

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

**Analyse des Managements von Patienten mit primärer Nephroblastomatose  
anhand Daten der Therapieoptimierungsstudien SIOP 93-01/GPOH und  
SIOP 2001/GPOH**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät**

**der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

**2021**

**vorgelegt von**

**Marina Müller**

**geb. am: 10.07.1990 in Atasu/Kasachstan**

**Tag der Promotion:** 13.September 2021

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

**Berichterstatter:** Prof. Dr. med. Norbert Graf

Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer

## **Erklärung gemäß § 7 Absatz 1 Nr. 2 – Eidesstattliche Versicherung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials hat mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

PD Dr. med. Rhoikos Furtwängler (Supervision, Betreuung der Doktorandin, Revision des Manuskripts)  
Dr. med. Nasenien Nourkami-Tutdibi (Datenerhebung)

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater/innen oder anderen Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistung für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer Prüfungsbehörde vorgelegt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Vor Aufnahme der vorstehenden Versicherung an Eides statt wurde ich über die Bedeutung einer eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung belehrt.

Ort/Datum

Unterschrift der Promovierenden

Unterschrift der die Versicherung an Eides statt aufnehmenden Beamtin bzw. des aufnehmenden Beamten

# Inhaltsverzeichnis

---

I	Abkürzungsverzeichnis .....	7
II	Abbildungsverzeichnis .....	10
III	Diagrammverzeichnis.....	11
IV	Tabellenverzeichnis.....	12
1	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	13
1.1	<b>Deutsch</b> .....	13
1.2	<b>Englisch</b> .....	15
2	<b>EINLEITUNG</b> .....	17
2.1	<b>Definition Nephroblastomatose</b> .....	17
2.2	<b>Klassifikation</b> .....	17
2.2.1	Klassifikation anhand der Lokalisation .....	17
2.2.2	Klassifikation anhand der Histologie .....	19
2.2.3	Klassifikation anhand des klinischen Erscheinungsbildes .....	21
2.3	<b>Epidemiologie</b> .....	21
2.4	<b>Ätiologie und Pathogenese</b> .....	22
2.4.1	Prädisponierende Syndrome .....	22
2.4.2	Genetische und epigenetische Alterationen.....	23
2.4.3	Weitere Einflussfaktoren für die Entstehung von NR und WT's .....	24
2.5	<b>Klinische Präsentation</b> .....	25
2.6	<b>Diagnostik</b> .....	25
2.6.1	Bildgebende Verfahren.....	25
2.6.2	Biopsie und Histologie .....	27
2.7	<b>Therapieoptionen und Nachsorge</b> .....	27
2.7.1	Therapieempfehlungen der SIOP 93/01- und SIOP 2001/GPOH-Studien.....	27
2.7.2	Ergänzende und alternative Therapieverfahren .....	31
2.7.3	Nachsorge .....	31
2.8	<b>Fragestellungen und Ziele der vorliegenden Studie</b> .....	32

3	<b>PATIENTEN UND METHODE</b> .....	33
3.1	<b>Patientenkollektiv als Subkohorte der SIOP-Studien</b> .....	33
3.2	<b>Datenverarbeitung</b> .....	35
3.2.1	Datenextraktion und -verarbeitung .....	35
3.2.2	Beurteilung des Therapieansprechens gemäß RECIST-Kriterien .....	35
3.2.3	Übersicht über die erhobenen Daten .....	38
3.3	<b>Radiologische und pathologische Referenzbeurteilung</b> .....	39
3.4	<b>Statistische Analyse</b> .....	40
4	<b>ERGEBNISSE</b> .....	41
4.1	<b>Patientencharakteristika bei Erstdiagnose</b> .....	41
4.1.1	Demographische Daten .....	42
4.1.2	Tumorlokalisierung und Manifestation .....	42
4.1.3	Begleitende Syndrome.....	43
4.2	<b>Angewandte Diagnoseverfahren und Verdachtsdiagnosen</b> .....	45
4.2.1	Deskription .....	45
4.2.2	Bildgebende Diagnostik .....	46
4.2.3	Bewertung der referenzradiologischen Beurteilung .....	46
4.2.4	Bewertung der Biopsie .....	47
4.3	<b>Therapieregime</b> .....	49
4.3.1	Übersicht über die angewandten Erstlinientherapien .....	49
4.4	<b>Outcome nach Erstlinientherapie</b> .....	50
4.4.1	Outcome nach primärer Chemotherapie.....	51
4.4.1.1	Entwicklung des Tumorzvolumens unter Chemotherapie.....	52
4.4.2	Outcome nach primärer Operation .....	53
4.4.3	Outcome nach Watch and Wait .....	53
4.4.4	Analyse des Outcomes mittels Hypothesentests .....	54
4.4.5	Analyse des Outcomes mittels Kaplan-Meier-Methode.....	55
4.5	<b>Einfluss spezieller Variablen auf den Outcome</b> .....	57
4.5.1	Einfluss demographischer Variablen auf den Outcome .....	57
4.5.2	Einfluss der initialen Tumormanifestation auf den Outcome.....	57

4.5.3	Ansprechen auf die Erstlinientherapie und Einfluss auf den Outcome .....	58
4.5.4	Assoziation zwischen dem Rückgang des Tumorzvolumens und dem Outcome ..	59
4.5.5	Einfluss diagnostischer Variablen auf den Outcome .....	60
4.6	<b>Weiterer Verlauf bei Patienten mit Progress</b> .....	60
4.6.1	Übersicht .....	60
4.6.2	Deskription von Patienten mit Progress .....	62
4.6.3	Deskription von Patienten mit Entwicklung eines WT .....	62
4.7	<b>Deskription spezieller Fälle</b> .....	66
4.7.1	Deskription von Fällen mit mehreren Progressen .....	66
4.7.2	Deskription der verstorbenen Patienten.....	67
4.7.3	Deskription von Patienten mit Spätfolgen.....	67
4.7.4	Deskription von Patienten mit Retinoid-Behandlung.....	67
5	<b>DISKUSSION</b> .....	68
5.1	<b>Ausprägung demographischer Variablen</b> .....	68
5.2	<b>Tumorausprägung</b> .....	69
5.3	<b>Einfluss von Syndromen</b> .....	69
5.4	<b>Evaluation der angewandten Diagnoseverfahren</b> .....	70
5.4.1	Rolle der bildgebenden Diagnostik und der Referenzradiologie.....	70
5.4.2	Rolle der Biopsie .....	73
5.5	<b>Therapie und Outcome</b> .....	75
5.5.1	Primäre Operation .....	75
5.5.2	Chemotherapie mit und ohne abschließende Resektion .....	76
5.5.3	Konklusion zur Therapie .....	78
5.5.4	Alternative Vorgehensweisen.....	79
5.5.5	Therapie mit Retinoiden .....	80
5.6	<b>Outcome und damit assoziierte Variablen</b> .....	80
5.6.1	Geschlecht und Alter bei Patienten mit Progress .....	81
5.6.2	Tumorausprägung und Histologie bei Patienten mit Progress .....	82
5.6.3	Initiales Therapieansprechen bei Patienten mit Progress .....	83
5.6.4	Vorbehandlung und Anaplasie bei Patienten mit Progress.....	84

5.6.5	Nachbeobachtung und Follow-Up-Intervalle von Patienten mit NBL .....	85
5.7	<b>Schlussfolgerungen für die klinische Praxis</b> .....	86
5.8	<b>Beurteilung der Ergebnisse der vorliegenden Studie im Vergleich zu den Therapieempfehlungen der SIOP 2001 GPOH-Studie</b> .....	87
6	<b>LIMITATIONEN</b> .....	88
7	<b>PUBLIKATIONEN</b> .....	89
8	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	90
9	<b>DANKSAGUNG</b> .....	100
10	<b>LEBENS LAUF</b> .....	100

## I Abkürzungsverzeichnis

ACT-D	=	Actinomycin D
AV	=	Kombinationstherapie aus Actinomycin D und Vincristin
AVD	=	Kombinationstherapie aus Actinomycin D, Vincristin und Doxorubicin
CARBO	=	Carboplatin
CCED	=	Kombinationstherapie aus Carboplatin, Cyclophosphamid, Etoposid und Doxorubicin
DOXO	=	Doxorubicin
CR	=	complete remission/ komplette Remission
CT	=	Computertomographie
CTx	=	Chemotherapie
GPOH	=	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
DD	=	Differentialdiagnose
DDS	=	Danys-Drash-Syndrom
DHPLNR	=	diffus hyperplastische perilobäre nephrogene Reste
DOX	=	Doxorubicin
DW-MRT	=	diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
EMG	=	Exomphalos -Makroglossie-Gigantismus-Syndrom/ Wiedemann-Beckwith-Syndrom
HH	=	Hemihypertrophie
HR	=	Hazard Ratio
ILNR	=	intralobäre nephrogene Reste
ICE	=	Kombinationstherapie aus Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid
IGF2	=	Insulin-like growth factor 2
IQR	=	Interquartile Range/ Interquartilsabstand
k. A.	=	keine Angaben
KG	=	Körpergewicht
KM	=	Kontrastmittel
KOF	=	Körperoberfläche



LOH	=	Loss of Heterozygosity/ Verlust von Heterozygotie
LOI	=	Loss of Imprinting /Verlust von Imprinting
M	=	männlich
MRT	=	Magnetresonanztomographie
NBL	=	Nephroblastomatose
nCR	=	near complete remission/ beinahe komplette Remission/ Residuen
NR	=	nephrogener Rest
NRK	=	Nephrektomie
NWTS	=	National Wilms Tumor Study
OS	=	Overall Survival/ Gesamtüberleben
5/10-OS	=	5/10-Jahres-Gesamtüberlebensrate
OR	=	Odds Ratio
PFS	=	progression-free survival/ progressionsfreies Überleben
5/10-PFS	=	5/10-Jahres-progressionsfreies Überleben
PLNR	=	perilobäre nephrogene Reste
PC	=	primäre Chemotherapie
PD	=	progressive disease/ Progress
PR	=	partial remission/ partielle Remission
RD	=	residual disease/ Resttumor
RECIST	=	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
Rx	=	Radiatio/ Strahlentherapie
SD	=	stable disease/ stabile Erkrankung
SI	=	Signalintensität
SIOP	=	International Society of Paediatric Oncology
St. n.	=	Status nach
Syn.	=	Synonym
TEn	=	Tumorenukleation
TV	=	Tumorvolumen
US	=	Ultraschall

VCR	=	Vincristin
Vd. a.	=	Verdacht auf
VP16	=	Etoposid
W	=	weiblich
WHO	=	World Health Organization
Wo	=	Wochen
WT	=	Wilms Tumor/ Nephroblastom
WW	=	Watch and Wait/ beobachtendes Abwarten

## II Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b>	Verteilungsmuster von PLNR (schwarz) und ILNR (grau) im Nierenlappen, modifiziert nach Beckwith 1993.....	18
<b>Abbildung 2:</b>	Klassifikation von NR mit möglichen Transformationswegen, modifiziert nach Beckwith 1993 .....	20
<b>Abbildung 3:</b>	Unterscheidung zwischen uniformem Proliferationsmuster (A) mit Beibehaltung der ursprünglichen Form und multifokalem Proliferationsmuster (B) mit irregulärerer Form, modifiziert nach Beckwith 1993 .....	20
<b>Abbildung 4:</b>	Schema zur Behandlung einer NBL gemäß Therapieoptimierungsprotokoll der SIOP 93-01/GPOH .....	28
<b>Abbildung 5:</b>	Schema zur Behandlung einer NBL gemäß Therapieoptimierungsprotokoll der SIOP 2001/GPOH-Studie .....	29
<b>Abbildung 6:</b>	Schema zur Therapieanpassung bei NBL gemäß Therapieoptimierungsprotokoll der SIOP 2001/GPOH-Studie .....	30
<b>Abbildung 7:</b>	Flussdiagramm zum Auswahlverfahren des Patientenkollektivs.....	34
<b>Abbildung 8:</b>	Erhobene Daten Teil I.....	38
<b>Abbildung 9:</b>	Erhobene Daten Teil II.....	39
<b>Abbildung 10:</b>	Flussdiagramm zur deskriptiven Darstellung des Outcomes nach primärer Chemotherapie.....	51
<b>Abbildung 11:</b>	Flussdiagramm zur Darstellung des gesamten Krankheitsverlaufs der eingeschlossenen Patienten mit NBL .....	61

