomes and Ramos, 2005).

Das Perlman Syndrom ist ein familiäres Syndrom mit renaler Dysplasie, Wilms Tumor, Hyperplasie des endokrinen Pankreas, fetalem Gigantismus, multiplen kongenitalen Anomalien und mentaler Retardierung. Es wurde erstmals 1973 von Perlman beschrieben (Perlman *et al.*, 1973), (Neri *et al.*, 1984).

Zuletzt sind noch urogenitale Fehlbildungen ohne Aniridie bekannt, welche im Zusammenhang mit dem Wilms Tumor auftreten. Vermutlich führen Mutationen in einem Gen, welches für den Wilms Tumor codiert, aufgrund von pleiotopen Eigenschaften dieses Gens ebenfalls zu urogenitalen Fehlbildungen (Pritchard-Jones *et al.*, 1990), (Royer-Pokora *et al.*, 1991).

2.4 Forschung: Die SIOP- Studien

Die Entwicklung in der Diagnostik und der Therapie des Wilms Tumors bis zum heutigen Standard ist im Wesentlichen der Verdienst zweier großer Forschungsgruppen, zum einen die National Wilms Tumor Study Group (NWTSG) und zum andern die International Société Internationale Oncologique Pédiatrique (SIOP). Der wesentliche Unterschied besteht in der Therapie. Während im Therapieschema der NWTSG die primäre OP vorangetrieben wird, bevorzugt die SIOP eine präoperative Chemotherapie (Wu, Snyder and D'Angio, 2005), (Graf, Tournade and de Kraker, 2000), (Szychot, Apps and Pritchard-Jones, 2014), (Dome *et al.*, 2015).

Die letzte abgeschlossene Studie war die SIOP 2001/GPOH - Studie der internationalen Gesellschaft für pädiatrische Onkologie (SIOP) unter der Leitung von Professor Norbert Graf. Sie umfasst Nephroblastom Patienten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz. Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, multizentrische Therapieoptimierungsstudie, welche in die 7. Internationale SIOP 2001 eingegliedert ist. In dieser Studie wurde nachgewiesen, dass für das Stadium 2 und 3 bei lokalisierten Tumoren und intermediärer Malignität auf Doxorubicin verzichtet werden kann und damit Spätfolgen der Kardiomyopathie beim Großteil der Kinder verhindert werden können (Pritchard-

Jones *et al.*, 2015). Im Jahr 2019 startet innerhalb der SIOP das sogenannte Umbrella Protokoll, an dem 50 Länder teilnehmen (van den Heuvel-Eibrink *et al.*, 2017a), (Gordan M Vujanić *et al.*, 2018).

Die SIOP- Renal Tumor Study Group (SIOP-RTSG) ist ein 2007 gegründete Organisation, innerhalb derer verschiedene Zentren aus der Wilms Tumor- Forschung zusammenarbeiten. Ihre Hauptaufgabe ist, das Überleben zu verbessern und die akute und späte Toxizität der Therapie bei allen Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Wilms Tumor zu reduzieren. Seit 1971 wurden bisher sieben prospektive klinische multizentrische und randomisierte Studien (SIOP 1, SIOP 2, SIOP 5, SIOP 6, SIOP 9, SIOP 93-01, SIOP 2001) durchgeführt und abgeschlossen (Graf, Tournade, de Kraker - 2000), (Graf and SIOP-RTSG, 2018), (van den Heuvel-Eibrink *et al.*, 2017a).

2.5 Therapie und Prognose

Aktuell liegt die Heilungsrate für lokal begrenzte Wilms Tumoren bei über 90%. Metastasierte Tumoren können noch in 70% der Fälle erfolgreich geheilt werden (Dome *et al.*, 2015), (van den Heuvel-Eibrink *et al.*, 2017a).

Diese sehr guten prognostischen Werte sind das Ergebnis einer engen interdisziplinären therapeutischen Zusammenarbeit von Pädiatern, Chirurgen, Pathologen, Radiologen und Onkologen, basierend auf den Erkenntnissen der Wilms Tumor Forschung. In den SIOP und COG Studien werden Patienten in streng definierten Risikogruppen eingeteilt, um die bestmöglichen Heilungsraten zu erzielen und die akute und späte Toxizität der Therapie zu senken (Kaste *et al.*, 2008),(Szychot, Apps and Pritchard-Jones, 2014).

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass unterschiedliche molekulare Faktoren Einfluss auf die Prognose des Wilms Tumors haben. Aktuelle Übersichten hierzu finden sich in folgenden Übersichtsarbeiten: (Dome *et al.*, 2015),(Gadd *et al.*, 2017)(Gordan M. Vujanić *et al.*, 2018).

2.6 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Diese Arbeit basiert auf den gesammelten Daten von 4269 Patienten mit Nierentumoren des GPOH-Parts der internationalen SIOP 9; SIOP 93-01 und SIOP 2001/GPOH Studien aus Deutschland, Österreich und der Schweiz unter der Leitung von Professor Dr. Norbert Graf.

Ziel der Arbeit ist es wesentliche diagnostische, therapeutische und prognostische Parameter Syndrom assoziierter Wilms Tumoren herauszuarbeiten, um die Tumoren speziell vor dem Hintergrund

des jeweiligen Syndroms charakterisieren zu können. Hierzu werden folgende Fragestellungen bearbeitet:

(1) Die folgenden Syndrome werden bezüglich ihrer Häufigkeit, Klinik, Diagnose und Prognose einzeln betrachtet: Denys- Drash Syndrom, Beckwith- Wiedemann Syndrom, WAGR- Syndrom, Hemihypertrophie, Aniridie/ Wilms Tumor Syndrom und Perlman Syndrom.

(2) All diese Syndrome werden mit dem Kollektiv von Patienten mit Wilms Tumor ohne syndromale Erkrankung verglichen, um entsprechende Unterschiede der bei den syndromalen Erkrankungen ausgewerteten Parameter aufzuzeigen.

(3) Verglichen wird dies auch mit den kongenitales mesoblastisches Nephrom (CMN), Klarzellensarkom (CCSK), Rhabdoidtumor der Niere und Nierenzellkarzinom (RCC).

Ziel der Arbeit ist es, neue Erkenntnisse zu einem optimierten Management dieser Patienten zu generieren.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Seit 1989 wurden alle Kinder mit einem Nierentumor, die im Rahmen der GPOH Studien SIOP 9, 93-01,2001 gemeldet wurden, in diese Auswertung einbezogen. Die Daten der Patienten liegen in psychonomisierter Form in einer zentralen SQL Datenbank in einer verschlüsselten Form vor und wurden aus dieser zur statistischen Analyse extrahiert. Es handelt sich um 4269 Patienten, die bis Ende 2017 gemeldet wurden.

3.2 Ethik, Einverständnis und Datenschutz

Für die oben genannten Therapie- Studien gibt es Ethik - Voten von der Ärztekammer des Saarlandes. Es handelt sich hierbei um folgende Kenn-Nr. 136/01 vom 20.09.2002, vom 16.09.2010, vom 31.03.2011 und Kenn-Nr. 248/13 vom 13.01.2014, vom 01.07.2015, die alle der Studienzentrale im Universitätsklinikum Homburg vorliegen. Von allen Eltern beziehungsweise Sorgeberechtigten liegt ein Einverständnis zur Studienteilnahme, Datenspeicherung und -auswertung vor. Im Rahmen dieser Dissertation wurden alle Kriterien der Datenschutzgrundverordnung¹ berücksichtigt.

3.3 Statistische Auswertung

Zu Beginn der Arbeit werden einige Analysen des Gesamtkollektivs durchgeführt. Sie beziehen sich auf alle Patienten der Studie mit unterschiedlichen, heterogenen pädiatrischen Nierentumoren. Diese Auswertungen sind notwendig, um wichtige Eigenschaften und differentialdiagnostische Merkmale des Wilms Tumors wie zum Beispiel das Tumolvolumen bei Diagnose und nach der Chemotherapie oder die Histologie vom Gesamtkollektiv abheben und gewichten zu können.

Hierzu wurden die Daten der Studiendatenbank in SPSS importiert. Es handelt sich um die SPSS Version IBM SPSS Statistics 25. In der Dissertation wurden deskriptive Analysen (Histogramme, Boxplots, Kreisdiagramme, Häufigkeitsdiagramme und Balkendiagramme) und statistische Vergleiche durchgeführt. Es kamen folgende Tests zur Anwendung. T- Test für unverbundene Stichproben, Levene- Test,

¹ <https://dsgvo-gesetz.de/>

Chi-Quadrat- Test und Kaplan- Meier Überlebenskurven mit Log Rank. Als statistisch signifikant wurden p- Werte unter 0,05 angesehen.

In der statistischen Auswertung wurde bei den Kaplan Meier Kurven hinsichtlich des Überlebens zum einen in Gesamtüberleben unterschieden, womit der Zeitraum von Diagnose bis zum Tod gemeint ist, und zum anderen in ereignisfreies Überleben, welches den Zeitraum von Diagnose bis zu einem Ereignis, beispielsweise Rezidiv, Tod oder Lost of follow up, beschreibt.

4 Ergebnisse

Der Ergebnisteil umfasst Auswertungen hinsichtlich des Gesamtkollektivs der SIOP 2001/GPOH, des Kollektivs der Wilms Tumoren und schließlich speziell bezüglich der Syndrome, welche mit dem Wilms Tumor assoziiert sind. Dabei repräsentieren die Auswertungen der Syndrome den Hauptteil der Ergebnisse. Die vorherigen Analysen dienen der Darstellung der Charakteristik und der Eigenschaften des Wilms Tumors, auch im Vergleich mit den anderen Nierentumoren des Kindesalters. Auf diese Weise kann bei der Auswertung der Syndrome präzise auf wichtige Merkmale des Wilms Tumors eingegangen werden.

4.1 Auswertung des Gesamtkollektivs

4.1.1 Tumorentitäten der SIOP/GPOH 2001

Die SIOP 2001/GPOH-Studie der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Onkologie umfasst **4269** Patienten mit Nierentumoren. Mehr als zwei Drittel der Patienten leiden an einem Wilms Tumor. Das andere Drittel setzt sich einerseits aus den sogenannten Non-Wilms Tumoren, welche eine heterogene Gruppe aus größtenteils malignen Nierentumoren im Kindesalter repräsentieren, und andererseits aus Nierentumoren des Kindesalters mit unbekannter Histologie zusammen. In den weiteren Ausführungen und Analysen dieser Arbeit werden vor allem die Tumoren mit bekannter Histologie und dementsprechend die Gruppen der Wilms Tumoren und Non-Wilms Tumoren ausführlich behandelt. **Tab.1** zeigt die genaue Verteilung anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten.

	Tumorentitäten der SIOP/GPOH 2001							
	Wilms Tumor		Non-Wilms Tumor		Histologie unbekannt		gesamt	
Häufigkeit	2927	68,6%	530	12,4%	812	19,0%	4269	100%

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der Tumorentitäten

Um die einzelnen Nierentumore voneinander abgrenzen zu können, muss ihre Histologie untersucht werden. Angaben zur Histologie liegen insgesamt bei 3457 der 4269 Patienten vor. Bei diesen Patienten ist es möglich, sowohl die Gruppe der Wilms Tumoren in unterschiedliche histologische Subtypen zu klassifizieren als auch das Kollektiv der Non-Wilms Tumoren in die verschiedenen Entitäten

einzuteilen. **Abb.1** zeigt die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumorklassen der Non-Wilms Tumoren. Angaben liegen bei 530 Patienten vor.

Es ist zu sehen, dass das benigne kongenitale mesoblastische Nephrom mit 26,1% die häufigste Tumorentität unter den Non-Wilms Tumoren der Studie darstellt. Die malignen Tumore Klarzellensarkom und Rhabdoidtumor folgen an zweiter beziehungsweise dritter Stelle mit 23,8% und 10,9%.

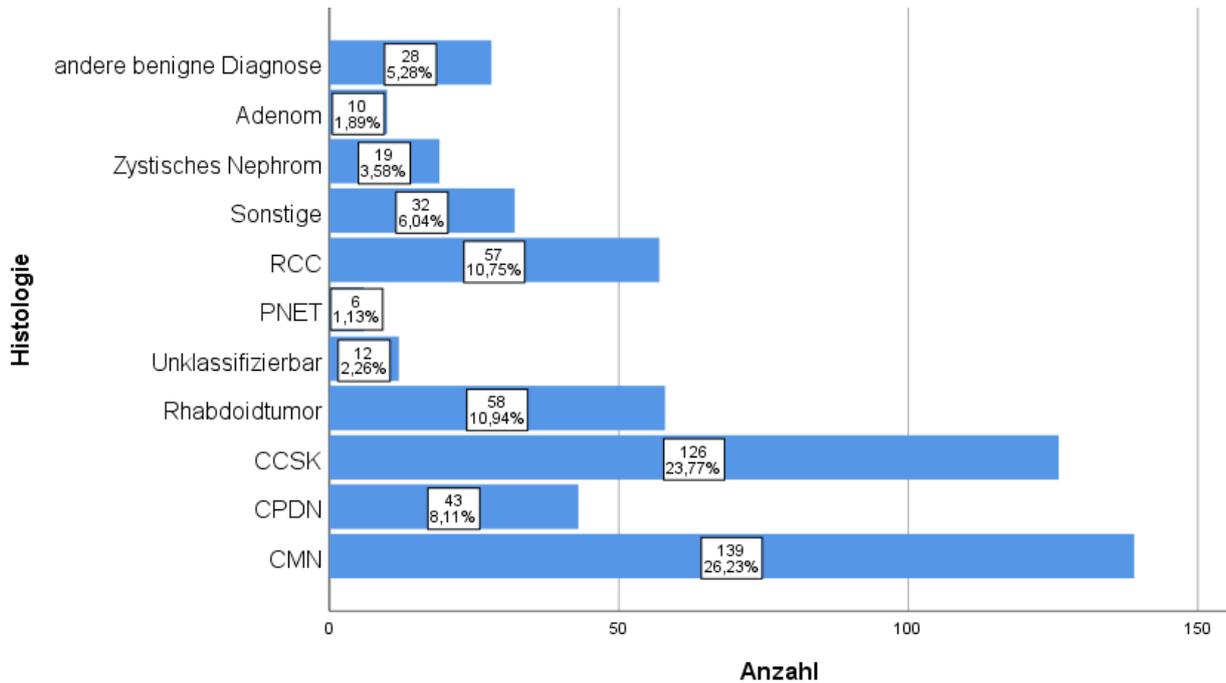


Abbildung 1: Tumorentitäten der Non-Wilms Tumore; RCC= Nierenzellkarzinom; PNET= Primitiver neuroektodermaler Tumor; CCSK= Klarzellensarkom; CPDN= zystisch partiell differenziertes Nephroblastom; CMN= Kongenitales mesoblastisches Nephrom

Die Histologie der Wilms Tumoren und die damit einhergehende Einteilung in verschiedene histologische Subtypen wird in **Abb.2** betrachtet. Angaben liegen bei allen 2927 Patienten mit Wilms Tumoren vor. Der Mischtyp ist der häufigste histologische Subtyp des Wilms Tumors. Die Fokale Anaplasie und die Nephroblastomatose kommen hingegen selten vor.

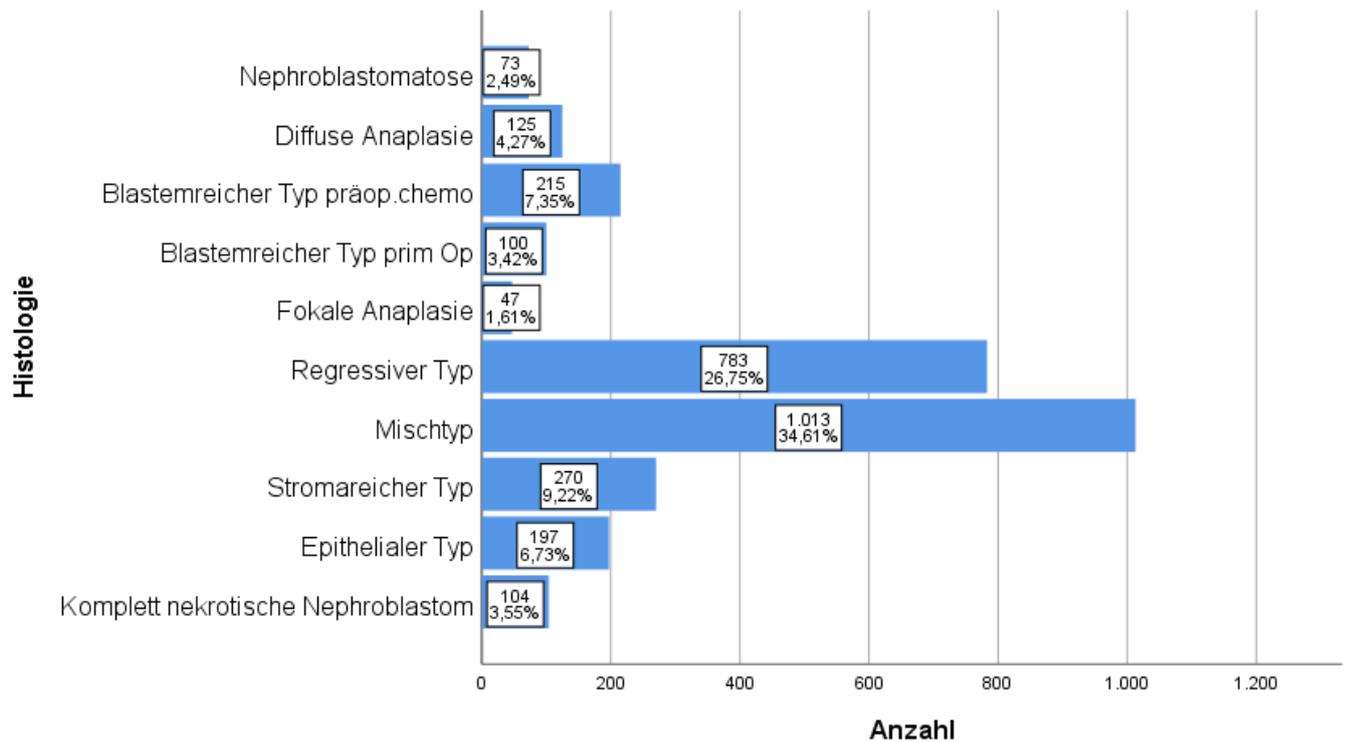


Abbildung 2: Verteilung der histologischen Subtypen des Wilms Tumors

Eine genaue Übersicht mit Einteilung in high-, intermediate -und low-risk liefert **Abb.13**.

4.1.2 Geschlecht

Zur weiteren Analyse des Gesamtkollektivs wird das Geschlecht betrachtet. Angaben liegen insgesamt bei 4048 der 4269 Patienten vor. **Tab.2** zeigt die Verteilung jeweils in der absoluten und relativen Häufigkeit sowohl für das Gesamtkollektiv als auch gesondert für die Gruppen der Wilms Tumore, Non-Wilms Tumore und Tumoren mit unbekannter Histologie. Sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der Gesamtgruppe der Wilms Tumore überwiegt das weibliche Geschlecht, während bei den Non-Wilms Tumoren die männlichen Patienten häufiger betroffen sind. Hierfür besteht eine statistische Signifikanz. In der Gruppe der Nierentumoren mit unbekannter Histologie ist eine nahezu ausgeglichene Geschlechtsverteilung vorhanden.

	Geschlecht					
	männlich		weiblich		gesamt	
Gesamtkollektiv	1957	48,3%	2091	51,7%	4048**	100%
Wilms Tumore	1353*	46,4%*	1562*	53,6%*	2915**	100%
Non-Wilms Tumore	305*	57,9%*	222*	42,1%*	527**	100%
Histologie unbekannt	299	49,3%	307	50,7%	606**	100%

p=0,000*

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung;

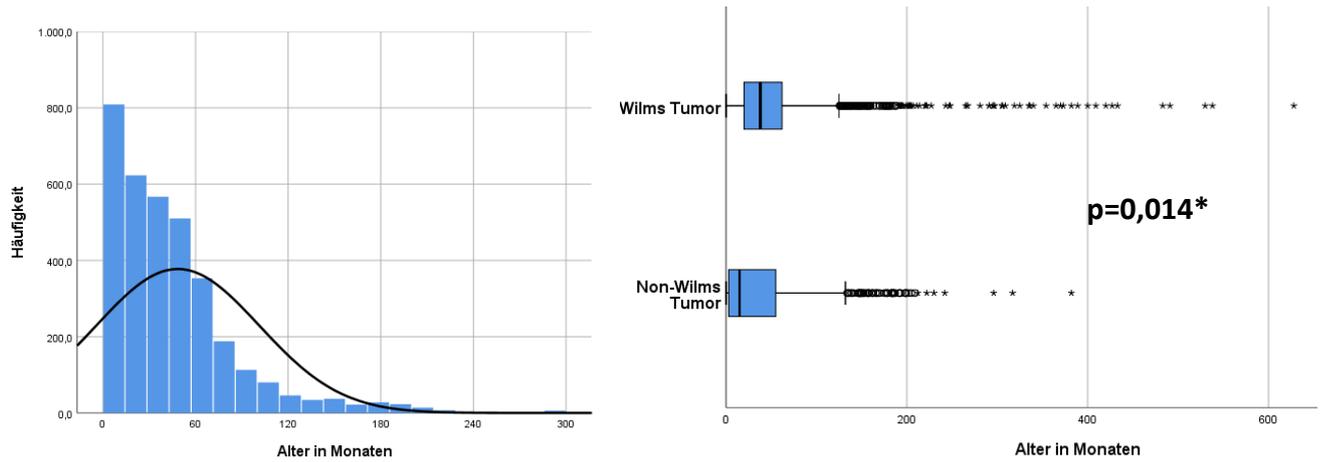
* Statistische Signifikanz im Chi-Quadrat für den Unterschied in der Geschlechtsverteilung von Wilms-bzw. Non Wilms Tumoren; **fehlende Angabe bei 221 Patienten im Gesamtkollektiv, 12 Patienten mit Wilms Tumoren, 3 Patienten mit Non-Wilms Tumoren und 206 Patienten mit unbekannter Histologie

4.1.3 Alter bei Diagnose

Ein wichtiges Merkmal zur Beschreibung und Charakteristik des Gesamtkollektivs ist das Alter bei Diagnose. Angaben sind hierzu bei insgesamt 3499 der 4269 Patienten vorhanden, darunter sind 2815 Patienten mit Wilms Tumoren, 493 Patienten mit Non-Wilms Tumoren und 191 Patienten mit Nierentumoren unbekannter Histologie. **Abb.3** gibt diesbezüglich einen Überblick. Das durchschnittliche Alter bei Diagnose im Gesamtkollektiv beträgt, wie in **Abb.3A** dargestellt, 48,48 Monate. Dies entspricht in etwa einem mittleren Diagnosealter von 4 Jahren. Der verhältnismäßig größte Teil der Nierentumoren wird jedoch bereits im ersten Lebensjahr diagnostiziert.

Um Differenzen zwischen den beiden Gruppen zu erkennen, wird das Alter bei Diagnose für Wilms Tumoren und Non- Wilms Tumoren einzelnen betrachtet werden. Dieser Vergleich ist in **Abb.3B** zu sehen. Die Altersverteilung wird hier durch Box-Plots veranschaulicht.

Das mittlere Diagnosealter beträgt für die 2815 Patienten mit Wilms Tumoren 49,19 Monate und für die 493 Patienten mit Non-Wilms Tumore 42,22 Monate. Im T-Test ergibt sich für diesen Unterschied eine statistische Signifikanz.



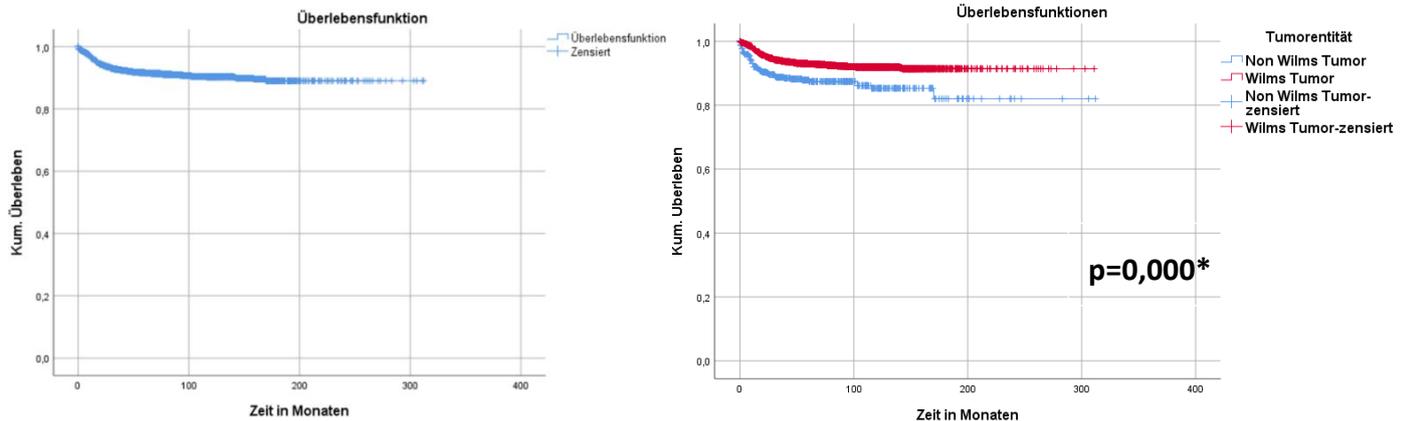
A: Alter bei Diagnose; Balkenbreite entspricht 12 Monaten; Maximalwert bei 629; insgesamt 28 Werte über 300

B: Vergleich des Alters bei Diagnose für Wilms Tumore und Non-Wilms Tumore

Abbildung 3: Alter bei Diagnose

4.1.4 Gesamtüberleben

Die Analyse des Gesamtüberlebens der Studienpatienten mit Nierentumoren, welches den Zeitraum von der Diagnose bis zum Tod beschreibt, ist von Bedeutung, wenn Aussagen zur Prognose getroffen werden sollen. Insgesamt umfasst die Analyse die Daten von 3504 der 4269 Patienten. Darunter sind 2817 Patienten mit Wilms Tumoren und 496 Patienten mit Non-Wilms Tumoren. Für die graphische Darstellung eignen sich Kaplan Meier Kurven. Die **Abb.4** zeigt auf der linken Seite die Kaplan-Meier Kurve des Gesamtkollektivs. Rechts werden die Gruppen der Wilms- beziehungsweise Non-Wilms Tumoren wiederum einzeln betrachtet.



A: Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs

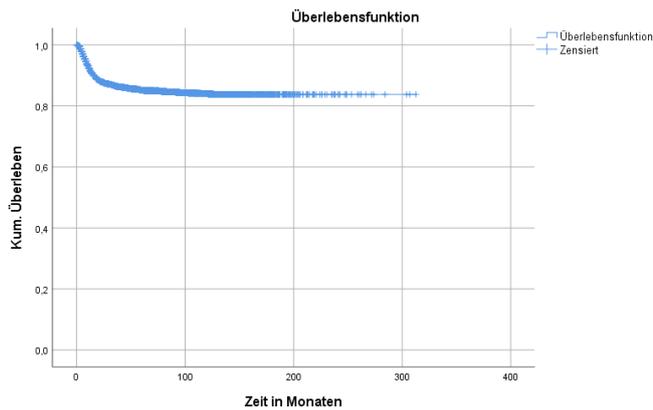
B: Gesamtüberleben für Wilms -bzw. Non-Wilms Tumore

Abbildung 4: Gesamtüberleben

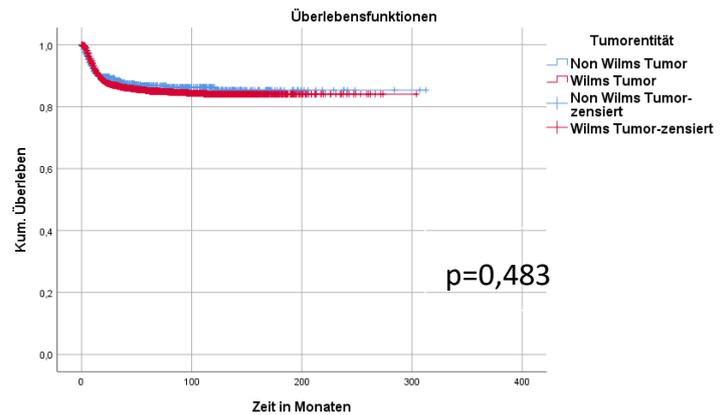
Im Gesamtkollektiv besteht, wie **Abb.4A** zeigt, eine 5 Jahresüberlebensrate von 91,6%. In der differenzierten **Abb. 4B** ist zu sehen, dass diejenigen Patienten mit Wilms Tumor gegenüber denen mit Non-Wilms Tumoren eine deutlich bessere Prognose aufweisen. Eine 5-JÜR von 92,9% im Kollektiv der Wilms-Tumore steht einer 5-JÜR von 87,4% in der Gruppe der Non-Wilms Tumoren gegenüber. Hierfür liegt im Log-Rang-Test eine hohe statistische Signifikanz vor.

4.1.5 Ereignisfreies Überleben

Ähnliche Analysen wie zum Gesamtüberleben können auch für das ereignisfreie Überleben angestellt werden. Zusätzlich zum Ereignis Tod fließen hier die Rezidive mit in die Statistik ein. Angaben sind bei der gleichen Anzahl von Patienten wie für das Gesamtüberleben vorhanden. Insgesamt bleiben 83,6% der Patienten mit Nierentumoren rezidiv frei (vgl. **Abb. 5A**). In **Abb.5B** ist zu sehen, dass gegensätzlich zum Gesamtüberleben, dass ereignisfreie Überleben für Wilms- und Non-Wilms Tumoren nahezu gleich ist.



A: Ereignisfreies Überleben des Gesamtkollektivs



B: : Ereignisfreies Überleben für Wilms -bzw. Non-Wilms Tumoren

Abbildung 5: Ereignisfreies Überleben

4.1.6 Metastasen bei Diagnose

In der Charakteristik von Malignomen haben Metastasen allgemein große prognostische Bedeutung. Deshalb werden im Folgenden Analysen zur Häufigkeit des Auftretens von Metastasen bei Nierentumoren im Kindesalter durchgeführt. Interessant ist sowohl die Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten des Auftretens von Metastasen bei Diagnose im Gesamtkollektiv als auch der Vergleich der Häufigkeiten der Gesamtgruppe der Wilms Tumoren mit der der Non-Wilms Tumore. Zu allen Patienten der Studie gibt es hierzu Angaben. **Tab.3**, welche die diesbezüglichen Daten und Häufigkeiten zusammenfasst, zeigt eine hohe statistische Signifikanz für ein gehäuftes Auftreten von Metastasen zum Diagnosezeitpunkt bei Wilms Tumoren im Vergleich zu den Non-Wilms Tumoren.

	Metastasen bei Diagnose					
	Ja		Nein		gesamt	
Gesamtkollektiv	628	14,7%	3641	85,3%	4269	100%
Wilms Tumore	529*	18,1%*	2398*	81,9%*	2927	100%
Non-Wilms Tumore	57*	10,8%*	473*	89,2%*	530	100%
Unbekannte Histologie	42	5,2%	770	94,8%	812	100%

p=0,000*

Tabelle 3: Häufigkeit der Metastasen bei Diagnose;

*Statistische Signifikanz im Chi-Quadrat für den Unterschied in der Häufigkeitsverteilung von Metastasen bei Diagnose für Wilms- bzw. Non Wilms Tumoren

Analysen zur prognostischen Bedeutung von Metastasen bei Diagnose bei Wilms Tumoren werden ausführlich in **Abb.15A und B** weiter unten in der Auswertung behandelt.

4.1.7 Bilaterale Tumoren

Bei den Nierentumoren im Kindesalter sind Fälle bekannt, bei denen sich der jeweilige Tumor bilateral manifestiert und dementsprechend beide Nieren befällt. Die Häufigkeit der bilateralen Tumoren im Gesamtkollektiv und ein diesbezüglicher Vergleich der beiden großen Gesamtgruppen sind in **Tab.4** dargestellt. Angaben liegen bei allen 4269 Patienten der Studie vor.

Nicht nur Metastasen bei Diagnose, sondern auch bilaterale Tumoren sind statistisch signifikant häufiger mit Wilms Tumoren assoziiert als mit Non-Wilms Tumoren. Wilms Tumoren treten in 8,6% der Fälle bilateral auf, während dies nur in 0,8% der Fälle bei Non-Wilms Tumoren vorkommt. Hier sind bilaterale Tumoren folglich ein sehr seltenes Ereignis.

	Bilateraler Tumor					
	Ja		Nein		gesamt	
Gesamtkollektiv	309	7,2%	3960	92,8%	4269	100%
Wilms Tumore	253*	8,6%*	2674*	91,4%*	2927	100%
Non-Wilms Tumore	4*	0,8%*	526*	99,2%*	530	100%
Unbekannte Histologie	52	6,4%	760	93,6%	812	100%

p=0,000*

Tabelle 4: Häufigkeit bilateraler Tumoren;

*Statistische Signifikanz im Chi-Quadrat für den Unterschied in der Häufigkeitsverteilung von Metastasen bei Diagnose für Wilms-bzw. Non Wilms Tumoren

4.1.8 Therapie der Nierentumoren

Die beiden großen Therapiemethoden der Nierentumoren im Kindesalter sind die primäre OP und die OP nach präoperativer Chemotherapie. In den Therapieleitlinien der SIOP wird insbesondere für den Wilms Tumor bis auf wenige Ausnahmen generell die präoperative Chemotherapie empfohlen. **Tab.5** vergleicht die Häufigkeit der beiden vorherrschenden Therapiemethoden sowohl für das Gesamtkollektiv als auch einzeln für die Gruppe der Wilms Tumoren beziehungsweise Non-Wilms Tumore. Angaben zum Therapiebeginn liegen bei 3421 der 4269 Patienten vor.

	Therapiemethode							
	Präoperative Chemo		Primäre OP		Sonstige Therapie		gesamt	
Gesamtkollektiv	2784	81,4%	634	18,5%	3	0,1%	3421	100%
Wilms Tumore	2423*	87,5%*	342*	12,4%*	3	0,1%	2768	100%
Non-Wilms Tumore	238*	48,5%*	253*	51,5%*	0	0,0%	491	100%
Unbekannte Histologie	123	75,9%	39	24,1%	0	0,0%	162	100%

p=0,000*

Tabelle 5: Therapie der Nierentumoren

*Statistische Signifikanz im Chi-Quadrat Test für die unterschiedliche Häufigkeit der Anwendung einer Therapiemethode bei Wilms-und Non-Wilms Tumoren

Die **Tabelle 5** zeigt, dass Wilms Tumoren statistisch signifikant häufiger mittels präoperativer Chemotherapie therapiert werden als Non-Wilms Tumoren. Interessant ist, wie sich die Häufigkeitsverteilung der histologischen Subtypen derjenigen Wilms Tumoren gestaltet, welche mit präoperativer Chemotherapie behandelt werden. Gemäß **Tab.5** entspricht dies 2423 Patienten. Diese Analyse ist grafisch in **Abb.6** dargestellt. Aus der Abbildung folgt, dass 342 Patienten mit Wilms Tumoren primär mit einer OP behandelt werden und dass die Verteilung der histologischen Subtypen der primär mit Chemo behandelten Wilms Tumoren mit der Häufigkeitsverteilung der Histologie aller 2927 Patienten mit Wilms Tumoren korrespondiert (vgl. **Abb.2**).

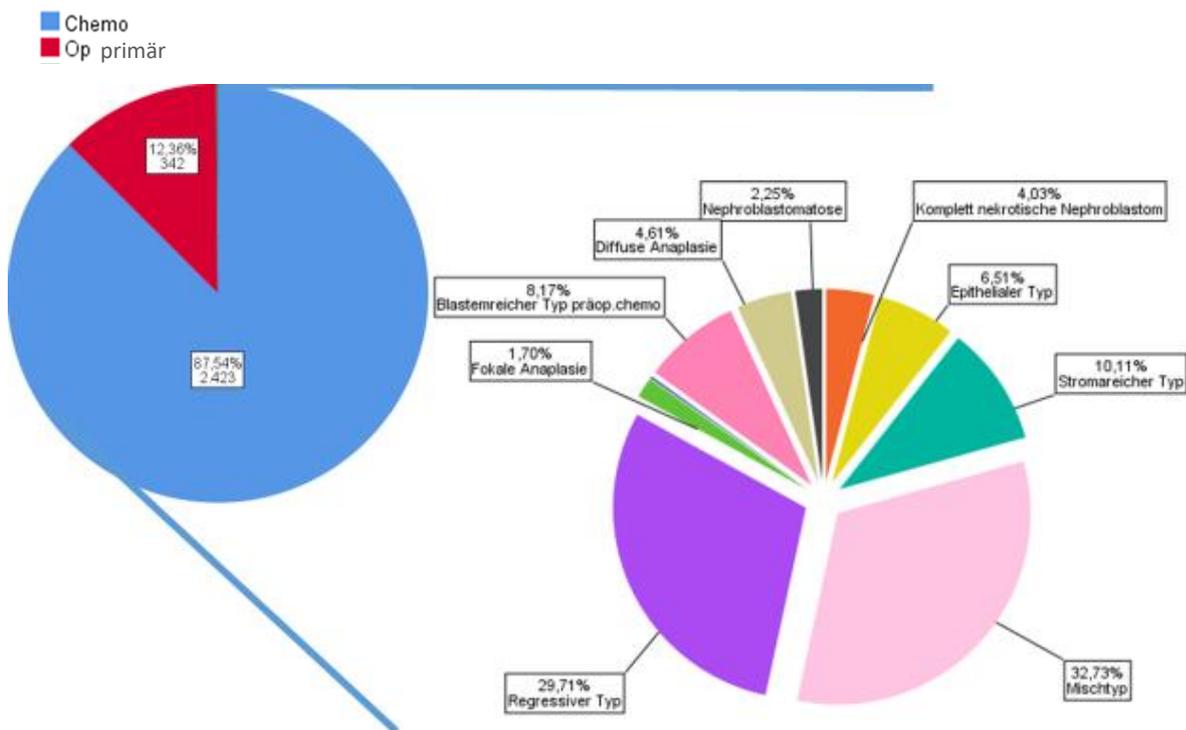


Abbildung 6: Verteilung der histologischen Subtypen der mit präoperativer Chemo behandelten Wilms Tumoren

Auch für die unterschiedlichen histologischen Tumorentitäten der Non-Wilms Tumoren kann eine Analyse zur Häufigkeit der unterschiedlichen Therapiemethoden durchgeführt werden. Dieser Zusammenhang ist in **Abb.7** grafisch dargestellt. Auffällig sind vor allem das mesoblastische Nephrom und das Klarzellensarkom. Während beim mesoblastischen Nephrom der überwiegende Anteil mit einer primären Operation therapiert wird (88,46%), ist beim Klarzellensarkom die präoperative Chemotherapie deutlich häufiger Therapie der Wahl (89,52%).