### III Diagrammverzeichnis

<b>Diagramm 1:</b>	Prävalenz von NR in verschiedenen Syndromen, modifiziert nach Beckwith 1998 .....	23
<b>Diagramm 2:</b>	Tumormanifestation bei uni- und bilateralem Befall.....	43
<b>Diagramm 3:</b>	Tumormanifestation in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Syndroms .....	44
<b>Diagramm 4:</b>	Bildgebende Verdachtsdiagnose in Abhängigkeit vom Vorliegen eines referenzradiologischen Befundes .....	47
<b>Diagramm 5:</b>	Übereinstimmung der Histologie von Biopsie und endgültiger Operation .....	48
<b>Diagramm 6:</b>	Entwicklung des Tumorzvolumens unter Chemotherapie .....	52
<b>Diagramm 7:</b>	Gesamt- und progressionsfreies Überleben der eingeschlossenen Patienten .....	55
<b>Diagramm 8:</b>	Assoziation zwischen der angewandten Primärtherapie und der Entstehung von Progressen.....	56
<b>Diagramm 9:</b>	Einfluss einer anschließenden Operation nach primärer Chemotherapie auf die Entstehung von Progressen.....	56
<b>Diagramm 10:</b>	Assoziation zwischen der initialen Tumormanifestation und der Entstehung von Progressen und WT's im Verlauf .....	58
<b>Diagramm 11:</b>	Assoziation zwischen dem Status zum Ende der Primärtherapie und der Entstehung von Progressen und WT's im Verlauf.....	59
<b>Diagramm 12:</b>	Assoziation zwischen Rückgang des Tumorzvolumens und Progressentwicklung .	60
<b>Diagramm 13:</b>	Zeitliche Entwicklung von WT's.....	63
<b>Diagramm 14:</b>	Alter bei WT-Manifestation .....	63
<b>Diagramm 15:</b>	Lokales Stadium und Histologie der diagnostizierten WT's .....	64

## IV Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Morphologische Merkmale von PLNR und ILNR, modifiziert nach Beckwith 1993.....	18
<b>Tabelle 2:</b>	Erbliche Syndrome mit Assoziation zur Entstehung von NR und WTs .....	22
<b>Tabelle 3:</b>	Bildgebende Charakteristika von NBL und WT, modifiziert nach Rohrschneider et al. 1998 .....	26
<b>Tabelle 4:</b>	Kriterien zur Evaluation des Therapieansprechens nach RECIST 1.1 .....	36
<b>Tabelle 5:</b>	In der vorliegenden Studie angewandte Kriterien zur Evaluation des Therapieansprechens, modifiziert nach RECIST 1.1 .....	37
<b>Tabelle 6:</b>	Patientencharakteristika bei Diagnosestellung .....	41
<b>Tabelle 7:</b>	Prävalenz von Syndromen im eingeschlossenen Kollektiv .....	43
<b>Tabelle 8:</b>	Angewandte Diagnoseverfahren und Verdachtsdiagnosen .....	45
<b>Tabelle 9:</b>	Deskription der angewandten Therapieregime .....	50
<b>Tabelle 10:</b>	Outcome abhängig von der angewandten Erstlinientherapie .....	54
<b>Tabelle 11:</b>	Übersicht über Patienten mit Diagnose eines WT .....	65

# 1 Zusammenfassung

---

## 1.1 Deutsch

**Hintergrund:** Bei der Nephroblastomatose (NBL) handelt es sich um eine seltene fakultative Präkanzerose im Kindesalter, die sich nur sehr selten klinisch manifestiert. Noch immer ist es unzureichend geklärt, welche Faktoren bei der Transformation zu einem Wilms Tumor (WT) entscheidend sind und wie eine NBL behandelt werden sollte. Die aktuellen Therapieempfehlungen existieren seit Beginn der Therapieoptimierungsstudie SIOP/GPOH 2001 und sind somit seit fast zwei Jahrzehnten gültig. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, das Management von Patienten mit primärer NBL anhand neuerer Daten, insbesondere in Hinblick auf die Rolle von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, zu reevaluierten und Risikofaktoren für Progression zu identifizieren.

**Methoden:** Eingeschlossen und über median 8,3 (*IQR* 3,8 – 12,9) Jahre nachbeobachtet wurden  $n = 78$  Patienten mit klinisch manifester primärer NBL, die im Rahmen der multizentrischen Therapieoptimierungsstudien SIOP 93-01/GPOH sowie SIOP 2001/GPOH zwischen 1994 und 2013 in Deutschland registriert wurden. Vollständige Daten zum gesamten Therapieverlauf liegen bei 72 Patienten vor. Der Nachweis eines WT vor Behandlungsbeginn war dagegen ein Ausschlusskriterium. Neben der Erfassung von demographischen Daten und Tumorcharakteristika, wurde der Outcome der Patienten mittels Kaplan-Meier-Methode anhand der primären Endpunkte Progression und Entwicklung eines WT analysiert.

**Ergebnisse:** Das mediane Alter der Patienten bei Erstdiagnose einer NBL betrug 13,1 (*IQR* 8,1 - 24) Monate. Mädchen waren mit 60,0 % ( $n = 47$ ) häufiger betroffen als Jungen. Ein bilateraler Befall wurde bei 56,5 % ( $n = 43$ ) beobachtet, während Syndrome bei 47,1 % der Patienten ( $n = 33$ ) vorlagen. Patienten mit diffuser Manifestation (40,8 %;  $n = 31$ ) waren signifikant jünger (11,8 vs. 22,5 Monate,  $p = .02$ ) und häufiger weiblich (77,4 % vs. 22,6 %;  $p = .009$ ). Eine höhere Sensitivität zur Erfassung einer NBL mittels alleiniger bildgebender Diagnostik wurde bei bilateralem Befall (74,4 % vs. 20,0 %;  $p < .001$ ), diffuser Manifestation (83,9 % vs. 28,6 %;  $p < .001$ ) und durch eine referenzradiologische Mitbeurteilung (62,0 % vs. 30,0 %;  $p = .038$ ) erreicht. Eine primäre Chemotherapie mit (68,5 %;  $n = 37$ ) oder ohne abschließende Operation (31,5%;  $n = 17$ ) erfolgte bei 31,5 % ( $n = 54$ ) aller Patienten über einen medianen Zeitraum von 31,5 (*IQR* 5,4 – 59,9) Wochen. Eine primäre Operation wurde in 17,6 % ( $n = 31$ ) der Fälle durchgeführt (46,2 % komplette Tumornephrektomie), während 9,5 % ( $n = 7$ ) der Patienten primär beobachtet wurden. Bei 40,3 % ( $n = 29/72$ ) der Patienten kam es im Median 5,7 (*IQR* 1,5 – 11,3) Monate nach Erstdiagnose zu einem Progression, ein Patient verstarb während der Erstlinientherapie und bei 27,8 % ( $n = 20/72$ ) kam es zur Entwicklung eines WT.

Das progressionsfreie Überleben (sowohl für NBL als auch WT) betrug nach fünf Jahren  $60 \pm 6\%$  und nach 10 Jahren  $55 \pm 6,4\%$ . Die Gesamtüberlebensrate betrug  $95 \pm 2,7\%$  über fünf Jahre und  $93 \pm 3,4\%$  über zehn Jahre. Das Risiko für die Entwicklung von Progressen war in Abhängigkeit der Behandlungsstrategie signifikant unterschiedlich: Patienten, die primär beobachtet wurden (Watch and Wait), hatten ein höheres Risiko als Patienten mit primärer Chemotherapie (*HR* 3,16 (95 % *CI* 1,18 - 8,48);  $p = .022$ ) und diese wiederum ein höheres Risiko als Patienten mit einer primären Operation (*HR* 11,80 (95 % *CI* 1,37 - 101,91);  $p = .025$ ). Als weitere Risikofaktoren wurden identifiziert: weibliches Geschlecht ( $p = .003$  für die Entstehung von Progressen und  $p = .026$  für die Transformation zum WT), eine diffuse Tumormanifestation (Progress:  $p = .001$ ; WT:  $p = .008$ ) und ein inadäquates Therapieansprechen im ersten Restaging (Progress:  $p = .011$ ).

**Schlussfolgerungen:** In der Diagnose und der Therapie der NBL haben sich eine referenzradiologische Beurteilung und der Einsatz einer Operation bewährt. Eine vorherige Chemotherapie kann eine Tumorzellenreduktion erreichen und dadurch nierenschonende Operationstechniken ermöglichen, die insbesondere bei beidseitiger Lokalisation und bei diffuser Tumormanifestation indiziert sind. Obwohl die Prognose von Patienten mit primärer NBL sehr gut ist, sollte insbesondere bei Vorliegen der genannten Risikofaktoren, besonderes Augenmerk auf eine sorgfältige Nachbetreuung gerichtet werden. Aufgrund des langen Zeitraums nach Erstdiagnose in dem Progressen und Transformationen zu WTs auftreten können, sollte die Nachbetreuung länger als die in den aktuellen SIOP-Therapieoptimierungsstudien empfohlenen ersten sechs Lebensjahre andauern.

## 1.2 English

### **Analysis of the management of patients with primary nephroblastomatosis based on data collected by the therapy optimization studies SIOP 93-01/GPOH and SIOP 2001/GPOH**

**Background:** Nephroblastomatosis (NBL) is a rare facultative precancerous condition in children, which infrequently may be clinically relevant. The factors that are crucial in the transformation to Wilms tumor (WT) and how NBL should be treated are still not sufficiently understood. The current therapy recommendations are based on data of the SIOP/GPOH 2001 therapy optimization study and thus have been used for almost two decades. The aim of the present study is to reevaluate the management of patients with primary NBL by analyzing more recent data, regarding the impact of diagnostic and therapeutic procedures on the outcome and to identify risk factors for progression.

**Methods:** Patients with clinically manifest primary NBL ( $n = 78$ ) that were registered in the multicenter therapy optimization studies SIOP 93-01/GPOH and SIOP 2001/GPOH between 1994 and 2013 in Germany were included and followed over a median of 8,3 (*IQR* 3.8 - 12.9) years. Complete data on the entire course of therapy is available for 72 patients. Patients with detection of WT prior to treatment initiation were excluded. In addition to the assessment of demographic data and tumor characteristics, outcome of the patients was analyzed using the Kaplan-Meier estimators. Primary endpoints were progression and development of WT.

**Results:** Median age at initial diagnosis of NBL was 13.1 (*IQR* 8.1 - 24) months. Girls were more frequently affected than boys ( $n = 47$ ; 60,0 %). Bilateral involvement was observed in 56.5 % ( $n = 43$ ), while syndromes were present in 47.1 % of patients ( $n = 33$ ). Patients with diffuse manifestation (40.8 %;  $n = 31$ ) were significantly younger (11.8 vs. 22.5 months,  $p = .02$ ) and more often female (77.4 % vs. 22.6 %;  $p = .009$ ). Higher sensitivity for the detection of NBL by imaging modalities was found in patients with bilateral tumors (74.4 % vs. 20,0 %;  $p < .001$ ), diffuse manifestation (83.9 % vs. 28.6 %;  $p < .001$ ) and by involvement of a reference radiologist (62,0 % vs. 30,0 %;  $p = .038$ ). Primary chemotherapy with (68.5 %;  $n = 37$ ) or without additional surgery (31.5;  $n = 17$ ) was applied in 31.5 % ( $n = 54$ ) of all patients over a median period of 31.5 (*IQR* 5.4 - 59.9) weeks. Primary surgery was performed in 17.6 % ( $n = 31$ ) of cases (46.2 % complete tumor nephrectomy), while 9.5 % ( $n = 7$ ) of the patients were primarily observed (“watch and wait” approach). Progression occurred in 40.3 % ( $n = 29$ ) of the patients, with a median of 5.7 (*IQR* 1.5 - 11.3) months after initial diagnosis. Of these, one patient died during first-line therapy and 27.8 % ( $n = 20$ ) developed WTs. Progression-free survival (both NBL and WT) was  $60 \pm 6$  % after five years and  $55 \pm 6.4$  % after 10 years. The overall survival rate was  $95 \pm 2.7$  % after five years and  $93 \pm 3.4$  % after ten years.