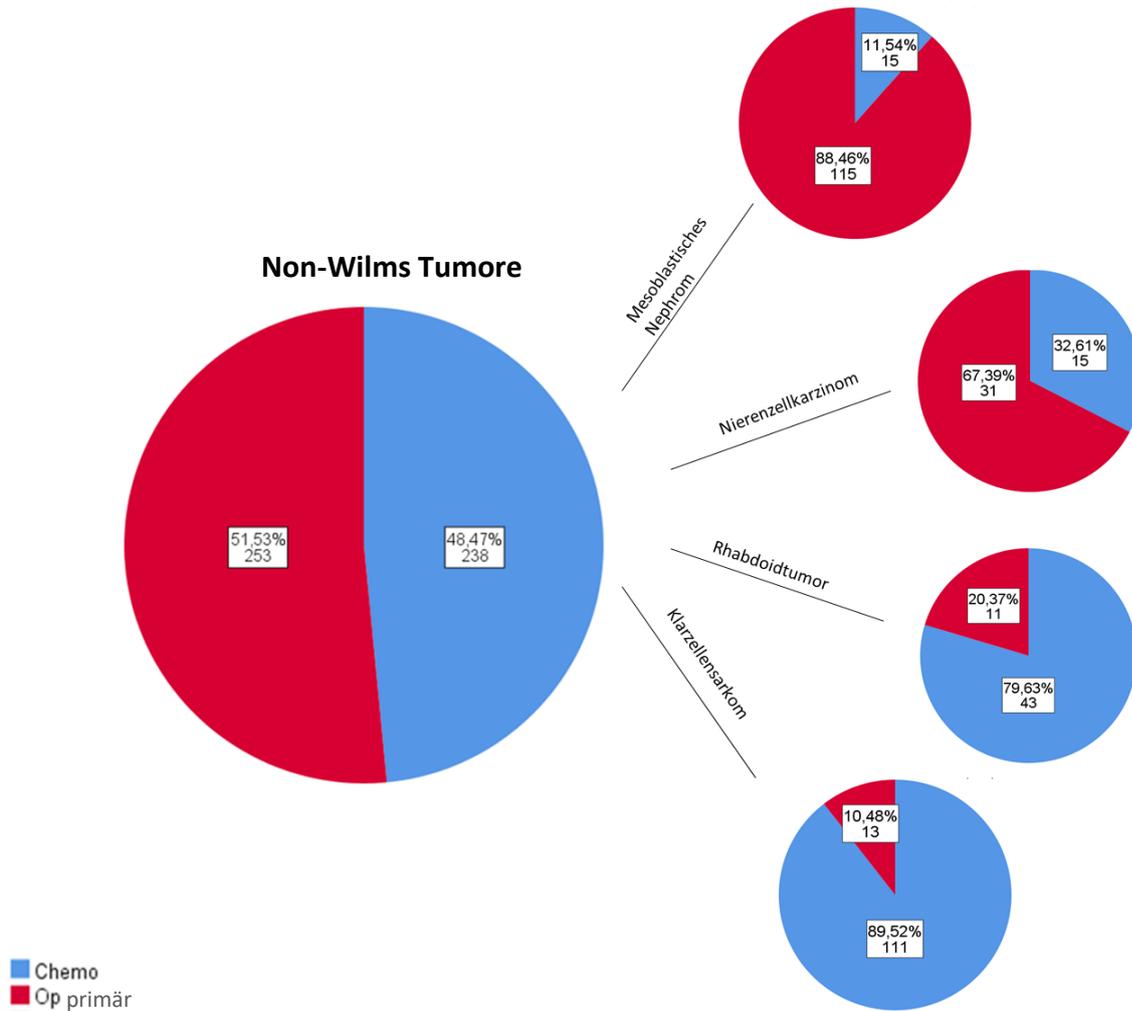


Abbildung 7: Zusammenhang von Therapiebeginn und Tumorentität der Non Wilms Tumoren

4.1.9 Tumorzellen bei Diagnose

Ein weiterer wichtiger Parameter in der Diagnostik von Nierentumoren mit gegebenenfalls Einfluss auf die Prognose ist das Tumorzellen bei Diagnose. Im Folgenden wird die Bandbreite der Tumorzellen für alle Nierentumoren und separat für die Wilms Tumoren und Non-Wilms Tumoren mittels Boxplot dargestellt. (vgl. **Abb.8A und B**). Angaben zu einem Tumorzellen liegen insgesamt bei 3279 von 4269 Patienten vor, darunter sind 2676 Wilms Tumoren und 461 Non-Wilms Tumoren. Die restlichen 142 Tumorzellen stammen von den Nierentumoren mit unbekannter Histologie, welche in Abbildung **8B** nicht aufgeführt sind, jedoch in **8A** bei der Analyse des Gesamtkollektivs mit einfließen. Im Falle von bilateralen Tumoren, geht das summierte Tumorzellen beider Seite in diese Statistik ein.

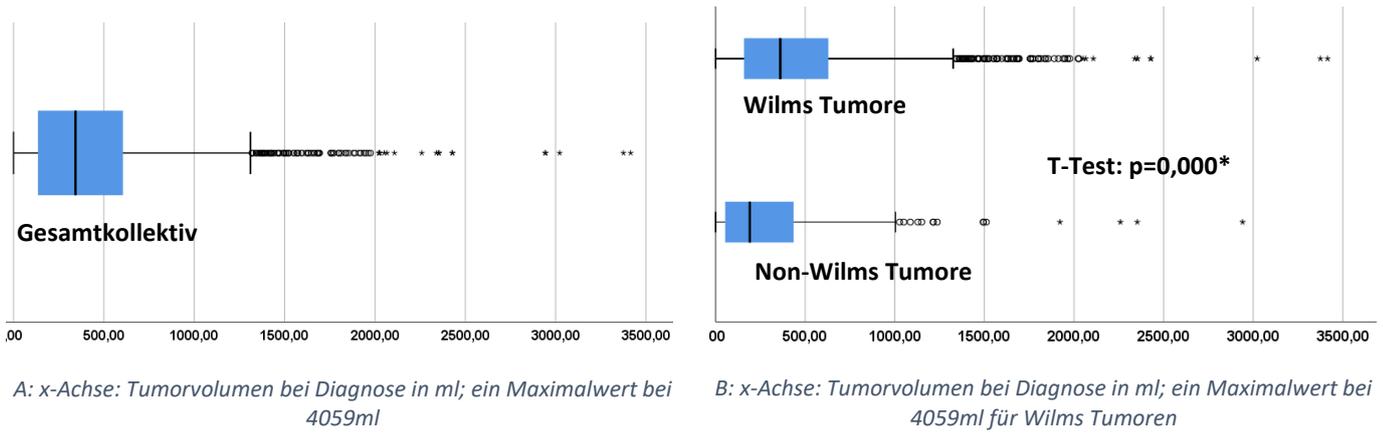


Abbildung 8: Tumorumfänge bei Diagnose

In **Abb.8** ist ersichtlich, dass Wilms Tumore bei Diagnose allgemein ein größeres Tumorumfang aufweisen als Non-Wilms Tumoren. Hierfür besteht im T-Test eine hohe statistische Signifikanz.

4.1.10 Tumorumfang nach der präoperativen Chemotherapie

Ähnliche Analysen können auch zum Tumorumfang nach präoperativer Chemotherapie durchgeführt werden. Sie sind in **Abb.9** aufgeführt. Angaben zu einem Tumorumfang nach präoperativer Chemotherapie liegen bei 2289 Patienten vor. 1971 dieser Patienten leiden an Wilms Tumoren, 174 an Non-Wilms Tumoren und 144 an Tumoren mit unbekannter Histologie.

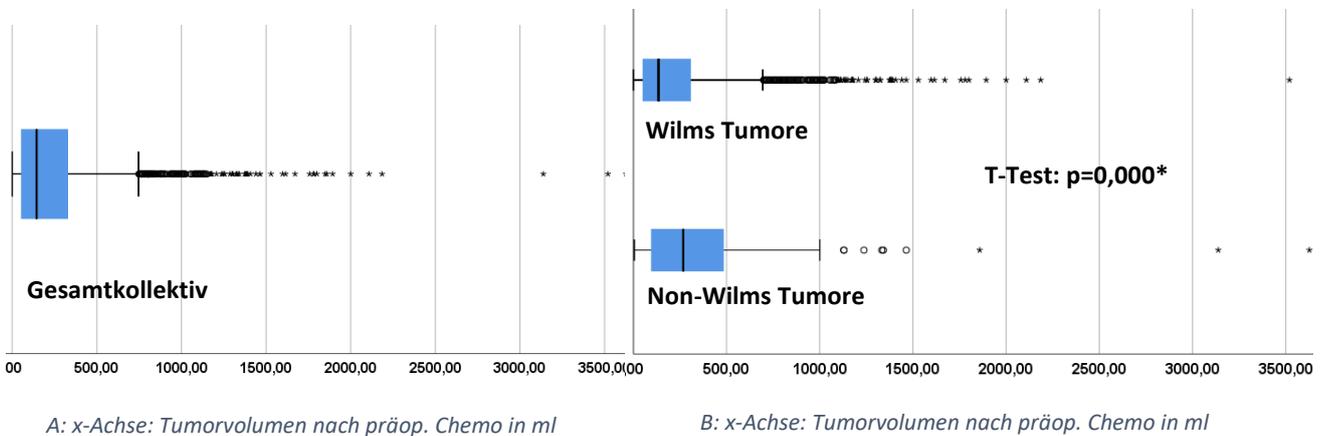


Abbildung 9: Tumorumfang nach präoperativer Chemotherapie

Im Gegensatz zum Tumorumfang bei Diagnose, ist das Tumorumfang nach präoperativer Chemotherapie der Wilms Tumoren statistisch signifikant kleiner als das Tumorumfang nach präoperativer Chemotherapie der Non-Wilms Tumoren. Zum einen ist dies auf die deutliche Volumenreduktion der Wilms Tumoren zurückzuführen, zum anderen steigt das mittlere Tumorumfang der Non-Wilms Tumoren nach der präoperativen Chemotherapie sogar an, wenn man die **Abb.8B** und **9B** vergleicht.

Dies zeigt zunächst, dass die Volumenreduktion durch die präoperative Chemotherapie bei Non-Wilms Tumoren generell geringer ist. Zudem werden beim Tumorumfang bei Diagnose der Non-Wilms Tumoren aber auch diejenigen Tumoren mit in die Statistik aufgenommen, welche primär operiert werden. Dies sind vor allem die kleinen Tumoren, sodass in die Statistik des Tumorumfangs nach präoperativer Chemotherapie vor allem die initial großen Tumoren mit einfließen. Betrachtet man lediglich die Tumorumfänge bei Diagnose derjenigen Non-Wilms Tumoren, welche initial mit einer präoperativen Chemotherapie behandelt werden (48,47% der Non-Wilms Tumoren), so wird, bezogen auf das Tumorumfang nach präoperativer Chemotherapie eine Volumenreduktion von circa 10% erreicht. Diese präzise Auswertung findet sich in **Tab.6**. Statt der Tumorumfänge bei Diagnose von 461 Patienten mit Non-Wilms Tumoren werden deshalb in **Tab.6** nur die Tumorumfänge bei Diagnose von 222 Patienten betrachtet. Auch bei den Wilms Tumoren und Nierentumoren mit unbekannter Histologie fließen in **Tab.6** nur Tumorumfänge bei Diagnose von Tumoren mit ein, welche mit einer präoperativen Chemotherapie behandelt werden. Dies führt dazu, dass das Gesamtkollektiv der Tumorumfänge bei Diagnose in **Tab.6** anstelle 3279 Patienten aus **Abb.8B** nur aus 2600 Patienten besteht.

	Mittelwerte der Tumorumfänge			
	TV bei Diagnose	TV postchemo	Volumenreduktion	
Gesamtkollektiv	478,76 ml (N=2600)	247,19 ml (N=2289)	231,57 ml	48,37%
Wilms Tumore	484,66 ml (N=2274)	234,76 ml (N=1971)	249,90 ml	51,56%
Non-Wilms Tumore	418,56 ml (N=222)	375,70 ml (N=174)	42,86 ml	10,24%
Unbekannte Histologie	478,35 ml (N=104)	262,11 ml (N=144)	216,24 ml	45,21%

Tabelle 6: Mittelwerte der Tumorumfänge bei Diagnose und nach präoperativer Chemotherapie

Es geht aus der **Tab.6** klar hervor, dass bei Wilms Tumoren eine deutlich höhere Volumenreduktion durch eine präoperative Chemotherapie erreicht werden kann als bei Non-Wilms Tumoren. Eine Volumenreduktion von 51,6% des Tumorumens bei Diagnose bei Wilms Tumoren steht einer Volumenreduktion von lediglich 10,2% bei den Non-Wilms Tumoren gegenüber.

Inwiefern die Tumorumina des Gesamtkollektives bei Diagnose und nach präoperativer Chemotherapie prognostisch relevant sind, kann mittels Kaplan-Meier Kurven grafisch dargestellt werden. Hierzu wird zunächst das Gesamtüberleben in Abhängigkeit der Tumorumina untersucht. Angaben zum Gesamtüberleben gibt es insgesamt bei 3169 Patienten zum Tumorumen bei Diagnose und bei 2149 Patienten zum Tumorumen nach präoperativer Chemotherapie.

Abb.10 zeigt, dass das Tumorumen bei Diagnose der Nierentumoren im Gegensatz zum Tumorumen nach präoperativer Chemotherapie keinen prognostisch bedeutenden Einflussfaktor darstellt. Für das Tumorumen nach präoperativer Chemotherapie besteht jedoch eine hohe statistische Signifikanz dafür, dass Tumorumina >500 ml ein schlechteres Gesamtüberleben aufweisen als Tumorumina <500 ml.

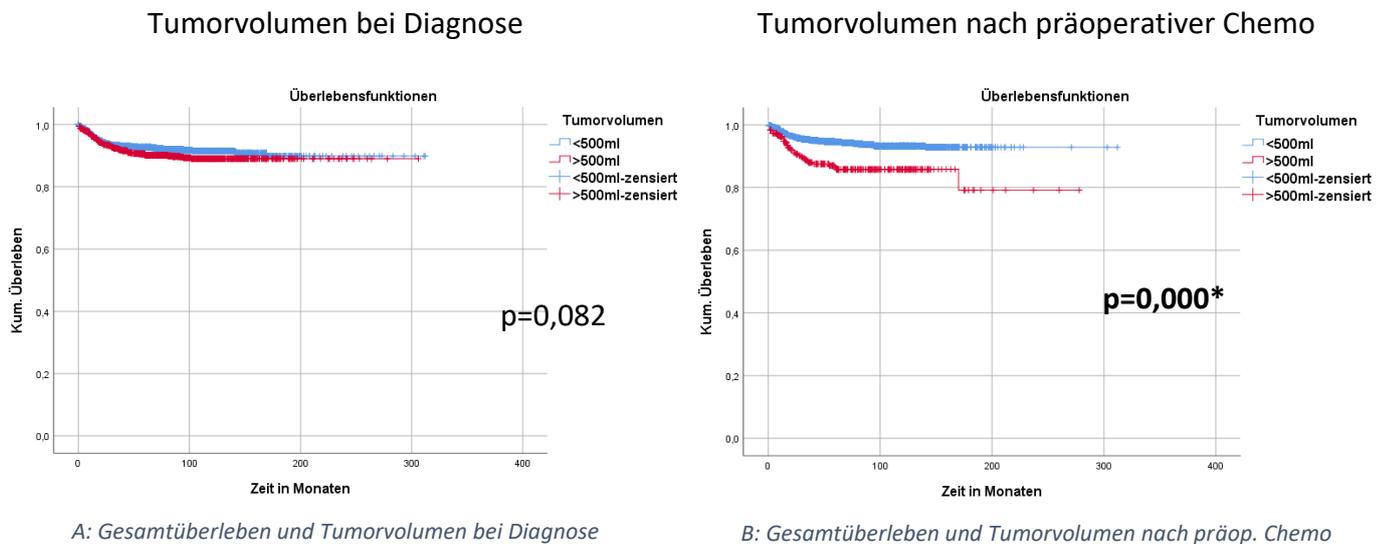


Abbildung 10: Gesamtkollektiv: Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und Tumorumen

Führt man die gleiche Analyse für Tumorumina größer und kleiner 300 ml durch, so ergibt sich zusätzlich bereits initial eine statistische Signifikanz für ein schlechteres Gesamtüberleben bei Tumorumina größer 300 ml. Die Kaplan-Meier Analyse ist in **Abb.11A** dargestellt.

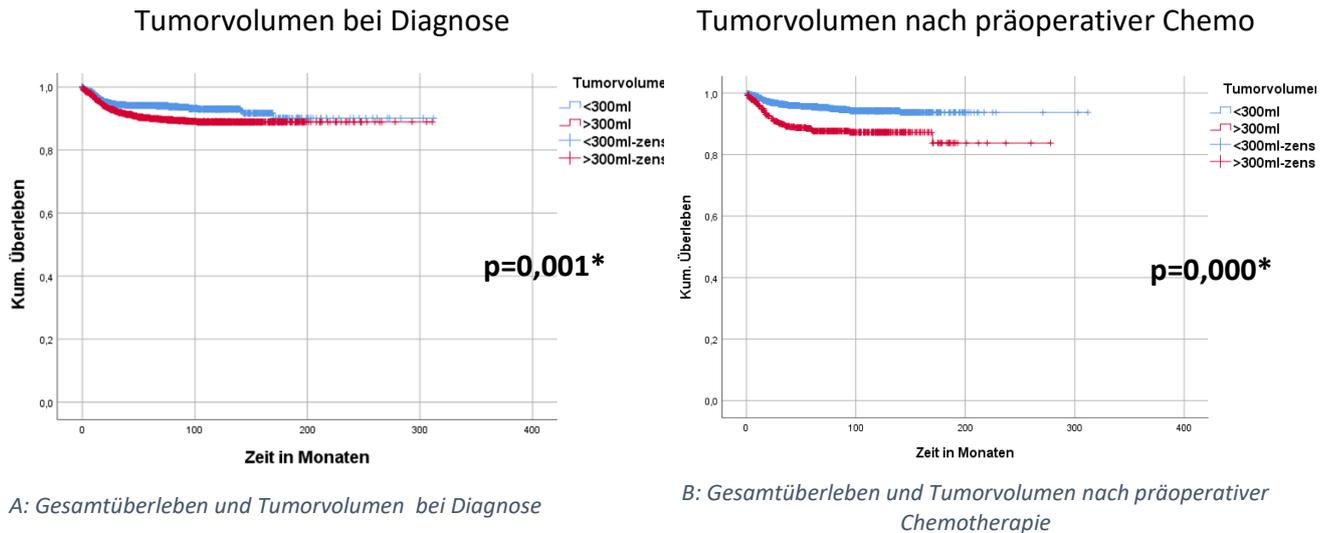


Abbildung 11: Gesamtkollektiv: Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und Tumorvolumen (<300 ml)

Der Grenzwert 500 ml wird normalerweise gewählt, um möglichst wenige Kinder einer intensiveren und damit auch toxischeren Chemotherapie auszusetzen.

In gleicher Weise kann analysiert werden, ob das Tumorvolumen der Nierentumoren des Gesamtkollektives bei Diagnose oder nach präoperativer Chemotherapie auch das ereignisfreie Überleben beeinflusst. Dieser Zusammenhang wird in **Abb.12** veranschaulicht. Angaben zum Tumorvolumen bei Diagnose liegen ebenfalls bei 3169 von 4269 und zum Tumorvolumen nach präoperativer Chemotherapie bei 2149 von 2784 Patienten vor.

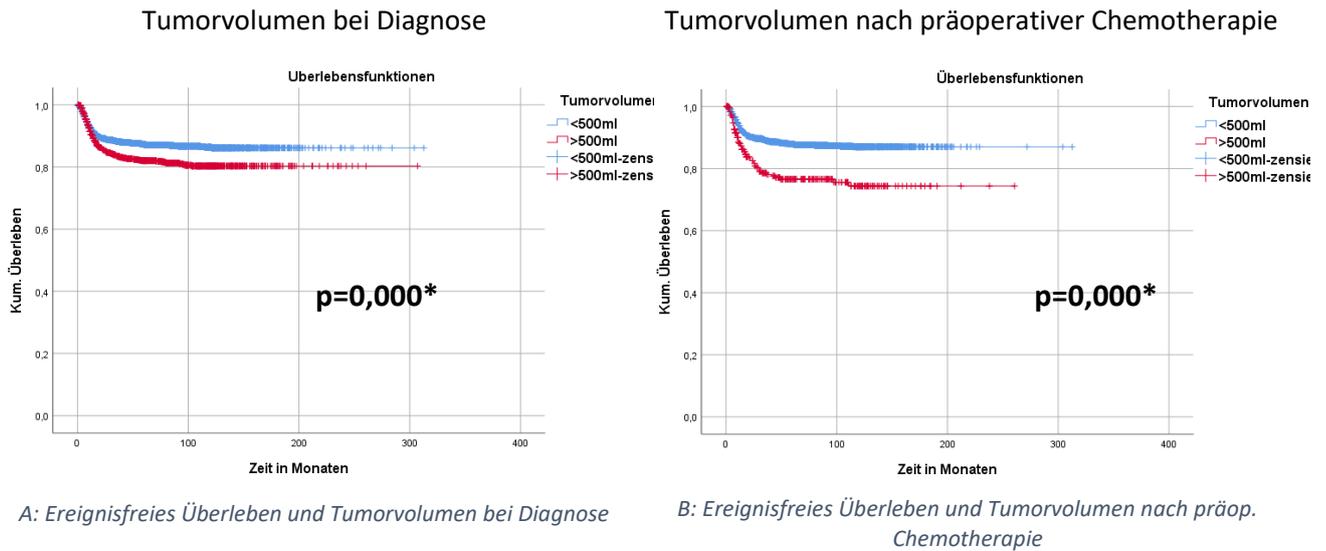


Abbildung 12: Gesamtkollektiv: Zusammenhang zwischen ereignisfreiem Überleben und Tumorvolumen

Die **Abb.12A** und **B** zeigen sowohl für den Zusammenhang zwischen ereignisfreiem Überleben und Tumorvolumen bei Diagnose als auch zwischen ereignisfreiem Überleben und Tumorvolumen nach präoperativer Chemotherapie eine hohe statistische Signifikanz. Die Rezidiv- Wahrscheinlichkeit steigt demnach mit der Größe des Tumorvolumens an.

Die durchgeführten prognostischen Überlegungen in Bezug auf das Tumorvolumen bei Diagnose oder nach präoperativer Chemotherapie beziehen sich ausschließlich auf das Gesamtkollektiv. Zu den Wilms Tumoren werden hierzu präzise Analysen weiter unten angestellt. (vgl. **Abb.15 A-D**)

4.2 Gezielte Auswertung des Kollektivs der Wilms Tumoren

Die allgemeine Charakteristik des Kollektivs der Wilms Tumoren ist Teil der vorangegangenen Analyse des Gesamtkollektivs. Dort wurden bereits Merkmale wie Geschlecht, Alter, Häufigkeit des Auftretens von Metastasen und Angaben zum Tumorvolumen untersucht. Die folgende Auswertung vertieft gezielt gewisse Aspekte der Eigenschaften des Wilms Tumors, welche bei der späteren Auswertung der Wilms Tumor assoziierten Syndrome von Bedeutung sein werden.

4.2.1 Histologie und Grading

Wie schon beschrieben existieren unterschiedliche histologische Subtypen des Wilms Tumors. Da diese mit einer unterschiedlichen Prognose einhergehen, wird die histologische Klassifikation zur Risikoeinteilung herangezogen. Dementsprechend werden beim Wilms Tumors low-, intermediate- und high-risk- Typen unterschieden. Eine genaue Einordnung der 2927 Wilms Tumoren der Studie in diese Klassifikation liefert **Abb.13**:

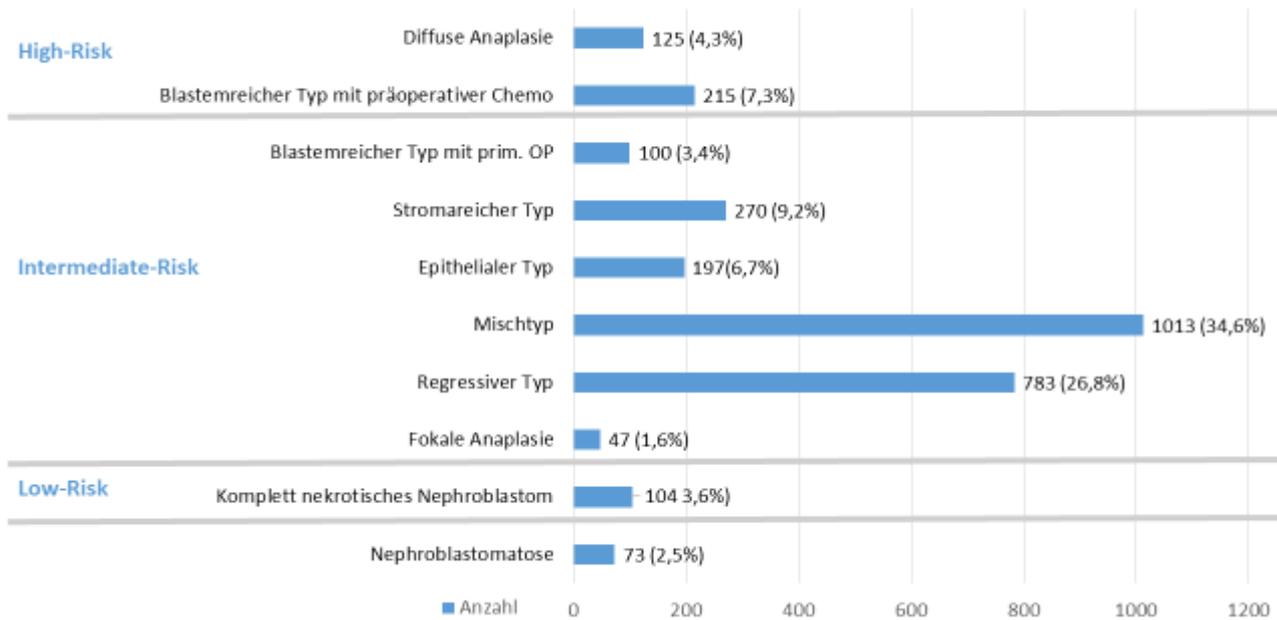


Abbildung 13: Histologische Klassifikation der Wilms Tumoren

Interessant ist nun, wie gut die einzelnen Subtypen auf die präoperative Chemotherapie ansprechen. Hierzu wird das Tumolvolumen bei Diagnose und nach präoperativer Chemotherapie analysiert. **Tab.7** gibt einen Überblick.

	Mittelwerte der Tumorumfänge			
	TV bei Diagnose	TV nach präop. Chemo	Volumenreduktion	
Diffuse Anaplasie	552,65 ml (N=117)	429,79 ml (N=85)	122,86 ml	22,23%
Blastemreicher präop. Chemo	456,50 ml (N=197)	264,88 ml (N=152)	191,62 ml	42,00%
Blastreicher prim. Op	256,11 ml (N=83)	/	/	/
Stromareich	477,41 ml (N=252)	375,43 ml (N=206)	101,98 ml	21,36%
Epithelial	288,00 ml (N=182)	175,99 ml (N=141)	112,01 ml	38,90%
Mischtyp	435,65 ml (N=903)	243,37 ml (N=608)	192,28 ml	44,14%
Regressiv	507,37 ml (N=744)	179,37 ml (N=628)	328,00 ml	64,65%
Fokale Anaplasie	519,92 ml (N=45)	180,80 ml (N=37)	339,12 ml	65,23%
Komplett nekrotisch	551,25 ml (N=93)	148,13 ml (N=79)	403,12 ml	73,13%
Nephroblastomatose	151,31 ml (N=60)	108,38 ml (N=34)	42,93 ml	28,37%

Tabelle 7: Abhängigkeit des Tumorumfanges vor und nach präop. Chemo vom histologischen Subtyp des Wilms Tumors

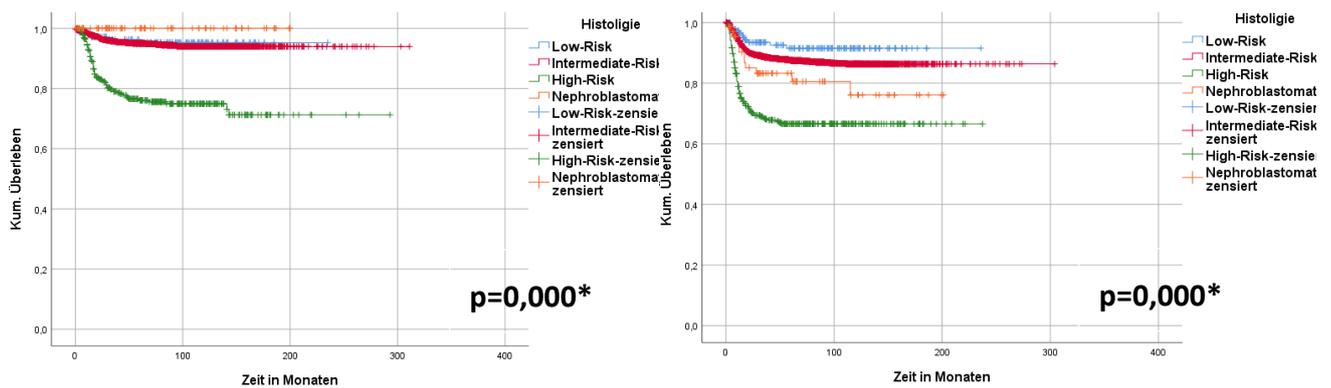
Die mit 21,4% prozentual geringste Volumenreduktion durch eine präoperative Chemotherapie wird beim stromareichen Typ erreicht. Auch bei high-risk Tumoren vom histologischen Subtyp der diffusen Anaplasie ist die relative Volumenreduktion gering (22,2%). Eine relativ hohe prozentuale Volumenreduktion haben high-risk Tumoren des blastemreichen Subtyps nach präoperativer Chemotherapie. Jedoch ist zu sehen, dass das absolute Tumorumfang nach präoperativer Chemotherapie, welches letztlich prognostisch entscheidend ist (vgl. **Abb.10**), mit 264,88 ml im Vergleich zu den Tumorumfängen nach präoperativer Chemotherapie der anderen Subtypen groß bleibt. Eine hohe bis sehr hohe Volumenreduktion wird bei Wilms Tumoren vom regressiven Subtyp, fokaler Anaplasie und beim komplett nekrotischen Nephroblastom erzielt.

4.2.2 Prognostische Faktoren

In der Auswertung des Gesamtkollektivs wurde für die Gesamtgruppe der Patienten mit Wilms Tumoren eine durchschnittliche 5-JÜR von 92,9% beschrieben (vgl. **Abb.4B**). Hier werden nun Faktoren untersucht, welche Einfluss auf das Gesamtüberleben beziehungsweise auf das ereignisfreie Überleben haben, um eine genaue Risiko Stratifizierung vornehmen zu können.

Abb.14 verdeutlicht den Einfluss des histologischen Subtyps des Wilms Tumors auf das Gesamtüberleben (**Abb.14A**) und das ereignisfreie Überleben (**Abb.14B**). Angaben sind zu 2817 Patienten vorhanden.

Sowohl für das Gesamtüberleben als auch für das Ereignisfreie Überleben ergibt sich eine hohe statistische Signifikanz der Prognose in Abhängigkeit vom histologischen Risikotyp. Lediglich die Nephroblastomatose variiert zwischen Gesamtüberleben und ereignisfreiem Überleben. Es sind keine Todesfälle, jedoch mehrere Fälle mit Rezidiven vorhanden.

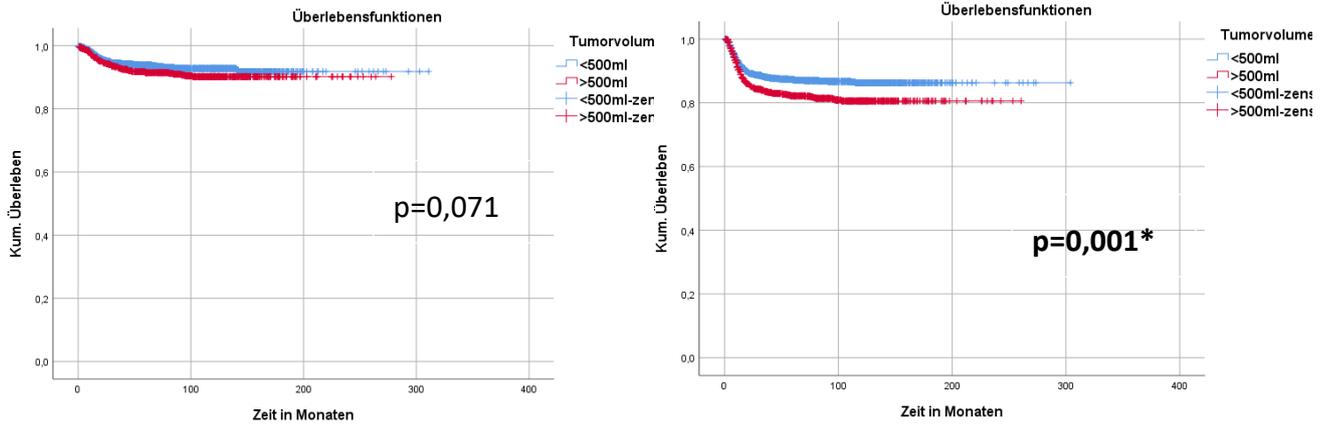


A: Gesamtüberleben und histologischer Risikotyp

B: Ereignisfreies Überleben und histologischer Risikotyp

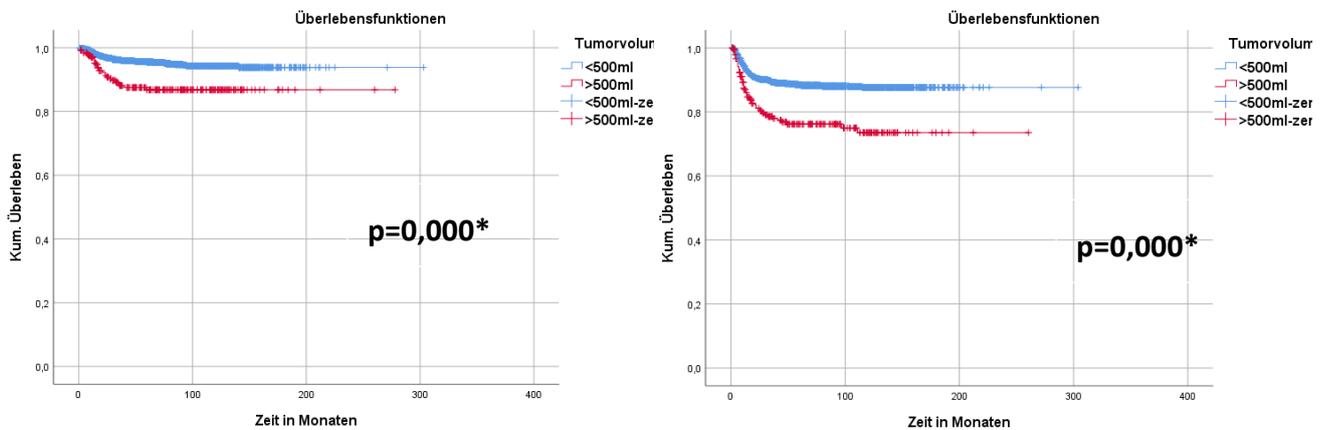
Abbildung 14: Einfluss der histologischen Risikotypen auf die Prognose

In der weiteren Analyse der prognostischen Faktoren wird das Tumorstadium bei Diagnose und nach präoperativer Chemotherapie betrachtet. Die Kaplan-Meier Kurven aus **Abb.15** zeigen, dass sowohl das Tumorstadium bei Diagnose als auch das Tumorstadium nach präoperativer Chemotherapie von Wilms Tumoren für das ereignisfreie Überleben prognostisch entscheidend sind. Gleiches gilt für das Tumorstadium nach präoperativer Chemotherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben. Das initiale Tumorstadium bei Diagnose ist hingegen kein statistisch signifikanter prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben. Betrachtet werden 2596 Tumorstadien bei Diagnose und 1909 Tumorstadien nach präoperativer Chemotherapie von insgesamt 2927 Patienten mit Wilms Tumoren.