Risk of progressions was significantly associated to the treatment strategy: Patients managed with the watch-and-wait approach had a higher risk for progression than patients with primary chemotherapy (*HR* 3.16 (95 % *CI* 1.18 - 8.48);  $p = .022$ ) and these again had a higher risk than patients with primary surgery (*HR* 11.80 (95 % *CI* 1.37 - 101.91);  $p = .025$ ). Further identified risk factors for progression and transformation were: female gender ( $p = .003$  for progression and  $p = .026$  for transformation to WT), diffuse tumor manifestation (progression:  $p = .001$ ; WT:  $p = .008$ ) and inadequate response to therapy in the first restaging (progression:  $p = .011$ ).

**Conclusion:** Reference radiological assessments and surgical approaches have proven to be effective in diagnosis and treatment of NBL. Initial chemotherapy can reduce tumor volume and thus allows nephron-sparing surgery, which is especially indicated in cases of bilateral localization and diffuse tumor manifestation. Although the prognosis of patients with primary NBL is very good, special attention should be paid to the follow-up, especially in patients with the above-mentioned risk factors. Patients should be followed longer than the six years that are currently recommended in the SIOP therapy optimization studies.

# 2 Einleitung

---

## 2.1 Definition Nephroblastomatose

Der Begriff „Nephroblastomatose“ (NBL) wurde im Jahre 1961 erstmals von Hou und Holman eingeführt, um eine bilaterale Nephromegalie bei einem Frühgeborenen zu beschreiben. Die Benennung erfolgte aufgrund der histologischen Ähnlichkeit zum Nephroblastom (= Wilms-Tumor, WT) [59]. Eine einheitliche Definition und Verwendung des Begriffes existierte zunächst nicht, sodass dieser in verschiedenen Kontexten verwendet wurde um diverse Läsionen in der kindlichen Niere zu beschreiben, die morphologische Ähnlichkeiten mit dem von Hou und Holman beschriebenen Fall aufwiesen. Die aktuell noch gültige Nomenklatur und Klassifikation erfolgte erst 1990 durch Beckwith, der erstmals den Begriff „Nephrogene Reste (NR)“ einführte, um jenseits der 36. Gestationswoche persistierende, embryonale und metanephrogene Zellen in der ausgereiften Niere zu benennen [8]. Eine NBL ist folglich als multiples oder diffuses Auftreten von NR in einer oder beider Nieren definiert. Inzidente, nur mikroskopisch nachweisbare NR und NBL repräsentieren ein Spektrum der gleichen Erkrankung, wobei es kein sicheres quantitatives Kriterium dafür gibt, wie viele NR eine NBL bilden. Die genaue Unterscheidung zwischen beiden Entitäten ist selbst unter Spezialisten auf dem Gebiet der Nierentumoren des Kindesalters weiter uneinheitlich, wenngleich die klinische Konsequenz beider zunächst die gleiche ist und eine Abgrenzung daher eine untergeordnete Relevanz hat [56].

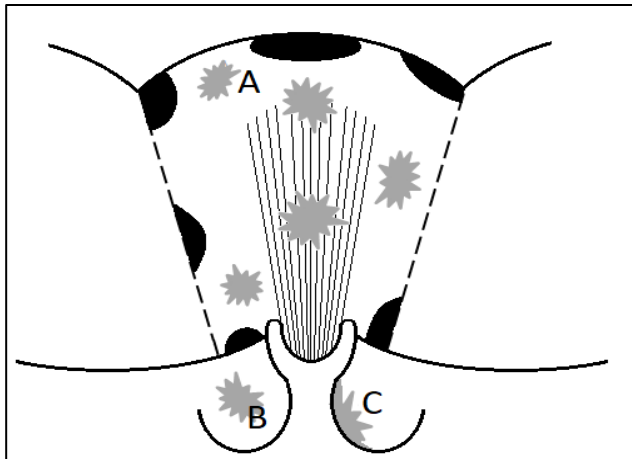
Bei einer NBL handelt es sich um eine seltene und komplexe Nierenerkrankung des Kindesalters, von der aufgrund der Unreife des Gewebes ein malignes Potential mit Risiko einer Transformation zum WT ausgeht. Alle Läsionen, die potentielle Vorstufen des WT darstellen, werden somit, unabhängig von ihrer Größe und ihres makroskopisch oder mikroskopisch variablen Erscheinungsbildes, unter dem Terminus der NR zusammengefasst [8].

## 2.2 Klassifikation

### 2.2.1 Klassifikation anhand der Lokalisation

Gemäß der Klassifikation nach Beckwith erfolgt eine Unterscheidung von NR anhand der Lokalisation im Nierenparenchym in perilobäre (PLNR) und intralobäre NR (ILNR) [8]. PLNR treten in der Peripherie des Nierenlappens auf, während ILNR über eine Lokalisation innerhalb des Nierenlappens

definiert sind. Auch NR außerhalb des Nierenparenchyms, wie beispielsweise im Nierensinus oder in der Wand des Nierenbecken-Kelchsystems, werden definitionsgemäß zu den ILNR gezählt. Darüber hinaus treten NR auch als gemischte und panlobäre Formen auf. Eine schematische Darstellung der Lokalisationen von PLNR und ILNR auf den Nierenlappen bezogen, liefert Abbildung 1, während in Tabelle 1 wichtige morphologische Charakteristika von PLNR und ILNR gegenübergestellt werden.



Gezeigt sind der Nierensinus und das angrenzende Nierenbeckenkelchsystem. PLNR verteilen sich in der Peripherie des Nierenlappens, ILNR treten innerhalb des Nierenparenchyms (A), des Nierensinus (B) oder in der Wand des Nierenbeckenkelchsystems (C) auf.

**Abkürzungen:** ILNR - intralobäre nephrogene Reste, PLNR - perilobäre nephrogene Reste

**Abbildung 1: Verteilungsmuster von PLNR (schwarz) und ILNR (grau) im Nierenlappen, modifiziert nach Beckwith 1993 [9]**

Charakteristika	PLNR	ILNR
<b>Verteilung</b>	meistens multifokal, häufig diffus	meistens unifokal, gelegentlich multifokal, selten diffus
<b>Berandung</b>	glatt, gut abgrenzbar vom umliegenden Nierenparenchym	irregulär, vom benachbarten Nierenparenchym schwer abgrenzbar
<b>Zellzusammensetzung</b>	blastemreich und/ oder epithelial, wenig Stroma, Sklerose in älteren Läsionen	variabel, überwiegend Stroma, häufig auch Blastem und Epithel vorkommend
<b>WT Histologie</b>	blastemreich/ epithelial, keine heterogenen Strukturen	triphasisch/ stromareich, häufig heterogene Strukturen

**Abkürzungen:** ILNR - intralobäre nephrogene Reste, PLNR - perilobäre nephrogene Reste, WT – Wilms Tumor

**Tabelle 1: Morphologische Merkmale von PLNR und ILNR, modifiziert nach Beckwith 1993 [9]**

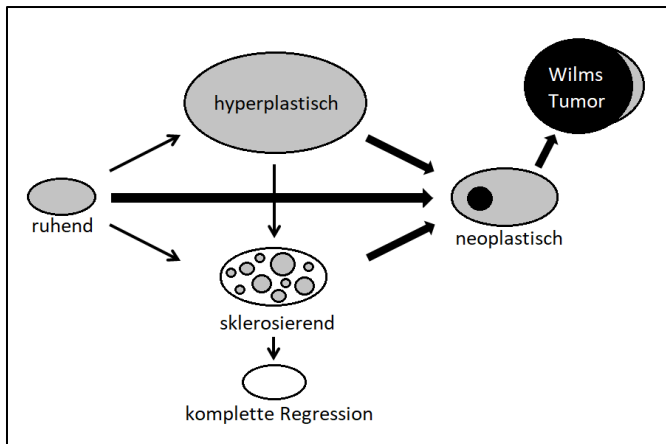
Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Lokalisation der NR in der Niere und dem Zeitpunkt ihrer Entstehung in der Nierenentwicklung. Dem zentrifugalen Muster der Nephrogenese entsprechend, führen Defekte in der frühen Entwicklungsphase zu Bildung von NR zentral im Nierenlappen. Defekte in der späteren Entwicklungsphase manifestieren sich dagegen in der Peripherie des Nierenlappens [8].

PLNR treten im Vergleich zu ILNR häufiger auf. Aufgrund ihrer Entstehung in der späten Phase der Nierenentwicklung ist ihr Vorkommen auf die Peripherie des Nierenlappens begrenzt. Eine spezielle Ausprägung stellen die diffusen hyperplastischen perilobären nephrogenen Reste (DHPLNR) dar. Bei dieser Form ist die Nierenrinde zum Teil oder komplett mit PLNR durchsetzt, weshalb es zu einer massiven Nephromegalie kommen kann. Da mit zunehmender Anzahl der NR das Risiko für die Entwicklung eines WT steigt, geht von dieser Entität das höchste Transformationsrisiko aus [67]. PLNR sind gehäuft mit synchronen bilateralen WTs assoziiert [8].

ILNR können aufgrund ihrer Entstehung in der frühen Phase der Nierenentwicklung überall im Nierenlappen auftreten. Sie werden vermehrt bei metachronen unilateralen WTs beobachtet und liegen dann häufig in unmittelbarer Nachbarschaft zu diesen [8]. Deshalb erweist sich die Differenzierung zwischen peritumoralen ILNR und einer malignen Tumordinfiltration häufig als schwierig.

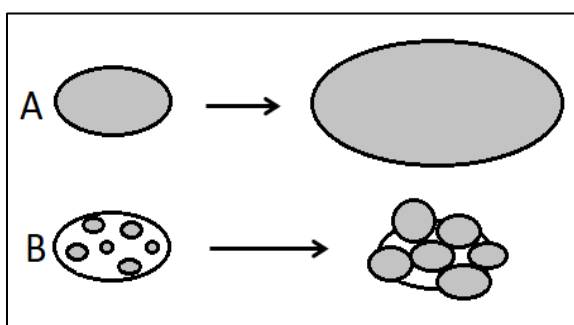
### **2.2.2 Klassifikation anhand der Histologie**

Anhand der histologischen Merkmale entwickelte Beckwith eine Klassifikation von NR in ruhend, sklerosierend, hyperplastisch und neoplastisch [8]. Da NR oftmals eine Progredienz zeigen und die einzelnen Formen ineinander übergehen oder parallel auftreten können, handelt sich um eine dynamische Klassifizierung, die für PLNR und ILNR gleichermaßen gilt [9]. Über eine neoplastische Transformation ist die Entstehung eines WTs möglich. Wie in Abbildung 2 dargestellt, verbleiben NR entweder als mikroskopische Form unverändert (ruhend) und somit klinisch stumm oder sie weisen im Verlauf Veränderungen auf. Am häufigsten zeigt sich eine Sklerosierung bis hin zur kompletten Regression. Proliferative Veränderungen mit Progredienz der Erkrankung werden seltener beobachtet und umfassen hyperplastische oder neoplastische Transformationen bis hin zum WT [8]. Diese Formen werden dann klinisch manifest.