A: Tumorvolumen bei Diagnose und Gesamtüberleben

B: Tumorvolumen bei Diagnose und ereignisfreies Überleben

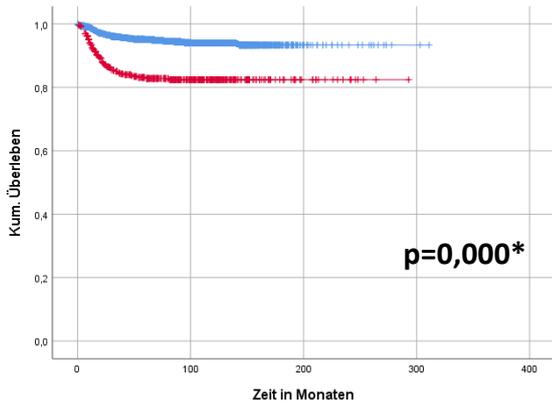


C: Tumorvolumen nach präoperativer Chemotherapie und Gesamtüberleben

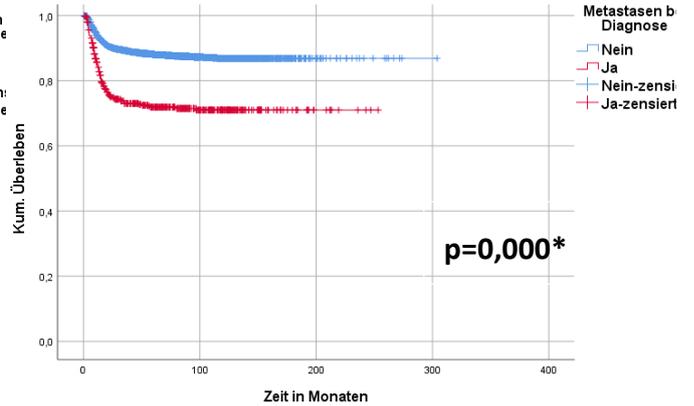
D: Tumorvolumen nach präoperativer Chemotherapie und ereignisfreies Überleben

Abbildung 15: Tumorvolumen von Wilms Tumoren als prognostischer Faktor

Bei der Betrachtung der prognostischen Faktoren ist ebenfalls der Einfluss der Metastasen bei Diagnose von Interesse. **Abb.16** zeigt hierzu eine Übersicht. Angaben liegen bei allen 2817 Patienten vor. Es ist deutlich zu erkennen, dass Metastasen bei Diagnose das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben verschlechtern. Die Kaplan-Meier Kurven der **Abb.16A** und **B** belegen dies mit einer jeweils hohen statistischen Signifikanz.



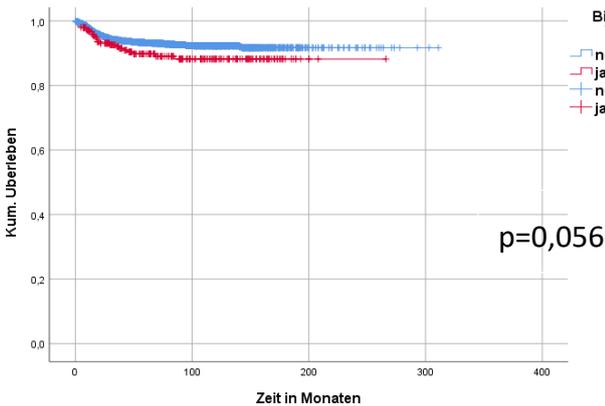
A: Metastasen bei Diagnose und Gesamtüberleben



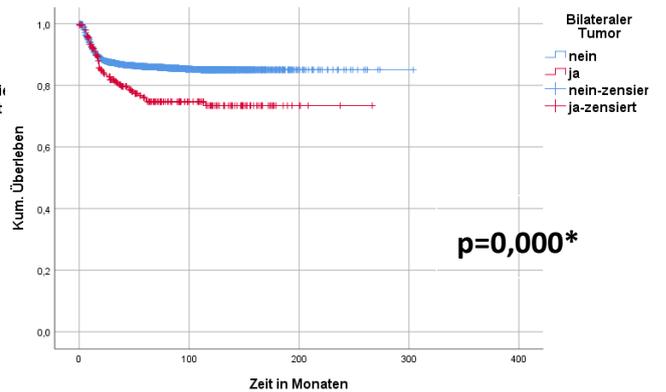
B: Metastasen bei Diagnose und ereignisfreies Überleben

Abbildung 16: Metastasen bei Diagnose als prognostischer Faktor

Zuletzt wurde noch untersucht, ob die bilateralen Wilms Tumoren mit einer schlechteren Prognose einhergehen. Diese Analyse ist in **Abb.17** dargestellt. Angaben sind bei 2817 Patienten vorhanden. Die **Abb.17A** und **B** zeigen, dass bilaterale Tumoren zunächst nicht signifikant das Gesamtüberleben beeinflussen. Jedoch gehen sie signifikant häufiger mit Rezidiven einher.



A: Bilaterale Tumoren und Gesamtüberleben



B: Bilaterale Tumoren und ereignisfreies Überleben

Abbildung 17: Bilaterale Tumoren als prognostischer Faktor

4.3 Auswertung der Wilms Tumoren mit syndromaler Erkrankung

Im bisherigen Ergebnisteil wurde das Gesamtkollektiv analysiert und präzise auf einige Eigenschaften des Wilms Tumors eingegangen. Der folgende Abschnitt widmet sich nun den syndromalen Erkrankungen, welche mit dem Wilms Tumor assoziiert sind. Teilweise wird hier auf die in den oberen Abschnitten präsentierten Ergebnisse Bezug genommen.

4.3.1 Übersicht

Die SIOP Studie umfasst 2927 (100%) Patienten mit Wilms Tumoren. 426 (14,6%) dieser Patienten haben zusätzlich assoziierte syndromale Erkrankungen. Präzise Angaben zur Art des Syndroms liegen bei 171 (5,8%) Patienten vor. Hierbei handelt es sich um die fünf häufigsten Syndrome im Zusammenhang mit den Wilms Tumoren der SIOP Studie. In **Tab.8** sind sowohl ihre absoluten als auch relativen Häufigkeiten dargestellt. Die relativen Häufigkeiten beziehen sich jeweils auf das Gesamtkollektiv, welches 2927 (100%) Patienten mit Wilms Tumoren beinhaltet. Die jeweiligen Syndrome treten bis auf die urogenitalen Fehlbildungen mit 2,3% alle mit einer Häufigkeit von lediglich 1% der Wilms Tumor Patienten auf und sind deshalb, wenn man jedes Syndrom singulär betrachtet, ein seltenes Ereignis.

Damit stellen die urogenitalen Fehlbildungen mit 66 Patienten (38,6% bezogen auf 171) die größte Fraktion dar. Dagegen ist das WAGR-Syndrom mit lediglich 20 (11,7% bezogen auf 171) betroffenen Patienten am seltensten. Es sind weitere Syndrome bekannt, die in Zusammenhang mit dem Wilms Tumor auftreten können. Hier ist zum Beispiel das Perlman Syndrom zu nennen. Diese sind jedoch noch seltener als die hier aufgeführten Syndrome, und in der SIOP2001/GPOH gibt es über sie keine Daten.

	Fälle				gesamt	
	vorhanden		fehlend			
WT	2927	100%	0	0,0%	2927	100%
WT mit Syndrom	426	14,6%	2501	85,4%		
WAGR- Syndrom	20	0,7%	2920	99,3%		
Urogenitale Fehlbildungen	66	2,3%	2861	97,7%		
Denys-Drash Syndrom	24	0,8%	2903	99,2%		
Beckwith-Wiedemann Syndrom	32	1,1%	2895	98,9%		
Hemihypertrophie	29	1,0%	2898	99,0%		

Tabelle 8: Häufigkeit der syndromalen Erkrankung bei Wilms Tumoren

Eine graphische Übersicht bezüglich der absoluten Häufigkeiten der einzelnen Syndrome findet sich in **Abb.18**.

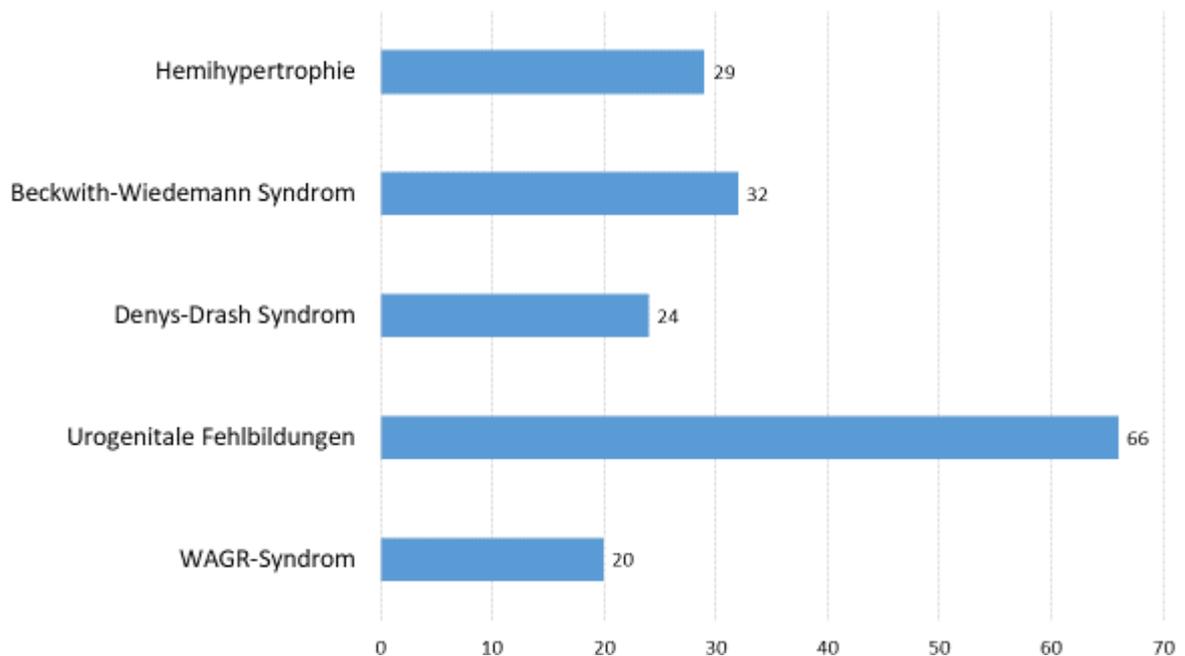


Abbildung 18: Syndromübersicht; x-Achse Häufigkeit der syndromalen Erkrankung

4.3.2 Geschlecht

In der Gesamtstudie liegen bei 2915 von 2927 Patienten Angaben zum Geschlecht vor. Wilms Tumoren kommen etwas häufiger beim weiblichen Geschlecht vor. Von den 2915 Patienten (100%) sind 1562 (53,6% bezogen auf 2915) weiblich und 1353 (46,4% bezogen auf 2915) männlich. Das Vorliegen eines Syndroms zusätzlich zum Wilms Tumor hat auf diese Verteilung keinen Einfluss. Sowohl im Kollektiv der Wilms Tumoren ohne Syndrome als auch im Kollektiv der syndrom-assoziierten WT überwiegt das weibliche Geschlecht.

Tab.9 zeigt die absolute und relative Geschlechterverteilung für das Gesamtkollektiv der Patienten mit Wilms Tumoren in Abhängigkeit des Vorliegens einer syndromalen Erkrankung und zusätzlich die jeweilige Verteilung für die einzelnen Syndrome. Die relativen Häufigkeiten sind jeweils auf die Gesamtzahl der männlichen (1353) oder der weiblichen Patienten (1562), beziehungsweise auf das Gesamtkollektiv der Wilms Tumoren mit Angabe eines Geschlechts (2915), bezogen. Die Werte in der Tabelle verdeutlichen, dass das Auftreten von Syndromen zusätzlich zum Wilms Tumor vom Geschlecht weitgehend unabhängig ist. Allerdings ist bei der Betrachtung der einzelnen Syndrome ein statistisch signifikanter Unterschied für die Geschlechtsverteilung von Patienten mit Wilms Tumoren und assoziierten urogenitalen Fehlbildungen zu sehen. Von den 66 Patienten sind 43 (3,2% bezogen auf 1353) männlich und nur 23 (1,5% bezogen auf 1562) weiblich. Dies bedeutet, dass gegensätzlich zu allen anderen Wilms Tumoren mit oder ohne Syndrom bei Patienten mit urogenitalen Fehlbildungen das männliche Geschlecht überwiegt. Hierfür besteht statistische Signifikanz.

Bezüglich des Denys-Drash Syndroms ist in **Tab.9** zu erkennen, dass auch hier das männliche Geschlecht etwas häufiger vertreten ist als das weibliche. Aufgrund der geringen Fallzahlen ergibt sich hier jedoch keine statistische Signifikanz.

	Fälle					
	männlich		weiblich		gesamt	
WT gesamt	1353	100%	1562	100%	2915	100%
WT ohne Syndrom	1148	84,8%	1343	86,0%	2491	85,5%
WT mit Syndrom	205	15,2%	219	14,0%	424	14,5%
WAGR- Syndrom	9	0,7%	11	0,7%	20	0,7%
Urogenitale Fehlbildungen	43*	3,2%*	23*	1,5%*	66*	2,3%*
Denys-Drash Syndrom	14	1,0%	10	0,6%	24	0,8%
Beckwith-Wiedemann Syndrom	12	0,9%	20	1,3%	32	1,1%
Hemihypertrophie	13	1,0%	16	1,0%	29	1,0%

*p=0,002

Tabelle 9: Geschlechterverteilung bei syndrom-assoziierten Wilms Tumoren;

* Statistische Signifikanz im Chi-Quadrat Test für ein häufigeres Auftreten von männlichen Patienten bei den Urogenitalen Fehlbildungen

4.3.3 Alter bei Diagnose

Weiterhin ist das Alter bei Diagnose von Wilms Tumoren mit und ohne syndromale Erkrankung von Interesse, um eventuelle Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen zu können. Angaben zu einem Alter bei Diagnose sind in der Studie bei insgesamt 2815 von 2927 Patienten mit Wilms Tumoren vorhanden. Unterteilt in die zwei Gesamtgruppen liegen bei 413 von 426 Patienten mit Wilms Tumoren und assoziierter syndromaler Erkrankung und bei 2402 von 2501 Patienten mit Wilms Tumoren ohne Syndrom Werte vor.

Abb.19 zeigt den Vergleich zwischen dem Alter bei Diagnose für Wilms Tumore mit und ohne assoziierte syndromale Erkrankung in Form eines Box Plots. Es fällt auf, dass diejenigen Patienten mit einer assoziierten syndromalen Erkrankung zu einem früheren Zeitpunkt diagnostiziert werden. Das mittlere Diagnosealter bei Patienten mit Wilms Tumoren ohne Syndrom beträgt 50,71 Monate, während

Patienten mit Wilms Tumoren und assoziierter syndromaler Erkrankung durchschnittlich bei Diagnose erst 40,33 Monate alt sind. Im T-Test für unabhängige Stichproben ergibt sich hierfür eine hohe statistische Signifikanz.

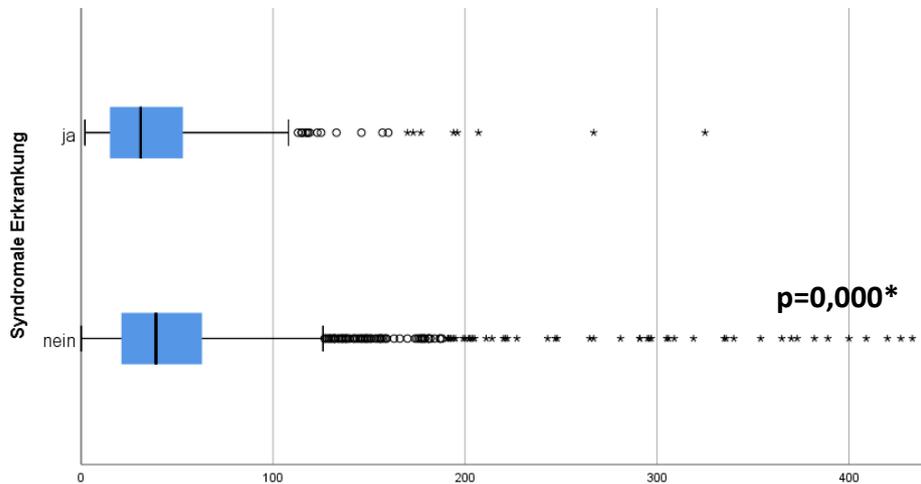


Abbildung 19: Vergleich des Alters bei Diagnose : x-Achse: Alter in Monaten zum Diagnosezeitpunkt; maximaler X-Wert für Wilms Tumoren ohne Syndrom bei 628 Monaten;

* statistische Signifikanz im T-Test für ein jüngeres Diagnosealter von WT mit syndromaler Erkrankung

Innerhalb der Gruppe der syndrom-assoziierten Wilms Tumoren gibt es nochmals, teilweise signifikante Unterschiede in Bezug auf das Alter bei Diagnose. Dieser Vergleich ist ebenfalls durch Box Plots in **Abb.20** dargestellt. Das Diagnosealter der Wilms Tumoren mit Hemihypertrophie beträgt durchschnittlich 45,31 Monate und repräsentiert damit den spätesten Diagnosezeitpunkt unter allen Syndromen. Die Mittelwerte des Alters bei Diagnose für Wilms Tumoren mit Beckwith-Wiedemann Syndrom und urogenitalen Fehlbildungen liegen mit 35,3 Monaten beziehungsweise 42,9 Monaten nahe beieinander. Vergleichsweise früh, und im Falle des Denys-Drash Syndroms sogar hoch signifikant früh, werden das WAGR-Syndrom (23,8 Monate) und das Denys-Drash Syndrom (16,7 Monate) diagnostiziert.

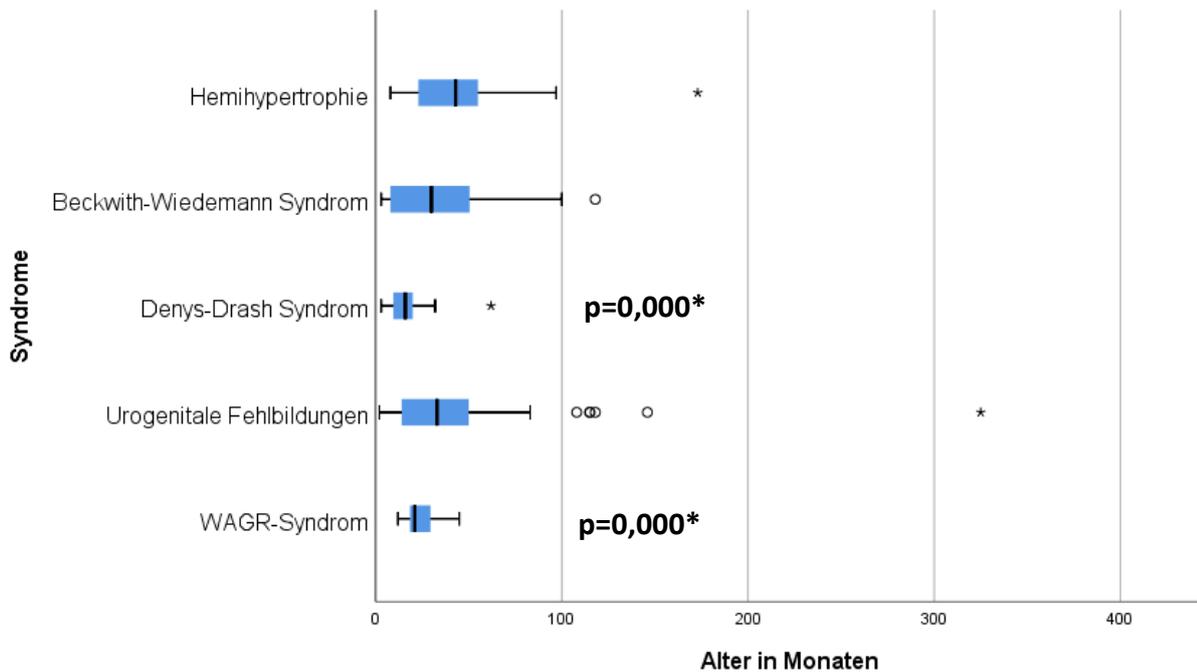


Abbildung 20: Diagnosealter der Syndrome:

* statistische Signifikanz im T-Test für ein jüngeres Diagnosealter beim Denys-Drash Syndrom und WAGR-Syndrom

4.3.4 Gesamtüberleben

Zur Analyse des Gesamtüberlebens der Wilms Tumor- Patienten mit und ohne Syndrom-Assoziation liegen bei insgesamt 2818 der 2927 Patienten Überlebensdaten vor. Ausgehend von diesen Angaben können prognostische Aussagen zur Überlebenszeit getroffen und konsekutiv Vergleiche angestellt werden. Insbesondere die Frage ob sich Wilms Tumoren mit und ohne Syndrom bezüglich ihrer Prognose unterscheiden, kann auf diese Weise beantwortet werden.

Die Abbildungen **21A-F** zeigen Vergleiche der Prognose anhand von Kaplan-Meier Analysen.

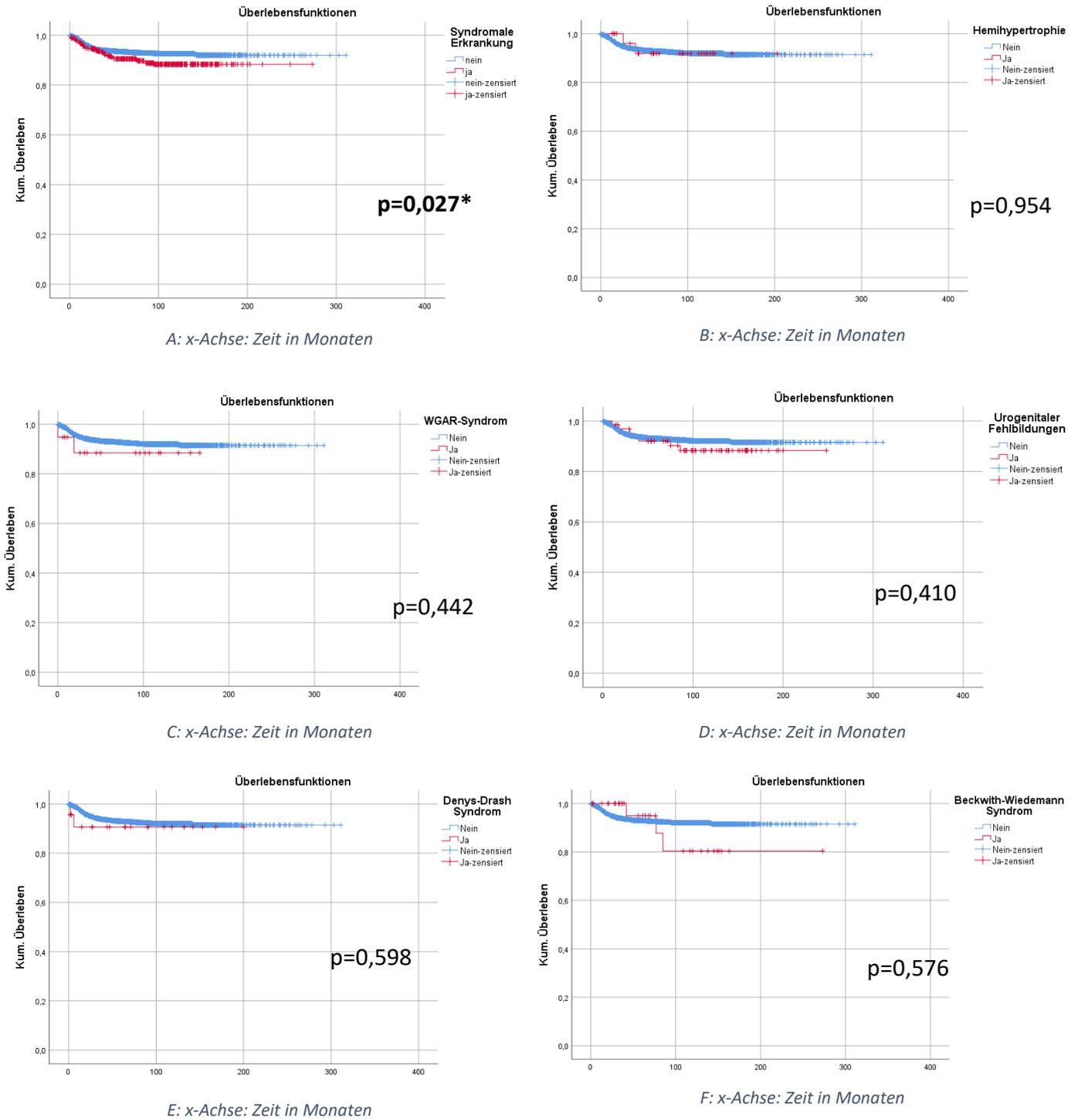


Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurven für das absolute Überleben syndrom-assoziiierter Wilms Tumoren;
 * statistische Signifikanz im Log-Rank Test für ein besseres Überleben von WT ohne Syndrome gegenüber solchen mit syndromaler Erkrankung

Die **Abb.21B-F** zeigen Kaplan-Meier Kurven, welche jeweils Patienten mit einem speziellen Syndrom der jeweiligen Kontrollgruppe von Patienten ohne dieses Syndrom gegenüberstellen. **Abb.21A** stellt

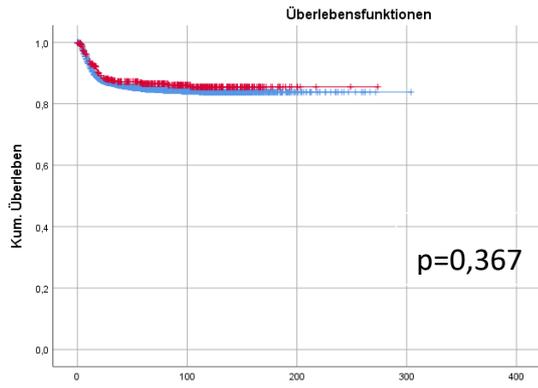
ebenfalls in einer Kaplan-Meier Kurve einen Vergleich der beiden großen Patientengruppen dar, auf der einen Seite alle Wilms Tumore mit und auf der anderen Seite alle ohne syndromale Erkrankung. Lediglich für diesen Vergleich aus **Abb.21A** ergibt sich im Log-Rank Test eine statistische Signifikanz, welche aufzeigt, dass Patienten mit syndromaler Erkrankung ein schlechteres Gesamtüberleben haben. Wahrscheinlich aufgrund von zu geringen Fallzahlen gibt es für die einzelnen Syndrome der **Abb.21B-F** hierfür keine signifikanten Unterschiede.

4.3.5 Ereignisfreies Überleben

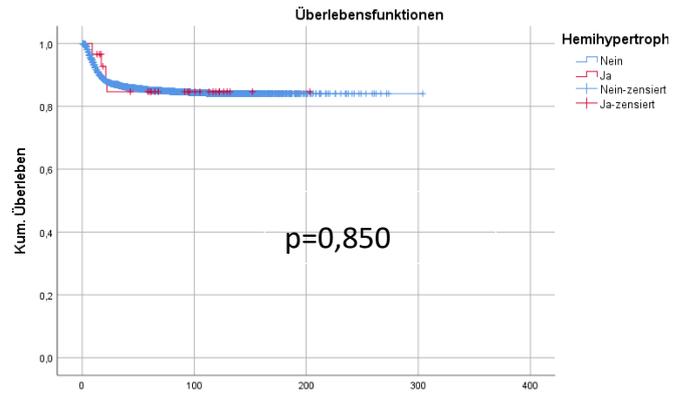
Analog zum Gesamtüberleben werden Analysen zum ereignisfreien Überleben durchgeführt, anhand derer der Zeitraum von Diagnose bis zu einem Ereignis, beispielsweise einem Rezidiv oder dem Tod, für Patienten mit Wilms Tumoren mit und ohne Syndromen beurteilt werden kann. Auf diese Weise werden statistisch signifikante Auffälligkeiten bezüglich der einzelnen Syndrome detektiert. Angaben zum ereignisfreien Überleben liegen bei insgesamt 2818 von den 2927 Patienten vor.

Die Analysen sind in **Abb.22A-F** wiederum durch Kaplan-Meier graphisch dargestellt. **Abb.22A** stellt die Patientengruppen der syndromalen Wilms Tumoren den Wilms Tumoren ohne Syndrome gegenüber, während in den **Abb.22B-F** die Syndrome einzeln betrachtet werden. Eine statistische Signifikanz, welche einen relevanten Unterschied hinsichtlich des Auftretens eines Ereignisses beispielsweise in Form eines Rezidivs bezeichnet, kann lediglich für Wilms Tumore mit Beckwith-Wiedemann Syndrom nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten treten im Verlauf deutlich häufiger Ereignisse auf als bei der Kontrollgruppe ohne dieses Syndrom. Ähnlich scheint es sich beim Denys-Drash Syndrom zu verhalten. Hier besteht jedoch keine statistische Signifikanz. Ein Grund kann die zu geringe Fallzahl sein.

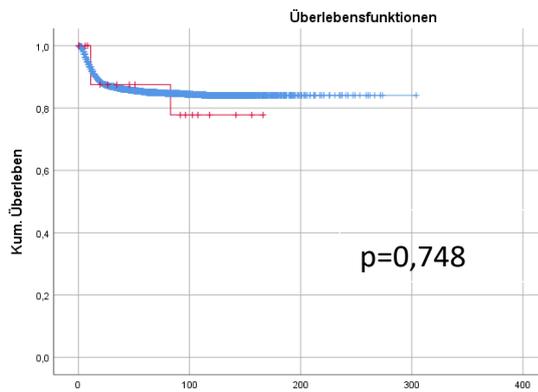
Die **Tabelle 10** verdeutlicht den Zusammenhang zwischen dem Beckwith-Wiedemann Syndrom und dem Auftreten von Rezidiven in Form einer Kreuztabelle. Im Chi-Quadrat-Test besteht hierfür eine statistische Signifikanz.



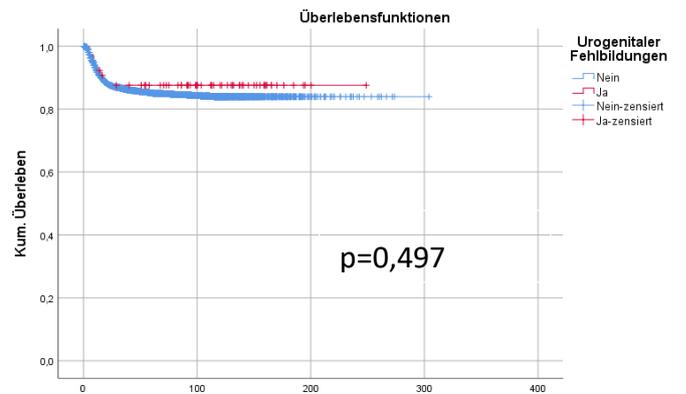
A: x-Achse: Zeit in Monaten



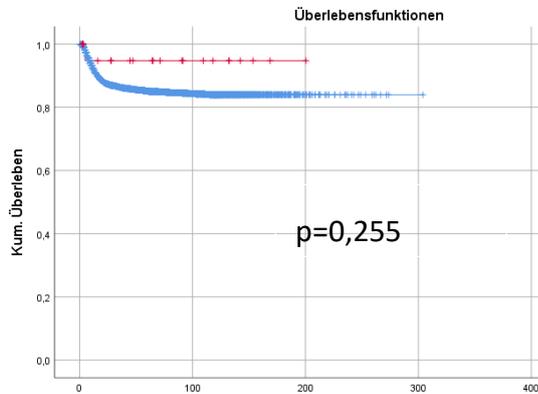
B: x-Achse: Zeit in Monaten



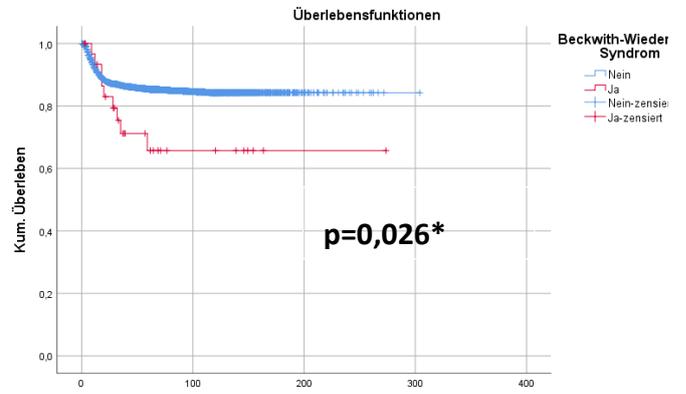
C: x-Achse: Zeit in Monaten



D: x-Achse: Zeit in Monaten



E: x-Achse: Zeit in Monaten



F: x-Achse: Zeit in Monaten

Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurven des ereignisfreien Überlebens syndrom-assoziiertes Wilms Tumoren;

* statistische Signifikanz im Log-Rang Test für eine erhöhte Rezidiv Wahrscheinlichkeit beim Beckwith-Wiedemann Syndrom

		Beckwith-Wiedemann Syndrom					
		Ja		Nein		gesamt	
Rezidiv	Ja	9*	28,1%*	396	13,7%	405	13,8%
	Nein	23	71,9%	2499	86,3%	2522	86,2%

p=0,019*

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen dem BWS und dem Auftreten von Rezidiven;

* Statistische Signifikanz im Chi- Quadrat Test.

4.3.6 Metastasen bei Diagnose

Zur weiteren Analyse der Eigenschaften des Wilms Tumors und zur Ausarbeitung der Unterschiede zwischen Wilms Tumoren mit und ohne Syndrome ist die Betrachtung der Metastasierung von großer Bedeutung, um Unterschiede bezüglich der Häufigkeit als auch der Lokalisation und der Prognose zu untersuchen.

Zunächst wird die Häufigkeit der Metastasen bei Patienten mit Wilms Tumoren untersucht. Angaben ob Metastasen vorliegen oder nicht, sind bei allen 2927 Patienten der Studie vorhanden.

Tab.11 gibt einen Überblick über die absoluten und relativen Häufigkeiten des Auftretens von Metastasen bei Diagnose. Die relativen Häufigkeiten beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der metastasierten (529) und nicht metastasierten (2398) Wilms Tumoren beziehungsweise auf die Summe aus beiden Gruppen (2927). Von den 2927 Patienten des Gesamtkollektivs der Patienten mit Wims Tumor sind bei Diagnose 529 metastasiert und konsekutiv 2398 nicht metastasiert. Diese Patientenzahlen werden in der Tabelle mit 100% gleichgesetzt. Von den 529 (100%) metastasierten Wilms Tumoren sind 51 (9,6%) mit und 478 (90,4%) nicht mit einer syndromalen Erkrankung assoziiert. In der Gruppe der 2398 (100%) nicht metastasierten Wilms Tumoren stehen sich 2023 (84,4%) mit nicht syndromaler und 375 (15,6%) mit syndromaler Erkrankung gegenüber. Es ergibt sich eine statistische Signifikanz für ein vermindertes Auftreten von Metastasen bei Patienten mit einem syndrom-assoziierten Wilms Tumor.

Werden die einzelnen Syndrome, wie ebenfalls in **Tab.11** abgebildet, singulär beurteilt, sind vor allem die urogenitalen Fehlbildungen von Interesse. Lediglich 5 der 66 Patienten mit Urogenitalen Fehlbildungen sind bei Diagnose metastasiert. Dies entspricht 0,9% aller Patienten mit Wilms Tumoren und Metastasen bei Diagnose. Dagegen sind 61 Patienten Metastasen frei und damit 2,5% aller Wilms

Tumor Patienten ohne Metastasen zum Diagnosezeitpunkt. Metastasen treten bei Patienten mit urogenitalen Fehlbildungen statistisch signifikant seltener auf als ohne. Für alle anderen Syndrome ergeben sich in der singulären Betrachtung diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

	Fälle					
	mit Metastasen bei Diagnose		ohne Metastasen bei Diagnose		gesamt	
WT gesamt	529	100%	2398	100%	2927	100%
WT ohne Syndrom	478	90,4%	2023	84,4%	2501	85,4%
WT mit Syndrom	51*	9,6%*	375*	15,6%*	426*	14,6%*
WAGR- Syndrom	1	0,2%	19	0,8%	20	0,7%
Urogenitale Fehlbildungen	5*	0,9%*	61*	2,5%*	66*	2,3%*
Denys-Drash Syndrom	1	0,2%	23	1,0%	24	0,8%
Beckwith-Wiedemann Syndrom	2	0,4%	30	1,3%	32	1,1%
Hemihypertrophie	5	0,9%	24	1,0%	29	1,0%

*p=0,000

*p=0,025

Tabelle 11: Häufigkeiten der Metastasen bei Diagnose für Wilms Tumor mit und ohne Syndrom

*Statistische Signifikanz im Chi-Quadrat Test für geringere Anzahl an Metastasen bei Diagnose für WT mit Syndromaler Erkrankung im Vergleich zu nicht syndrom-assoziierten WT und ebenfalls für eine geringere Anzahl von Metastasen bei Diagnose für WT mit Urogenitalen Fehlbildungen im Vergleich zu WT ohne urogenitale Fehlbildungen.