**Abbildung 2: Klassifikation von NR mit möglichen Transformationswegen**, modifiziert nach Beckwith 1993 [9]

Hyperplastische Reste sind makroskopische Läsionen, die durch generalisiertes Wachstum des NR unter Beibehaltung der ursprünglichen Form charakterisiert sind. Man unterscheidet dabei ein uniformes von einem multifokalen Proliferationsmuster (vgl. Abbildung 3). Hyperplastische NR weisen primär keine Metastasierungstendenz auf, dennoch ist das Risiko einer neoplastischen Induktion durch die Zellvermehrung erhöht [8]. Histologisch haben sie große Ähnlichkeit zum WT und werden deshalb häufig fälschlicherweise als ein solcher diagnostiziert [9]. Neoplastische Reste sind charakterisiert als lokalisierte klonale Zellvermehrung durch Mutation einer einzelnen Zelle innerhalb des NR. Sie bilden hauptsächlich kugelförmige Knoten und komprimieren aufgrund ihres expansiven Wachstums das umliegende Gewebe. Sie weisen eine deutlich höhere Zelldichte als der angrenzende NR auf und können von jedem Subtyp (ruhend, sklerosierend oder hyperplastisch) ausgehen. Als potenzieller Vorläufer des WT müssen sie aggressiver behandelt werden.



Grau unterlegte Bereiche stellen undifferenzierte Blastem- oder primitive Epithelzellen dar, weiß unterlegte Areale zeigen ausdifferenzierte/inaktive tubuläre Elemente

**Abbildung 3: Unterscheidung zwischen uniformem Proliferationsmuster (A) mit Beibehaltung der ursprünglichen Form und multifokalem Proliferationsmuster (B) mit irregulärerer Form**, modifiziert nach Beckwith 1993 [9]

### 2.2.3 Klassifikation anhand des klinischen Erscheinungsbildes

Klinisch lassen sich NR und NBL, je nach Beteiligung von einer oder beider Nieren, in uni- oder bilaterale Formen einteilen. Die bilaterale Manifestation kann zeitgleich (synchron) oder versetzt (metachron) auftreten. Innerhalb der Niere zeigen sich unterschiedliche Verteilungsmuster. Sie können fokal (uni- oder multifokal) sowie diffus in Erscheinung treten. Bei der diffusen Form findet sich eine bandförmige homogene Schicht abnormen Gewebes in der Lappenperipherie, welches die Niere umgibt und in der Bildgebung als Nephromegalie imponiert. Die diffuse Form ist stets vom perilobären Typ (DHPLNR). Phylogenetisch entsteht sie aus der jüngsten, d.h. äußersten Lage der Nierenrinde und verdrängt das regelrecht differenzierte Nierenparenchym nach zentral, wie es in Kontrastmittel gestützten CT oder MRT Aufnahmen gut zur Darstellung kommt [82, 94]. Multizentrische NR oder NBL, welche vom peri- und/ oder intralobären Typ sein können, manifestieren sich dagegen als solide Raumforderungen innerhalb einer oder beider Nieren [91].

## 2.3 Epidemiologie

Die Inzidenz von NR in kindlichen Nieren, die bei perinatalen Autopsien untersucht werden, beträgt weniger als 1,0 % [8, 12]. Bei nahezu allen Fällen handelt es sich dabei um PLNR [10]. ILNR sind weitaus seltener und zeigen bei alleinigem Auftreten (ohne gleichzeitigem WT) eine Inzidenz von 1:1000 [9].

Nur einer von 100 Patienten mit PLNR entwickelt im Verlauf einen WT, dies entspricht einer Transformationsrate von 1,0 % [8]. Insgesamt 30,0 - 44,0 % der Patienten mit einem WT weisen zusätzlich NR auf [8, 15]. Die Prävalenz von NR in bilateralen WTs ist nochmals deutlich höher. In der National Wilms Tumor Study (NWTs) konnten in 99,0 % der Fälle mit synchronen bilateralen WTs zusätzlich Formen von NR, vorwiegend PLNR, gefunden werden [8]. Da INLR häufiger unifokal auftreten, ist eine Manifestation in beiden Nieren seltener. Sie tritt bei entsprechender Keimbahnmutation (WAGR, DDS) jedoch häufig auf [96].

Da NR häufig als Begleitbefunde mit einem WT diagnostiziert werden, sind Angaben zur Altersverteilung nur für Kollektive mit WT vorhanden. ILNR werden dabei im durchschnittlichen Alter von 16 Monaten diagnostiziert, während Patienten mit PLNR bei Erstdiagnose durchschnittlich 36 Monate alt sind [9]. Dieser Altersunterschied ist vereinbar mit der Hypothese, dass ILNR in einer früheren Phase der Nierenentwicklung entstehen [8]. Eine mit zunehmendem Alter beobachtete Abnahme der Inzidenz von NR erklärt sich dadurch, dass die Tendenz zur spontanen Regression höher ist als die Wahrscheinlichkeit einer malignen Transformation [64].

## 2.4 Ätiologie und Pathogenese

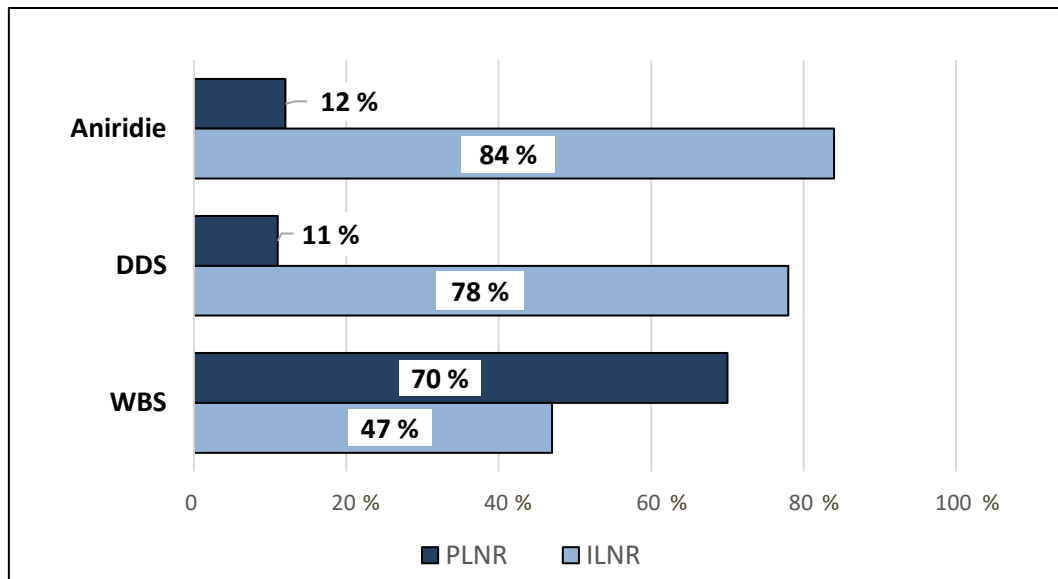
### 2.4.1 Prädisponierende Syndrome

Das Auftreten einer NBL zeigt eine Assoziation zu einigen genetisch bedingten Syndromen, die auch für einen WT prädisponieren. Zu diesen zählen insbesondere das WAGR- (WT, Aniridie, (uro-) genitale Fehlbildungen, geistige Retardierung) Syndrom, das Denys-Drash-Syndrom (DDS), das Wiedemann-Beckwith-Syndrom (Syn. Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus-Syndrom, EMG-Syndrom) und das Perlman-Syndrom (siehe Tabelle 2). Während bei Syndromen mit urogenitalen Fehlbildungen, wie dem WAGR- und DDS, häufig ILNR beobachtet werden, sind Großwuchs-Syndrome wie das EMG-Syndrom häufiger mit PLNR assoziiert (siehe Diagramm 1). Neben diesen angeborenen Syndromen wird außerdem ein gehäuftes Auftreten von NR bei Kindern mit Missbildungen des Urogenitaltrakts (Kryptorchismus, Hypospadie, Gonadendysgenese, Fusions- und Lageanomalien der Nieren, multi-zystische Nieren), mit sporadischer Aniridie und mit einer isolierten Hemihypertrophie (HH) beobachtet. Auch bei chromosomalen Anomalien, wie der Trisomie 18 und 13, wurde eine Häufung von NR beschrieben [53, 63]. Welche pathogenetischen Mechanismen für diesen Zusammenhang verantwortlich sind und inwieweit die WT-Gene dabei eine Rolle spielen, ist noch ungeklärt [108].

Syndrom	Leitsymptome	Vererbung	assoziierter Rest-Typ
WAGR-Syndrom	WT, Aniridie, Genitalfehlbildungen, Retardierung	autosomal dominant, Deletion WT1	ILNR
Denys-Drash-Syndrom	WT, Nephrotisches Syndrom, Niereninsuffizienz vor dem 3. Lebensjahr, männlicher Pseudohermaphroditismus	autosomal dominant, Punktmutation WT1	ILNR
Wiedemann-Beckwith-Syndrom	WT, Makroglossie, Makrosomie, Hemihypertrophie, Omphalozele, Nierenanomalien, Kardiomyopathie, embryonale Tumoren, Hepatoblastom	autosomal dominant, Imprinting WT2	PLNR
Perlman-Syndrom	Makrosomie, Hydrops fetalis, kraniofaziale Dismorphie, Inselzell-Hyperplasie, Kryptorchismus, Nierendysplasie	autosomal rezessiv	PLNR

**Abkürzungen:** ILNR - intralobäre nephrogene Reste, PLNR - perilobäre nephrogene Reste

**Tabelle 2: Erbliche Syndrome mit Assoziation zur Entstehung von NR und WTs [10, 96, 98, 45]**



**Abkürzungen:** DDS - Denys-Drash-Syndrom, EMG - Wiedemann-Beckwith-Syndrom, ILNR - intralobäre nephrogene Reste, PLNR - perilobäre nephrogene Reste

**Diagramm 1: Prävalenz von NR in verschiedenen Syndromen**, modifiziert nach Beckwith 1998 [10]

Trotz des gezeigten Zusammenhangs von NR zu angeborenen Anomalien und Syndromen tritt die Mehrzahl der NBL-Fälle sporadisch und ohne Assoziation zu Fehlbildungen auf. Dennoch müssen Kinder mit Syndromen frühzeitig als potenzielle Träger von NR und damit als Risikopatienten für eine Tumorentwicklung erkannt werden. Bei diesen Patienten wird ein regelmäßiges Screening auf neu entstandene Raumforderungen innerhalb der Niere empfohlen, um eine Tumormorphose bereits im frühen Stadium entdecken und therapieren zu können [2, 23, 30, 99, 101].

## 2.4.2 Genetische und epigenetische Alterationen

Die Entstehung eines WT und einer NBL als dessen möglicher Vorläufer erweist sich als sehr heterogen, da unterschiedliche Gene und Mutationen beteiligt sein können [10, 21]. WTs weisen häufig ähnliche Genveränderungen wie ihre benachbarten NR auf, weshalb anzunehmen ist, dass bereits früh in der Tumorgenese genetische Alterationen stattfinden [21, 79, 109]. Da jedoch die meisten Patienten mit NR nie einen WT entwickeln, müssen zusätzliche genetische Veränderungen ablaufen, um die Tumortransformation zu komplettieren [32]. Wie bei der Entstehung anderer embryonaler Tumoren, kann hierfür die „two-hit“-Hypothese von Knudson und Strong als Modell herangezogen werden [15, 64]. Demnach sind zur Tumorgenese zwei nacheinander ablaufende Mutationen („hits“) erforderlich. Die erste Mutation findet in der germinalen oder somatischen Zelle statt, die zweite Mutation erfolgt stets postzygotisch in der somatischen Zelle. NR sind die sichtbare Manifestation des ersten Mutations-



geschehens, während ein WT das Ergebnis einer zweiten Mutation innerhalb von Zellen des NR darstellt. Heute geht man von einem weitaus komplexeren Entstehungsmechanismus aus, an dem unterschiedliche genetische und epigenetische Alterationen beteiligt sind [61]. Zu diesen Mechanismen der Tumorentstehung gehören neben Genmutationen auch der Verlust von Imprinting (LOI) und Heterozygotie (LOH) [32]. Bis heute wurde ein gesichertes Wilms-Tumor-Suppressorgen (WT1) auf dem Genlocus 11p13 identifiziert [44, 49, 52]. Verschiedene Mutationen des WT1-Gens finden sich beim WAGR-Syndrom und dem DDS [4, 5, 96]. Ein weiterer WT-Genlocus wird auf Chromosom 11p15 (WT2) vermutet, welches mit dem EMG-Syndrom assoziiert ist [32, 48, 65, 74]. Weitere mögliche Trigger für die Entstehung von WTs werden auf den Chromosomen 16q (WT3), 1p, 7p (WT5), 17p13 (fWT1) und 19q (fWT2) vermutet [32, 50, 70, 111]. Auch Assoziationen zu Mutationen des p53-Suppressorgens wurden bereits bei Patienten mit WT beobachtet [7, 68].