Zusätzlich zu den Häufigkeiten wird im Folgenden die Lokalisation der Metastasen untersucht, um Rückschlüsse auf die Hauptmetastasierungsorte des Wilms Tumors ziehen zu können und eventuelle Häufungen von Lokalisation und Art des Syndroms zu erkennen. Insgesamt gibt es bei 641 Patienten Angaben zu einer Lokalisation. Informationen hierzu liefert die **Tab.12**.

Wie aus den vorherigen Tabellen schon bekannt, wird in den ersten drei Zeilen auf die Gesamtgruppen von Wilms Tumoren einmal mit und einmal ohne Syndrome eingegangen. Eine statistische Signifikanz besteht für ein deutlich selteneres Auftreten von Lungenmetastasen in der Gruppe der

Wilms Tumoren mit syndromaler Erkrankung. Lediglich 44 Patienten und damit 10,3% der Wilms Tumoren mit Syndrom haben Lungenmetastasen bei Diagnose, während 413 (16,5%) Patienten ohne Syndrom Lungenmetastasen aufweisen.

Eine statistische Signifikanz ergibt sich ebenfalls für das Auftreten von Knochenmetastasen eines Patienten mit Wilms Tumor und Hemihypertrophie. Bei keinem anderen Syndrom fanden sich in diesem Kollektiv Knochenmetastasen.

	Lokalisation der Metastasen															
	Lunge		Mediastinum		Leber		Extraabdom. LK		Abdomen		Knochen		Weichteile		Gehirn	
WT	457	15,6%	18	0,6%	78	2,7%	30	1,0%	36	1,2%	17	0,6%	3	0,1%	2	0,1%
WT ohne Syndrom	413	16,5%	16	0,6%	72	2,9%	24	1,0%	32	1,3%	14	0,6%	2	0,1%	2	0,1%
WT mit Syndrom	44*	10,3%*	2	0,5%	6	1,4%	6	1,4%	4	0,9%	3	0,7%	1	0,2%	0	0,0%
WAGR-Syndrom	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Urogenitale Fehlbildungen	5	7,6%	0	0,0%	0	0,0%	1	1,5%	1	1,5%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Denys-Drash Syndrom	1	4,2%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Beckwith-Wiedemann Syndrom	2	6,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Hemihypertrophie	4	13,8%	0	0,0%	2	6,9%	0	0,0%	1	3,4%	1*	3,4%*	0	0,0%	0	0,0%

p=0,001*

p=0,041*

Tabelle 12: Lokalisation der Metastasen und Art des Syndroms

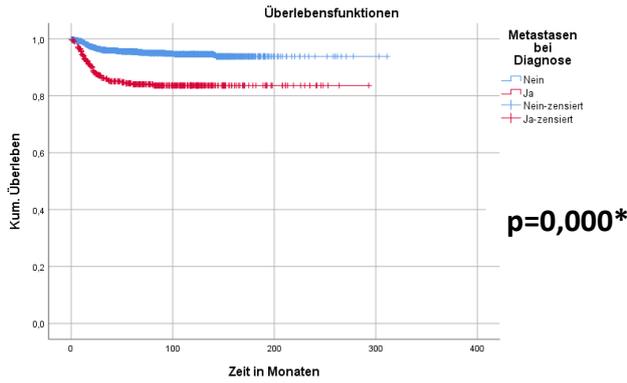
*Statistisch signifikant selteneres Auftreten im Chi-Quadrat Test von Lungenmetastasen bei Wilms Tumoren mit Syndromaler Erkrankung und statistisch signifikant gehäuftes Auftreten von Knochenmetastasen bei Patienten mit WT und Hemihypertrophie.

Interessant ist auch die Frage inwiefern sich eine Metastasierung zum Diagnosezeitpunkt auf das Gesamtüberleben und somit auf die Prognose auswirkt. Und wenn dies der Fall ist, ob sich ein unterschiedliches Gesamtüberleben durch die unterschiedliche Metastasierungsrate mit und ohne syndromale Erkrankung erklären lässt. In **Abb.23A-F** findet sich eine entsprechende Auflistung der untersuchten 2818 Patienten.

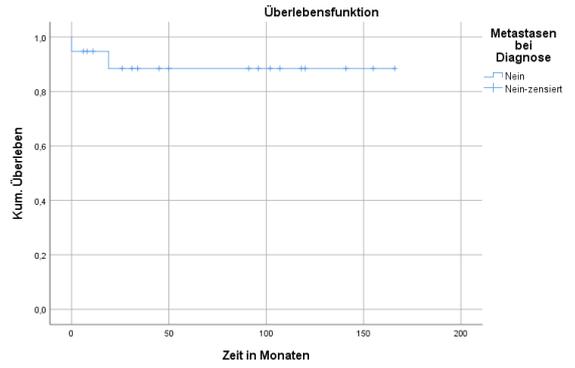
Hier sind die einzelnen Syndrome unter dem Aspekt des jeweiligen Einflusses der Metastasen bei Diagnose auf das Gesamtüberleben in Kaplan-Meier Kurven graphisch dargestellt. Bis auf die Patienten mit WAGR-Syndrom, von denen keiner bei Diagnose metastasiert ist, und die Patienten mit He-

mihypertrophie besteht bei allen anderen Syndromen eine statistische Signifikanz für ein schlechteres Gesamtüberleben bei den bei Diagnose bereits metastasierten Patienten. Auch bei den Wilms Tumoren ohne Syndrome ist dieser Zusammenhang statistisch hoch signifikant wie **Abb.23A** zum Vergleich zeigt.

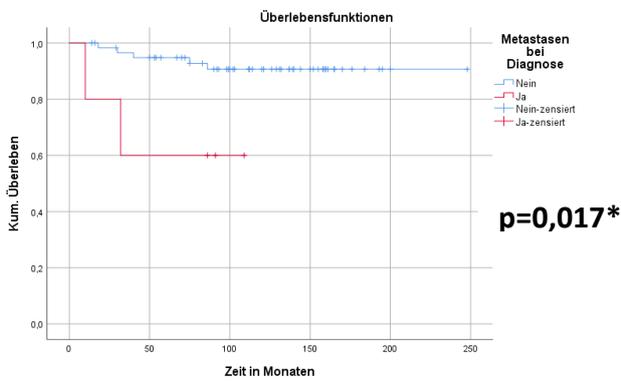
Syndrom-assoziierte Wilms Tumoren haben nach **Tab.11** signifikant weniger Metastasen bei Diagnose, jedoch trotzdem ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben, wie in **Abb. 21A** zu sehen ist. Metastasen bei Diagnose können folglich nicht als alleiniger prognostischer Faktor angesehen werden. Es müssen deshalb vor allem die Histologie und Komorbiditäten der syndrom-assoziierten Wilms Tumoren herangezogen werden, um die schlechtere Prognose besser zu verstehen.



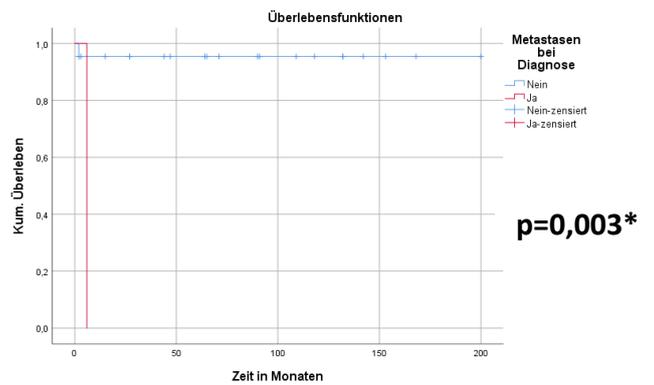
A: Wilms Tumore ohne Syndrom: Gesamtüberleben mit und ohne Metastasen



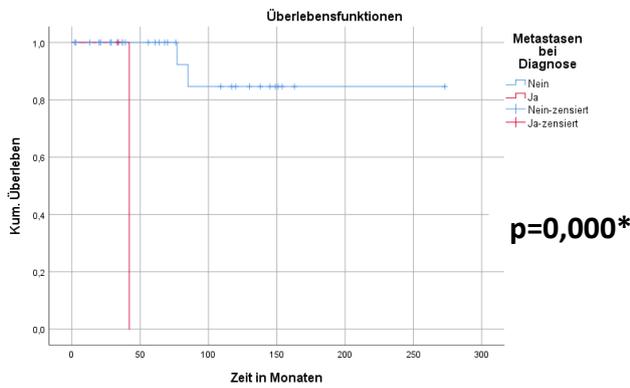
B: Wilms Tumore mit WAGR-Syndrom: Gesamtüberleben mit und ohne Metastasen



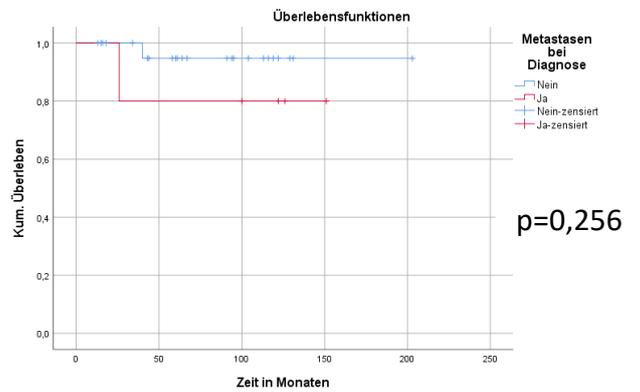
C: Wilms Tumore mit Urogenitalen Fehlbildungen: Gesamtüberleben mit und ohne Metastasen



D: Wilms Tumore mit Denys-Drash Syndrom: Gesamtüberleben mit und ohne Metastasen



E: Wilms Tumore mit Beckwith-Wiedemann Syndrom: Gesamtüberleben mit und ohne Metastasen



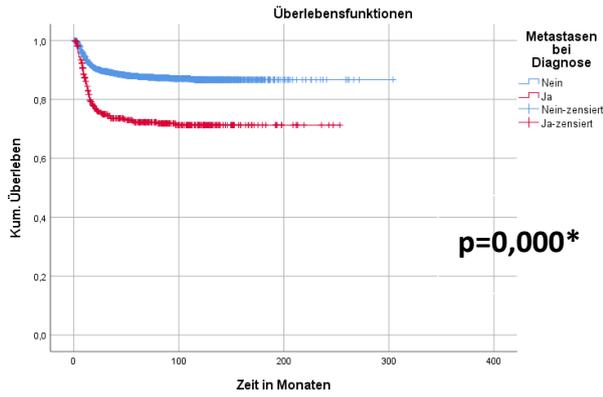
F: Wilms Tumore mit Hemihypertrophie: Gesamtüberleben mit und ohne Metastasen

Abbildung 23: Einfluss der Metastasen bei Diagnose auf das Gesamtüberleben

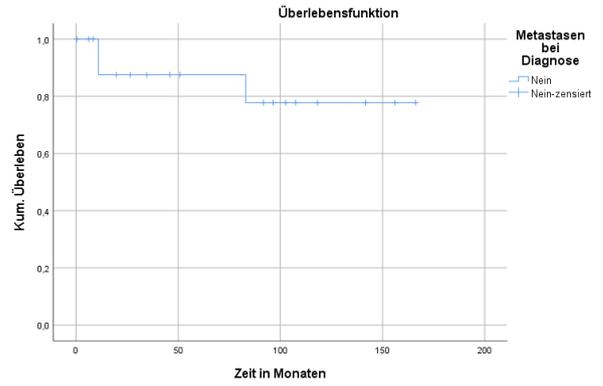
*statistisch signifikanter Einfluss im Log-Rang Test von Metastasen bei Diagnose auf das Gesamtüberleben

Schließlich kann noch der Zusammenhang zwischen Metastasen bei Diagnose und dem Auftreten von Rezidiven für die einzelnen Syndrome analysiert werden. Angaben liegen ebenfalls insgesamt bei 2818 Patienten mit Wilms Tumor vor.

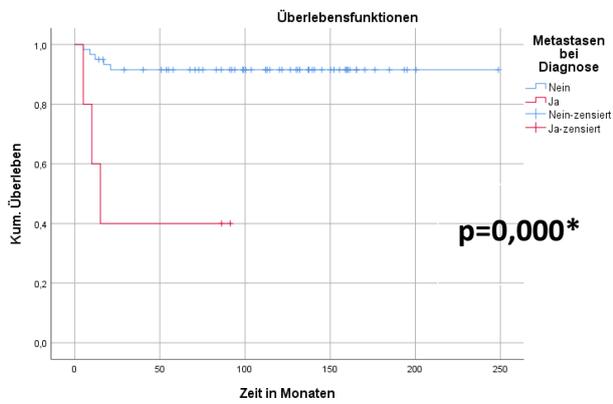
Die Resultate sind in **Abb.24** dargestellt und sind nahezu äquivalent zu denen aus **Abb.23**. Für die Wilms Tumoren mit den Syndromen urogenitale Fehlbildungen, Denys-Drash und Beckwith-Wiedemann, jedoch nicht für die Hemihypertrophie, ergibt sich eine hohe statistische Signifikanz dafür, dass Metastasen bei Diagnose einen negativen Einfluss auf das ereignisfreie Überleben aufweisen. Bei Wilms Tumoren mit WAGR-Syndrom kann keine Aussage gemacht werden, da bei keinem der analysierten Patienten Metastasen bei Diagnose vorliegen.



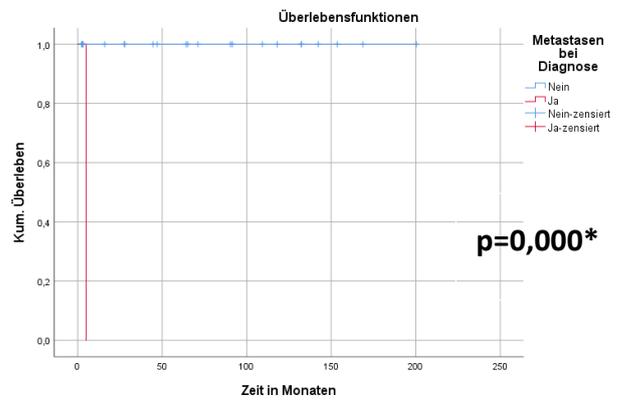
A: Wilms Tumoren ohne Syndrom: ereignisfreies Überleben mit und ohne Metastasen



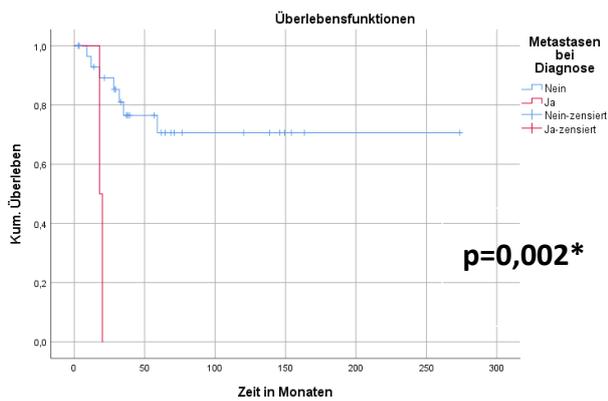
B: Wilms Tumoren mit WAGR-Syndrom: ereignisfreies Überleben mit und ohne Metastasen



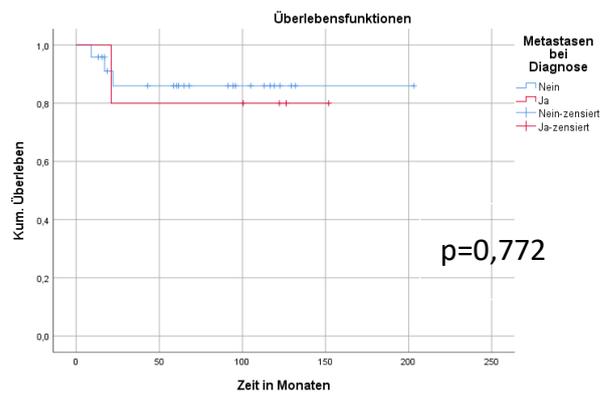
C: Wilms Tumoren mit urogenitalen Fehlbildungen: ereignisfreies Überleben mit und ohne Metastasen



D: Wilms Tumoren mit Denys-Drash Syndrom: ereignisfreies Überleben mit und ohne Metastasen



E: Wilms Tumoren mit Beckwith-Wiedemann Syndrom: ereignisfreies Überleben mit und ohne Metastasen



F: Wilms Tumoren mit Hemihypertrophie: ereignisfreies Überleben mit und ohne Metastasen

Abbildung 24: Metastasen bei Diagnose und ereignisfreies Überleben

*statistisch signifikanter Einfluss im Log-Rang Test von Metastasen bei Diagnose auf das Ereignisfreie Überleben

4.3.7 Histologie

Der Wilms Tumor kann in unterschiedliche histologische Subtypen klassifiziert werden, die aufgrund ihres bereits bekannten prognostischen Wertes wieder in low-, intermediate - und high-risk Gruppen unterteilt werden können. Im Folgenden werden die histologische Subtypen und die verschiedenen Wilms Tumor-assoziierten Syndromen gegenübergestellt, um unterschiedliche Häufigkeiten zu erkennen.

In **Abb.25** ist zunächst eine Übersicht über die histologischen Subtypen bei syndrom-assoziierten Wilms Tumoren dargestellt. Für die verschiedenen Syndrome sind jeweils die histologische Verteilung sowie die Unterteilung high-, intermediate- und low-Risk abgebildet. Angaben liegen bei allen 426 Patienten mit Wilms Tumoren mit Syndrom vor. Zum Vergleich ist ebenso die histologische Verteilung für Wilms Tumore ohne Syndrom dargestellt.

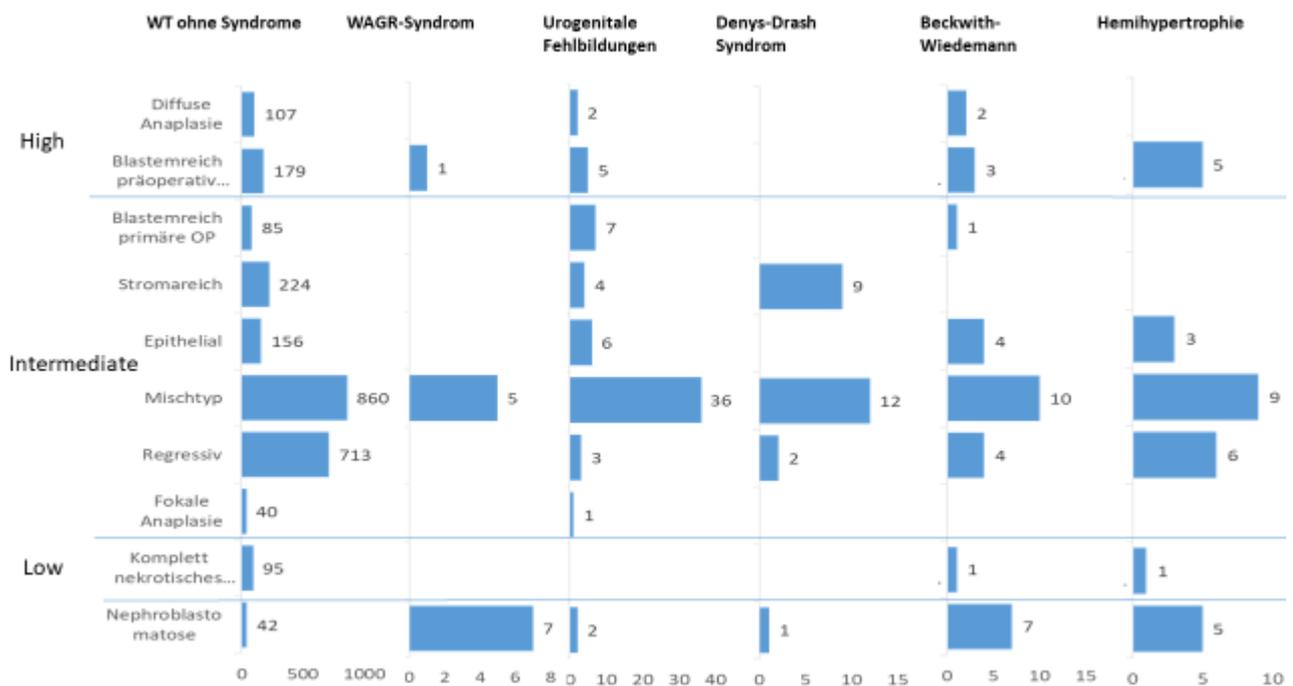


Abbildung 25: Übersicht über die Histologie der Patienten mit Wilms Tumoren und syndromaler Erkrankung; x-Achse: Anzahl

Generell ist zu sehen, dass der Mischtyp, das WAGR- Syndrom ausgenommen, für alle Wilms Tumoren mit oder ohne Syndrom der häufigste histologische Subtyp ist. Die diffuse und fokale Anaplasie, der blastemreiche Subtyp mit primärer OP und das komplett nekrotische Nephroblastom repräsentieren seltene Subtypen.

In der Grafik können wie erwähnt zudem Auffälligkeiten in Zusammenhängen von Histologie und Syndrom erfasst werden. Zum Beispiel fällt die erhöhte Zahl von Wilms Tumoren mit Nephroblastomatose bei Patienten mit Wilms Tumor und syndromaler Erkrankung auf. In Bezug auf einzelne Syndrome sind auch beim WAGR-Syndrom, Beckwith-Wiedemann Syndrom und der Hemihypertrophie Häufungen der Nephroblastomatose als histologischen Subtyp zu erkennen. Dies wird präzise nochmals in **Tab.13** aufgezeigt.

Hier ist zu sehen, dass der Zusammenhang zwischen syndromaler Erkrankung und der Nephroblastomatose als histologischem Subtyp statistisch hoch signifikant ist. Dies liegt vor allem an den Häufungen der Nephroblastomatose für die drei oben genannten Syndromen.

Wilms Tumoren, welche mit dem WAGR-Syndrom assoziiert sind, haben bei 9 von insgesamt 20 Patienten eine Nephroblastomatose als histologischen Subtyp. Diesen 45% stehen 3,5% bei Wilms Tumoren ohne WAGR-Syndrom gegenüber. Damit ist dieser Zusammenhang statistisch hoch signifikant. Gleiches gilt für das Beckwith-Wiedemann Syndrom, bei dem die Nephroblastomatose bei 31,3% der Patienten mit Syndrom und nur bei 4,4% der Patienten ohne Syndrom vorliegt. Und zuletzt stehen bei der Hemihypertrophie 17,2% mit Syndrom 82,8% ohne Syndrom gegenüber, was ebenfalls statistisch hoch signifikant ist.

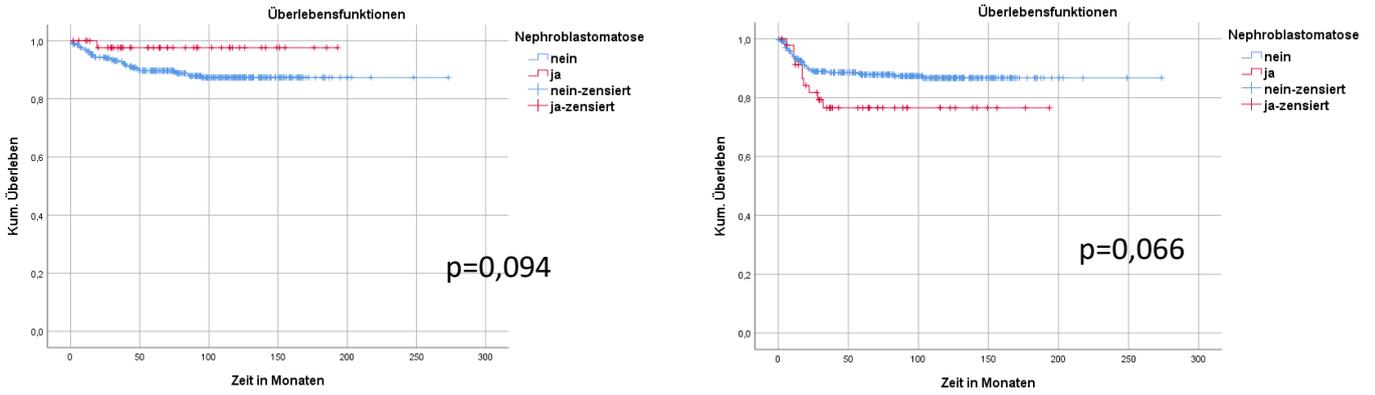
	Nephroblastomatose					
	Ja		Nein		gesamt	
WT	137	4,7%	2790	95,3%	2927	100%
WT mit Syndrom	49*	11,5%*	377*	88,5%*	426	100% p=0,000*
WT ohne Syndrom	88	3,5%	2413	96,5%	2501	100%
WT mit WAGR-Syndrom	9*	45,0%*	11*	55,0%*	20	100% p=0,000*
WT ohne WAGR-Syndrom	128	4,4%	2779	95,6%	2907	100%
WT mit BWS	10*	31,3%*	22*	68,8%*	32	100% p=0,000*
WT ohne BWS	127	4,4%	2768	95,6%	2895	100%
WT mit Hemihypertrophie	5*	17,2%*	24*	82,8%*	29	100% p=0,001*
WT ohne Hemihypertrophie	132	4,6%	2766	95,4%	2898	100%

Tabelle 13: Nephroblastomatose bei WT mit WAGR, BWS und Hemihypertrophie

*statistische Signifikanz im Chi-Quadrat Test für ein gehäuftes Auftreten eines Syndroms in Kombination mit einem histologischen Subtyp.

Beachtet werden muss, dass in **Abb. 25** nur 7 Patienten mit WAGR-Syndrom und Nephroblastomatose und ebenfalls nur 7 Patienten mit Beckwith Wiedemann Syndrom und Nephroblastomatose angezeigt werden, während es in **Tab.13** dann 9 beziehungsweise 10 sind. Diese Diskrepanz ergibt sich daraus, dass Kombinationen aus verschiedenen Histologien möglich sind und deshalb in der Übersicht lediglich die isolierten histologischen Subtypen aufgeführt werden können.

Um den Einfluss einer Nephroblastomatose auf das ereignisfreie und das Gesamtüberleben zu untersuchen, werden folgende Kaplan-Meier-Analysen (**Abb. 26 und 27**) durchgeführt.



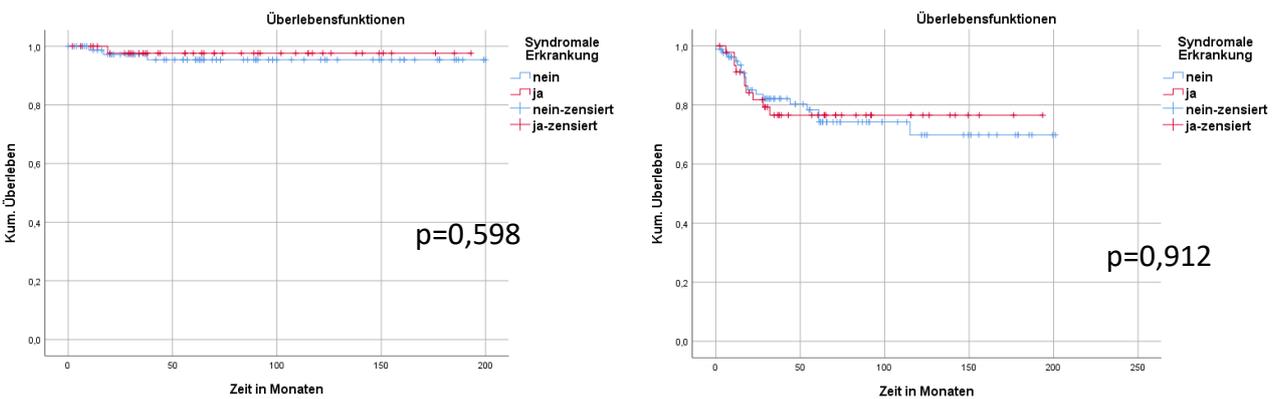
A: Gesamtüberleben der syndrom-assoziierten Wilms Tumoren mit und ohne Nephroblastomatose

B: Ereignisfreies Überleben der syndrom-assoziierten Wilms Tumoren mit und ohne Nephroblastomatose

Abbildung 26: Prognostischer Einfluss der Nephroblastomatose auf syndrom-assoziierte Wilms Tumoren

In den **Abb. 26A und B** ist zu sehen, dass die Nephroblastomatose keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und das ereignisfreie Überleben der syndrom-assoziierten Wilms Tumoren ausübt. Jedoch ist das ereignisfreie Überleben bei Patienten mit syndrom-assoziierten Wilms Tumoren und Nephroblastomatose im Trend schlechter als bei Patienten ohne Nephroblastomatose (vgl. **Abb. 26B**).

Ob dies vorrangig auf die Nephroblastomatose oder auf das jeweilige Syndrom zurückzuführen ist, wird in **Abb. 27B** dargestellt.



A: Gesamtüberleben der Patienten mit Nephroblastomatose in Abhängigkeit einer syndromale Erkrankung

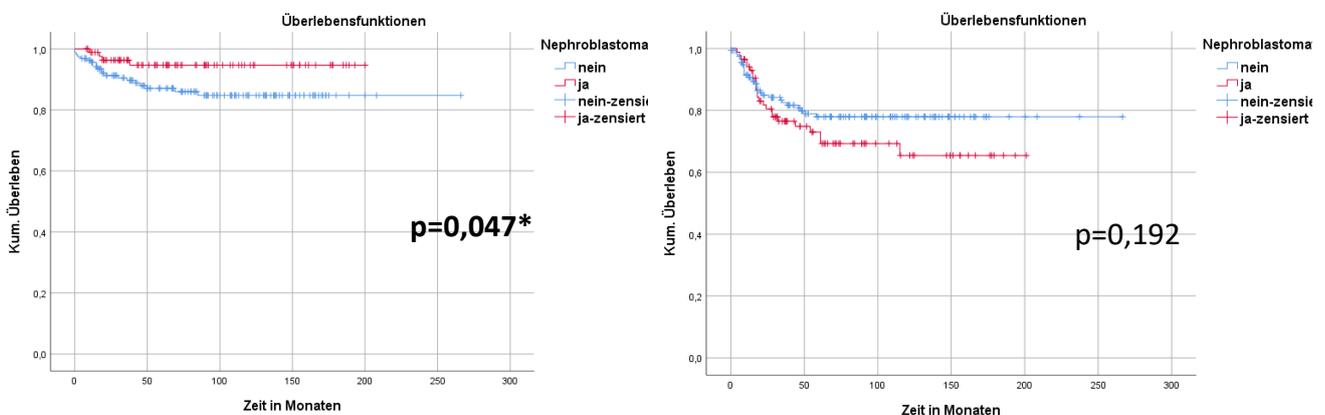
B: Ereignisfreies Überleben der Patienten mit Nephroblastomatose in Abhängigkeit einer syndromale Erkrankung

Abbildung 27: Prognostischer Einfluss der Syndromassoziation bei WT mit Nephroblastomatose

Es ist zu sehen, dass die Patienten mit Nephroblastomatose unabhängig von einer syndromalen Erkrankung ein ereignisfreies Überleben von nur circa 80% aufweisen. Auch auf das Gesamtüberleben der Nephroblastomatose Patienten hat die Syndromale Erkrankung keinen Einfluss.

Ähnliche Analysen wie zu den Syndromen werden in den **Abb. 28** und **29** zusätzlich zu den bilateralen Wilms Tumoren durchgeführt, weil bei Bilateralität im Vergleich zu unilateralen Wilms Tumoren häufiger eine Nephroblastomatose vorliegt. Ebenso finden sich bei Kindern mit Syndromen häufiger bilaterale Tumoren (siehe **Tab.18**). Hierbei wird einmal untersucht, ob die Nephroblastomatose sich auf die bilateralen Wilms Tumoren prognostisch auswirkt (vgl. **Abb.28**) und ob ein bilateraler Wilms Tumor in der Gruppe der Patienten mit Nephroblastomatose die Prognose verschlechtert (vgl. **Abb.29**).

In der Betrachtung von **Abb.28** ist zu sehen, dass die Nephroblastomatose einen statistischen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben der bilateralen Wilms Tumoren ausübt. Patienten mit bilateralen Wilms Tumoren und Nephroblastomatose haben ein besseres Gesamtüberleben als Patienten ohne Nephroblastomatose. Für das ereignisfreie Überleben zeigt sich ein umgekehrter Trend. Hier haben Patienten mit bilateralen Tumoren und Nephroblastomatose eine schlechtere Prognose (vgl. **Abb.28B**).

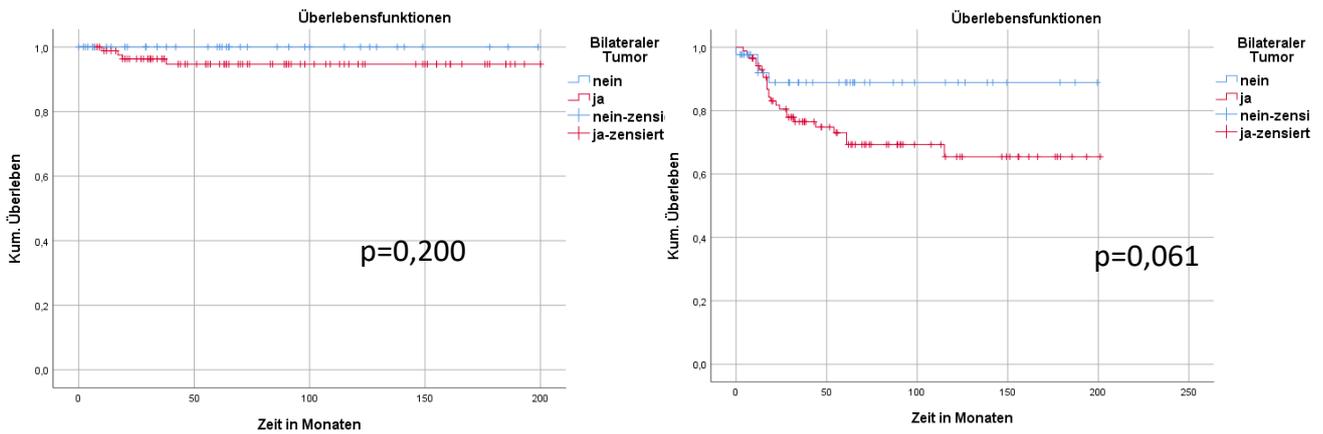


A: Gesamtüberleben der bilateralen Wilms Tumoren in Abhängigkeit einer Nephroblastomatose

B: Ereignisfreies Überleben der bilateralen Wilms Tumoren in Abhängigkeit einer Nephroblastomatose

Abbildung 28: Prognostischer Einfluss der Nephroblastomatose auf bilaterale Wilms Tumoren

Die Kaplan-Meier Kurven der **Abb.29** zeigen, dass bilaterale Tumoren auf das Gesamtüberleben der Patienten mit Nephroblastomatose keinen relevanten Einfluss haben. Das ereignisfreie Überleben ist bei Patienten mit Nephroblastomatose und bilateralen Tumoren jedoch im Trend schlechter als bei unilateralen Tumoren (vgl. **Abb.29B**).



A: Gesamtüberleben der Patienten mit Nephroblastomatose in Abhängigkeit von bilaterale Tumoren

B: Ereignisfreies Überleben der Patienten mit Nephroblastomatose in Abhängigkeit von bilateralen Tumoren

Abbildung 29: Prognostischer Einfluss der Bilateralität auf Wilms Tumoren mit Nephroblastomatose

In einer multivariaten Analyse (siehe **Tab.14**) mit den Faktoren syndromale Erkrankung, bilateraler Tumor und Nephroblastomatose ergibt sich bei allen Patienten mit einem Wilms Tumor ein signifikanter Einfluss auf das Risiko Tod für Nephroblastomatose und Bilateralität. Für das Risiko Rezidiv bei der Untersuchung der gleichen Faktoren hat die Bilateralität einen signifikanten Einfluss, während das Syndrom und die Nephroblastomatose hingegen ohne Einfluss bleiben.

Faktoren	Signifikanzen	
	Tod	Rezidiv
Syndromale Erkrankung	0,149	0,422
Bilateralität	0,013*	0,000*
Nephroblastomatose	0,000*	0,469

Tabelle 14: Prognostische Faktoren des Wilms Tumor in der Multivariatanalyse; * statistische Signifikanz

Betrachtet man nur Wilms Tumoren mit Syndrom in der multivariaten Analyse, so ergeben sich die entsprechenden Signifikanzen, dargestellt der folgenden Tabelle.

Faktoren	Signifikanzen	
	Tod	Rezidiv
Bilateralität	0,078	0,000*
Nephroblastomatose	0,004*	0,782

Tabelle 15: Prognostische Faktoren der syndrom-assoziierten Wilms Tumor in der Multivariatanalyse; *statistische Signifikanz

Zusätzlich sticht in **Abb.25** der blastemreiche Subtyp mit präoperativer Chemo bei der Hemihypertrophie heraus. **Tab.16** zeigt eine statistisch signifikante Häufung der Hemihypertrophie mit dem blastemreichen Subtyp nach präoperativer Chemotherapie.

	Blastemreicher Subtyp mit präoperativer Chemotherapie					
	Ja		Nein		gesamt	
WT	215	7,3%	2712	92,7%	2927	100%
WT ohne Syndrom	179	7,2%	2322	92,8%	2501	100%
Hemihypertrophie	5*	17,2%*	24*	82,8%*	29	100%

p=0,040*

Tabelle 16: Blastemreicher Subtyp in Kombination mit Wilms Tumor mit Hemihypertrophie

* statistische Signifikanz im Chi-Quadrat Test für ein gehäuftes Auftreten der Hemihypertrophie in Kombination mit dem blastemreichen Subtyp mit präoperativer Chemo

Auch für die Häufung des stromareichen Subtyps beim Denys-Drash Syndrom gibt es eine hohe statistische Signifikanz. **Tab.17** verdeutlicht diesen Zusammenhang.

	Stromareicher Subtyp					
	Ja		Nein		gesamt	
WT	270	9,2%	2657	90,8%	2927	100%
WT ohne Syndrom	224	9,0%	2277	91,0%	2501	100%
Denys-Drash-Syndrom	9*	37,5%*	15*	62,5%*	24	100%

p=0,000*

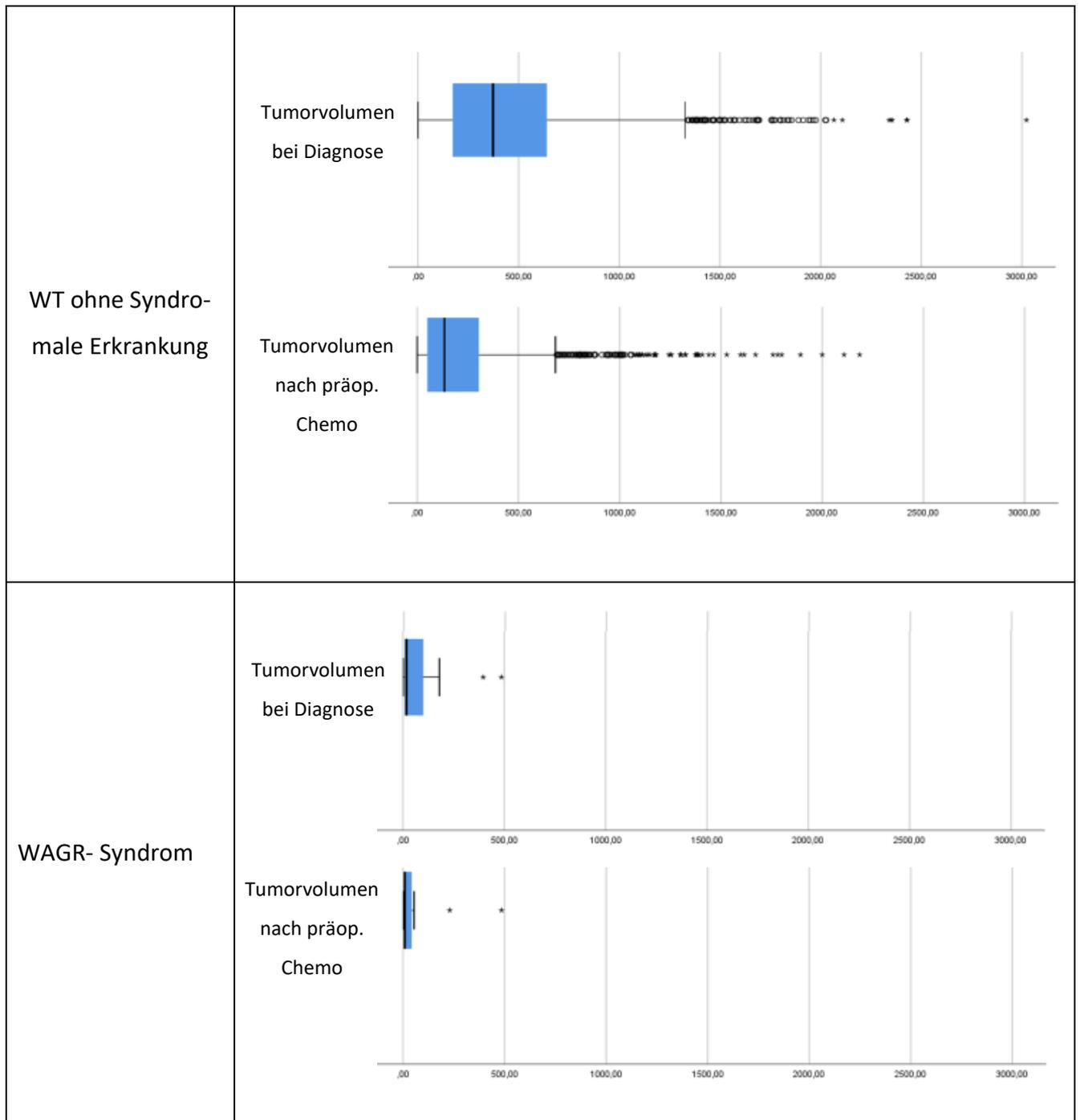
Tabelle 17: Stromareicher Subtyp in Kombination mit Wilms Tumor mit Denys-Drash-Syndrom

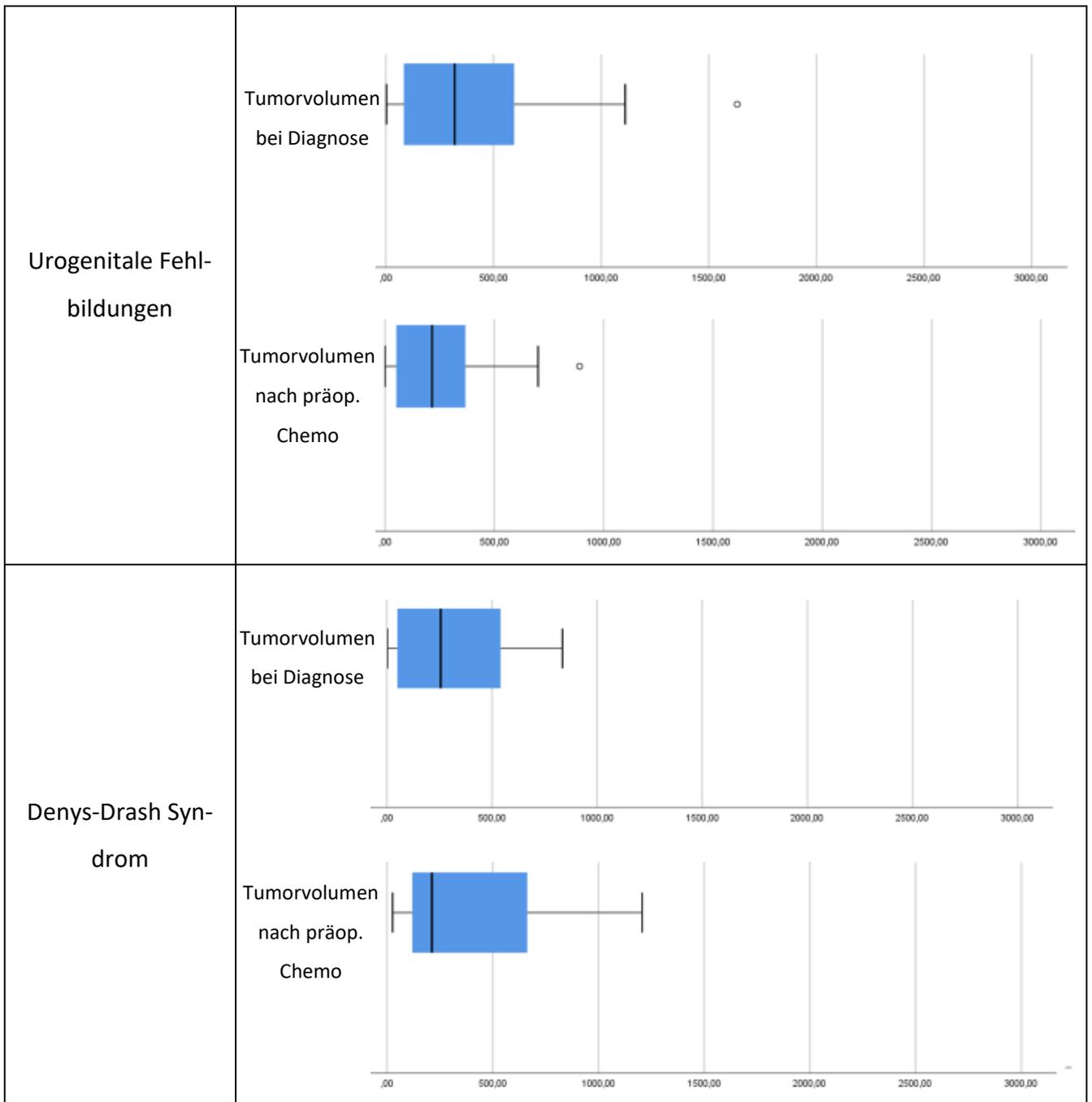
* statistische Signifikanz im Chi-Quadrat Test für ein gehäuftes Auftreten des stromareichen Subtyps im Rahmen eines Denys-Drash Syndrom

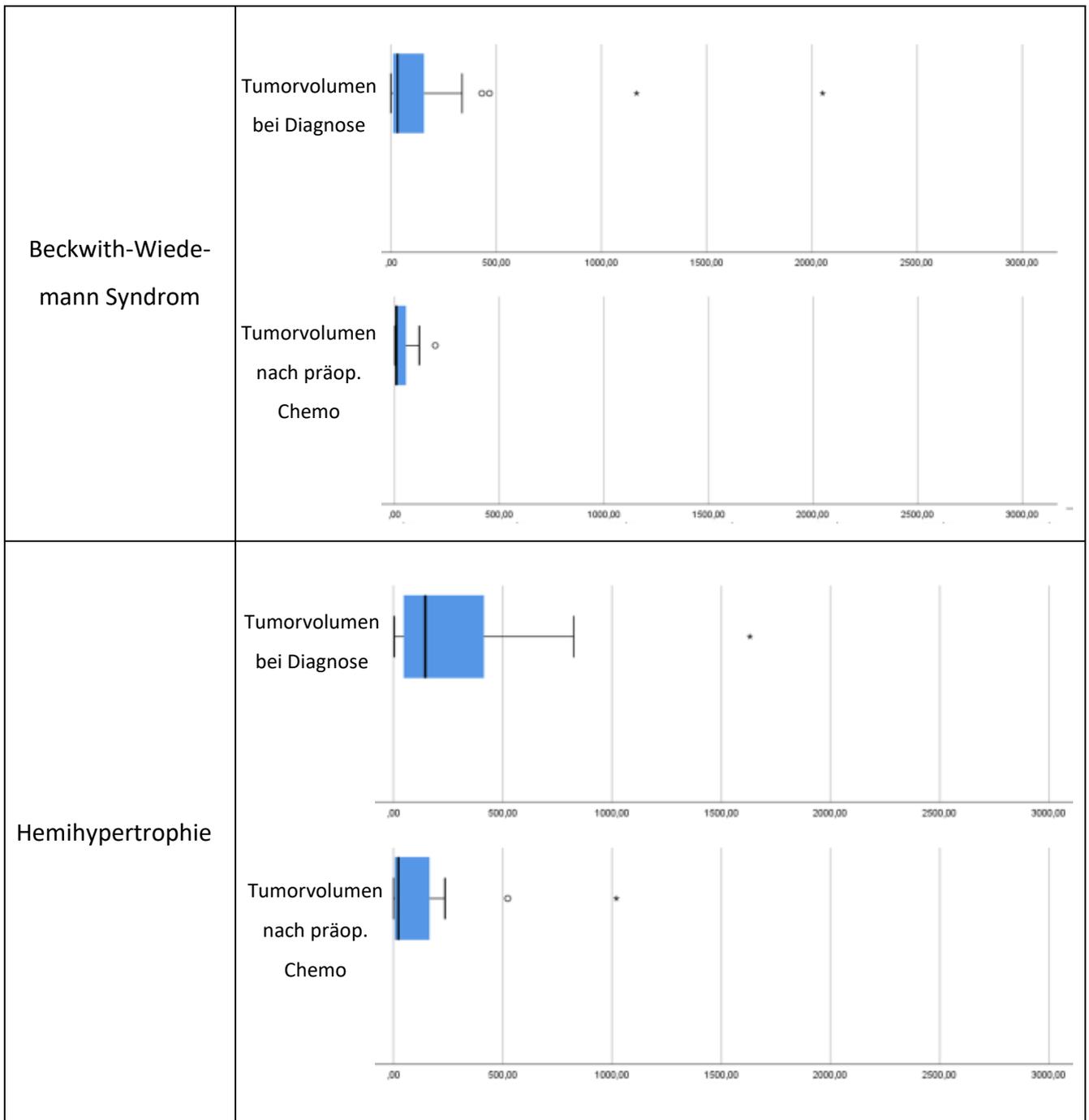
4.3.8 Tumorvolumen

Einen weiteren wichtigen Parameter zur Charakterisierung des Wilms Tumors und Einschätzung der Therapiewirksamkeit stellt das Tumorvolumen dar. Anhand des Vergleichs der Tumorvolumina bei Diagnose und nach präoperativer Chemotherapie kann die Volumenreduktion durch die Chemotherapie beurteilt werden. Insbesondere bei der parallelen Betrachtung der einzelnen assoziierten Syndrome mit ihrer unterschiedlichen Histologie, kann auf diese Weise ermittelt werden, welche syndrom-assoziierten Wilms Tumoren besser beziehungsweise schlechter auf die Chemotherapie ansprechen. Angaben zu einem Tumorvolumen bei Diagnose liegen bei insgesamt 2676 von 2927 Patienten vor. Bezüglich des Tumorvolumens nach präoperativer Chemotherapie sind Werte bei 1971 von 2927 Patienten vorhanden.

Tab.18 zeigt einen Vergleich der Tumorvolumina bei Diagnose und nach präoperativer Chemotherapie für Wilms Tumoren ohne syndromale Erkrankung und jeweils für diejenigen Wilms Tumoren mit den speziellen Syndromen. In die Tumorvolumina fließen sowohl die unilateralen als auch die bilateralen Wilms Tumoren mit ein, bei welchen die Tumorvolumina von beiden Seiten addiert sind. Ganz oben in der Abbildung ist das Tumorvolumen bei Diagnose für Wilms ohne syndromale Erkrankung dargestellt. Hier liegen 4 Ausreißer jenseits der x-Achse bis zu einem Maximalwert von 4059 ml. Die Skalierung der x-Achse hat aus Übersichtsgründen einen Maximalwert von 3000,00 ml.







Tab. 18: X-Achse: Tumorvolumen in ml; Vergleich der Tumorvolumina syndrom-assoziiertes Wilms Tumoren initial und nach präoperativer Chemotherapie

Aus **Tab.18** kann nun anhand der Volumenreduktion gefolgert werden, welche syndrom-assoziierten Wilms Tumore wie gut auf eine neoadjuvante Chemotherapie ansprechen. Dies kann auch jeweils in Bezug auf die Wilms Tumoren ohne Syndrom interpretiert werden. Zur Gegenüberstellung des Tumorvolumens vor und nach präoperativer Chemotherapie können die jeweiligen Mittelwerte

herangezogen werden. Diese sind in **Tab.19** zusätzlich zur Volumenreduktion als Differenz der beiden Tumorumfängen aufgelistet. Dabei ist die Volumenreduktion einmal absolut in Milliliter und einmal relativ in Prozent des Ausgangsvolumens dargestellt. Auffällig ist, dass bei allen Syndromen eine deutliche Volumenreduktion erreicht werden kann, jedoch nicht beim Denys-Drash Syndrom. Hier kann sogar eine Volumenzunahme um 71,3 ml und damit um 23,1% des Tumorumfanges bei Diagnose beobachtet werden. Die stärkste Volumenreduktion im Verhältnis zum Tumorumfang bei Diagnose wird beim Beckwith-Wiedemann Syndrom erreicht. Sie beträgt absolut 166,5 ml, was einer relativen Volumenreduktion von 81,3% entspricht. Bei allen anderen Syndromen kann das Tumorumfang durch eine präoperative Chemotherapie um 13-55% gesenkt werden.

	Mittelwerte der Tumorumfänge			
	TV bei Diagnose	TV nach präop. Chemo	Volumenreduktion	
WT ohne Syndrom	463,29 ml * _(N=2292)	236,09 ml _(N=1702)	227,20 ml	49,04%
WT mit Syndrom	368,00 ml * _(N=384)	226,33 ml _(N=269)	141,37 ml	38,41%
WAGR- Syndrom	88,37 ml _(N=16)	76,90 ml _(N=11)	11,47 ml	13,00%
Urogenitale Fehlbildungen	373,65 ml _(N=57)	245,34 ml _(N=36)	128,31 ml	34,34%
Denys-Drash Syndrom	308,49 ml _(N=22)	379,79 ml _(N=18)	+71,30 ml	+23,11%
Beckwith-Wiedemann Syndrom	204,87 ml _(N=27)	38,33 ml _(N=17)	166,54 ml	81,30%
Hemihypertrophie	300,86 ml _(N=25)	135,47 ml _(N=18)	165,39 ml	54,97%

Tab. 19: Mittelwerte der Tumorumfänge bei Diagnose und nach präoperativer Chemotherapie; * statistische Signifikanz im T-Test

Es ergibt sich zusätzlich eine statistische Signifikanz für ein kleineres initiales Tumorumfang, sofern eine syndromale Erkrankung vorliegt.

4.3.9 Bilaterale Tumoren

Angaben zu bilateralen Tumoren liegen bei allen 2927 Patienten mit Wilms Tumoren vor. Insgesamt treten diese bei 253 (8,6%) der Patienten mit Wilms Tumor auf. Hinsichtlich der Analyse der Wilms Tumoren mit syndromaler Erkrankung ist vor allem die Frage interessant, ob gewisse Syndrome gehäuft mit bilateralen Tumoren vorkommen. Dies wird in **Tab.20** präzise untersucht.

	Bilateraler Tumor						
	Ja		Nein		Gesamt		
WT	253	8,6%	2674	91,4%	2927	100%	
WT ohne Syndrom	185	7,4%	2316	92,6%	2501	100%	
WT mit Syndrom	68*	16,0%*	358*	84,0%*	426	100%	*p=0,000
WAGR- Syndrom	6*	30,0%*	14*	70,0%*	20	100%	*p=0,001
Urogenitale Fehlbildungen	8	12,1%	58	87,9%	66	100%	
Denys-Drash Syndrom	7*	29,2%*	17*	70,8%*	24	100%	*p=0,000
Beckwith-Wiedemann Syndrom	10*	31,3%*	22*	68,8%*	32	100%	*p=0,000
Hemihypertrophie	4	13,8%	25	86,2%	29	100%	

Tabelle 20: Häufigkeit der bilateralen Tumoren bei den einzelnen Wilms Tumor- assoziierten Syndromen

*statistische Signifikanz im Chi-Quadrat Test für ein häufigeres Auftreten von bilateralen Tumoren bei WT mit Syndromen generell und jeweils bei den Syndromen WAGR, Denys-Drash und Beckwith-Wiedemann im Vergleich zu jeweiligen Vergleichsgruppen von WT ohne diese Syndrome.

Zunächst ergibt sich eine statistische Signifikanz für ein gehäuftes Auftreten von bilateralen Tumoren mit syndromaler Erkrankung (16,0%) im Vergleich zu solchen ohne syndromale Erkrankung (7,4%). Weiterhin werden ähnliche Zusammenhänge bei verschiedenen, einzelnen Syndromen nachgewiesen werden. Relativ gesehen am häufigsten kommen bilaterale Tumoren beim Beckwith-Wiedemann Syndrom vor. Der Anteil der bilateralen Tumoren an allen Wilms Tumoren mit Beckwith-Wiedemann Syndrom beträgt 31,3%. Auch bei WAGR- Syndrom und Denys-Drash gibt es einen statistisch signifikant höheren Anteil bilateralen Tumoren (ca. 30%) im Vergleich zu Wilms Tumoren, welche nicht mit den beiden Syndromen assoziiert sind.

4.3.10 Allgemeinzustand und die verschiedene WT assoziierten Syndrome

Bei 2727 von 2927 gibt es Informationen bezüglich des Allgemeinzustandes zum Diagnosezeitpunkt. Die Analyse des Allgemeinzustandes für Patienten mit Wilms Tumoren und syndromaler Erkrankung kann unter der Voraussetzung, dass sich bestimmte Syndrome gehäuft mit einem typischen Allgemeinzustand präsentieren, zur Verbesserung der Diagnose beitragen.

Tab.21 beschreibt diese Zusammenhänge. Sie klassifiziert den Allgemeinzustand von Patienten mit Wilms Tumoren und den verschiedenen Syndromen beziehungsweise von Patienten mit Wilms Tumoren ohne syndromale Erkrankung in Kategorien von nicht beeinträchtigt bis hin zu schwerstkrank.

	Allgemeinzustand												
	nicht beeinträchtigt		gering beeinträchtigt		stark beeinträchtigt		bettlägerig		schwerstkrank		gesamt		
WT	1255	46,0%	1064	39,0%	321	11,8%	57	2,1%	30	1,1%	2727	100%	
WT ohne Syndrom	1059	45,5%	930	40,0%	269	11,6%	45	1,9%	24	1,0%	2327	100%	
WT mit Syndrom	196	49,0%	134	33,5%	52	13,0%	12	3,0%	6	1,5%	400	100%	
WAGR- Syndrom	11	61,1%	3	16,7%	4	22,2%	0	0,0%	0	0,0%	18	100%	
Urogenitale Fehlbildungen	36*	58,1%*	17*	27,4%*	3*	4,8%*	3*	4,8%*	3*	4,8%*	62	100%	*p=0,002
Denys-Drash Syndrom	9	39,1%	11	47,8%	3	13,3%	0	0,0%	0	0,0%	23	100%	
Beckwith-Wiedemann Syndrom	23*	77,4%*	7*	22,6%*	0*	0,0%*	0*	0,0%*	0*	0,0%*	31	100%	*p=0,009
Hemihypertrophie	22*	75,9%*	5*	17,2%*	1*	3,4%*	1*	3,4%*	0*	0,0%*	29	100%	*p=0,021

Tabelle 21: Allgemeinzustand der Patienten mit verschiedenen Wilms Tumor-assoziierten Syndromen

* statistische Signifikanz im Chi-Quadrat Test für Unterschiede bezüglich Allgemeinzustandes bei Patienten mit den Syndromen Urogenitale Fehlbildungen, Beckwith-Wiedemann und Hemihypertrophie gegenüber der jeweiligen Vergleichsgruppe ohne die Syndrome

Insbesondere bei drei Syndromen gibt es statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Allgemeinzustandes im Vergleich zur der Vergleichsgruppe ohne das jeweilige Syndrom. Zum Beispiel ist der Allgemeinzustand bei Patienten mit urogenitalen Fehlbildungen häufiger als nicht beeinträchtigt aber auch als schwerstkrank klassifiziert, während die geringe und starke Beeinträchtigung relativ gesehen weniger oft vertreten sind. Beim Beckwith-Wiedemann Syndrom fällt auf, dass alle Patienten bezüglich des Allgemeinzustandes entweder nicht oder gering beeinträchtigt sind. Andere Kategorien kommen hier nicht vor. Ähnliches gilt für Patienten mit Wilms Tumor und Hemihypertrophie. Bis auf 2 Patienten ist hier bei allen der Allgemeinzustand nicht oder lediglich leicht beeinträchtigt.

4.3.11 Grund der Malignomdiagnostik

Hinsichtlich der Diagnostik ist weiterhin interessant, auf welche Weise Wilms Tumore mit assoziiertem Syndrom diagnostiziert werden. Angaben zum Grund der Malignomdiagnostik liegen bei 2330 von 2927 Patienten vor. **Tab.22** gibt hierzu einen Überblick. In der ersten Spalte sind wiederum die einzelnen Syndrome aufgeführt. Es wird eruiert, ob spezielle Syndrome eine frühzeitige Diagnose des Wilms Tumors in einem Stadium erlauben, in dem noch keine tumorspezifischen Symptome vorliegen.

	Grund der Malignomdiagnostik									
	Malignombezogene Gründe		Vorsorgeuntersuchung ¹		Pränatale Diagnostik		Vorsorge bei Syndrom ²		gesamt	
WT	1657	71,1%	628	27,0%	9	0,4%	36	1,5%	2330	100%
WT ohne Syndrom	1455	73,4%	518	26,2%	8	0,4%	0	0,0%	1981	100%
WT mit Syndrom	202*	57,9%*	111*	31,8%*	1*	0,3%*	35*	10,0%*	349	100%
WAGR- Syndrom	4*	23,5%*	5*	29,4%*	0*	0,0%*	8*	47,1%*	17	100%
Urogenitale Fehlbildungen	21	58,3%	14	38,9%	0	0,0%	1	2,8%	36	100%
Denys-Drash Syndrom	10*	52,6%*	6*	31,6%*	0*	0,0%*	3*	15,8%*	19	100%
Beckwith-Wiedemann Syndrom	0*	0,0%*	15*	60,0%*	0*	0,0%*	10*	40,0%*	25	100%
Hemihypertrophie	10*	43,5%*	9*	39,1%*	0*	0,0%*	4*	17,4%*	23	100%

*p=0,000

*p=0,000

*p=0,000

*p=0,000

*p=0,000

Tabelle 22: Grund der Malignomdiagnostik bei Patienten mit Wilms Tumoren und syndromaler Erkrankung;

¹Gesetzlich vorgeschriebene Vorsorge ; ²Intensivierte Vorsorge alle 3 Monate

*Statistische Signifikanz im Chi-Quadrat-Test für Unterschiede im Grund der Malignomdiagnostik bei den speziellen Syndromen im Vergleich zum Kollektiv der Patienten ohne das jeweilige Syndrom.

Konkret zeigt die **Tab.22**, dass Wilms Tumore mit Syndromen statistisch signifikant häufiger im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen diagnostiziert werden als Wilms Tumoren ohne Syndrome. Folglich werden syndrom-assoziierte Wilms Tumoren auch signifikant häufiger in einem Stadium diagnostiziert, in dem der Wilms Tumor noch keine spezifischen Symptome hervorruft. Vergleicht man zum Beispiel in der Tabelle gezielt die Gesamtgruppen der syndromalen und nicht syndromalen Wilms Tumoren, dann fällt auf, dass Wilms Tumoren mit Syndromen seltener aufgrund von malignombezogenen Gründen (57,9%), dafür jedoch häufiger aufgrund einer Vorsorgeuntersuchung diagnostiziert werden (31,8% durch gesetzliche Vorsorge und weitere 10,0% durch eine intensivierete Vorsorge bei Syndromen). Bei Wilms Tumoren ohne Syndrome sind hingegen in 73,4% der Fälle malignombezogene Gründe ursächlich für die Diagnostik.

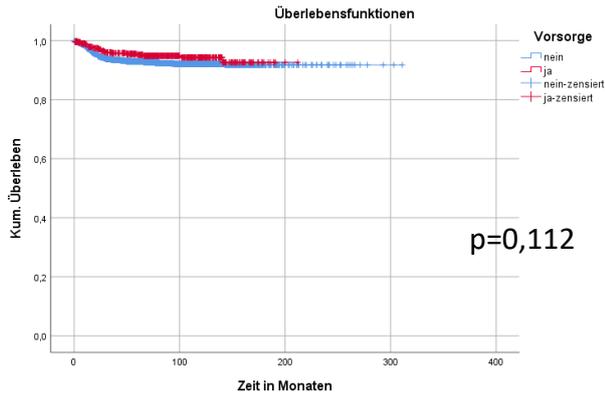
In der individuellen Betrachtung der Syndrome lässt sich dies ebenfalls feststellen. Bis auf die Wilms Tumoren mit urogenitalen Fehlbildungen ist der Prozentsatz der durch eine Vorsorgeuntersuchung (gesetzlich vorgeschrieben oder intensiviert), diagnostizierten Malignomen bei allen anderen syndrom-assoziierten Wilms Tumoren signifikant erhöht, während die Diagnostik durch malignombezogene Gründe konsekutiv seltener vorkommt. Insbesondere beim Beckwith-Wiedemann Syndrom, bei dem 0% durch malignombezogene Gründe diagnostiziert werden, ist dieser Zusammenhang sehr

deutlich ausgeprägt. Weiterhin fällt hier der im Vergleich besonders hohe Prozentsatz von 60% der Wilms Tumore mit Beckwith-Wiedemann Syndrom auf, welche im Rahmen einer gesetzlich vorgeschrieben Vorsorgeuntersuchung entdeckt werden.

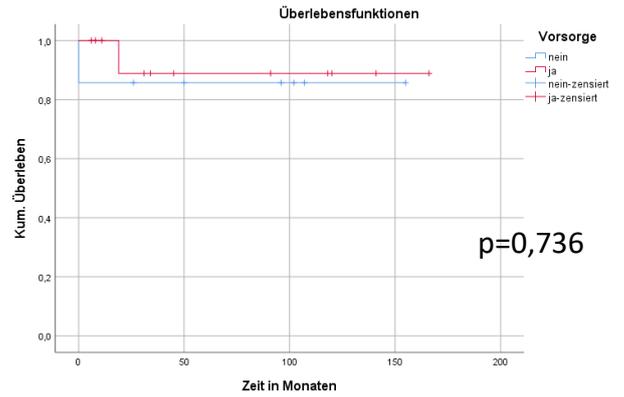
Die Pränatale Diagnostik spielt sowohl bei Wilms Tumoren mit als auch ohne Syndrom eine untergeordnete Rolle.

4.3.12 Vorsorge und Gesamtüberleben

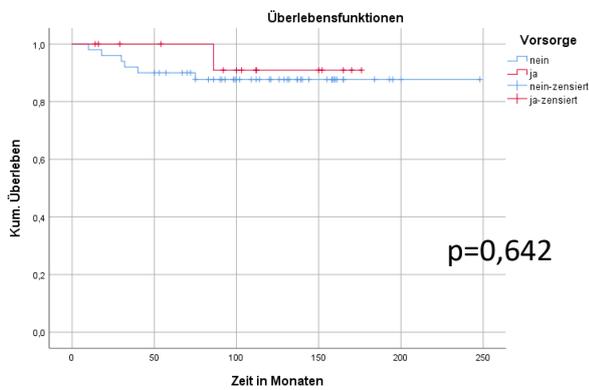
Im nächsten Schritt wird nun analysiert, ob sich die Vorsorgeuntersuchungen positiv auf das Gesamtüberleben auswirken. Angaben liegen hierzu bei 2817 der 2927 Patienten vor. **Abb.30** zeigt den Zusammenhang von Vorsorge und Gesamtüberleben sowohl für Wilms Tumore ohne Syndrom (vgl. **Abb.30A**) als auch für die verschiedenen Syndrome (vgl. **Abb.30B-F**) anhand von Kaplan-Meier Kurven. Unter der Vorsorge wird hier sowohl die intensivierete als auch die gesetzliche Vorsorge zusammengefasst.



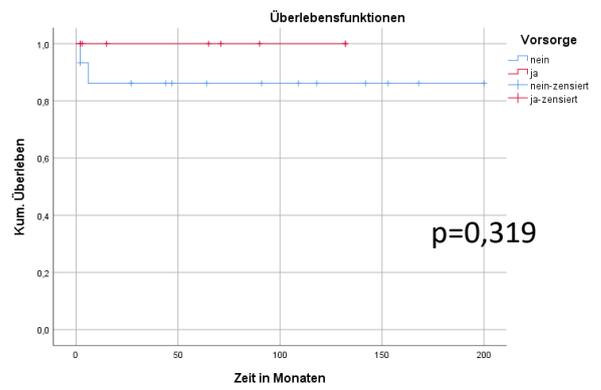
A: Vorsorge und Gesamtüberleben für Wilms Tumoren ohne Syndrome



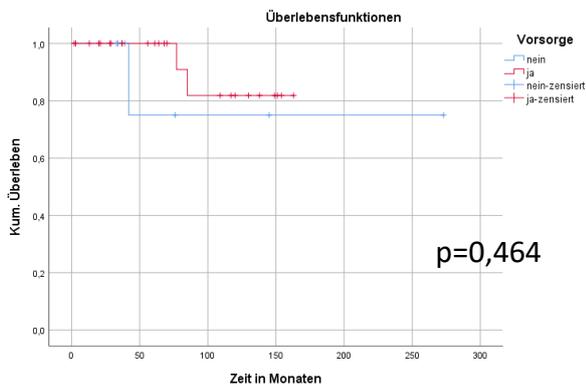
B: Vorsorge und Gesamtüberleben für Wilms Tumoren mit WAGR-Syndrom



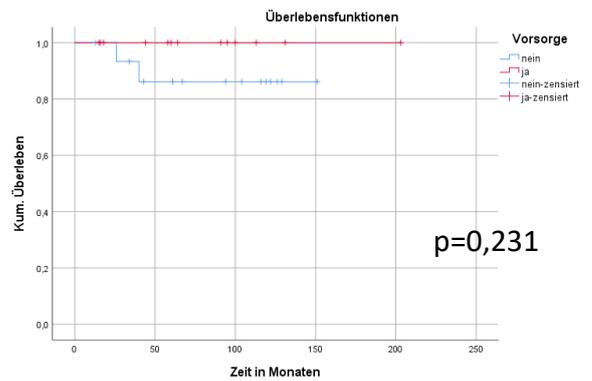
C: Vorsorge und Gesamtüberleben für Wilms Tumoren mit urogenitalen Fehlbildungen



D: Vorsorge und Gesamtüberleben für Wilms Tumoren mit Denys-Drash Syndrom



E: Vorsorge und Gesamtüberleben für Wilms Tumoren mit Beckwith-Wiedemann Syndrom



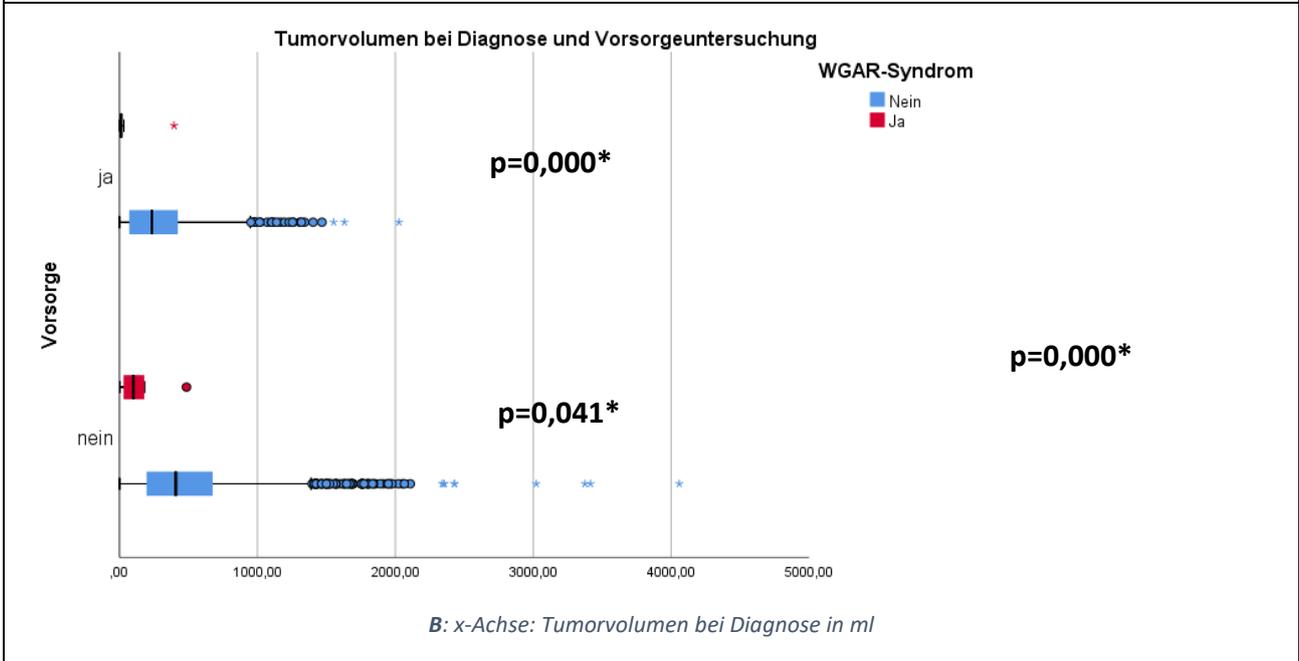
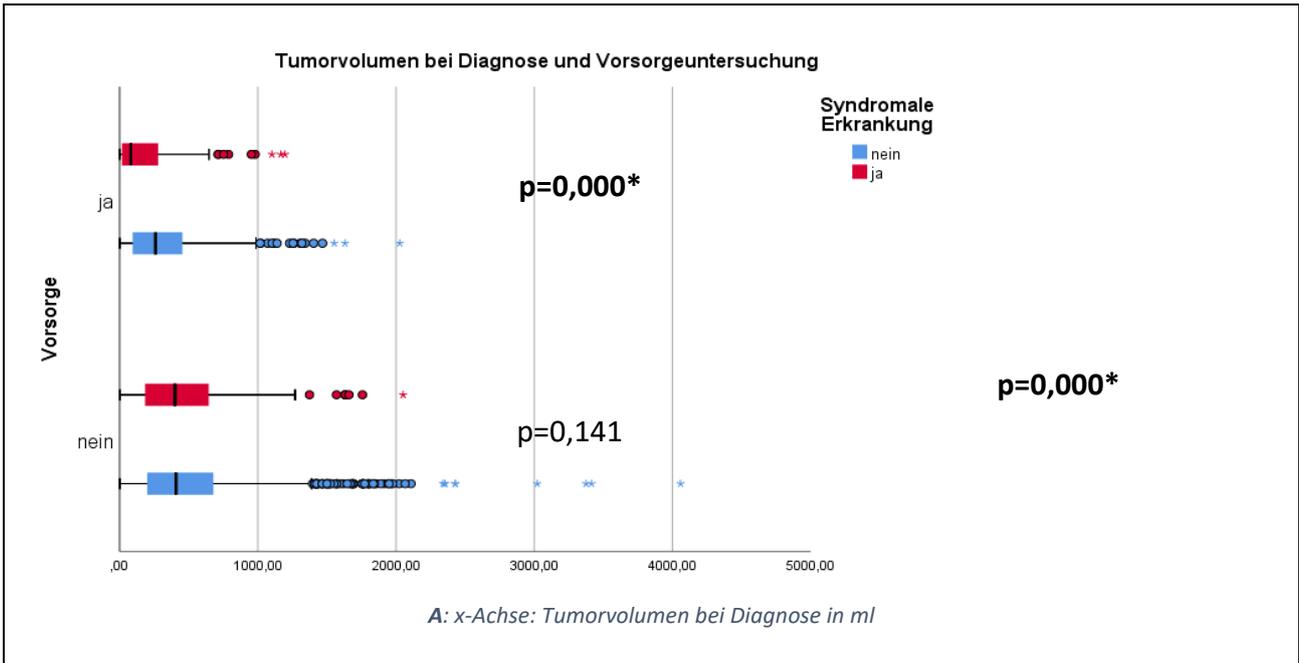
F: Vorsorge und Gesamtüberleben für Wilms Tumoren mit Hemihypertrophie