Der vorliegende Gendefekt scheint Einfluss auf den Manifestationsort in der Niere zu haben. Je nach Auftreten in der frühen oder späten Phase der Nephrogenese unterscheidet sich die Lokalisation innerhalb der Niere [21]. So wurde vielfach beobachtet, dass WT1-Veränderungen häufig mit ILNR assoziiert sind, während PLNR vor allem mit Alterationen im WT2-Locus einhergehen [19, 40, 88, 96, 109].

### **2.4.3 Weitere Einflussfaktoren für die Entstehung von NR und WTs**

Eine familiäre Prädisposition für WTs ist selten und betrifft nur ca. 1,0 – 2,0 % aller Patienten [32]. Die Vererbung erfolgt autosomal dominant mit variabler Penetranz und ist nicht auf das WT1-Gen zurückzuführen [47, 60, 69]. Es lassen sich allerdings Assoziationen zu Chromosom 17q (fWT1) und 19q (fWT2) feststellen [71, 86]. Da die erste Mutation bereits in der Keimbahn erfolgt, ist für diese familiäre Form das frühe Erkrankungsalter und das gehäufte Auftreten von bilateralen Tumoren charakteristisch.

Ein Einfluss von Umweltfaktoren bei der Entstehung von NR und deren Transformation zum WT konnte bislang nicht nachgewiesen werden [9]. Die weltweit variierende Inzidenz von NR ist eher von ethnischen als von geografischen Faktoren abhängig [40]. Von besonderem Interesse ist hierbei die Beobachtung, dass ein LOI des IGF2-Gens und die damit assoziierten PLNR bei Kindern in Ostasien seltener nachgewiesen werden als bei Kaukasiern. Aus diesem Grund kann angenommen werden, dass dieser epigenetische Mechanismus zu der höheren Inzidenz von WT in der kaukasischen Bevölkerung beiträgt [39].

## 2.5 Klinische Präsentation

Eine NBL ist typischerweise klinisch stumm und wird meist als Zufallsbefund im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen innerhalb der ersten zwölf Lebensmonate entdeckt. Zu den ersten möglichen Symptomen zählt insbesondere eine indolente palpable Tumorschwellung [67]. Besonders eine diffuse hyperplastische NBL kann zu einer sichtbaren Vergrößerung des Bauchumfangs und einer tumorbedingten Vorwölbung der Bauchdecke führen, die gelegentlich als Zeichen guter Ernährung verkannt wird [8]. Kommt es durch die abdominelle Masse zu einer Obstruktion des Gastrointestinaltrakts, kann sich dies in Form von Verdauungsstörungen (Obstipation und Diarrhö) präsentieren. Nicht selten wird eine NBL nebenbefundlich im Rahmen einer WT-Diagnostik oder -Resektion diagnostiziert [9]. Weniger häufig machen Schmerzen, eine Hämaturie oder eine arterielle Hypertonie auf eine NBL aufmerksam. Bei manifestem WT können zusätzlich uncharakteristische Allgemeinsymptome wie Fieber, Schwäche und Müdigkeit hinzukommen, die sich allerdings erst bei fortgeschrittener Erkrankung präsentieren. Darüber hinaus können begleitende Fehlbildungen oder erbliche Syndrome auf eine NBL hinweisen, die dann häufig im Rahmen der Prädispositionsvorsorge diagnostiziert wird.

## 2.6 Diagnostik

### 2.6.1 Bildgebende Verfahren

Vor dem Einsatz apparativer Diagnostik ist die Basis jeder Diagnostik die Anamnese und die körperliche Untersuchung. Laborparameter sind bei der Diagnose einer NBL aufgrund eines häufig unauffälligen Befundes wenig wegweisend, können aber im Rahmen der differentialdiagnostischen Abgrenzung zu anderen kindlichen Nierentumoren von Bedeutung sein. Folglich nehmen bildgebende Verfahren wie die Sonographie, die Computer- und die Kernspintomographie den höchsten Stellenwert in der Diagnostik der NBL ein. Eine Angiographie wird dagegen nur noch in seltenen Fällen durchgeführt. Auch die Ausscheidungsurographie, die früher häufig Anwendung fand, ist heute wegen fehlender Spezifität nicht mehr indiziert [6, 29, 67, 76, 105].

Von den bildgebenden Verfahren wird in der Regel primär eine Sonographie durchgeführt, da sie kostengünstig und schnell verfügbar ist und ohne Strahlenbelastung einhergeht [57, 99, 110]. Zur weiteren Differenzierung von Nierentumoren eignen sich schnittbildgebende Verfahren, da diese die exakten anatomischen Verhältnisse und das genaue Tumolvolumen erfassen, was unter anderem zur Operationsplanung beitragen kann [105]. Diese setzen jedoch für eine optimale Qualität häufig eine Sedierung voraus und sind mit höheren Kosten verbunden [3]. Mit 67,0 % erreicht die Magnetresonanz-

tomographie (MRT) die höchste Sensitivität aller bildgebenden Verfahren bei der Abgrenzung einer NBL von einem WT. Alternativ kann auch die Computertomographie (CT) zum Einsatz kommen, die mit Kontrastmittel (KM) bezüglich der Sensitivität ähnlich aussagekräftig ist wie die T1-gewichtete Gadolinium-unterstützte MRT. So können auch kleinere Läsionen bis zu einem Durchmesser von 0,5 cm zuverlässig erkannt werden [51, 54, 94]. In den letzten Jahren hat außerdem die diffusionsgewichtete MRT-Sequenz (DW-MRT) an Bedeutung gewonnen [16, 84]. Hierdurch lassen sich Nierentumoren sowie deren Metastasen und Rezidive sicher lokalisieren. Zwar ist eine Dignitätsabschätzung zwischen WT und NBL nicht möglich, dennoch eignet sich die DW-MRT sehr gut zur Verlaufskontrolle und Evaluation des Therapieansprechens einer NBL [43, 83].

NR sind im Gegensatz zu WTs, die typischerweise als sphärische Raumforderungen mit einer Pseudokapsel imponieren, meist lentiform und haben keine Kapsel. Ihre Struktur ist in der Regel homogen und frei von Zysten. Hinsichtlich ihrer Echogenität, Dichte und Signalintensität ähneln NR in allen drei Bildgebungsmodalitäten dem des normalen Nierenkortex. In KM-unterstützten Untersuchungen zeichnen sich die verhältnismäßig weniger vaskularisierten NR durch eine KM-Aussparung aus, während WTs meist eine unregelmäßige Aufnahme von KM zeigen, was auf Nekrosen- oder Blutungsbereiche innerhalb des variabel vaskularisierten Tumors zurückzuführen ist [17, 94]. Trotz Zunahme der Heterogenität nach KM-Applikation, bleibt ein WT vergleichend zum normalen und gut vaskularisierten Nierenkortex insgesamt hypodens bzw. hypointens. Ein weiteres Merkmal des WT in der MRT ist die Darstellung einer Pseudokapsel, die hypointens in der T2-gewichteten Messung erscheint [27].

Die wichtigsten bildgebenden Unterscheidungsmerkmale von NBL und WT sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Beschriebene Charakteristika werden zwar häufig gefunden, sind aber nicht pathognomonisch.

	NBL		WT	
	E/D/SI*	Homogenität	E/D/SI*	Homogenität
Sonographie	↔/↓	+	↑↓	-
CT	↔	+	↓	-
CT mit KM	↓↓	+	↓	--
MRT T1-Gewichtung	↔/↓	+	↓	-
MRT T2-Gewichtung	↔/↓	+	↑	-
MRT T1-Gewichtung mit KM	↓↓	+	↓	--

\*in Bezug auf den normalen Nierenkortex

**Abkürzungen:** D - Dichte (CT), E - Echogenität (Sonographie), KM - Kontrastmittel, NBL - Nephroblastomatose, SI - Signalintensität (MRT) in Relation zum normalen Nierenkortex, WT - Wilms Tumor

**Tabelle 3: Bildgebende Charakteristika von NBL und WT, modifiziert nach Rohrschneider et al. 1998 [94]**

## 2.6.2 Biopsie und Histologie

Kann trotz guter Qualität der Bildgebung keine definitive Diagnose gestellt, bzw. ein WT nicht sicher ausgeschlossen werden, kann die Durchführung einer Biopsie zusätzliche Informationen liefern. Hierbei wird zwischen einer offenen operativen Biopsie und einer Stanzbiopsie unterschieden. Letztere ist deutlich weniger invasiv, hat aber eine geringere Aussagekraft. Insbesondere die Differenzierung zwischen hyperplastischer perilobärer NBL und WT gelingt mittels Stanzbiopsie nur in seltenen Fällen [8 - 10]. Entscheidend bei der Beurteilung der Histologie ist die Tumorgrenze, bei der im Falle eines WT der Nachweis einer Pseudokapsel eine eindeutige Differenzierung ermöglicht. Dies setzt allerdings eine Probenentnahme unter Einschluss der Grenzschicht zwischen hyperplastischem Gewebe und normalen Nierenparenchym voraus [82]. Die Biopsie kann während des Krankheitsverlaufs außerdem eine zentrale Rolle spielen, wenn Läsionen nicht auf Chemotherapie ansprechen oder sogar eine Wachstumstendenz unter Therapie zeigen. Gleiches gilt auch für bildgebende Veränderungen innerhalb der bekannten Herde, die verdächtig auf einen WT sind. Der Ausschluss einer malignen Entität ist dann essentiell [9, 10, 85]. Dennoch stellt die Biopsie aufgrund ihrer eingeschränkten Aussagekraft kein Standardverfahren in der initialen Diagnostik dar, weswegen in Grenzfällen dann eher eine R0-Tumorresektion angestrebt wird.

## 2.7 Therapieoptionen und Nachsorge

### 2.7.1 Therapieempfehlungen der SIOP 93/01- und SIOP 2001/GPOH-Studien

Da es im klinischen Alltag oftmals schwerfällt, eine NBL von einem WT zu unterscheiden, werden nur selten einheitlich definierte Therapien angewandt. Dennoch wurden in den sogenannten SIOP-Studien Therapieempfehlungen definiert, die bei definitiver Diagnose einer NBL ein einheitliches Vorgehen ermöglichen sollen. Namensgeber dieser Studien ist die Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP), eine weltweite Organisation von Kinderonkologen. Durch Kooperation mit der deutschen Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) entstanden die SIOP/GPOH-Studien. Hierzu zählen die beiden aufeinander folgenden Therapieoptimierungsstudien SIOP 93-01/GPOH und SIOP 2001/GPOH, die neben Empfehlungen zur Behandlung eines WT auch Therapiekonzepte für eine NBL beinhalten. Zusammenfassend wird für die Behandlung einer NBL eine initiale Chemotherapie mit den Substanzen Actinomycin-D (ACT-D) und Vincristin (VCR) vorgeschlagen. Die Therapieempfehlung beider Studien unterscheidet sich nur minimal in Bezug auf Dosierung und Therapiezeitraum (vergleiche Abbildung 4 und Abbildung 5).

Das Therapieoptimierungsprotokoll der SIOP 93-01/GPOH empfiehlt zur Behandlung einer NBL Einzelgaben von VCR in Woche 1, 2 sowie 6 und 7. Die Applikation von ACT-D ist für fünf aufeinander folgende Tage in Woche 1 und 6 vorgesehen (siehe Abbildung 4). Das Therapieansprechen soll mittels bildgebender Verfahren regelmäßig evaluiert werden. In Woche 12 und 13 sollen die nächsten Einzelgaben von VCR erfolgen, in Woche 12 wird zusätzlich die fünffache Gabe von ACT-D empfohlen. Diese zweiwöchige Therapie wird dann alle zwölf Wochen wiederholt. Beim Erreichen einer kompletten Remission ist eine Fortführung der Chemotherapie bis zu einer Gesamttherapiedauer von zwei Jahren empfohlen.