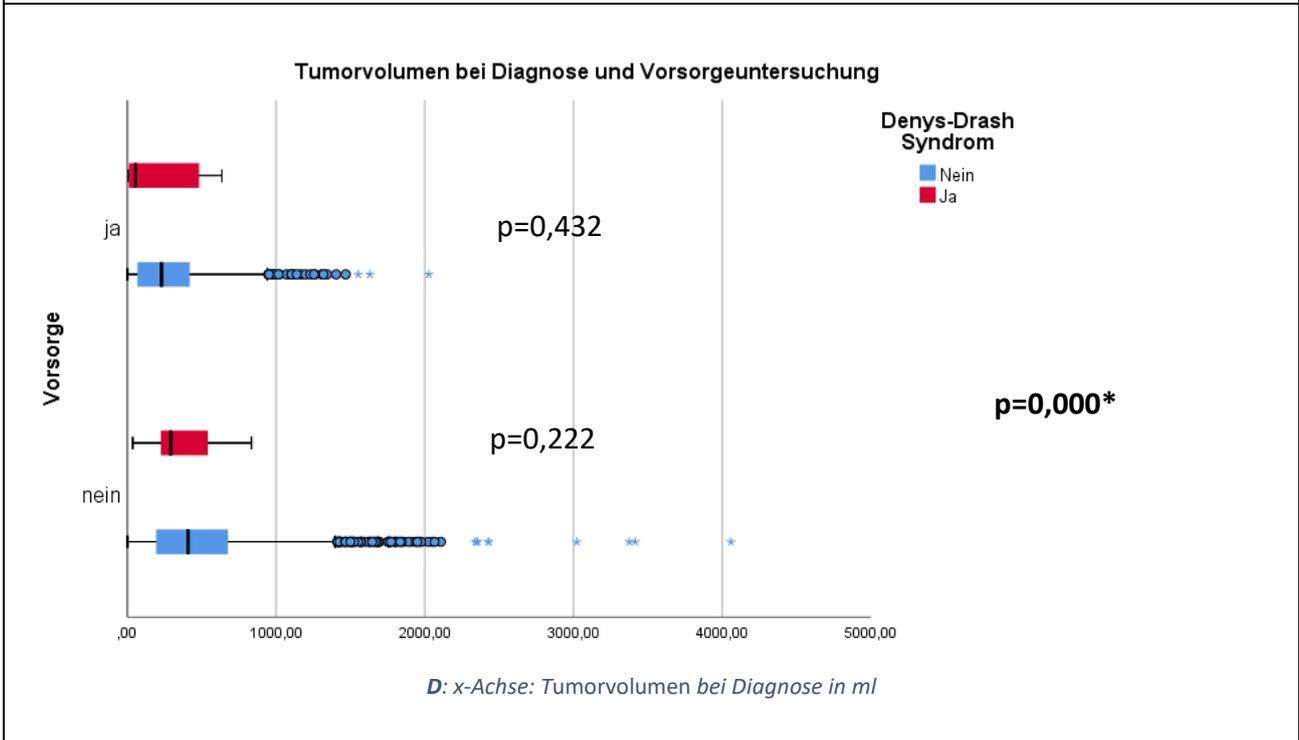
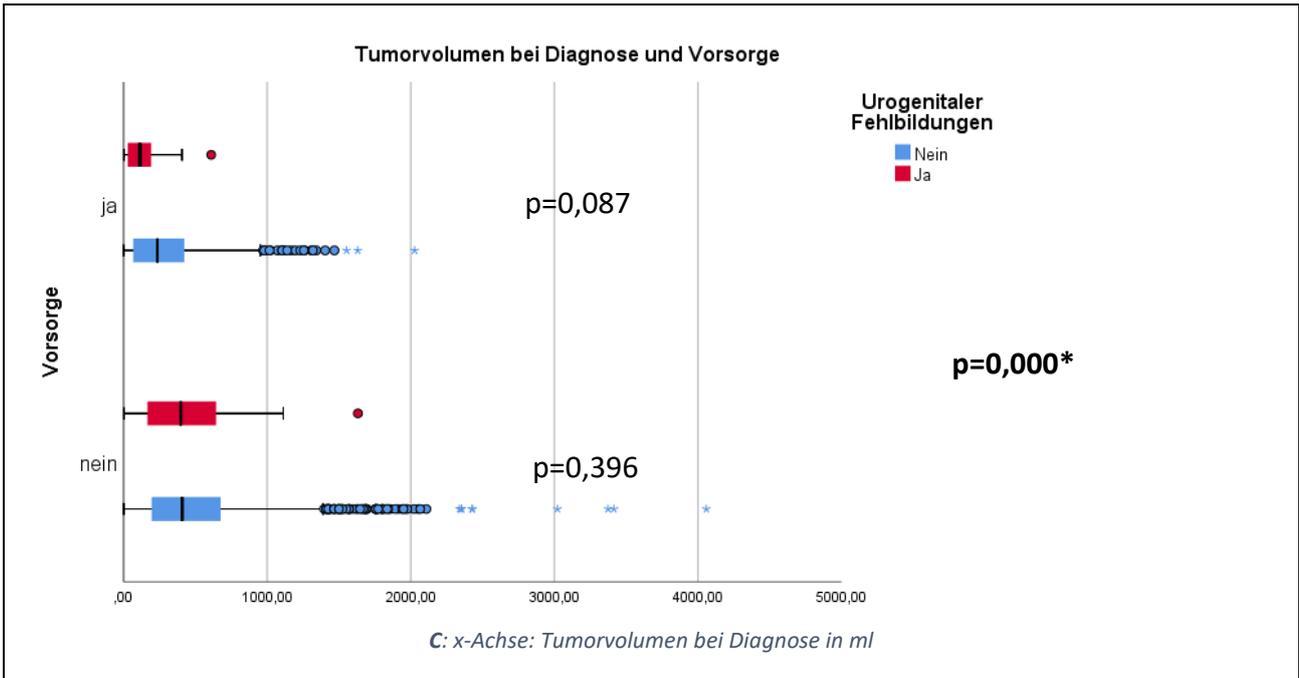
Abbildung 30: Vorsorge und Gesamtüberleben der verschiedenen Syndrome

In allen Abbildungen A-F zeigt sich ein besseres Gesamtüberleben für diejenigen Wilms Tumoren, die mittels Vorsorgeuntersuchung diagnostiziert werden. Eine statistische Signifikanz besteht nicht.

4.3.13 Vorsorge und Tumorvolumen

Analog zur Auswirkung auf das Gesamtüberleben, wird die Beziehung zwischen Vorsorge und Tumorvolumen untersucht werden. Bei bilateralen Tumoren fließt wiederum die Summe beider Tumoren in die Statistik ein. Angaben liegen insgesamt bei 2676 Patienten von 2927 Patienten mit Wilms Tumoren und bei 384 von 426 Patienten mit syndrom-assoziierten Wilms Tumoren vor. **Abb.31** veranschaulicht zum einen den Zusammenhang zwischen dem Tumorvolumen bei Diagnose und der Durchführung einer Vorsorgeuntersuchung und zum andern jeweils zusätzlich die Abhängigkeit des Tumorvolumens vom Vorliegen einer syndromalen Erkrankung.





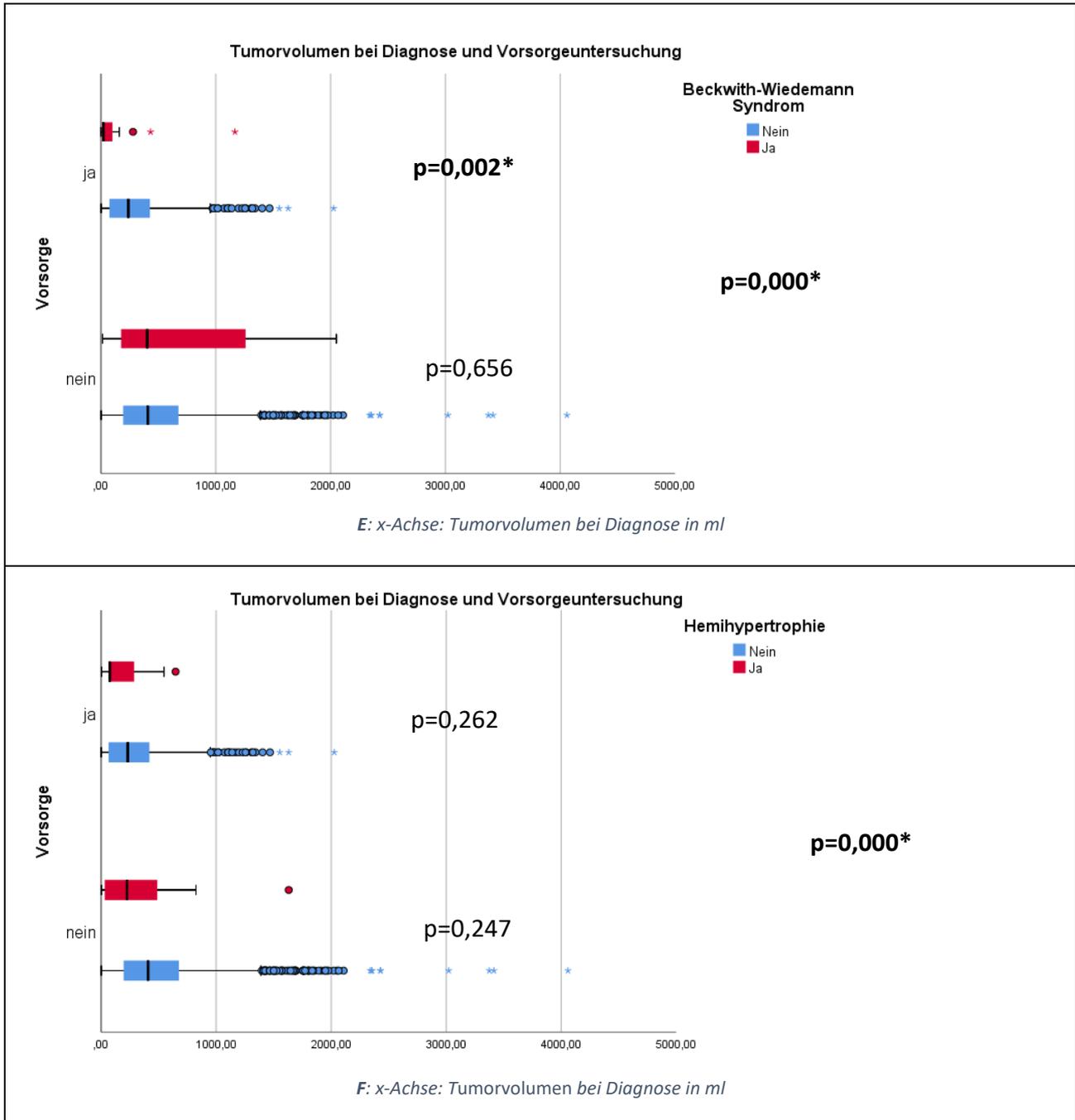


Abbildung 31: Vorsorge und Tumorvolumen bei Diagnose der verschiedenen Syndrome;
 *statistische Signifikanz im T-Test für die Abhängigkeit des Tumorvolumens bei Diagnose zum einen von der Durchführung der Vorsorge und zum anderen von der Art des Syndroms

Es ist zu sehen, dass sich sowohl für den Vergleich der Tumorzellen der Gesamtgruppen von Wilms Tumoren mit Syndromen auf der einen Seite und Wilms Tumoren ohne Syndrome auf der anderen Seite (vgl. **Ab.31A**) als auch für die getrennte Betrachtung der Tumorzellen von Wilms Tumoren mit speziellen, assoziierten Syndromen (vgl. **Ab.31B-F**) hohe statistische Signifikanzen für kleinere

Tumorvolumina bei Patienten ergeben, die Vorsorgeuntersuchungen erhalten haben, gegenüber denjenigen ohne Vorsorge.

Zusätzlich besteht bei manchen syndrom-assoziierten Wilms Tumoren ebenfalls eine Abhängigkeit des Tumorvolumens bei Diagnose vom jeweiligen Syndrom. Zum Beispiel haben Patienten mit Wilms Tumor und syndromaler Erkrankung, die an Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen, statistisch signifikant kleinere Tumorvolumina bei Diagnose als Patienten mit Vorsorgeuntersuchung jedoch ohne syndromale Erkrankung. Bei Wilms Tumoren ohne Vorsorgeuntersuchung zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Tumorvolumina dieser beiden Gruppen (vgl. **Abb.31A**).

Für Patienten mit Wilms Tumor und WAGR-Syndrom kann eine statistische Signifikanz für die Abhängigkeit des Tumorvolumens vom WAGR-Syndrom sowohl in der Gruppe der Patienten mit als auch in der Gruppe der Patienten ohne Vorsorge nachgewiesen werden (vgl. **Abb.31B**). Diese Patienten haben kleinere Tumorvolumina bei Diagnose als die Vergleichsgruppe aus Patienten ohne dieses Syndrom. Bei den Syndromen urogenitale Fehlbildungen, Denys-Drash und Hemihypertrophie besteht hingegen kein relevanter Zusammenhang zwischen der Art des Syndroms und dem Tumorvolumen bei Diagnose (vgl. **Ab.31C, D und F**). Patienten mit Wilms Tumor und Beckwith-Wiedemann Syndrom zeigen im Gegensatz dazu signifikant kleinere Tumorvolumina bei Diagnose als Patienten ohne dieses Syndrom, sofern Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden (vgl. **Abb.31E**)

4.3.14 Zusammenfassung der Syndrome und ihren Auffälligkeiten

Abschließend können die Ergebnisse nochmals tabellarisch zusammengefasst werden. Diese Übersicht liefert die **Tab.23**.

	Ergebnisübersicht				
	WAGR- Syndrom	Urogenitale Fehlbildungen	Denys-Drash Syndrom	Beckwith-Wiedemann Syndrom	Hemihypertrophie
Relative Häufigkeit am Gesamtkollektiv	0,7%	2,3%	0,8%	1,1%	1,0%
Geschlecht	-	m>w*	-	-	-
Alter bei Diagnose	-	-	16,65 Monate*	-	-
Rezidiv-Wahrscheinlichkeit	-	-	-	erhöht*	-
Metastasen bei Diagnose	-	erniedrigt*	-	-	-
Lokalisation der Metastasen	-	-	-	-	Knochen*
Histologie	Nephroblastomatose*	-	Stromareich*	Nephroblastomatose*	Nephroblastomatose* Blastemreich Präop. Chemo
Tumorzvolumen bei Diagnose	88,37 ml	373,65 ml	308,49 ml	204,87 ml	300,86 ml
Bilaterale Tumoren	erhöht*	-	erhöht*	erhöht*	-
Allgemeinzustand	-	Nicht beeinträchtigt bzw. schwerstkrank*	-	Nicht/gering beeinträchtigt*	Nicht/gering beeinträchtigt*
Grund Malignomdiagnostik	Vorsorge bei Syndrom*	-	Vorsorge bei Syndrom*	Vorsorge bei Syndrom*	Vorsorge bei Syndrom*

Tabelle 23: Zusammenfassung der Ergebnisse; * statistisch signifikante Ergebnisse

5 Diskussion

5.1 Gesamtkollektiv

Der Wilms Tumor ist erwiesenermaßen der häufigste Nierentumor des Kindesalters (Young *et al.*, 1986), (Breslow *et al.*, 1993), (Stiller and Parkint, 1994). In der Auswertung der SIOP/GPOH 2001 stellen die Wilms Tumoren ebenfalls den mit Abstand häufigsten Nierentumor dar. Die heterogene Gruppe der Non-Wilms Tumoren ist mit 12,4% repräsentiert. Bei einem Teil des untersuchten Gesamtkollektives fehlt noch der histologische Befund, weshalb sie unter der Gruppe der Nierentumoren mit unbekannter Histologie klassifiziert werden. Es kann angenommen werden, dass ein großer Teil dieser Tumoren tatsächlich wiederum als Wilms Tumor einzustufen ist. Diese Vermutung begründet sich zum einen darauf, dass die Nierentumoren mit unbekannter Histologie in mehreren Eigenschaften den Wims Tumoren ähneln, hierzu zählen die Merkmale Geschlecht (siehe **Tab.2**) und das gehäufte Auftreten von Bilateralität im Vergleich zu den Non-Wilms Tumoren (siehe **Tab.4**). Zum anderen wird in vorausgegangen Arbeiten über eine prozentuale Häufigkeitsverteilung von Nierentumoren berichtet, bei der Wilms Tumoren einen Anteil von circa 90% repräsentieren, während alle anderen Nierentumoren mit 10% verhältnismäßig selten sind und mit den 12,4% der Non-Wilms Tumoren aus **Tab.1** näherungsweise übereinstimmen (Stiller and Parkint, 1994).

Sowohl bei den Wilms Tumoren als auch bei den Nierentumoren mit unbekannter Histologie überwiegt das weibliche Geschlecht (siehe **Tab.2**). Bei den Wilms Tumoren ist diese Verteilung etwas deutlicher ausgeprägt. In der Auswertung ergibt sich ein Anteil von 53,6% weiblicher Patientinnen mit Wilms Tumoren. Diese leichte Prädominanz des weiblichen Geschlechts deckt sich mit den Ergebnissen früherer Arbeiten (Breslow *et al.*, 1988),(Breslow *et al.*, 1993). Gegensätzlich zeigt sich für die Gesamtgruppe der Non-Wilms Tumoren eine zu den Wilms Tumoren inverse Geschlechtsverteilung. Das männliche Geschlecht ist mit 57,8% (siehe **Tab.2**) häufiger vertreten als das weibliche. Dieser Prozentsatz gilt jedoch nur für die Gesamtbetrachtung dieser heterogenen Gruppe. Um präzise Ergebnisse speziell für eine renale Tumorentität zu generieren, müssen die Non-Wilms Tumoren einzeln auf das Merkmal Geschlecht untersucht werden.

In der Gesamtgruppe der Non-Wilms Tumoren sind benigne und maligne Nierentumoren zusammengefasst und histologisch klassifiziert. Der häufigste Non-Wilms Tumor ist das kongenitale mesoblastische Nephrom mit einer relativen Häufigkeit von 26,2% bezogen auf die Gesamtgruppe der Non-

Wilms Tumoren (vgl. **Abb.1**). Es stellt gleichzeitig den häufigsten Nierentumor in der neonatalen und frühen Säuglingsperiode von kleiner als sechs Monaten dar und wird standardmäßig primär operiert (Glick *et al.*, 2004), (Wang *et al.*, 2014).

Weitere Non-Wilms Tumoren sind in absteigender Häufigkeit das Klarzellensarkom (CCSK) mit 23,8%, der Rhabdoidtumor mit 10,9% und das Nierenzellkarzinom (RCC) mit 10,8% (siehe **Abb.1**). Andere maligne renale Tumorentitäten wie beispielsweise der primitive neuroektodermale Tumor (PNET) sind extrem selten und nur zum Teil in der SIOP/GPOH 2001 Studie repräsentiert. In verschiedenen Klassifikationen werden diese auf Grund ihrer Lokalisation aufgelistet (Steliarova-Foucher *et al.*, 2005).

Ähnlich zu der Einteilung der Non-Wilms Tumoren in verschiedene Tumorentitäten, wird der Wilms Tumor subklassifiziert. Die Grundlage hierzu ist die gewebspathologische Untersuchung, welche eine Differenzierung in verschiedene histologische Subtypen ermöglicht. Sowohl für die Prognose als auch in Bezug auf die Assoziation zu bestimmten Syndromen ist diese Einteilung von großer Bedeutung. Der Mischtyp stellt den häufigsten histologischen Subtyp (34,6% bezogen auf die Gesamtgruppe der Wilms Tumoren) dar (siehe **Abb.2**). Er wird zur Gruppe der intermediate-risk Typen gezählt (siehe **Abb.13**). Die high-risk Typen, der blastemreichen Subtyp nach präoperativer Chemotherapie und die diffuse Anaplasie, sind wie das komplett nekrotische Nephroblastom (low-risk-Typ) verglichen mit den intermediate-risk Typen verhältnismäßig selten (siehe **Abb.13**). Die histologische Klassifikation der Wilms Tumoren in Subtypen spielt ebenfalls bei der Wahl der Chemotherapie eine wichtige Rolle. So werden die Hochrisikotypen mit einer intensivierten Chemotherapie behandelt. Dadurch kann ihre Fünf-Jahres-Überlebensrate verbessert werden. Dennoch bleiben große Unterschiede im Fünf-Jahres-Überleben bestehen. Während die high-risk Subtypen eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 75% aufweisen, sind es bei den intermediate-und low-risk Subtypen über 90% (Dome, Perlman and Graf, 2014).

Das durchschnittliche Diagnosealter für alle Patienten mit Nierentumoren ist 48,5 Monate. Damit liegt es sehr nah am mittleren Diagnosealter für Wilms Tumoren, welches 49,2 Monate beträgt. Der verhältnismäßig größte Anteil der Wilms Tumoren wird bereits im ersten Lebensjahr diagnostiziert (siehe **Abb.3**). Mit diesem Ergebnis wird die Erkenntnis bestärkt, dass der Wilms Tumor vorrangig im Kleinkindalter auftritt. Häufig wird von einem mittleren Diagnosealter von ungefähr drei Jahren berichtet (Breslow *et al.*, 1988), (Breslow *et al.*, 1993), (Faranoush *et al.*, 2009). Der Wilms Tumor wird

am häufigsten durch eine asymptomatische, abdominelle Raumforderung bemerkt (Gutjahr *et al.*, 1990), (Davidoff, 2012). Es gibt gewisse Einflussfaktoren, welche sich auf das Alter bei Diagnose auswirken. Hierzu zählt beispielsweise die Assoziation von Wilms Tumoren mit einer syndromalen Erkrankung, wodurch der Wilms Tumor circa zehn Monate früher diagnostiziert wird. Wilms Tumoren mit syndromaler Erkrankung haben ein mittleres Diagnosealter von 40,3 Monaten, während Wilms Tumoren ohne Syndrom durchschnittlich mit 50,7 Monaten diagnostiziert werden (siehe **Abb.19**). Weitere Einflussfaktoren sind das Geschlecht und Bilateralität (Breslow *et al.*, 1988).

Non-Wilms Tumoren werden in ihrer Gesamtheit früher diagnostiziert als Wilms Tumoren. Ihr mittleres Diagnosealter beträgt 42,2 Monate. Jedoch gibt es aufgrund der Heterogenität dieser Gruppe sehr deutlich Unterschiede für die einzelnen Tumorentitäten, die bereits in früheren Arbeiten beschrieben wurden. Wie weiter oben erwähnt ist das kongenitale mesoblastische Nephrom ein Non-Wilms Tumor, welcher im Alter von weniger als sechs Monaten seinen Häufigkeitsgipfel hat und später nur noch selten vorkommt (Glick *et al.*, 2004), (Wang *et al.*, 2014). Das Klarzellensarkom hat ein mittleres Diagnosealter von zwei bis drei Jahren (Argani *et al.*, 2000), (Furtwängler *et al.*, 2013) und liegt damit in etwa im Bereich des Wilms Tumors. Der durchschnittliche Diagnosezeitpunkt des Rhabdoidtumors der Niere liegt innerhalb der ersten beiden Lebensjahre und damit etwas vor demjenigen des Wilms Tumors. Jedoch sind Überschneidungen möglich (Weeks *et al.*, 1989), (Tomlinson *et al.*, 2005), (Frühwald and Graf, 2006). Davon unterscheidet sich das Nierenzellkarzinom, welches typischerweise einen Tumor des Erwachsenenalters darstellt, selten jedoch auch im späteren Kindesalters auftritt (Pastore *et al.*, 2006). In der Literatur wird von durchschnittlichen Diagnosezeitpunkten von 9-13 Jahren berichtet (Lack, Cassady and Sallan, 1985), (Freedman *et al.*, 1996), (Bruder *et al.*, 2004), (Selle *et al.*, 2006).

Die Prognose der Nierentumoren wird durch die Analyse des Gesamtüberlebens ermittelt. Dabei wird für das Gesamtkollektiv der Studienpatienten mit Nierentumoren mit 91,6% bereits eine hohe Fünfjahresüberlebensrate erreicht. Im direkten Vergleich der Wilms Tumoren mit den Non-Wilms Tumoren zeigt der Wilms Tumor eine bessere Prognose. Eine Fünfjahresüberlebensrate von 92,9% für Wilms Tumoren steht einer von 87,4% für Non-Wilms Tumoren gegenüber (siehe **Abb.4**). Im Gegensatz zum Gesamtüberleben ergeben sich in der Auswertung für das ereignisfreie Überleben keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Gesamtgruppen der Wilms Tumoren und Non-Wilms Tumoren. Bei beiden liegt für das ereignisfreie Überleben eine Fünfjahresrate von ungefähr 83% vor

(siehe **Abb.5**). In einer aktuellen Arbeit, die 2018 im Journal of clinical Oncology publiziert wurde, beträgt die ereignisfreie Vierjahresüberlebensrate für 535 Patienten mit Wilms Tumoren 88%. Allerdings wurden hier nur Patienten im Stadium III mit günstiger Histologie untersucht. Folglich sind die Resultate mit dieser Arbeit näherungsweise vereinbar (Fernandez *et al.*, 2018). Dies gilt ebenso für weitere Ergebnisse anderer aktueller Publikationen bezüglich des Gesamtüberlebens und des ereignisfreien Überlebens für Wilms Tumoren (Doganis *et al.*, 2019), (Hol *et al.*, 2019). Wilms Tumoren haben bei einem näherungsweise gleichen ereignisfreien Überleben ein deutlich besseres Gesamtüberleben als Non-Wilms Tumoren. Damit ist die Spanne zwischen Gesamtüberleben und ereignisfreiem Überleben für den Wilms Tumor größer. Dies lässt den Rückschluss zu, dass Rezidive bei Wilms Tumoren besser behandelt werden können als bei Non-Wilms Tumoren. Als Erklärungen hierfür ist vor allem das gute Ansprechen auf die Chemotherapie des Wilms Tumors zu diskutieren.

Für den Wilms Tumor gilt, dass selbst bei erwiesenermaßen ungünstigen prognostischen Einflussfaktoren mittlerweile teils hohe Überlebensraten erzielt werden. So erreichen beispielsweise initial metastasierte Wilms Tumoren noch eine Fünfjahresüberlebensrate von 82,8% (siehe **Abb.16A**) und bei großen Tumorumfängen nach präoperativer Chemotherapie von größer als 500ml überleben 86,8% (siehe **Abb.15C**) die ersten fünf Jahre nach Diagnose. Dennoch bleibt ein großes Tumorumfang nach präoperativer Chemotherapie weiterhin ein schlechter prognostischer Faktor (Provenzi *et al.*, 2015). Auch bilaterale Wilms Tumoren weisen mit 89,8% eine hohe Fünfjahresüberlebensrate auf (siehe **Abb.17A**). Im Gegensatz zu früheren Analysen ist das Gesamtüberleben von bilateralen Wilms Tumoren in dieser Auswertung nicht signifikant schlechter als das der unilateralen Tumoren (siehe **Abb.17A**), (Pastore *et al.*, 2006), (Hamilton *et al.*, 2011). Eine deutliche Verschlechterung der Prognose zeigt sich allerdings für die histologischen high-risk Subtypen. Hier beläuft sich die Fünfjahresüberlebensrate auf 76,1% (vgl. **Abb.14A**).

Der Einfluss der untersuchten prognostischen Faktoren stellt sich sowohl im ereignisfreien Überleben der Patienten mit Nierentumoren als auch im Gesamtüberleben dar. Bezogen auf den Wilms Tumor haben Patienten mit metastasierten Tumoren bei Diagnose ein ereignisfreies Fünfjahresüberleben von 71,9%. Dieser Prozentsatz ist im Vergleich zu der ereignisfreien Überlebensrate von nicht metastasierten Wilms Tumoren bei Diagnose (88,1%) signifikant geringer (siehe **Abb.16B**). Auch die Bilateralität wirkt sich hier statistisch signifikant auf das ereignisfreie Überleben aus. 76,0% der Patienten mit bilateralen Wilms Tumoren überleben die ersten fünf Jahre nach Diagnose ohne Ereignis. Bei den

unilateralen Wilms Tumoren sind es 86,0% (siehe **Abb.17B**). Ein möglicher Grund ist, dass bei beidseitigen Nierentumoren nach heutigem Therapiestandard darauf geachtet werden muss, so viel wie möglich funktionstüchtiges Nierengewebe zu erhalten und demnach eine partielle Nephrektomie durchgeführt wird, welche mit höheren lokalen Rezidivraten einhergeht als eine komplette Nephrektomie (Hamilton *et al.*, 2011), (Özyörük and Emir, 2014). Wie bereits oben erwähnt hat das Rezidivrisiko jedoch nur bedingt Auswirkungen auf das Gesamtüberleben, denn dieses ist bei bilateralen Wilms Tumoren nicht signifikant schlechter als bei unilateralen Tumoren (vgl. **Abb.17A**). Zusätzlich zum Tumorumfang nach präoperativer Chemotherapie haben auch die Tumorumfänge bei Diagnose der Wilms Tumoren von über 500 ml eine statistisch signifikant schlechtere Prognose hinsichtlich des ereignisfreien Fünfjahresüberlebens als Tumorumfänge von kleiner als 500 ml. Ihre ereignisfreie Fünfjahresüberlebensrate beträgt 82,2% im Gegensatz zu 87,3% der Tumorumfänge von kleiner als 500 ml bei Diagnose (siehe **Abb.15B**). Der Einfluss des histologischen Subtyps auf das ereignisfreie Überleben ist mit Ergebnissen der Arbeit von Kaste *et al.* aus dem Jahre 2008 vereinbar, wonach die high-risk Subtypen mit dem schlechtesten ereignisfreien Überleben einhergehen (Kaste *et al.*, 2008). Das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben werden durch den histologischen Subtyp in vergleichbarem Maße beeinflusst (siehe **Abb.14A und B**).

Metastasen bei Diagnose, der histologische Subtyp, das Tumorumfang bei Diagnose und nach präoperativer Chemotherapie und die Bilateralität sind demnach wichtige Faktoren, die das Outcome des Wilms Tumors mitbestimmen. Ihr Einfluss ist auch Thema anderer Arbeiten (Beckwith and Palmer, 1978), (Breslow *et al.*, 1978), (Gram *et al.*, 1989), (Kaste *et al.*, 2008), (Weksberg, Shuman and Beckwith, 2009), (Davidoff, 2009). Außerdem ist das lokale Stadium (I, II oder III) entscheidend für die Prognose, selbst dann, wenn bereits Metastasen vorliegen (Kaste *et al.*, 2008). Aktuell gewinnt in der Wilms Tumor Forschung zusätzlich die Untersuchung von molekularen Markern an Bedeutung (Gadd *et al.*, 2017), (Gordan M Vujanić *et al.*, 2018).

Die guten prognostischen Werte sind der Verdienst einer langjährigen multidisziplinären Zusammenarbeit im Wilms Tumor Management, auf deren Basis neue Therapieprotokolle generiert werden konnten, um die jeweilige Chemotherapie optimal nach individuellen Risikofaktoren anwenden zu können (Szychot, Apps and Pritchard-Jones, 2014). Hierzu tragen auch eine Verbesserung der Bildgebung und der histologischen Subtypisierung bei (Kaste *et al.*, 2008).

Um zu verstehen, warum die Non-Wilms Tumoren insgesamt mit einer schlechteren Prognose einhergehen, müssen diese gesondert betrachtet werden. Präzise Analysen wurden in dieser Arbeit nicht durchgeführt, es kann jedoch auf vorausgegangene Publikationen Bezug genommen werden. So zum Beispiel auf eine Arbeit von Heuvel-Eibrink *et al.* aus dem Jahr 2008. Hier wurde das Outcome von 750 Kindern mit Nierentumoren in den ersten sieben Lebensmonaten untersucht. Das CMN hatte eine Fünfjahresüberlebensrate von 96,1%. Diese war damit besser als die der Wilms Tumor mit 93,4%. Das CCSK und der Rhabdoidtumor gingen jedoch mit einer deutlich schlechteren Prognose einher. Beim CCSK überlebten nur 51,3% das fünfte Jahr, und noch weniger waren es beim Rhabdoidtumor mit lediglich 16,4% (van den Heuvel-Eibrink *et al.*, 2008). Auch andere Publikationen bestätigen, dass der Rhabdoidtumor insbesondere eine sehr schlechte Prognose hat, wenn er im Diagnosealter von unter sechs Monaten auftritt. Ältere Kinder hingegen mit einem Alter von über zwei Jahren bei Diagnose weisen eine etwas bessere Prognose auf. 41,1% überleben die ersten vier Jahre nach Diagnose (Tomlinson *et al.*, 2005). Das RCC im Kindesalter hat insgesamt eine Fünfjahresüberlebensrate von etwa 84%, die Prognose sinkt jedoch auf 33%, wenn Fernmetastasen vorliegen (Selle *et al.*, 2006).

Einige prognostische Faktoren werden in der Auswertung bezüglich ihrer Häufigkeit in den beiden Gesamtgruppen der Wilms Tumoren und Non-Wilms Tumoren verglichen. Metastasen bei Diagnose treten zum Beispiel zu einem statistisch signifikant höheren Prozentsatz bei Wilms Tumoren auf (18,1% siehe **Tab.3**) als bei der Gesamtgruppe der Non-Wilms Tumoren (10,8% siehe **Tab.3**). Jedoch muss man einzelne Tumorentitäten gesondert betrachten, um genauere Vergleiche in diesem Punkt zu ermöglichen. Für die Gesamtgruppe der Wilms Tumoren gilt, dass die Prognose trotz Metastasierung bei Diagnose wie erwähnt mit einer Fünfjahresüberlebensrate von 82,8% günstig bleibt (siehe **Abb.16A**), was durch das sehr gute Ansprechen der Wilms Tumoren auf die intensivste Therapie, welche sowohl in der Children's Oncology Group (COG) als auch in der International Society of Paediatric Oncology (SIOP) bei metastasierten Wilms Tumoren durchgeführt wird, erklärt werden kann (Graf, Tournade and de Kraker, 2000), (Kaste *et al.*, 2008), (Szychot, Apps and Pritchard-Jones, 2014). Weiterhin wird der prognostische Faktor der Bilateralität in den Analysen auf unterschiedliche Häufigkeit in den Gesamtgruppen untersucht. Analog zu den Metastasen bei Diagnose überwiegen auch die bilateralen Tumoren in der Gesamtgruppe der Wilms Tumoren gegenüber der Gesamt-

gruppe der Non-Wilms Tumoren in ihrer Häufigkeit. In der Gesamtgruppe der Wilms Tumoren kommen 8,6% bilaterale Tumoren vor, wohingegen Bilateralität bei den Non-Wilms Tumoren mit 0,8% eine absolute Seltenheit ist (siehe **Tab.4**). Die relative Häufigkeit der bilateralen Tumoren von 8,6%, bezogen auf das Gesamtkollektiv der Wilms Tumoren, stimmt mit den Ergebnissen anderer Publikationen der Wilms Tumor Forschung überein (Coppes *et al.*, 1989), (Kalapurakal *et al.*, 2004).