ACT-D	15 µg/kg KG		IIII		IIII		IIII	
VCR	1,5 mg/m <sup>2</sup> KOF							
		Woche	1	2	6	7	12	13
							24	25
							36	37
							48	49
							60	61
							72	73
							84	85
							96	97

**Abkürzungen:** ACT-D - Actinomycin-D, KG - Körpergewicht, KOF - Körperoberfläche, VCR - Vincristin

**Abbildung 4: Schema zur Behandlung einer NBL gemäß Therapieoptimierungsprotokoll der SIOP 93-01/GPOH [45]**

Im Gegensatz zur SIOP 93-01/GPOH wird in der neueren SIOP 2001/GPOH-Studie zur Behandlung einer NBL initial eine vierwöchige Therapie mit viermaligen Gaben von VCR sowie zweimaliger Verabreichung von ACT-D empfohlen (siehe Abbildung 5). Anschließend wird das Therapieansprechen evaluiert und im Falle einer Tumorregression die Chemotherapie in zweiwöchigen Abständen bis Woche 16 fortgeführt. In diesem Zeitraum finden alle vier Wochen (in Woche 8, 12 und 16) erneute bildgebende Evaluationen mittels Ultraschall oder schnittbildgebenden Verfahren statt (siehe Abbildung 6). Zeichnet sich dann bis Woche 16 weiterhin eine Regression ab, werden beide Chemotherapeutika in einem Abstand von drei Wochen bis zum Erreichen einer kompletten Remission verabreicht. Ab dem Zeitpunkt der kompletten Remission erfolgen schließlich Einzelgaben von VCR und ACT-D in vierwöchigen Abständen bis zum Erreichen einer Gesamttherapiedauer von einem Jahr.

ACT-D	45 µg/kg KG								
VCR	1,5 mg/m <sup>2</sup> KOF								
		Woche	1	2	3	4	6	8	19
							10	12	alle 3 Wochen
							14	16	bis CR, dann alle
									4 Wochen bis zu
									einem Jahr

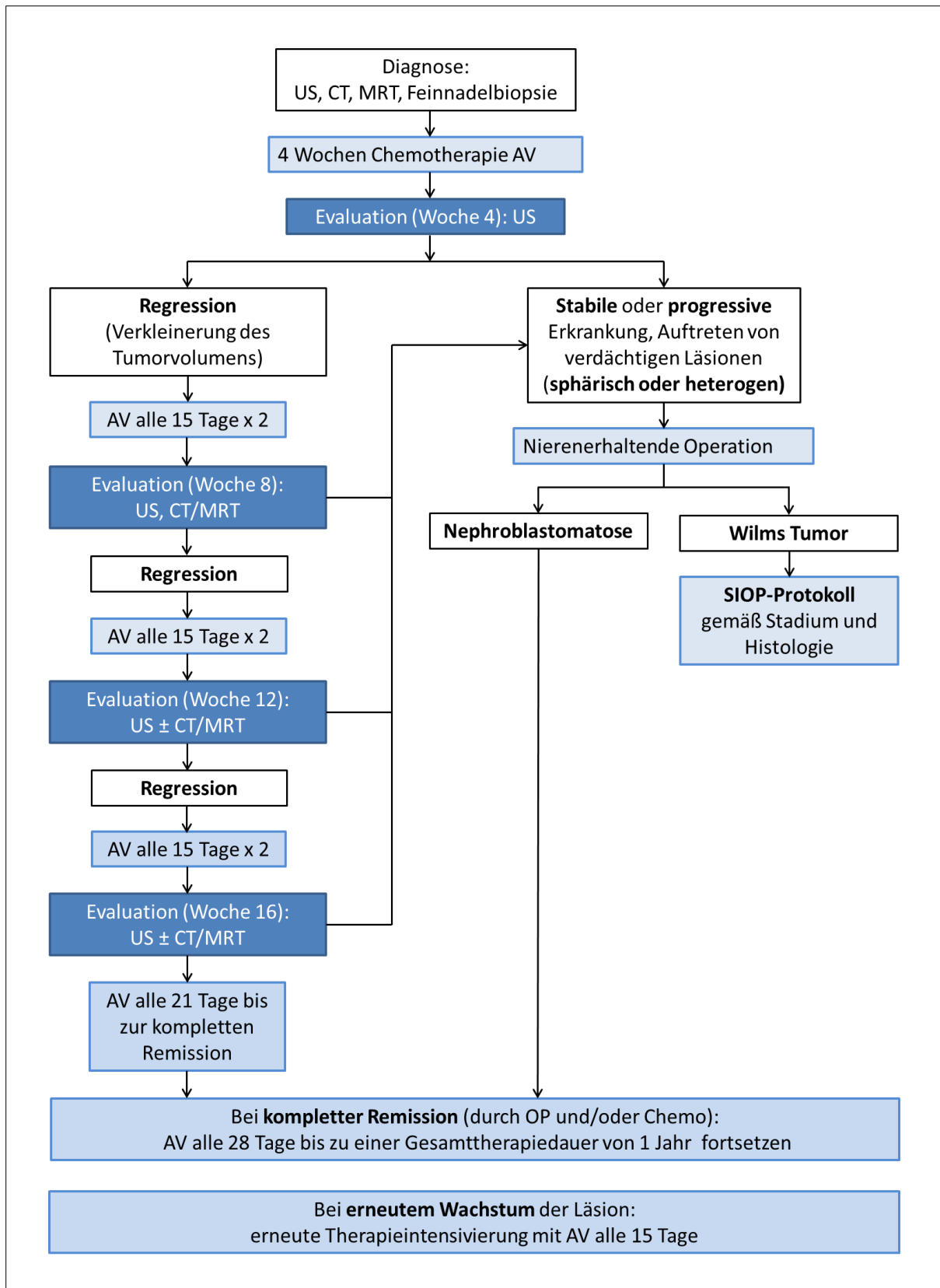
**Abkürzungen:** ACT-D - Actinomycin-D, CR - komplette Remission, KOF - Körperoberfläche, VCR - Vincristin

**Abbildung 5: Schema zur Behandlung einer NBL gemäß Therapieoptimierungsprotokoll der SIOP 2001/GPOH-Studie [45]**

Bei ausbleibendem Therapieansprechen, einem Progress sowie Ausbildung von WT-typischen Merkmalen in der Bildgebung, empfehlen beide Studien eine Therapieanpassung. Diese sind exemplarisch für die SIOP 2001/GPOH-Studie in Abbildung 6 gezeigt. Bei Verdacht auf eine WT-Entwicklung steht nach durchgeführter Chemotherapie ein operatives Vorgehen im Vordergrund. Speziell zur Behandlung eines WT existieren neben den SIOP-Empfehlungen auch Leitlinien der National Wilms' Tumor Study Group (NWTS) aus Nordamerika, die im Gegensatz zu den SIOP-Empfehlungen bei Diagnose eines WT ein primäres operatives Vorgehen ohne vorangegangene Chemotherapie bevorzugen [14].

Ist postoperativ die Diagnose eines WT mittels histologischer Untersuchung gesichert, so wird gemäß dem postoperativen-Protokoll der aktuellen SIOP-Studie dem Lokalstadium und der Histologie entsprechend weitertherapiert. Die Lokalstadien definieren sich hierbei wie folgt:

- **Stadium I:** Tumor ist auf Niere beschränkt, Tumorkapsel wird nicht überschritten, vollständig Entfernung möglich
- **Stadium II:** Tumor überschreitet Niere, kein Lymphknotenbefall, vollständige Entfernung möglich
- **Stadium III:** Tumor überschreitet Niere, keine vollständige Entfernung möglich, regionaler Lymphknotenbefall, prä- oder intraoperative Tumorrupturn, offene Biopsie vor Therapiebeginn
- **Stadium IV:** Fernmetastasen
- **Stadium V:** bilateraler Befall



**Abkürzungen:** AV - Kombinationstherapie aus Actinomycin-D und Vincristin, CT - Computertomographie, MRT - Magnetresonanztomographie, US - Ultraschall

**Abbildung 6: Schema zur Therapieanpassung bei NBL gemäß Therapieoptimierungsprotokoll der SIOP 2001/GPOH-Studie [45]**

### **2.7.2 Ergänzende und alternative Therapieverfahren**

Eine primäre Operation wird bei Diagnose einer NBL gemäß SIOP-Therapieempfehlungsstudien nicht standardmäßig empfohlen. Indikationen für chirurgische Maßnahmen sind Stabilisierung oder Progression von Läsionen unter Chemotherapie, Ausbildung sphärischer Läsionen innerhalb der initialen Herde oder Entwicklung einer Heterogenität der Läsion in der Bildgebung. All dies sind Kriterien für einen manifesten WT und bedürfen deshalb einer Resektion und histologischen Abklärung. Hierbei sollten bei bilateraler Manifestation oder anzunehmender NBL bevorzugt nierenschonende Operationsverfahren wie eine partielle Nephrektomie oder weite Exzision der Läsion durchgeführt werden [45]. Eine Strahlentherapie, wie sie bei WT hoher Malignität Anwendung findet, spielt in der Primärbehandlung der NBL keine Rolle, da sie im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie keinen Vorteil hinsichtlich des Ansprechens und der Langzeitfolgen bietet. Wegen der potentiellen Gefahr von Spätfolgen (z. B. Strahlennephritis) wurde die Indikation im Verlauf der SIOP-Studien auch für die Anwendung bei WTs zunehmend eingeschränkt und ist aktuell komplexen Fällen mit hohem Malignitätspotenzial vorbehalten [45, 55, 81]. Da es sich bei der NBL um eine primär nicht maligne Erkrankung mit einer günstigen Prognose handelt und in der Literatur einzelne Fälle von spontaner Remission beschrieben sind, gibt es zudem den Therapieansatz des beobachtenden Abwartens (Watch and Wait, W&W) [78, 85]. Durch regelmäßige bildgebende Untersuchungen wird versucht, stabile und regressive Läsionen unter Kontrolle zu halten.

### **2.7.3 Nachsorge**

Nach Abschluss der Therapie sollten Patienten gemäß SIOP-Therapieempfehlungsstudien regelmäßige Nachsorgetermine wahrnehmen, um mögliche Progresse, maligne Tumorformationen sowie Spätfolgen von Erkrankung und Therapie frühzeitig zu erkennen und rechtzeitig eine entsprechende Therapie einzuleiten. Neben einer regelmäßigen klinischen und laborchemischen Untersuchung spielt insbesondere die Abdomensonographie eine zentrale Rolle. Eine Bildgebung mittels MRT oder CT ist dagegen nur dann notwendig, wenn die Sonographie keine zureichende diagnostische Sicherheit liefert oder sich verdächtige Veränderungen darstellen. Da bei WTs die meisten Rezidive innerhalb der ersten beiden Jahre nach Therapieende auftreten, ist insbesondere während dieser Zeit eine engmaschige Bildgebung alle drei Monate notwendig [20]. Ab dem dritten Jahr werden viermonatliche und ab dem vierten Jahr halbjährliche Kontrollen empfohlen. Ab dem fünften Jahr nach Therapieende sind schließlich jährliche Kontrolluntersuchungen vorgesehen. Bei bilateralen Tumoren sind kürzere Untersuchungsintervalle einzuhalten. Für Patienten mit NBL bestehen keine international anerkannten Empfehlungen, weswegen diese immer wieder Gegenstand von Diskussionen sind.



## 2.8 Fragestellungen und Ziele der vorliegenden Studie

Bisherige Studien und Fallberichte zu Patienten mit NBL beziehen sich fast ausschließlich auf WT-assoziierte Fälle. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine NBL als eigenständige Erkrankung ohne zwangsläufige Assoziation zu einem WT zu untersuchen und Erscheinungsformen und Krankheitsverlauf zu charakterisieren. Zusätzlich sollen die in den SIOP-Studien formulierten Empfehlungen zum Management von Patienten mit NBL anhand neuerer Daten reevaluiert werden. Hierfür werden die Daten eines ausgewählten Subkollektivs der Studien SIOP 93-01/GPOH und SIOP 2001/GPOH ausgewertet. Diese sind bislang nur teilweise in die Formulierung der SIOP-Therapieempfehlungen eingeflossen und werden im Rahmen dieser Studie erstmals komplett ausgewertet. Diesbezüglich wurden für diese Arbeit folgende Fragestellungen und Zielsetzungen formuliert:

- Charakterisierung von Patienten mit manifester NBL sowie Identifikation demographischer und klinischer Variablen, die mit der Prävalenz einer NBL assoziiert sind
- Evaluation der angewandten diagnostischen Verfahren, insbesondere der Biopsie und der Referenzradiologie in Hinblick auf ihre therapeutische Konsequenz
- Vergleich verschiedener Therapieansätze (Operation, Chemotherapie, Watch and Wait) anhand der primären Endpunkte Progress-Entwicklung und WT-Manifestation sowie der sekundären Endpunkte Durchführung einer kompletten Tumornephrektomie und Therapieansprechen bis zum ersten Restaging
- Identifikation von Faktoren, die mit einem schlechteren Outcome in Bezug auf die genannten Endpunkte assoziiert sind
- Bestimmung der Gesamt- und der progressionsfreien 5- und 10-Jahresüberlebensraten für Patienten mit manifester NBL mittels Kaplan-Meier-Methode
- Charakterisierung von Patienten, die einen Krankheitsprogress oder einen WT entwickeln, einschließlich des Zeitpunkts des Auftretens mit Hinblick auf die optimale Nachsorge

Anschließend werden die Ergebnisse, insbesondere in Bezug auf das aktuelle Therapieregime und die Risikofaktoranalyse, diskutiert und kritisch überprüft. Die Erkenntnisse aus diesen Analysen sollen letztlich eine weitere Therapieoptimierung ermöglichen.

# 3 Patienten und Methode

---

## 3.1 Patientenkollektiv als Subkohorte der SIOP-Studien

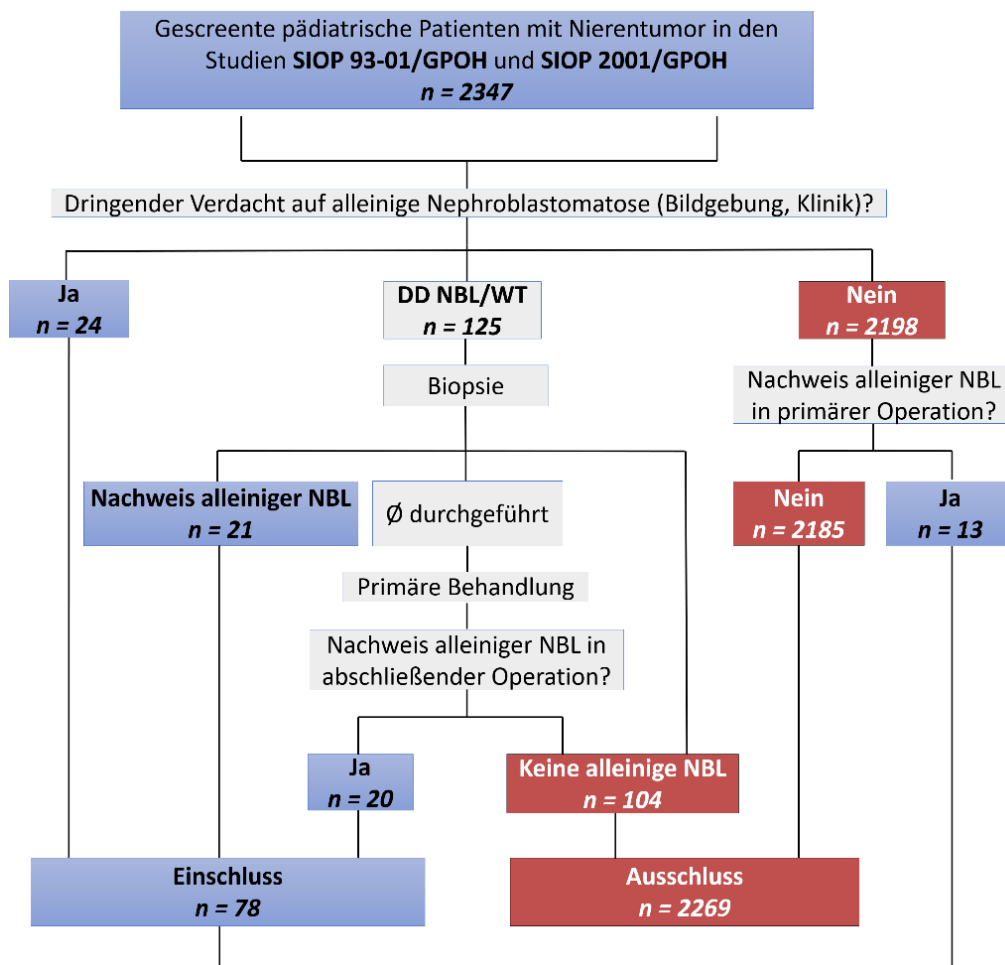
Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Subkohortenanalyse aus den Patientenkollektiven der beiden Studien SIOP 93-01/GPOH und SIOP 2001/GPOH. Es handelt sich dabei um zwei aufeinanderfolgende randomisierte multizentrische Studien mit dem primären Ziel, die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem WT zu analysieren und zu optimieren sowie akute und langfristige Nebenwirkungen der Behandlung zu minimieren. Neben Patienten mit einem WT, wurden auch solche mit einer NBL in beide Studien eingeschlossen, woraus das in Kapitel 2.7 dargelegte Therapiekonzept zur Behandlung einer NBL resultiert. Die Studienleitung für Patienten aus Deutschland, Österreich und Teilen der Schweiz erfolgt durch Prof. Dr. med. Norbert Graf an der Studienzentrale der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie des Universitätsklinikum des Saarlandes. Beide Studien wurden durch die Deutsche Krebshilfe finanziell gefördert. Ein positives Ethikvotum wurde durch die Ärztekammer des Saarlandes im April 1993 für SIOP 93-01/GPOH und im September 2002 für SIOP 2001/GPOH gewährt und setzte das schriftliche Einverständnis der Sorgeberechtigten der Patienten voraus.

In beide SIOP/GPOH-Studien eingeschlossen wurden pädiatrische Patienten aus ca. 100 teilnehmenden Kinderkliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz, bei denen mittels zumindest zwei unabhängiger Schnittbildverfahren ein Nierentumor diagnostiziert wurde. Teilnehmer wurden anschließend in Beobachtungs- und Protokollpatienten klassifiziert. Patienten im Alter von sechs Monaten bis maximal 16 Jahren mit einem unilateralem WT, die nach den Richtlinien der Therapieoptimierungsstudie behandelt wurden, wurden als Protokollpatienten geführt. Diese Patienten wurden im Falle einer Histologie intermediären Risikos bezüglich der Dauer der postoperativen Chemotherapie (nur Stadium I, SIOP 93-01/GPOH) bzw. der Gabe oder des Verzichts auf Doxorubicin (nur Stadium II und III, SIOP 2001/GPOH) randomisiert. Primärer Endpunkt beider Studien war das rezidivfreie Überleben. Alle übrigen Patienten, die die oben genannten Kriterien nicht erfüllten, eine bilaterale Erkrankung oder eine alleinige NBL aufwiesen, wurden als Beobachtungspatienten geführt. Alle in die vorliegende Subgruppenanalyse eingeschlossenen Patienten rekrutieren sich ausschließlich aus diesem Kollektiv der Beobachtungspatienten.

Einschlusskriterium für die vorliegende Subgruppenanalyse war die radiologisch bzw. histologisch bestätigte Diagnose einer alleinigen NBL. Hierzu zählen fokal oder diffus auftretende NR mit uni- oder bilateraler Lokalisation.

Als Ausschlusskriterium für die vorliegende Analyse wurde dagegen der histologische Nachweis eines WT vor Therapiebeginn definiert. Dennoch eingeschlossen wurden Patienten, bei denen als primäre bildgebende Verdachtsdiagnose zwar ein WT vermutet wurde, welcher sich dann aber nach histologischer Sicherung als alleinige NBL herausstellte.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 162 der 2347 (6,9 %) gemeldeten Patienten mit renalen Tumoren analysiert, die zwischen Juli 1994 und September 2013 in Deutschland unter Behandlung standen und bei denen der Verdacht auf eine alleinige NBL bestand. Dabei stammen n = 35 Patienten (21,0 %) aus der SIOP 93-01/GPOH und die restlichen n = 130 Patienten (79,0 %) aus der SIOP 2001/GPOH. Unter Berücksichtigung oben genannter Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich eine Fallzahl von 78 Patienten mit alleiniger NBL (n = 27 Patienten aus SIOP 93-01/GPOH und n = 61 Patienten aus SIOP 2001/GPOH) im Alter zwischen einem Tag und 13 Jahren. Abbildung 7 stellt das Vorgehen bei der Auswahl der Patienten für die vorliegende Subanalyse schematisch dar.



**Abkürzungen:** DD - Differentialdiagnose, NBL - Nephroblastomatose, WT - Wilms Tumor

**Abbildung 7: Flussdiagramm zum Auswahlverfahren des Patientenkollektivs**

## 3.2 Datenverarbeitung

### 3.2.1 Datenextraktion und -verarbeitung

Der Krankheits- und Therapieverlauf wurde im Rahmen der SIOP/ GPOH-Therapieoptimierungsstudien durch standardisierte Datenerhebungsbögen dokumentiert. Diese umfassen Erhebungsbögen zur durchgeführten Initial- und Verlaufsdagnostik, der gewählten Therapien (Therapieprotokolle, Operations- und Pathologiebögen) und Nachsorge. Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten wurden pseudonymisiert und retrospektiv aus der Datenbank der Studien sowie durch eine Aktenrecherche in den Archiven der Studienzentrale der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie des Universitätsklinikums in Homburg systematisch erfasst. Bei unvollständigen Angaben wurden die zugehörigen Behandlungszentren kontaktiert und fehlende Daten ergänzt. Bei fehlenden Messdaten bezüglich der Tumorumfänge wurden Bilddaten der entsprechenden apparativen Diagnostik erbeten und ausgemessen. Das Tumorumfang wurde mit der folgenden Volumenformel für ein Ellipsoid ermittelt:

$$V = L \times T \times B \times 0.523 \text{ in cm}^3 \quad L : \text{Länge [cm]}, T : \text{Tiefe [cm]}, B : \text{Breite [cm]}$$

Die Datenerhebung und Auswertungen erfolgten unter Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Studienteilnehmern sind SIOP-Nummern zugeordnet, welche die Zugehörigkeit zu der jeweiligen Studie beziffern und die Patienten entsprechend anonymisieren. Für eine weitere Pseudonymisierung wurden die Patienten in der vorliegenden Arbeit zusätzlich zwischen 1 und 78 nummeriert.

Fehlende Daten resultieren unter anderem durch den Einschluss von Patienten, die erst retrospektiv einer Datenerfassung zustimmten oder bei denen die Erstdiagnose erst kürzlich erfolgt war. Bei diesen Patienten mit kurzer Nachbeobachtungsdauer fehlen entsprechend Daten zum Langzeitverlauf und Outcome. Fehlende Daten wurden in der statistischen Analyse berücksichtigt und bei Berechnungen von Gesamtmengen nicht einbezogen.