Die deskriptive Auswertung der Häufigkeit der verschiedenen primären Therapiemethoden, welche in der Therapie der kindlichen Nierentumoren Anwendung finden, ergibt eine statistisch signifikant höhere relative Häufigkeit an Patienten, die mit präoperativer Chemotherapie behandelt wurden für Wilms Tumoren als für Non-Wilms Tumoren. Dementsprechend werden Non-Wilms Tumoren relativ gesehen zu einem deutlichen höheren Prozentsatz primär operiert (vgl. **Tab.5**). Die Prädominanz der neoadjuvanten Chemotherapie bei Wilms Tumoren passt zu den aktuellen Therapieleitlinien der SIOP, wonach alle Patienten mit Nierentumoren, ausgenommen derer, die bei Diagnose jünger als sechs Monaten sind, initial mit einer präoperativen Chemotherapie behandelt werden sollen. Es können auf diese Weise günstigere histologische Stadien bereits präoperativ erreicht und gegebenenfalls Spätfolgen durch Doxorubicin oder Radiotherapie vermieden werden (Mitchell *et al.*, 2006), (Szychot, Apps and Pritchard-Jones, 2014), (Lopes and Lorenzo, 2017). Für Non-Wilms Tumoren gibt es keine einheitlichen Therapieprotokolle. Die jeweiligen Tumorentitäten sind zu unterschiedlich. Einzelnen betrachtet existieren jedoch Therapieschemata für die jeweiligen Nierentumoren, welche ebenfalls entweder aus einer primären Operation oder aus einer präoperativen Chemotherapie bestehen (vgl. **Abb.7**). In der aktuellen Umbrella Studie der SIOP werden Therapieprotokolle für die einzelnen Non-Wilms Tumoren vorgegeben (van den Heuvel-Eibrink *et al.*, 2017b). Das benigne kongenitale mesoblastische Nephrom wird beispielsweise in 88,5% der Fälle primär operiert, was dem aktuellen Therapiestandard entspricht (England *et al.*, 2011), (Wang *et al.*, 2014). Das CCSK wird umgekehrt in 89,5% der Fälle primär mit einer präoperativen Chemotherapie behandelt. Auch dies entspricht den aktuellen Therapieempfehlungen der SIOP, welche eine präoperative Chemotherapie für alle Patienten mit CCSK im Alter von sechs Monaten bis 18 Jahren empfehlen. Außerhalb dieses Altersbereichs wird primär operiert (Furtwängler *et al.*, 2013). Hinzu kommt, dass das Klarzellensarkom initial bildmorphologisch schlecht vom Wilms Tumor zu differenzieren ist, was zusätzlich dazu beiträgt, dass zunächst mit einer Chemotherapie begonnen wird (Sandstedt *et al.*,

1987). In der primären Therapie des Rhabdoidtumors überwiegt ebenfalls die präoperative Chemotherapie. Die Therapie des Rhabdoidtumors gestaltet sich jedoch komplex. Nach dem Therapieprotokoll der RHABDOID 2007 Studie wird aktuell nach Operation eine Chemotherapie in mehreren Blöcken und eine Bestrahlung durchgeführt. Die Behandlung nach RHABDOID 2007 stellt ein neueres Therapiekonzept dar. Deshalb wurden nicht alle Patienten in der SIOP/GPOH 2001 auf diese Weise therapiert (Frühwald and Graf, 2006), (Bartelheim *et al.*, 2016). Die Diskrepanz zwischen der Therapieempfehlung der RHABDOID 2007, wonach primär operiert werden sollte, und dem Ergebnis dieser Auswertung, bei der initial die primäre Chemotherapie bezüglich der Häufigkeit überwiegt, ergibt sich auch dadurch, dass eine bildmorphologische Unterscheidung zwischen Rhabdoidtumor und Wilms Tumor nicht möglich ist und deshalb in der Regel primär mit einer Chemotherapie behandelt wird. Das Nierenzellkarzinom wird bei Studienpatienten zu etwa zwei Dritteln (67,4%) primär operiert, was in der Literatur weiterhin dem Goldstandard entspricht. Kleinere Tumoren werden mit einer partiellen, größere mit einer kompletten Nephrektomie behandelt (Rini, Campbell and Escudier, 2009). Bei Kindern besteht jedoch wieder das Problem, dass die bildmorphologische Differenzierung zum Wilms Tumor nicht möglich ist. Daher wird bei Patienten mit RCC oftmals primär eine präoperative Chemotherapie durchgeführt, obwohl diese nicht indiziert ist. Aktuell gewinnt beim RCC die Immunotherapie immer mehr an Bedeutung (Selle *et al.*, 2006), (Barata and Rini, 2017).

Die Wirksamkeit der primären Therapiemethode und damit das Ansprechen des Wilms Tumors auf die präoperative Chemotherapie lassen sich anhand des Indikators Volumenreduktion bestimmen. Dazu werden die Tumorumfänge bei Diagnose und nach präoperativer Chemotherapie verglichen. Aus den Boxplots der **Abb. 8** und **9** geht hervor, dass das Tumorumfang bei Diagnose der Wilms Tumoren durchschnittlich größer ist als das der Non-Wilms Tumoren. Für das Tumorumfang nach präoperativer Chemotherapie ergibt sich ein umgekehrtes Bild. Bei Wilms Tumoren wird eine Volumenreduktion von 51,5% des Ausgangsvolumens erreicht, wohingegen das initiale Tumorumfang der Non-Wilms Tumoren lediglich um 10,2% kleiner wird (siehe **Tab.6**). Diese Ergebnisse bestärken einerseits das generell gute Ansprechen des Wilms Tumors auf die präoperative Chemotherapie, welche in den SIOP Therapieprotokollen empfohlen wird (Graf, Tournade and de Kraker, 2000), (Szychot, Apps and Pritchard-Jones, 2014), und zeigen auf der anderen Seite, dass die Chemothera-

pie in der Gesamtgruppe der Non-Wilms Tumoren weniger wirkungsvoll ist. Hierfür können mehrere Gründe diskutiert werden. Zum einen ist sicherlich relevant, dass das CCSK, das RCC und der Rhabdoidtumor, aufgrund der initial nicht möglichen Differenzierung, zunächst nach dem Therapieprotokoll des Wilms Tumors behandelt werden, obwohl zum Beispiel im Falle des RCC eine primäre Operation indiziert wäre. Zum andern wird beispielsweise beim CCSK tatsächlich keine Volumenreduktion durch eine präoperative Chemotherapie erreicht (Furtwängler *et al.*, 2013). Kleinere Tumorumfänge sind insofern relevant, als dass durch sie zum Beispiel chirurgische Eingriffe erleichtert werden können. Wichtig in diesem Zusammenhang ist auch, dass durch die präoperative Chemotherapie die intraoperative Rupturgefahr gesenkt wird (Kaste *et al.*, 2008). Das Ausmaß der Volumenreduktion, welches durch die präoperative Chemotherapie erreicht werden kann, bestimmt außerdem einerseits die postoperative Chemotherapie und liefert andererseits einen aussagekräftigen prognostischen Wert, bevor das histologische Ergebnis vorliegt (Kaste *et al.*, 2008). Dass die verschiedenen histologischen Subtypen unterschiedlich gut auf die präoperative Chemotherapie ansprechen, wurde bereits in einer Arbeit von Provenzi *et al.* untersucht, die 2015 veröffentlicht wurde. Darin wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem Tumorumfang nach präoperativer Chemotherapie von größer als 500 ml und histologischen high-risk Typen beschrieben. Dabei waren die Tumorumfänge nach präoperativer Chemotherapie von größer als 500 ml vorrangig auf ein schlechtes Ansprechen und nicht auf initial große Tumorumfänge zurückzuführen (Provenzi *et al.*, 2015). **Tab.7** vergleicht die Tumorumfänge vor und nach präoperativer Chemotherapie von Wilms Tumoren unter Berücksichtigung ihres histologischen Subtyps. Bei Wilms Tumoren mit diffuser Anaplasie wird auch hier eine sehr geringe Volumenreduktion von nur 22,2% erreicht. Das bestätigt das Ergebnis von Provenzi *et al.* Der andere high-risk Tumor, der blastemreichen Subtyp nach präoperativer Chemotherapie, zeigt hingegen eine hohe relative Volumenreduktion von 42,0%. Trotz dieser Volumenreduktion scheint das überlebende Blastem einen Einfluss auf die Prognose auszuüben. Im Rahmen des Umbrella Protokolls wird die Bedeutung des absoluten Blastemvolumens auf die Prognose untersucht (van den Heuvel-Eibrink *et al.*, 2017b). Des Weiteren fällt in **Tab.7** auf, dass der stromareiche Subtyp ebenfalls mit einer sehr niedrigen Volumenreduktion einhergeht. Das initiale Tumorumfang kann durch die Chemotherapie lediglich um 21,4% verringert werden. Damit sprechen Tumoren dieses Typs ebenfalls wie Tumoren mit diffuser Anaplasie schlecht auf Chemotherapie an. Vorausgegangene Arbeiten kommen zu ähnlichen Erkenntnissen.

So wurde zum Beispiel in einer aktuellen Publikation aus dem Journal of Pediatric Surgery dargelegt, dass bei vorherrschendem stromareichen oder epithelialen histologischen Subtyps eine geringe Volumenreduktion durch eine präoperative Chemotherapie erreicht werden kann. Trotz der geringen Volumenreduktion weisen der stromareiche und der epithelreiche Subtyp eine exzellente Prognose auf, wenn die Tumoren vollständig operativ entfernt werden können (Verschuur *et al.*, 2010). Bei Wilms Tumoren mit vorrangig blastemreichen Subtyp konnte hingegen eine höhere Volumenreduktion erzielt werden, und bei diffuser Anaplasie war unter Umständen sogar ein Volumenzuwachs festzustellen (Taskinen *et al.*, 2019). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer früher publizierten Arbeit aus dem Jahr 2001, welche auf den Daten der SIOP-9/GPOH basiert (Weirich *et al.*, 2001).

5.2 Syndromale Erkrankungen

Frühere Forschungsarbeiten liefern schon einige Ergebnisse zu den Wilms Tumoren mit syndromaler Erkrankung. In der Literatur wird jedoch vor allem auf die Beziehung von Wilms Tumoren und Syndromen eingegangen. Eine Übersichtsarbeit mit Analysen zu den genauen Eigenschaften der syndrom-assoziierten Wilms Tumoren existiert bis dato nicht. Im Folgenden werden die wichtigsten Erkenntnisse, die in dieser Arbeit über die Eigenschaften der einzelnen Syndrome gewonnen wurden, diskutiert. **Tab.24** gibt einen Überblick über die sich anschließende Diskussion.

Eine syndromale Erkrankung findet sich bei 426 (14,6%) von insgesamt 2927 (100%) Patienten der Studie mit Wilms Tumoren (siehe **Tab.8**). Ähnlich zu den Wilms Tumoren ohne Syndrom sind die weiblichen Patienten im Trend etwas häufiger von Wilms Tumoren mit assoziierter syndromaler Erkrankung betroffen (siehe **Tab.9**). Ein statistisch signifikanter Unterschied ergibt sich jedoch für die urogenitalen Fehlbildungen, welche in 65,2% der Fälle männliche Patienten betreffen. Auch beim Denys-Drash Syndrom überwiegt im Trend das männliche Geschlecht (siehe **Tab.9**). Wilms Tumoren mit Syndrom werden durchschnittlich etwa 10 Monate früher diagnostiziert als Wilms Tumoren ohne Syndrom. Eine Syndromassoziation geht mit einem statistisch signifikant schlechteren Gesamtüberleben einher, ohne dass sich dies im ereignisfreien Überleben widerspiegelt (siehe **Abb.21A** und **22A**). Als mögliche Ursache lässt sich deshalb diskutieren, dass diese Kinder in erster Linie an den

Komplikationen versterben, die eine syndromale Erkrankung mit sich bringt, und weniger an malignombezogenen Gründen.

	Alter bei Diagnose in Monaten	Geschlecht	Metastasen bei Diagnose	Histologie	Bilateralität	TV initial	5-JÜR	Ereignisfreie 5-JÜR	Literatur
						TV nach präop. Chemo			
WAGR- Syndrom	23,79	m<w	-	Nephroblastomatose*	30,0%*	88,37ml	88,4%	87,5%	(Breslow <i>et al.</i> , 2003); (Fantes <i>et al.</i> , 1992); (Auber <i>et al.</i> , 2009); (Beckwith, 1998)
						76,90ml			
Urogenitale Fehlbildungen	42,86	m>w*	7,6%* → erniedrigt	-	12,1%	373,6ml	92,0%	87,6%	(Diller <i>et al.</i> , 1998); (Little <i>et al.</i> , 2004)
						245,34ml			
Denys-Drash Syndrom	16,65 *	m>w	-	Stromareich*	29,2%*	308,49ml	90,6%	94,7%	(Breslow <i>et al.</i> , 2000); (Little <i>et al.</i> , 2004); (Auber <i>et al.</i> , 2009); (Pelletier <i>et al.</i> , 1991); (Weirich <i>et al.</i> , 2008); (Gariépy-Assal <i>et al.</i> , 2018)
						379,79ml			
Beckwith-Wiedemann Syndrom	35,25	m<w	-	Nephroblastomatose*	31,3%*	204,87ml	95,0%	65,7%*	(Sotelo-Avila, Gonzalez-Crussi and Fowler, 1980); (DeBaun and Tucker, 1998); (Scott <i>et al.</i> , 2006); (Breslow <i>et al.</i> , 2003); (Beckwith, Kiviat and Bonadio, 1990);
						38,33ml			
Hemihypertrophie	45,31	m<w	-	Nephroblastomatose*; Blastemreich Präop. Chemo*	13,8%	300,86ml	91,8%	84,6%	(Hoyme <i>et al.</i> , 1998); (Elliott <i>et al.</i> , 2008); (Grundy <i>et al.</i> , 2005); (Merks, Caron and Hennekam, 2005); (Green <i>et al.</i> , 1993); (Scott <i>et al.</i> , 2006); (Beckwith, Kiviat and Bonadio, 1990); (Mark <i>et al.</i> , 2018)
						135,47ml			

Tabelle 24: Überblick über die Diskussion

In der gesonderten Betrachtung zeigt sich bei allen Syndromen mit Ausnahme der Hemihypertrophie ein im Trend schlechteres Gesamtüberleben im Vergleich zu den Wilms Tumoren ohne das jeweilige Syndrom. Signifikanzen können wahrscheinlich aufgrund von zu geringen Fallzahlen nicht nachgewiesen werden (siehe **Abb.21B-F**). Vergleichsweise am niedrigsten stellt sich die absolute Gesamtüberlebensrate beim Beckwith-Wiedemann Syndrom dar. Hier überleben 80,4%, während das absolute Gesamtüberleben für die anderen Syndrome bei 88%-91% liegt (siehe **Abb.21B-F**). Metastasen bei Diagnose kommen statistisch signifikant seltener bei syndrom-assoziierten Wilms Tumoren vor (siehe **Tab.11**). Als Begründung kann diskutiert werden, dass syndrom-assoziierte Wilms Tumoren signifikant früher diagnostiziert werden und dementsprechend, bevor Metastasen vorliegen. Im Gegensatz zu den Metastasen sind bilaterale Tumoren bei Wilms Tumoren mit syndromaler Erkrankung signifikant häufiger (siehe **Tab.20**). Insbesondere für das WAGR-Syndrom, das Beckwith-Wiedemann Syndrom und das Denys-Drash Syndrom ist dies der Fall. Wilms Tumoren mit diesen Syndromen manifestieren sich in circa 30% der Fälle bilateral (siehe **Tab.20**), während die Bilateralität nur in 7,4% bei Wilms Tumoren ohne Syndrome auftritt. In der Arbeit von Auber et al. wurde bei Wilms Tumoren mit WT1 Mutation eine Häufigkeit für bilaterale Tumoren von 33% festgestellt (Auber *et al.*, 2009). Dies bestätigt unsere Ergebnisse, da sowohl das WAGR- als auch das Denys-Drash Syndrom auf eine WT1 Mutation zurückzuführen sind. Aber auch bei den urogenitalen Fehlbildungen und der Hemihypertrophie sind bilaterale Tumoren im Trend häufiger als bei Wilms Tumoren ohne Syndrome. Dieser Zusammenhang wurde bereits in ähnlicher Weise in einer früheren Arbeit beschrieben. Hier wurden Häufungen vor allem bei Hemihypertrophie, urogenitalen Fehlbildungen und Aniridie festgestellt. (Coppes *et al.*, 1989). Wilms Tumoren mit syndromaler Erkrankung haben sowohl bei Diagnose als auch nach präoperativer Chemotherapie kleinere Tumorumfänge als ihre Vergleichsgruppe von Wilms Tumoren ohne Syndrome (siehe **Tab.19**). Auch dies lässt sich mit dem früheren Diagnosezeitpunkt erklären. Die absolute und relative Volumenreduktion durch die präoperative Chemotherapie ist jedoch insgesamt geringer (siehe **Tab.19**). Ein Grund hierfür könnte die Häufung der WT1 Mutation bei einigen Wilms Tumoren mit syndromaler Erkrankung sein, welche häufig mit dem stroma-reichen Subtyp assoziiert ist (Little *et al.*, 2004). Dieser spricht schlecht auf die Chemotherapie an. Hierauf wird später nochmals eingegangen. Eine weitere Erkenntnis ist, dass Wilms Tumoren mit syndromaler Erkrankung gehäuft mit einer Nephroblastomatose assoziiert sind (siehe **Tab.13**). Die Prognose bleibt allgemein für Wilms Tumoren mit assoziierter syndromaler Erkrankung, trotz des

signifikant schlechteren Gesamtüberlebens im Vergleich zu Wilms Tumoren ohne Syndrom, mit einer Fünfjahresüberlebensrate von 90,5% gut (siehe **Abb.21A**). Für die einzelnen Syndrome ergeben sich die im folgendem diskutierten Erkenntnisse.

5.2.1 Das WAGR Syndrom

Das WAGR Syndrom ist selten. Nur 20 (0,7%) der 2927 (100%) Patienten mit Wilms Tumoren haben zusätzlich ein WAGR-Syndrom (siehe **Tab.8**). Diese Prävalenz stimmt mit früheren Arbeiten überein (Bonaïti-Pellié *et al.*, 1992), (Breslow *et al.*, 2003). Es gehört wie das Denys-Drash Syndrom zu den WT1 assoziierten Syndromen (Fantes *et al.*, 1992). Die bereits bekannten damit einhergehenden Eigenschaften wie erhöhte Häufigkeit von Bilateralität und ein generell früherer Diagnosezeitpunkt können in dieser Arbeit bestätigt werden (Breslow *et al.*, 2003), (Auber *et al.*, 2009). Wilms Tumoren mit WAGR- Syndrom werden durchschnittlich bereits im Alter von 23,8 Monaten diagnostiziert, während Wilms Tumoren ohne Syndrome im Durchschnitt bei Diagnose 50,7 Monate alt sind (siehe **Abb.19** und **20**). Der signifikant frühe Diagnosezeitpunkt basiert auf einer signifikant häufigeren Diagnostik des Wilms Tumors mit WAGR-Syndrom im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen (vgl. **Tab.22**). Mit einer Häufigkeit von 30,0% ist die Bilateralität bei Wilms Tumoren mit WAGR-Syndrom gegenüber den 7,4% der bilateralen Wilms Tumoren ohne Syndrom sehr stark erhöht (siehe **Tab.20**). In der vorliegenden Arbeit ist ebenfalls das sehr kleine initiale Tumolvolumen charakteristisch, welches vermutlich unter anderem auf die frühe Diagnostik zurückzuführen ist. Für Patienten mit WAGR-Syndrom wird ein deutlich geringeres Geburtsgewicht beschrieben (Breslow *et al.*, 2003). Zusätzlich zu den Vorsorgeuntersuchungen könnte dies ebenfalls die frühere Diagnostik erklären, da Raumforderungen unter diesen Umständen schneller auffallen. Die präoperative Chemotherapie reduziert das initiale Tumolvolumen jedoch lediglich um 13,0%, was nach den Wilms Tumoren mit Denys-Drash Syndrom die geringste Volumenreduktion bedeutet (siehe **Tab.19**). Breslow *et al.* berichten von einer deutlich schlechteren Langzeit-Gesamtüberlebensrate nach 27 Jahren für WAGR-Patienten, bei besserer Vier-Jahresgesamtüberlebensrate gegenüber Non-WAGR Patienten hauptsächlich aufgrund von Spätkomplikationen wie Infektionen, Urämie oder den Folgen terminalen Nierenversagens (Breslow *et al.*, 2003). Das somit beschriebene schlechtere Langzeit- Outcome für Patienten mit

Wilms Tumor und WAGR-Syndrom kann in dieser Arbeit nicht bestätigt werden, denn unsere Ergebnisse zeigen hinsichtlich des Gesamtüberlebens keine signifikanten Unterschiede zwischen WAGR- und Non-WAGR Patienten. Als Gründe können der kürzere Beobachtungszeitraum, die niedrigeren Fallzahlen, aber auch die unterschiedliche therapeutischen Herangehensweisen diskutiert werden. Bezüglich der Histologie ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem WAGR-Syndrom und einer Nephroblastomatose zu sehen (siehe **Tab.13**). Dieser entspricht früheren Ergebnissen (Breslow *et al.*, 2003). Laut vorangegangener Arbeiten handelt es sich beim WAGR-Syndrom, wie auch beim Denys-Drash Syndrom und den urogenitalen Fehlbildungen, vorrangig um intralobare nephrogene Reste (Beckwith, 1998), (Breslow *et al.*, 2003). Auch hinsichtlich der Verteilung anderer histologischer Subtypen bei Patienten mit WAGR-Syndrom zeigen sich in unseren Ergebnissen Ähnlichkeiten zur Arbeit von Breslow *et al.*, in der vor allem der Mischtyp (76,6%) und der blastemreiche Subtyp (15,6%) dominierten. 43 Patienten (67,2%) hatten nephrogene Reste (Breslow *et al.*, 2003). In der vorliegenden Arbeit liegt bei 7 der 20 Patienten (35,0%) eine Nephroblastomatose, bei fünf (25,0%) ein Mischtyp und bei einem (5,0%) ein blastemreicher Subtyp nach präoperativer Chemotherapie vor. Andere histologische Subtypen kommen bei Patienten mit WAGR Syndrom in unseren Ergebnissen nicht vor (siehe **Abb.25**).

5.2.2 Urogenitale Fehlbildungen

Die urogenitalen Fehlbildungen sind das häufigste Wilms Tumor-assoziierte Syndrom. 2,3% aller Patienten mit Wilms Tumoren sind von diesem Syndrom betroffen (siehe **Tab.8**). Analog zum WAGR- und Denys-Drash Syndrom wurde auch für die urogenitalen Fehlbildungen, insbesondere für den Kryptorchismus und die Hypospadie, eine signifikante Assoziation zur WT1 Mutation festgestellt (Diller *et al.*, 1998), (Little *et al.*, 2004). Die Träger der WT1 Mutation, in der gehäuft Wilms Tumoren mit urogenitalen Fehlbildungen vorkamen, wurden im Schnitt früher diagnostiziert als Patienten ohne WT1 Mutation. Ein erhöhtes Risiko für bilaterale Tumoren und Nephroblastomatose konnte nicht festgestellt werden (Diller *et al.*, 1998). Auch in der Auswertung dieser Arbeit liegt der Diagnosezeitpunkt für die Wilms Tumoren mit urogenitalen Fehlbildungen mit 42,9 Monaten vor demjenigen der Wilms Tumoren ohne Syndrom von 50,7 Monaten. (siehe **Abb.19/20**). Allerdings lag das durchschnittliche Diagnosealter in der Arbeit von Diller *et al.* mit 13 Monaten deutlich früher (Diller *et al.*, 1998). Es ergibt sich in unseren Ergebnissen kein Zusammenhang zwischen den Wilms Tumoren mit urogenitalen Fehlbildungen und der Nephroblastomatose (siehe **Abb.25**). Die Bilateralität ist für

Wilms Tumoren mit urogenitalen Fehlbildungen im Trend mit 12,1% erhöht (siehe **Tab.8**). Weitere wichtige Erkenntnisse dieser Arbeit sind, dass im Gegensatz zum Gesamtkollektiv der Wilms Tumoren das männliche Geschlecht bei Wilms Tumoren mit urogenitalen Fehlbildungen überwiegt (vgl. **Tab.9**) und dass Metastasen bei Diagnose, explizit für die Wilms Tumoren mit urogenitalen Fehlbildungen betrachtet, signifikant seltener im Vergleich zu Wilms Tumoren ohne urogenitale Fehlbildungen sind (siehe **Tab.11**). Im Gesamtüberleben und ereignisfreien Überleben ergeben sich für Wilms Tumoren mit urogenitalen Fehlbildungen keine signifikanten Unterschiede verglichen mit Wilms Tumoren ohne dieses Syndrom (siehe **Abb.21D** und **22D**).

5.2.3 Denys-Drash Syndrom

Das Denys-Drash Syndrom ist nach dem WAGR-Syndrom das seltenste der fünf ausgewerteten Syndrome. 24 Patienten und damit 0,8% der Studienpatienten mit Wilms Tumoren sind von diesem Syndrom betroffen (siehe **Tab.8**). In der Literatur wird das Denys-Drash Syndrom im Vergleich zu den beiden anderen WT1 assoziierten Syndromen (WAGR Syndrom und urogenitale Fehlbildungen) als schwerste phänotypische Ausprägung der WT1 Mutation beschrieben, mit dem höchsten Risiko für ein frühes Nierenversagen (Breslow *et al.*, 2000). Typisch für Wilms Tumoren mit Denys-Drash Syndrom ist, dass diese signifikant häufiger mit einem stromareichen Subtyp einhergehen, als Wilms Tumoren ohne oder mit anderen Syndromen (siehe **Abb.25** und **Tab.17**). Diese Erkenntnis stimmt mit mehreren Publikationen zu diesem Thema überein (Little *et al.*, 2004), (Auber *et al.*, 2009). Ähnlich wie in der Arbeit von Auber *et al.* können auch in dieser Auswertung typische WT1 bezogene Eigenschaften wie das frühe Diagnosealter und das gehäufte Auftreten von bilateralen Tumoren bestätigt werden (Auber *et al.*, 2009). Wilms Tumoren mit Denys-Drash Syndrom werden im Durchschnitt im Alter von nur 16,7 Monate, und damit am frühesten von allen syndrom-assoziierten Wilms Tumoren, diagnostiziert (siehe **Abb.20**). Damit ergibt sich, wie auch beim WAGR-Syndrom, für das Denys-Drash Syndrom ein statistisch signifikant frühes Alter bei Diagnose. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die statistisch signifikante Häufung der Wilms Tumor-Diagnostik im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung beim Denys-Drash Syndrom. So werden Wilms Tumoren mit Denys-Drash Syndrom häufiger durch eine Vorsorgeuntersuchung und seltener durch malignombezogene Gründe diagnostiziert, wodurch das frühe Diagnosealter erklärt werden kann (siehe **Tab.22**). Bilaterale Tumoren liegen in 29,2% der Fälle vor (siehe **Tab.20**) und sind damit signifikant häufiger als bei der Gesamtgruppe der Wilms Tumoren ohne Syndrom, in der bilaterale Tumoren mit einer Häufigkeit

von 7,4% vorkommen (siehe **Tab.20**). Analog zu den urogenitalen Fehlbildungen überwiegt auch beim Denys-Drash Syndrom im Trend das männliche Geschlecht (siehe **Tab.9**). Mit einem Mittelwert von 309 ml sind für das Denys-Drash Syndrom im Vergleich zu den anderen syndrom-assoziierten Wilms Tumoren große initiale Tumorumfänge zu verzeichnen, welche zusätzlich, hinsichtlich der Volumenreduktion, sehr schlecht auf die präoperative Chemotherapie ansprechen (vgl. **Tab.19**). Es ist sogar ein Volumenzuwachs um 23,1% zu festzustellen (siehe **Tab.18/Tab.19**). Die Eigenschaft des schlechten Ansprechens auf die präoperative Chemotherapie bei Wilms Tumoren mit Denys-Drash Syndrom wurde früher beschrieben. Die zugrundeliegende Erklärung hängt wiederum mit der WT1-Assoziation des Denys-Drash Syndroms zusammen, denn die WT1 Mutation geht häufig mit einer Prädominanz des stromareichen Subtyps einher, welcher schlecht auf die präoperative Chemotherapie anspricht (Pelletier *et al.*, 1991), (Weirich *et al.*, 2008). Die Ergebnisse in dieser Arbeit bestätigen diese Befunde. Bezüglich des Gesamtüberlebens und des ereignisfreien Überlebens ergeben sich, vermutlich aufgrund zu geringer Fallzahlen, keine signifikanten Unterschiede für Wilms Tumoren mit und ohne Denys-Drash Syndrom (siehe **Abb.21E** und **22E**). Zu erwarten wäre eine bessere Prognose für Wilms Tumoren mit Denys-Drash Syndrom, da diese, aufgrund der frühen Diagnose durch Vorsorgeuntersuchungen, in niedrigeren Tumorstadien diagnostiziert werden (Gariépy-Assal *et al.*, 2018).

5.2.4 Beckwith-Wiedemann Syndrom

Das Beckwith-Wiedemann Syndrom tritt bei 32 (1,1%) der 2927 (100%) Patienten mit Wilms Tumoren auf (siehe **Tab.8**). Diese Prävalenz passt in etwa zu den in der Literatur bereits bestehenden Angaben von 1-8% (Sotelo-Avila, Gonzalez-Crussi and Fowler, 1980), (DeBaun and Tucker, 1998), (Scott *et al.*, 2006). Es können ein gehäuftes Auftreten von bilateralen Tumoren und einer Nephroblastomatose bestätigt werden. Wilms Tumoren mit Beckwith-Wiedemann Syndrom manifestieren sich in 31,3% bilateral (siehe **Tab.20**). In einer Publikation der NWTSG von Breslow *et al.* aus dem Jahre 2003 gingen Wilms Tumoren mit BWS ebenfalls häufiger mit bilateralen Tumoren einher. Hier waren es 21% (Breslow *et al.*, 2003). Wilms Tumoren mit BWS sind in 31,3% der Fälle mit einer Nephroblastomatose assoziiert. Damit ergibt sich für das BWS wie auch für das WAGR-Syndrom und die Hemihypertrophie eine statistische Signifikanz für einen Zusammenhang mit der Nephroblastomatose. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Beckwith, Kiviat und Bonadio 1990 (Beckwith, Kiviat and Bonadio, 1990). Weiterhin ist interessant, dass das Gesamtüberleben für Wilms Tumoren mit BWS im Vergleich zu Wilms

Tumoren ohne BWS lediglich im Trend, das ereignisfreie Überleben jedoch signifikant schlechter ist (vgl. **Abb.21F** und **22F**). Folglich ist das Rezidivrisiko bei Wilms Tumoren mit BWS signifikant erhöht (siehe **Tab.10**). Dieses Ergebnis deckt sich nur teilweise mit der Arbeit von Breslow et al. zur Charakteristik von Wilms Tumoren mit BWS. Hier konnten weder für das Gesamtüberleben noch für das ereignisfreie Überleben Unterschiede für Wilms Tumoren mit BWS festgestellt werden (Breslow et al., 2003). Beim Beckwith-Wiedemann Syndrom ist ebenfalls eine signifikante Häufung von Wilms Tumoren zu sehen, welche mit einer Vorsorgeuntersuchung diagnostiziert werden. Auffällig ist, dass 0% der Wilms Tumoren mit BWS aus malignombezogenen Gründen diagnostiziert werden (siehe **Tab.22**). Die Durchführung eines Wilms Tumor Screenings beim BWS wird in verschiedenen Publikationen kontrovers diskutiert (Breslow et al., 2003). Die initialen Tumorumfänge sind bei Wilms Tumoren mit BWS mit einem Mittelwert von 204,87 ml eher klein (siehe **Tab.19**). Bei ihnen wird zusätzlich von allen syndrom- assoziierten Wilms Tumoren die höchste Volumenreduktion durch eine präoperative Chemotherapie erreicht, sodass der Mittelwert der Tumorumfänge nach präoperativer Chemotherapie lediglich 38,33 ml beträgt (siehe **Tab.19**).

5.2.5 Isolierte Hemihypertrophie

Die isolierte Hemihypertrophie ist insgesamt mit 29 (1,0%) der 2927 (100%) Wilms Tumoren assoziiert. Die Hemihypertrophie kann zum einen isoliert, als eigenständiges Syndrom, und zum anderen als Symptom bei einem anderen Syndrom, beispielsweise dem Beckwith-Wiedemann Syndrom, auftreten (Hoyme et al., 1998), (Elliott et al., 2008). In dieser Arbeit wird lediglich die isolierte Hemihypertrophie betrachtet, welche sich in ihrer Ätiologie vom BWS unterscheidet (Grundy et al., 2005). Bei den Wilms Tumoren mit Hemihypertrophie überwiegt das weibliche Geschlecht. 16 von 29 Patienten sind weiblich (siehe **Tab.9**). Damit wird die weibliche Prädominanz für die Hemihypertrophie aus früheren Arbeiten bestätigt (Hoyme et al., 1998), (Merks, Caron and Hennekam, 2005). Unter allen syndrom-assoziierten Wilms Tumoren werden diejenigen mit Hemihypertrophie am spätesten diagnostiziert. Das durchschnittliche Diagnosealter beträgt 45,3 Monate (siehe **Abb.20**) und stimmt damit etwa mit dem Diagnosealter von 3,6 Jahren aus der Arbeit von Green et al. aus dem Jahre 1993 überein (Green et al., 1993). Green et al. kamen außerdem zu dem Ergebnis, dass die Diagnose der Hemihypertrophie durchschnittlich erst einen Tag nach der Diagnose des Wilms Tumors gestellt wurde und dass die Hemihypertrophie lediglich bei 32% der Patienten vor dem Wilms Tumor diagnostiziert wurde (Green et al., 1993). Dieses Ergebnis legt nahe, dass sich die Hemihypertrophie klinisch eher

subtil manifestiert (Green *et al.*, 1993), (Scott *et al.*, 2006). Ein dazu kohärentes Ergebnis liefert die Auswertung des Allgemeinzustandes. Es ergibt sich für Wilms Tumoren mit Hemihypertrophie eine statistisch signifikante Verteilung zu Gunsten eines unbeeinträchtigten oder gering beeinträchtigten Allgemeinzustandes bei Diagnose (siehe **Tab.21**). Bezüglich des Gesamtüberlebens und des ereignisfreien Überlebens bestehen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den Wilms Tumoren ohne Hemihypertrophie (siehe **Abb.21B** und **22B**). Der Großteil der Wilms Tumoren mit assoziierter Hemihypertrophie kann in Bezug auf die Histologie der intermediate- risk Gruppe zugeordnet werden (siehe **Abb.25**). Fokale und diffuse Anaplasie kommen im Gegensatz zur Arbeit von Green *et al.* nicht vor (Green *et al.*, 1993). Es ergibt sich hingegen eine statistisch signifikante Häufung für die Nephroblastomatose und den blastemreichen Subtyp nach präoperativer Chemotherapie (siehe **Abb.25** und **Tab.13**). Der Zusammenhang zwischen der Nephroblastomatose und der Hemihypertrophie wurde bereits früher beschrieben (Beckwith, Kiviat and Bonadio, 1990). Durch die präoperative Chemotherapie wird bei Patienten mit Wilms Tumoren und assoziierter Hemihypertrophie im Durchschnitt eine Volumenreduktion von 55,0% erreicht (siehe **Tab.19**), was auf ein generell gutes Ansprechen hindeutet. Ähnlich zu den Wilms Tumoren mit WAGR-, Denys-Drash- und Beckwith-Wiedemann Syndrom werden auch diejenigen mit Hemihypertrophie signifikant häufiger mittels Vorsorgeuntersuchung diagnostiziert (siehe **Tab.22**) und das, obwohl die Hemihypertrophie in manchen Fällen nicht vor dem Wilms Tumor diagnostiziert wird. Dieses Ergebnis unterstreicht daher die hohe Sensitivität der Vorsorge. Empfehlungen zu Vorsorgeuntersuchungen bei Patienten mit Hemihypertrophie, um gegebenenfalls einen Wilms Tumor oder ein Hepatoblastom in frühem Stadium zu erkennen, wurden in einer aktuellen Arbeit von Mark *et al.* beschrieben (Mark *et al.*, 2018).

5.3 Schlussfolgerungen

Nach der eigenen Analyse und dem Vergleich mit dem aktuellen Wissensstand in der Literatur ergeben sich neue Zusammenhänge und Perspektiven hinsichtlich der syndrom-assoziierten Wilms Tumoren.

5.3.1 Diagnosealter

Das durchschnittliche Diagnosealter des Wilms Tumors mit syndromaler Erkrankung ist ein wichtiger Richtwert, um den Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchung anpassen zu können. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass bei Patienten mit Denys-Drash Syndrom insbesondere in den ersten beiden Lebensjahren und bei Patienten mit WAGR- Syndrom in den ersten drei Lebensjahren eine intensiviertere Vorsorge erfolgen sollte (siehe **Abb.20**), denn bei diesen beiden Syndromen liegt eine statistische Signifikanz für ein früheres Diagnosealter im Vergleich zu den Wilms Tumoren ohne Syndrom vor. Die restlichen syndrom-assoziierten Wilms Tumoren werden im Trend etwas früher als die Wilms Tumoren ohne syndromale Erkrankung diagnostiziert. Dies bedeutet, dass intensiviertere Vorsorgeuntersuchungen auf Wilms Tumoren bei Beckwith-Wiedemann Syndrom, Hemihypertrophie und urogenitalen Fehlbildungen bis zum 6.-7. Lebensjahr sinnvoll sind (siehe **Abb.20**), (Ripperger *et al.*, 2017).

5.3.2 Tumolvolumen und Ansprechen auf eine präoperative Chemotherapie

Das Ansprechen der syndrom-assoziierten Wilms Tumoren auf eine präoperative Chemotherapie ist deutlich unterschiedlich bei den einzelnen Syndromen und assoziiert mit der Frage ob ein stromreicher Subtyp, bzw. eine WT1 Mutation vorliegt. So wird für das Denys-Drash Syndrom beispielsweise ein schlechtes Ansprechen bestätigt. Das hervorragende Ansprechen der Wilms Tumoren mit Beckwith-Wiedemann Syndrom im Vergleich zu den Wilms Tumoren mit anderen Syndromen ist jedoch durch die Histologie allein nicht zu erklären. Hier bedarf es weitergehender Untersuchungen, die insbesondere auch die Molekulargenetik einschließen muss.

5.3.3 Bilateralität

Eine weitere Erkenntnis in diesem Kontext ist die signifikant erhöhte Häufigkeit der Bilateralität in der Gruppe der Wilms Tumoren mit syndromaler Erkrankung (siehe **Tab.20**). Auch hier wird durch die Differenzierung in **Tab.20** ersichtlich, welche Syndrome besonders häufig mit Bilateralität einhergehen. Diejenigen Wilms Tumoren, welche mit dem WAGR-, Denys-Drash oder Beckwith-Wiedemann Syndrom assoziiert sind, sollten in jedem Fall regelmäßig auf Bilateralität untersucht werden.

5.3.4 Metastasierung

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Metastasen bei Diagnose bei syndrom-assoziierten Wilms Tumoren bereits ein statistisch signifikant selteneres Ereignis darstellen, als bei Wilms Tumoren ohne

Syndrom. Es wurde schon diskutiert, dass dies vorrangig auf die frühe Diagnostik der Wilms Tumoren mit syndromaler Erkrankung zurückzuführen ist, welche sich wiederum auf der Durchführung von Vorsorgeuntersuchungen begründet. Da Metastasen bei Diagnose für die Gesamtgruppe der syndrom-assoziierten Wilms Tumoren und gesondert für das Denys-Drash Syndrom, das Beckwith-Wiedemann Syndrom und die urogenitalen Fehlbildungen einen statistisch signifikant ungünstigen prognostischen Faktor darstellen (vgl. **Abb.24**), muss zukünftig das Ziel sein, durch eine verbesserte Vorsorge die Häufigkeit der Metastasen weiter zu senken. Auf diese Weise erscheint es möglich, die Todesfälle durch malignombezogene Gründe weiterhin zu reduzieren. Bei den Staginguntersuchungen sollte vor allem die Lunge präzise betrachtet werden, da sich die Metastasen dort mit Abstand am häufigsten manifestieren (siehe **Tab.12**)

5.3.5 Histologie einschließlich Nephroblastomatose

Die Auswertung bezüglich der Histologie zeigt, dass der Großteil der syndrom-assoziierten Wilms Tumoren der intermediate-risk Gruppe zuzuordnen ist. Bei WAGR- Syndrom sind die high-risk Typen extrem selten, beim Denys-Drash Syndrom ist kein high-risk Subtyp vorhanden (siehe **Abb.25**). Im Gegensatz dazu ist eine statistisch signifikante Häufung des blastemreichen Subtyps nach präoperativer Chemotherapie für Patienten mit Wilms Tumor und Hemihypertrophie zu sehen. Dieser Zusammenhang muss in Zukunft weiter untersucht werden, wohingegen die signifikante Häufung zwischen Denys-Drash Syndrom und stromareichem Subtyp durch die weitere Bestätigung in dieser Arbeit als gesichert angenommen werden kann. Die Nephroblastomatose ist mit mehreren syndromalen Erkrankungen statistisch gehäuft assoziiert. In den **Abb. 27A** und **27B** zeigt sich bei diesen Patienten mit und ohne Syndrom weder im ereignisfreien noch im Gesamtüberleben ein Unterschied, obwohl die Assoziation mit einer syndromalen Erkrankung in der Gesamtgruppe aller Wilms Tumoren prognostisch relevant ist (siehe **Abb.21A**). Diese Ergebnisse geben Anlass zur Frage, ob alle Patienten mit einer Nephroblastomatose auf eine syndromale Erkrankung hin untersucht werden müssen, die klinisch nur diskret auffällt. Dabei kann anhand der Ergebnisse differenziert werden, welche Syndrome wahrscheinlich sind, denn die Nephroblastomatose ist statistisch signifikant häufiger mit dem WAGR-Syndrom, dem Beckwith-Wiedemann Syndrom und der Hemihypertrophie assoziiert (siehe **Abb.25** und **Tab.13**). Selten tritt sie hingegen beim Denys-Drash Syndrom und den urogenitalen Fehlbildungen auf.

5.3.6 Prognose

Das signifikant schlechtere Gesamtüberleben der Wilms Tumoren mit syndromaler Erkrankung ohne Äquivalent im ereignisfreien Überleben gegenüber Wims Tumoren ohne Syndrom spricht dafür, dass die syndromalen Erkrankung selbst oder ihre Komplikationen vorrangig die Prognose verschlechtern und dass somit weniger der Wilms Tumor ursächlich für die häufigeren Todesereignisse in dieser Gesamtgruppe ist. Dies wird dadurch bestärkt, dass syndrom-assoziierte Wilms Tumoren, mit Ausnahme der urogenitalen Fehlbildungen, signifikant häufiger durch eine Vorsorge diagnostiziert werden, infolgedessen ihr Diagnosealter geringer ist und die Tumorstadien weniger fortgeschritten sind. Die Prognose des Wilms Tumors müsste aus diesem Gesichtspunkt eigentlich günstiger sein. In Zukunft sollte daher großer Wert auf präzise Analysen der Todesursache syndrom-assoziiierter Wilms Tumoren gelegt werden, um die Risiken, welche mit der jeweiligen syndromalen Erkrankung einhergehen, erkennen und in der Therapie des Wilms Tumors berücksichtigen zu können. Außerdem sollte das ereignisfreie Überleben bei Wilms Tumoren mit Beckwith-Wiedemann Syndrom weiterhin beobachtet werden, da unsere Ergebnisse für dieses Syndrom, im Gegensatz zu den anderen syndrom-assoziierten Wilms Tumoren, ein signifikant erhöhtes Rezidivrisiko zeigen. Falls dies in Zukunft bestätigt werden kann, wäre eine spezielle Nachsorge bei Patienten mit Wilms Tumoren und Beckwith-Wiedemann Syndrom sinnvoll.

6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<i>Abbildung 1: Tumorentitäten der Non-WT</i>	- 20 -
<i>Abbildung 2: Verteilung der histologischen Subtypen des WT</i>	- 21 -
<i>Abbildung 3: Alter bei Diagnose</i>	- 23 -
<i>Abbildung 4: Gesamtüberleben</i>	- 24 -
<i>Abbildung 5: Ereignisfreies Überleben</i>	- 25 -
<i>Abbildung 6: Verteilung der histologischen Subtypen der mit präop. Chemo behandelten WT</i>	- 28 -
<i>Abbildung 7: Zusammenhang von Therapiebeginn und Tumorentität der Non-WT</i>	- 29 -
<i>Abbildung 8: Tumorumfänge bei Diagnose</i>	- 30 -
<i>Abbildung 9: Tumorumfang nach präoperativer Chemotherapie</i>	- 30 -
<i>Abbildung 10: Gesamtkollektiv: Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und TV</i>	- 32 -
<i>Abbildung 11: Gesamtkollektiv: Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und TV (<>300 ml)</i> -	33 -
<i>Abbildung 12: Gesamtkollektiv: Zusammenhang zwischen ereignisfreiem Überleben und TV</i>	- 34 -
<i>Abbildung 13: Histologische Klassifikation der WT</i>	- 35 -
<i>Abbildung 14: Einfluss der histologischen Risikotypen auf die Prognose</i>	- 37 -
<i>Abbildung 15: Tumorumfang von WT als prognostischer Faktor</i>	- 38 -
<i>Abbildung 16: Metastasen bei Diagnose als prognostischer Faktor</i>	- 39 -
<i>Abbildung 17: Bilaterale Tumoren als prognostischer Faktor</i>	- 39 -
<i>Abbildung 18: Syndromübersicht</i>	- 41 -
<i>Abbildung 19: Vergleich des Alters bei Diagnose</i>	- 44 -
<i>Abbildung 20: Diagnosealter der Syndrome</i>	- 45 -
<i>Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurven für das absolute Überleben syndrom-assoziiertes WT</i>	- 46 -
<i>Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurven des ereignisfreien Überlebens syndrom-assoziiertes WT</i>	- 48 -
<i>Abbildung 23: Einfluss der Metastasen bei Diagnose auf das Gesamtüberleben</i>	- 53 -

<i>Abbildung 24: Metastasen bei Diagnose und ereignisfreies Überleben</i>	<i>- 55 -</i>
<i>Abbildung 25: Übersicht über die Histologie der Patienten mit WT und syndromaler Erkrankung -</i>	<i>56 -</i>
<i>Abbildung 26: Prognostischer Einfluss der Nephroblastomatose auf syndrom-assoziierte WT.....</i>	<i>- 59 -</i>
<i>Abbildung 27: Prognostischer Einfluss der Syndromassoziation bei WT mit Nephroblastomatose-</i>	<i>59 -</i>
<i>Abbildung 28: Prognostischer Einfluss der Nephroblastomatose auf bilaterale WT.....</i>	<i>- 60 -</i>
<i>Abbildung 29: Prognostischer Einfluss der Bilateralität auf WT mit Nephroblastomatose</i>	<i>- 61 -</i>
<i>Abbildung 30: Vorsorge und Gesamtüberleben der verschiedenen Syndrome</i>	<i>- 72 -</i>
<i>Abbildung 31: Vorsorge und Tumolvolumen bei Diagnose der verschiedenen Syndrome.....</i>	<i>- 76 -</i>
<i>Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der Tumorentitäten.....</i>	<i>- 19 -</i>
<i>Tabelle 2: Geschlechtsverteilung</i>	<i>- 22 -</i>
<i>Tabelle 3: Häufigkeit der Metastasen bei Diagnose.....</i>	<i>- 26 -</i>
<i>Tabelle 4: Häufigkeit bilateraler Tumoren</i>	<i>- 27 -</i>
<i>Tabelle 5: Therapie der Nierentumoren.....</i>	<i>- 27 -</i>
<i>Tabelle 6: Mittelwerte der TV bei Diagnose und nach präoperativer Chemotherapie.....</i>	<i>- 31 -</i>
<i>Tabelle 7: Abhängigkeit des TV vor und nach präop. Chemo vom histologischen Subtyp des WT -</i>	<i>36 -</i>
<i>Tabelle 8: Häufigkeit der syndromalen Erkrankung bei WT</i>	<i>- 41 -</i>
<i>Tabelle 9: Geschlechterverteilung bei syndrom-assoziierten WT</i>	<i>- 43 -</i>
<i>Tabelle 10: Zusammenhang zwischen dem BWS und dem Auftreten von Rezidiven</i>	<i>- 49 -</i>
<i>Tabelle 11: Häufigkeiten der Metastasen bei Diagnose für WT mit und ohne Syndrom</i>	<i>- 50 -</i>
<i>Tabelle 12: Lokalisation der Metastasen und Art des Syndroms</i>	<i>- 51 -</i>
<i>Tabelle 13: Nephroblastomatose bei WT mit WAGR, BWS und Hemihypertrophie</i>	<i>- 58 -</i>

Tabelle 14: Prognostische Faktoren des WT in der Multivariatanalyse; - 61 -

Tabelle 15: Prognostische Faktoren der syndrom-assoziierten WT in der Multivariatanalyse - 62 -

Tabelle 16: Blastemreicher Subtyp in Kombination mit WT mit Hemihypertrophie..... - 62 -

Tabelle 17: Stromareicher Subtyp in Kombination mit WT mit Denys-Drash-Syndrom - 62 -

Tabelle 18: Vergleich der TV syndrom-assoziiertes WT initial und nach präoperativer Chemo - 66 -

Tabelle 19: Mittelwerte der TV bei Diagnose und nach präoperativer Chemotherapie..... - 67 -

Tabelle 20: Häufigkeit der bilateralen Tumoren bei den einzelnen WT- assoziierten Syndromen . - 68 -

Tabelle 21: Allgemeinzustand der Patienten mit verschiedenen WT- assoziierten Syndromen - 69 -

Tabelle 22: Grund der Malignomdiagnostik bei Patienten mit WT und syndromaler Erkrankung.. - 70 -

Tabelle 23: Zusammenfassung der Ergebnisse..... - 78 -

Tabelle 24: Überblick über die Diskussion..... - 90 -

7 Literaturverzeichnis

- Argani, P. *et al.* (2000) 'Clear Cell Carcinoma of the Kidney', *The American Journal of Surgical Pathology*, 24(1), p. 4. doi: 10.1097/00000478-200001000-00002.
- Auber, F. *et al.* (2009) 'Management of Wilms tumors in Drash and Frasier syndromes', *Pediatric Blood & Cancer*, 52(1), pp. 55–59. doi: 10.1002/pbc.21759.
- Barata, P. C. and Rini, B. I. (2017) 'Treatment of renal cell carcinoma: Current status and future directions', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(6), pp. 507–524. doi: 10.3322/caac.21411.
- Bartelheim, K. *et al.* (2016) 'Improved 6-year overall survival in AT/RT - results of the registry study Rhabdoid 2007.', *Cancer medicine*. Wiley-Blackwell, 5(8), pp. 1765–75. doi: 10.1002/cam4.741.
- Beckwith, J. B. (1998) 'Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: developmental and clinical considerations.', *American journal of medical genetics*. United States, 79(4), pp. 268–273.
- Beckwith, J. B., Kiviat, N. B. and Bonadio, J. F. (1990) 'Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor.', *Pediatric pathology*. United States, 10(1–2), pp. 1–36.
- Beckwith, J. B. and Palmer, N. F. (1978) 'Histopathology and prognosis of Wilms tumors: results from the First National Wilms' Tumor Study.', *Cancer*, 41(5), pp. 1937–48. doi: 10.1002/1097-0142(197805)41:5<1937::aid-cnrcr2820410538>3.0.co;2-u.
- Bonaïti-Pellié, C. *et al.* (1992) 'Genetics and epidemiology of Wilms' tumor: The French Wilms' tumor study', *Medical and Pediatric Oncology*, 20(4), pp. 284–291. doi: 10.1002/mpo.2950200404.
- Breslow, N. *et al.* (1988) 'Age Distribution of Wilms' Tumor: Report from the National Wilms' Tumor Study', *Cancer Research*, 48(6), pp. 1653–1657.
- Breslow, N. *et al.* (1993) 'Epidemiology of Wilms tumor', *Medical and Pediatric Oncology*, 21(3), pp. 172–181. doi: 10.1002/mpo.2950210305.
- Breslow, N. *et al.* (1996) 'Familial Wilms' tumor: A descriptive study', *Medical and Pediatric Oncology*, 27(5), pp. 398–403. doi: 10.1002/(SICI)1096-911X(199611)27:5<398::AID-MPO2>3.0.CO;2-H.
- Breslow, N. E. *et al.* (1978) 'Wilms' tumor: Prognostic factors for patients without metastases at diagnosis. Results of the national Wilms' tumor study', *Cancer*, 41(4), pp. 1577–1589. doi: 10.1002/1097-0142(197804)41:4<1577::AID-CNCR2820410448>3.0.CO;2-7.

Breslow, N. E. *et al.* (2000) 'Renal Failure in the Denys-Drash and Wilms' Tumor-Aniridia Syndromes', *Cancer Research*, 60(15), pp. 4030–4032.

Breslow, N. E. *et al.* (2003) 'Characteristics and outcomes of children with the Wilms tumor-aniridia syndrome: A report from the National Wilms Tumor Study Group', *Journal of Clinical Oncology*, 21(24), pp. 4579–4585. doi: 10.1200/JCO.2003.06.096.

Bruder, E. *et al.* (2004) 'Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults', *American Journal of Surgical Pathology*, 28(9), pp. 1117–1132. doi: 10.1097/01.pas.0000131558.32412.40.

Coppes, M. J. *et al.* (1989) 'Bilateral Wilms' tumor: long-term survival and some epidemiological features.', *Journal of Clinical Oncology*, 7(3), pp. 310–315. doi: 10.1200/JCO.1989.7.3.310.

Davidoff, A. M. (2009) 'Wilms' tumor.', *Current opinion in pediatrics*. NIH Public Access, 21(3), pp. 357–64. doi: 10.1097/MOP.0b013e32832b323a.

Davidoff, A. M. (2012) 'Wilms tumor.', *Advances in pediatrics*. NIH Public Access, 59(1), pp. 247–67. doi: 10.1016/j.yapd.2012.04.001.

DeBaun, M. R. and Tucker, M. A. (1998) 'Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry', *The Journal of Pediatrics*. Mosby, 132(3), pp. 398–400. doi: 10.1016/S0022-3476(98)70008-3.

Diller, L. *et al.* (1998) 'Constitutional WT1 mutations in Wilms' tumor patients.', *Journal of Clinical Oncology*, 16(11), pp. 3634–3640. doi: 10.1200/JCO.1998.16.11.3634.

Doganis, D. *et al.* (2019) 'Wilms tumour event-free and overall survival in Southern and Eastern Europe: Pooled analyses of clinical data from four childhood cancer registries (1999–2017)', *European Journal of Cancer*, 115, pp. 37–46. doi: 10.1016/j.ejca.2019.04.008.

Dome, J. S. *et al.* (2015) 'Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: Progress Through International Collaboration', *Journal of Clinical Oncology*, 33(27), pp. 2999–3007. doi: 10.1200/JCO.2015.62.1888.

Dome, J. S., Perlman, E. J. and Graf, N. (2014) 'Risk Stratification for Wilms Tumor: Current Approach and Future Directions', *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 34, pp. 215–223. doi: 10.14694/edbook_am.2014.34.215.

Elliott, M. *et al.* (2008) 'Clinical features and natural history of Beckwith-Wiedemann syndrome: presentation of 74 new cases', *Clinical Genetics*, 46(2), pp. 168–174. doi: 10.1111/j.1399-0004.1994.tb04219.x.

Elliott, M. and Maher, E. R. (1994) 'Beckwith-Wiedemann syndrome x':, pp. 560–564.

England, R. J. *et al.* (2011) 'Mesoblastic nephroma: A report of the United Kingdom children's cancer and leukaemia group (CCLG)', *Pediatric Blood & Cancer*, 56(5), pp. 744–748. doi: 10.1002/pbc.22871.

Fantes, J. A. *et al.* (1992) 'Submicroscopic deletions at the WAGR locus, revealed by nonradioactive in situ hybridization', *American Journal of Human Genetics*, 51(6), pp. 1286–1294.

Faranoush, M. *et al.* (2009) 'Wilm's Tumor: Epidemiology and Survival', *Research Journal of Biological Sciences*, 4(1), pp. 86–89.

Fernandez, C. V. *et al.* (2018) 'Outcome and Prognostic Factors in Stage III Favorable-Histology Wilms Tumor: A Report From the Children's Oncology Group Study AREN0532', *Journal of Clinical Oncology*, 36(3), pp. 254–261. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7999.

Freedman, A. L. *et al.* (1996) 'Renal Cell Carcinoma in Children: The Detroit Experience', *Journal of Urology*, 155(5), pp. 1708–1710. doi: 10.1016/S0022-5347(01)66178-0.

Frühwald, M. C. and Graf, N. (2006) 'Rhabdoide Tumoren im Kindesalter', *Wir*, 4, pp. 22–25. Available at:

<https://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/Redaktion/PDF/Forschung/HIT/2006/rhabdoide.pdf>.

Furtwängler, R. *et al.* (2013) 'Clear Cell Sarcomas of the Kidney registered on International Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01 and SIOP 2001 protocols: A report of the SIOP Renal Tumour Study Group', *European Journal of Cancer*. doi: 10.1016/j.ejca.2013.06.036.

Gadd, S. *et al.* (2017) 'A Children's Oncology Group and TARGET initiative exploring the genetic landscape of Wilms tumor', *Nature Genetics*. Nature Publishing Group, 49(10), pp. 1487–1494. doi: 10.1038/ng.3940.

Gariépy-Assal, L. *et al.* (2018) 'Management of Denys-Drash syndrome: A case series based on an international survey', *Clinical Nephrology – Case Studies*, 6(01), pp. 36–44. doi: 10.5414/CNCS109515.

Gessler, M., König, A. and Bruns, G. A. P. (1992) 'The genomic organization and expression of the WT1

- gene', *Genomics*, 12(4), pp. 807–813. doi: 10.1016/0888-7543(92)90313-H.
- Glick, R. D. *et al.* (2004) 'Renal tumors in infants less than 6 months of age', *Journal of Pediatric Surgery*, 39(4), pp. 522–525. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2003.12.007.
- Gomes, M. V. de M. and Ramos, E. S. (2005) 'Beckwith-Wiedemann syndrome and isolated hemihyperplasia', *Sao Paulo Medical Journal*, 121(3), pp. 133–138. doi: 10.1590/s1516-31802003000300010.
- Graf, Tournade, de K. (no date) '- 2000 - The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. ThGraf, Tournade, de Krakere SIOP studies. Internatio-annotated.pdf'.
- Graf, N. and SIOP-RTSG (2018) *Umbrella Protocol SIOP 2018*.
- Graf, N., Tournade, M. F. and de Kraker, J. (2000) 'The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. International Society of Pediatric Oncology.', *The Urologic clinics of North America*, 27(3), pp. 443–54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10985144> (Accessed: 21 March 2019).
- Gram, C. *et al.* (1989) 'Clinical trials Clinical trials', pp. 1–2.
- Green, D. M. *et al.* (1993) 'Screening of children with hemihypertrophy, aniridia, and Beckwith-Wiedemann syndrome in patients with wilms tumor: A report from the national Wilms tumor study', *Medical and Pediatric Oncology*, 21(3), pp. 188–192. doi: 10.1002/mpo.2950210307.
- Grundy, P. E. *et al.* (2005) 'Children with Idiopathic Hemihypertrophy and Beckwith-Wiedemann Syndrome Have Different Constitutional Epigenotypes Associated with Wilms Tumor', *The American Journal of Human Genetics*, 77(5), pp. 887–891. doi: 10.1086/497540.
- Gutjahr, P. *et al.* (1990) 'Klinik, Therapie und Prognose bei 373 Kindern mit Wilms-Tumoren - Ergebnisse der bundesweiten Studie 1980-1988', *Aktuelle Urologie*, 21(3), pp. 132–141. doi: 10.1055/s-2008-1060616.
- Hamilton, T. E. *et al.* (2011) 'The Management of Synchronous Bilateral Wilms Tumor', *Annals of Surgery*. NIH Public Access, 253(5), pp. 1004–1010. doi: 10.1097/SLA.0b013e31821266a0.
- van den Heuvel-Eibrink, M. M. *et al.* (2008) 'Characteristics and survival of 750 children diagnosed with a renal tumor in the first seven months of life: A collaborative study by the SIOP/GPOH/SFOP,

NWTSG, and UKCCSG Wilms tumor study groups', *Pediatric Blood & Cancer*. John Wiley & Sons, Ltd, 50(6), pp. 1130–1134. doi: 10.1002/pbc.21389.

van den Heuvel-Eibrink, M. M. *et al.* (2017a) 'Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP–RTSG 2016 protocol', *Nature Reviews Urology*, 14(12), pp. 743–752. doi: 10.1038/nrurol.2017.163.

van den Heuvel-Eibrink, M. M. *et al.* (2017b) 'Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP–RTSG 2016 protocol', *Nature Reviews Urology*, 14(12), pp. 743–752. doi: 10.1038/nrurol.2017.163.

Hol, J. A. *et al.* (2019) 'Prognostic significance of age in 5631 patients with Wilms tumour prospectively registered in International Society of Paediatric Oncology (SIOP) 93-01 and 2001', *Plos One*, 14(8), p. e0221373. doi: 10.1371/journal.pone.0221373.

Hoyme, H. E. *et al.* (1998) 'Isolated hemihyperplasia (hemihypertrophy): report of a prospective multicenter study of the incidence of neoplasia and review.', *American journal of medical genetics*, 79(4), pp. 274–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9781907> (Accessed: 21 March 2019).

Huff, V. *et al.* (1997) 'Advances in Brief Evidence for Genetic Heterogeneity in Familial Wilms ' Tumor ', pp. 1859–1863.

J.M., M. *et al.* (1998) 'Linkage of familial Wilms' tumor predisposition to two-locus model for the etiology of familial tumors', *Cancer Research*, 58(7), pp. 1387–1390. Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L28193596>.

Kalapurakal, J. A. *et al.* (2004) 'Management of Wilms' tumour: current practice and future goals.', *The Lancet. Oncology*, 5(1), pp. 37–46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14700607> (Accessed: 11 September 2019).

Kaste, S. C. *et al.* (2008) 'Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects', *Pediatric Radiology*, 38(1), pp. 2–17. doi: 10.1007/s00247-007-0687-7.

Koufos, A. *et al.* (1989) 'Familial Wiedemann-Beckwith syndrome and a second Wilms tumor locus both map to 11p15.5.', *American journal of human genetics*, 44(5), pp. 711–9. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1715635&tool=pmcentrez&rendertyp>

e=abstract.

Lack, E. E., Cassady, J. R. and Sallan, S. E. (1985) 'Renal Cell Carcinoma in Childhood and Adolescence: A Clinical and Pathological Study of 17 Cases', *Journal of Urology*. The American Urological Association Education and Research, Inc., 133(5), pp. 822–828. doi: 10.1016/S0022-5347(17)49242-1.

Little, S. E. *et al.* (2004) 'Frequency and Heritability of WT1 Mutations in Nonsyndromic Wilms' Tumor Patients: A UK Children's Cancer Study Group Study', *Journal of Clinical Oncology*, 22(20), pp. 4140–4146. doi: 10.1200/JCO.2004.02.136.

Lopes, R. I. and Lorenzo, A. (2017) 'Recent advances in the management of Wilms' tumor', *F1000Research*, 6(May), p. 670. doi: 10.12688/f1000research.10760.1.

Mahamdallie, S. *et al.* (2019) 'Identification of new Wilms tumour predisposition genes: an exome sequencing study', *The Lancet Child & Adolescent Health*, 4642(19). doi: 10.1016/S2352-4642(19)30018-5.

Mark, C. *et al.* (2018) 'Fifteen-minute consultation: Assessment, surveillance and management of hemihypertrophy', *Archives of disease in childhood. Education and practice edition*, 103(3), pp. 114–117. doi: 10.1136/archdischild-2017-312645.

Merks, J. H. M., Caron, H. N. and Hennekam, R. C. M. (2005) 'High Incidence of Malformation Syndromes in a Series of 1 , 073 Children With Cancer', 143(October 2004), pp. 132–143. doi: 10.1002/ajmg.a.30603.

Mitchell, C. *et al.* (2006) 'Immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in the management of non-metastatic Wilms' tumour: Results of a randomised trial (UKW3) by the UK Children's Cancer Study Group', *European Journal of Cancer*. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.026.

Moore, A. W. *et al.* (1999) 'YAC complementation shows a requirement for Wt1 in the development of epicardium, adrenal gland and throughout nephrogenesis.', *Development (Cambridge, England)*, 126(9), pp. 1845–57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10101119>.

Narod, S. A. *et al.* (1997) 'Congenital anomalies and childhood cancer in Great Britain', *Am.J.Hum.Genet.*, 60(3), pp. 474–485. Available at: pm: 9042906%5Cnfile://E:%5CDeLoche%5CReference Manager databases%5CBoffetta%5CBoffetta

pdf%5Cref 014709 NAROD SA 1997.pdf.

Neri, G. *et al.* (1984) 'The pe€u"', 207, pp. 195–207.

Özyörük, D. and Emir, S. (2014) 'The management of bilateral Wilms tumor.', *Translational pediatrics*. AME Publications, 3(1), pp. 34–8. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.01.04.

Pastore, G. *et al.* (2006) 'Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project', *European Journal of Cancer*, 42(13), pp. 2103–2114. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.010.

Pelletier, J. *et al.* (1991) 'Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome', *Cell*, 67(2), pp. 437–447. doi: 10.1016/0092-8674(91)90194-4.

Perlman, M. *et al.* (1973) 'Renal hamartomas and nephroblastomatosis with fetal gigantism: A familial syndrome', *The Journal of Pediatrics*, 83(3), pp. 414–418. doi: 10.1016/S0022-3476(73)80264-1.

Perusinghe, N. *et al.* (2002) 'Evidence for susceptibility genes to familial Wilms tumour in addition to WT1, FWT1 and FWT2', *British Journal of Cancer*, 83(2), pp. 177–183. doi: 10.1054/bjoc.2000.1283.

Pritchard-Jones, K. *et al.* (1990) 'The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development', *Nature*, 346(6280), pp. 194–197. doi: 10.1038/346194a0.

Pritchard-Jones, K. (1999) 'The Wilms tumour gene, WT1, in normal and abnormal nephrogenesis', *Pediatric Nephrology*, 13(7), pp. 620–625. doi: 10.1007/s004670050757.

Pritchard-Jones, K. *et al.* (2015) 'Omission of doxorubicin from the treatment of stage II–III, intermediate-risk Wilms' tumour (SIOP WT 2001): an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial', *The Lancet*. Pritchard-Jones *et al.* Open Access article distributed under the terms of CC BY, 386(9999), pp. 1156–1164. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62395-3.

Provenzi, V. O. *et al.* (2015) 'Tamanho tumoral e prognóstico em pacientes portadores de tumor de Wilms', *Revista Paulista de Pediatria*, 33(1), pp. 82–87. doi: 10.1016/j.rpped.2014.05.003.

Rahman, N. *et al.* (1996) '• © 199 6', 13(august), pp. 461–463.

Rini, B. I., Campbell, S. C. and Escudier, B. (2009) 'Renal cell carcinoma', *The Lancet*. Elsevier Ltd,

373(9669), pp. 1119–1132. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60229-4.

Ripperger, T. *et al.* (2017) 'Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology', *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(4), pp. 1017–1037. doi: 10.1002/ajmg.a.38142.

Royer-Pokora, B. *et al.* (1991) 'Direct pulsed field gel electrophoresis of Wilms' tumors shows that dna deletions in 11 p 13 are rare', *Genes, Chromosomes and Cancer*, 3(2), pp. 89–100. doi: 10.1002/gcc.2870030203.

Ruteshouser, E. C., Robinson, S. M. and Huff, V. (2015) 'NIH Public Access', 47(6), pp. 461–470. doi: 10.1002/gcc.20553.Wilms.

SANDSTEDT, B. E. *et al.* (1987) 'Sarcomatous Wilms?tumour with clear cells and hyalinization. A study of 38 tumours in children from the SIOP nephroblastoma file', *Histopathology*, 11(3), pp. 273–285. doi: 10.1111/j.1365-2559.1987.tb02632.x.

Satoh, Y. *et al.* (2006) 'Genetic and epigenetic alterations on the short arm of chromosome 11 are involved in a majority of sporadic Wilms' tumours', *British Journal of Cancer*, 95(4), pp. 541–547. doi: 10.1038/sj.bjc.6603302.

Scott, R. H. *et al.* (2006) 'Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour', *Journal of Medical Genetics*, 43(9), pp. 705–715. doi: 10.1136/jmg.2006.041723.

Selle, B. *et al.* (2006) 'Population-based study of renal cell carcinoma in children in Germany, 1980–2005', *Cancer*, 107(12), pp. 2906–2914. doi: 10.1002/cncr.22346.

Shannon, R. S. *et al.* (1982) 'Wilms's tumour and aniridia: Clinical and cytogenetic features', *Archives of Disease in Childhood*, 57(9), pp. 685–690. doi: 10.1136/adc.57.9.685.

Sotelo-Avila, C., Gonzalez-Crussi, F. and Fowler, J. W. (1980) 'Complete and incomplete forms of Beckwith-Wiedemann syndrome: Their oncogenic potential', *The Journal of Pediatrics*, 96(1), pp. 47–50. doi: 10.1016/S0022-3476(80)80322-2.

Steliarova-Foucher, E. *et al.* (2005) 'International classification of childhood cancer, third edition', *Cancer*, 103(7), pp. 1457–1467. doi: 10.1002/cncr.20910.

Stiller, C. A. and Parkint, D. M. (1994) 'International variations in the incidence of childhood soft-tissue sarcomas', *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 8(1), pp. 107–119. doi: 10.1111/j.1365-3016.1994.tb00439.x.

Szychot, E., Apps, J. and Pritchard-Jones, K. et al (2014) 'Wilms' tumor: biology, diagnosis and treatment.', *Translational pediatrics*, 3(1), pp. 12–24. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.01.09.

Taskinen, S. et al. (2019) 'Effect of Wilms tumor histology on response to neoadjuvant chemotherapy', *Journal of Pediatric Surgery*. Elsevier Inc, 54(4), pp. 771–774. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.05.010.

Thiel, C. T. et al. (2019) 'TRIM28 haploinsufficiency predisposes to Wilms tumor', *International Journal of Cancer*, pp. 1–11. doi: 10.1002/ijc.32167.

Tomlinson, G. E. et al. (2005) 'Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms' Tumor Study: Age at diagnosis as a prognostic factor', *Journal of Clinical Oncology*, 23(30), pp. 7641–7645. doi: 10.1200/JCO.2004.00.8110.

Tulla, M. et al. (2015) 'Incidence, Trends, and Survival of Children With Embryonal Tumors', *Pediatrics*, 136(3), pp. e623–e632. doi: 10.1542/peds.2015-0224.

Verschuur, A. C. et al. (2010) 'Stromal and epithelial predominant Wilms tumours have an excellent outcome: The SIOP 93 01 experience', *Pediatric Blood & Cancer*, 55(2), pp. 233–238. doi: 10.1002/pbc.22496.

Vujanić, G. et al. (2016) 'Gain of 1q As a Prognostic Biomarker in Wilms Tumors (WTs) Treated With Preoperative Chemotherapy in the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) WT 2001 Trial: A SIOP Renal Tumours Biology Consortium Study', *Journal of Clinical Oncology*, 34(26), pp. 3195–3203. doi: 10.1200/jco.2015.66.0001.

Vujanić, Gordan M et al. (2018) 'The UMBRELLA SIOP–RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol', *Nature Reviews Urology*, 15(11), pp. 693–701. doi: 10.1038/s41585-018-0100-3.

Vujanić, Gordan M. et al. (2018) 'The UMBRELLA SIOP–RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol', *Nature Reviews Urology*, 15(11), pp. 693–701. doi: 10.1038/s41585-018-0100-3.

Wang, Z. P. *et al.* (2014) 'Congenital mesoblastic nephroma: Clinical analysis of eight cases and a review of the literature', *Oncology Letters*, 8(5), pp. 2007–2011. doi: 10.3892/ol.2014.2489.

Weeks, D. A. *et al.* (1989) 'Rhabdoid tumor of kidney. A report of 111 cases from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center.', *The American journal of surgical pathology*, 13(6), pp. 439–58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2543225> (Accessed: 10 September 2019).

Weirich, A. *et al.* (2001) 'Original article nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9 / GPOH', pp. 311–319.

Weirich, A. *et al.* (2008) 'Clinical relevance of mutations in the Wilms tumor suppressor 1 gene WT1 and the cadherin-associated protein β 1 gene CTNNB1 for patients with Wilms tumors ', *Cancer*, 113(5), pp. 1080–1089. doi: 10.1002/cncr.23672.

Weksberg, R., Shuman, C. and Beckwith, J. B. (2009) 'Beckwith–Wiedemann syndrome', *European Journal of Human Genetics*, 18(1), pp. 8–14. doi: 10.1038/ejhg.2009.106.

Williams, R. D. *et al.* (2010) 'Subtype-Specific FBXW7 Mutation and MYCN Copy Number Gain in Wilms' Tumor', 16(7), pp. 2036–2046. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2890.

Wu, H.-Y., Snyder, H. M. and D'Angio, G. J. (2005) 'Wilms' tumor management.', *Current opinion in urology*, 15(4), pp. 273–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928519> (Accessed: 21 March 2019).

Young, J. L. *et al.* (1986) 'Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years.', *Cancer*, 58(2 Suppl), pp. 598–602. doi: 10.1002/1097-0142(19860715)58:2+<598::aid-cncr2820581332>3.0.co;2-c.

8 Abkürzungsverzeichnis

BWS	Beckwith-Wiedemann Syndrom
CCSK	Klarzellensarkom
CMN	Kongenitales mesoblastisches Nephrom
DDS	Denys-Drash Syndrom
RCC	Nierenzellkarzinom
SIOP	Société internationale d'oncologie pédiatrique
TV	Tumorvolumen
WT	Wilms Tumor
5-JÜR	Fünfjahresüberlebensrate

9 Danksagung

Bei der Entstehung dieser Arbeit haben mehrere Menschen auf verschiedene Weise mitgewirkt. Ihre Ideen und Ratschläge sind in die Ausarbeitung miteingeflossen und sie haben somit einen Anteil daran, dass die Arbeit in dieser Form veröffentlicht werden kann. Diesen Menschen möchte ich hiermit für ihre Unterstützung danken.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. Norbert Graf für die Möglichkeit mich in meiner Dissertation einer so wichtigen Thematik widmen und einen Beitrag zur Wilms Tumor Forschung der SIOP leisten zu können. Außerdem möchte ich Ihnen für die jederzeit zuverlässige Hilfestellung und für die Offenheit danken, mit der Sie meine Fragen beantworteten und meine Ergebnisse bewerteten.

Danken möchte ich ebenfalls meinem Großvater Hans Seel. Dein sprachliches und grammatikalisches Knowhow und die Exaktheit deiner Korrektur verbessern diese Arbeit zweifellos.

An dieser Stelle danke ich auch meiner Freundin Morgane Bourgeais und meinem Onkel Michael Seel für die Unterstützung beim englischen Teil dieser Arbeit und meiner Schwester Sophie Welter für die Tipps beim Layout.

Allen Menschen in meinem näheren Umfeld, hier sind Familie, Freunde und Mitbewohner zu nennen, danke ich für ihren Zuspruch, ihr Interesse und ihre motivierenden Worte, die das Recherchieren und das Schreiben wesentlich erleichterten.

„Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.“