### 3.2.2 Beurteilung des Therapieansprechens gemäß RECIST-Kriterien

Zur Bewertung des Ansprechens der Behandlung von soliden Tumoren wurde durch internationale Arbeitsgruppen von Onkologen eine Sammlung von Kriterien veröffentlicht, die es ermöglichen, den Behandlungserfolg von Krebserkrankungen in medizinischen Forschungsstudien zu objektivieren. Diese sogenannten RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) basieren auf den

Urkriterien der World Health Organization (WHO) von 1979, welche entsprechend der Fortschritte der bildgebenden Diagnostik angepasst wurden [72, 113]. Sie wurden erstmals im Jahr 2000 veröffentlicht und im Jahr 2009 als aktuell noch gültige Version RECIST 1.1 publiziert [36, 107]. Gemäß diesen Kriterien werden Tumorkläsionen in messbare (Target-Läsionen) und nicht messbare Läsionen (Non-Target-Läsionen) unterteilt. Zu letzteren zählen kleinere Läsionen, die durch CT oder MRT nicht vermessen werden können sowie alle nicht messbaren Tumormanifestationen (Knochenläsionen, leptomeningealer Befall, Pleura-/ Perikarderguss, Aszites). Zur Einteilung in die RECIST-Klassifikation wird sowohl die Entwicklung von Target- als auch von Non-Target-Läsionen berücksichtigt. Die Messung der Tumorausdehnung erfolgt entweder ausgehend vom Basiswert bei Diagnose oder vom kleinsten erreichten Wert (Nadir) während der Therapie. Dazu werden die jeweils größten Längendurchmesser der einzelnen Läsionen zu einer Längendurchmessersumme addiert. Die Kriterien für die Einteilung in die entsprechenden Kategorien sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Kategorie	Target-Läsionen (TL)	Non-Target-Läsionen (NTL)
<b>Komplette Remission (CR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vollständiges Verschwinden aller TL</li> <li>- axialer Lymphknotendurchmesser &lt; 10 mm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- vollständiges Verschwinden aller NTL</li> <li>- Tumormarker im Normbereich</li> <li>- axialer Lymphknotendurchmesser &lt; 10 mm</li> </ul>
<b>Partielle Remission (PR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reduktion der Längendurchmessersumme um <math>\geq 30\%</math>, bezogen auf den Basiswert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- weder CR noch PD</li> <li>- Bestehen von einer oder mehrerer NTL</li> <li>- gleichbleibende Erhöhung des Tumormarkers über dem Normbereich</li> </ul>
<b>Stabile Erkrankung (SD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- weder PR oder PD, bezogen auf Nadir</li> </ul>	
<b>Progressive Erkrankung (PD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zunahme der Längendurchmessersumme um <math>\geq 20\%</math> (mit einer absoluten Größenzunahme von mindestens 5 mm), bezogen auf Nadir</li> <li>- Auftreten neuer Läsion/en</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- neue Läsionen und/oder</li> <li>- eindeutige Zunahme der bestehenden NTL</li> </ul>

**Tabelle 4: Kriterien zur Evaluation des Therapieansprechens nach RECIST 1.1 [36]**

Die Evaluation des Therapieansprechens erfolgte in dieser Arbeit ebenfalls in Anlehnung an die RECIST-Kriterien. Diese wurden allerdings modifiziert, um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Die Einteilung vor Therapie basiert ausschließlich auf der Beurteilung von Target-Läsionen.

Während in den RECIST-Kriterien eine unidimensionale Ausmessung mit Bestimmung einer Längendurchmessersumme erfolgt, wurde in der vorliegenden Analyse in Anlehnung an die WHO-Kriterien in zwei senkrecht zueinanderstehenden Ebenen gemessen und ein Tumolvolumen bestimmt (siehe Kapitel 3.2.1). Bei mehreren Tumoren wurden die einzelnen Herde getrennt vermessen und zu einem entsprechenden Gesamtvolumen addiert. Diese Anpassung erfolgte, damit auch diffuse Tumormanifestationen, bei denen eine Abgrenzung einzelner NBL-Herde vom gesunden Nierenparenchym nicht möglich ist, vergleichend zwischen mehreren Messzeitpunkten beurteilt werden konnten. In diesen Fällen wurde das gesamte Nierenvolumen als Tumolvolumen festgelegt. Bei bilateralem Befall wurde entsprechend die Summe beider Nierenvolumina als Baseline-Wert erhoben.

In der vorliegenden Studie wurden zur Behandlung der NBL sowohl Chemotherapie als auch operative Tumorresektionen eingesetzt. Die RECIST-Kriterien beurteilen allerdings nur das Therapieansprechen einer Chemotherapie. Um auch Patienten mit operativer Tumorresektion in die Analyse einschließen zu können, erfolgte eine zusätzliche Modifikation. Hierfür wurde die Kategorie „partielle Remission“ um den Begriff „Resttumor“ (residual disease - RD) erweitert. In diese Kategorie fallen alle Patienten, bei denen nach operativer Tumorresektion noch ein messbarer Resttumor nachgewiesen werden konnte.

Zur Berücksichtigung von Narben und residualen Veränderungen, die als avital befundet wurden, von denen aber weiterhin ein Rezidivpotenzial ausgehen könnte, erfolgte eine Erweiterung um die Kategorie „beinahe komplette Remission“ (near complete remission - nCR).

Unter einem Progress (progressive disease - PD) wurden sowohl Größenzunahmen bekannter Herde, als auch die erneute Manifestation eines NBL-Herdes bzw. eines WT definiert.

Aus den genannten Punkten ergibt sich die in Tabelle 5 gezeigte Klassifikation nach den modifizierten RECIST-Kriterien, die in dieser Studie angewandt wurde.

<b>Kategorie</b>	<b>Kriterien</b>
<b>Komplette Remission (CR)</b>	Keine nachweisbare Läsion
<b>Beinahe komplette Remission (nCR)</b>	Nachweis von Narben/ keine messbare Läsion (< 1 ml Tumolvolumen)
<b>Partielle Remission (PR) / Resttumor (RD)</b>	Rückgang des Tumolvolumens um $\geq 30\%$ , bezogen auf Nadir
<b>Stabile Erkrankung (SD)</b>	Rückgang des Tumolvolumens um $< 30\%$ und Zunahme um $< 20\%$ , bezogen auf Nadir
<b>Progress (PD)</b>	Zunahme des Tumolvolumens um $\geq 20\%$ , bezogen auf Nadir und/ oder Auftreten neuer Läsion/ en bei bekannter NBL

**Tabelle 5: In der vorliegenden Studie angewandte Kriterien zur Evaluation des Therapieansprechens, modifiziert nach RECIST 1.1 [36]**

### 3.2.3 Übersicht über die erhobenen Daten

Erhobene Daten bei Erstdiagnose	
<p><b>Demographische Daten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> </ul> <p><b>Klinische Daten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorlokalisierung (links/rechts/bilateral)</li> <li>• Tumormanifestation, unterteilt in: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Einzeltumor</li> <li>○ multiple fokale Tumore: &lt; 4 Einzelherde pro Niere</li> <li>○ multifokale Tumore: ≥ 4 Einzelherde pro Niere</li> <li>○ diffuse Manifestation</li> </ul> </li> <li>• Prävalenz von Syndromen</li> <li>• Tumolvolumen</li> </ul>	<p><b>Diagnoseverfahren</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bildgebende Verdachtsdiagnose <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eher NBL</li> <li>○ eher WT</li> <li>○ unklare Raumforderung</li> </ul> </li> <li>• Referenzradiologische Beurteilung</li> <li>• Durchführung einer Biopsie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ offene Biopsie</li> <li>○ Stanzbiopsie</li> </ul> </li> <li>• Histologie der Biopsie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PLNR</li> <li>○ ILNR</li> <li>○ Mischform (PLNR + ILNR)</li> <li>○ nicht differenzierbar</li> </ul> </li> <li>• Verdachtsdiagnose bei Therapiebeginn <ul style="list-style-type: none"> <li>○ NBL</li> <li>○ WT</li> </ul> </li> </ul>
Erhobene Daten zur Therapie	
<p><b>Primäre Chemotherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zeitlicher Abstand zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn</li> <li>• eingesetzte Medikamente</li> <li>• Dauer der Therapie (in Wochen /Anzahl der Zyklen)</li> <li>• anschließende Therapieverfahren: Watch and Wait / abschließende chirurgische Resektion mit oder ohne erneute postoperative Chemotherapie</li> </ul>	<p><b>Primäre Operation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zeitlicher Abstand zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn</li> <li>• Operationsverfahren</li> <li>• Histologie des OP-Resektats: PLNR, ILNR, gemischt PLNR und ILNR</li> <li>• anschließende Therapieverfahren: Watch and Wait / postoperative Chemotherapie</li> </ul>
<p><b>Watch and Wait</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zeitlicher Abstand zum ersten Restaging</li> </ul>	<p><b>Therapie mit Retinoiden</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierung und Art der Medikation</li> <li>• Therapiedauer</li> </ul>

**Abkürzungen:** ILNR - intralobäre nephrogene Reste, NBL - Nephroblastomatose, PLNR - perilobäre nephrogene Reste, WT - Wilms Tumor

Abbildung 8: Erhobene Daten Teil I

### Erhobene Daten zum Therapieansprechen

#### Restaging unter Therapie

- Patienten mit Chemotherapie: Entwicklung des Tumolvolumens beim ersten Restaging
- Patienten mit primärer Operation: Statusevaluation gemäß modifizierter RECIST-Kriterien

#### Restaging nach Abschluss der Primärtherapie

- Evaluation des Therapieansprechens gemäß modifizierter RECIST-Kriterien

### Erhobene Daten zum weiteren Verlauf

#### Verlauf bei Patienten mit Progress

- Anzahl der Progresse
- zeitlicher Abstand zwischen Progress und Erstdiagnose sowie Therapiebeginn
- komplette Remission vor dem Progress ja/ nein
- Art des Progresses: neue Herde vs. bekannte Herde / NBL vs. WT mit entsprechender Histologie (WT- Subtyp)
- weitere Therapien gemäß o.g. Schema
- Evaluation des Ansprechens auf weitere Therapien gemäß modifizierter RECIST-Kriterien

#### Nachbeobachtung

- Gesamtbeobachtungsdauer
- Status beim letzten Follow-Up
- Therapie-assoziierte Komplikationen und Folgeerkrankungen

**Abkürzungen:** NBL - Nephroblastomatose, WT - Wilms Tumor

### Abbildung 9: Erhobene Daten Teil II

## 3.3 Radiologische und pathologische Referenzbeurteilung

Neben der Befunderhebung durch den lokalen Radiologen der behandelnden Klinik, erfolgt im Rahmen der SIOP/GPOH-Studien seit 1989 außerdem eine zusätzliche Beurteilung durch referenzradiologische Zentren (zum Zeitpunkt der Datenerhebung durch Prof. Dr. med. J. Troeger/ Prof. Dr. med. J.-P. Schenk der Sektion für pädiatrische Radiologie des Universitätsklinikums Heidelberg). Hierdurch soll die Rate



der klinischen Fehldiagnosen möglichst gering gehalten und eine verlässliche Therapieentscheidung ermöglicht werden [97]. Die jeweiligen Befunde wurden in der vorliegenden Studie berücksichtigt. Analog zur Referenzradiologie erfolgte im Falle einer Biopsie oder Tumorresektion die histologische Beurteilung zum einen durch einen lokalen Pathologen, zum andern durch die Referenzpathologen Prof. Dr. med. D. Harms und Prof. Dr. med. I. Leuschner vom Institut für Pathologie, Sektion Paidopathologie der Universität Kiel.

### 3.4 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden zunächst in einer Datenbank des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft EXCEL erfasst und zur weiteren statistischen Analyse in eine Datenmaske der Applikation IBM SPSS-Statistics Version 23 für Windows eingelesen. Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden Methoden der deskriptiven Statistik, wie die Berechnung von Summen, arithmetischem Mittel, Minimum, Maximum und Median verwendet. Zur Bestimmung von Streumaßen diente die Berechnung von Standardabweichungen, Interquartilsabständen und Konfidenzintervalle. Unterschiede zwischen Gruppen wurden bei normalverteilten Variablen mittels t-Test für metrische Skalen und mittels Chi-Quadrat-Test für nominale Skalen analysiert. Nicht dichotome Gruppierungsvariablen wurden in einen Kruskal-Wallis-Test eingeschlossen. Bei einer erwarteten Häufigkeit von  $< 5$  in einer Zelle, wurde der Chi-Quadrat-Test durch den Exakten Test nach Fisher ersetzt. Nicht normalverteilte Daten wurden dagegen mittels Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. Zur Analyse von Korrelation zwischen Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt.

Die Ermittlung des Gesamt- und des progressionsfreien Überlebens erfolgte mit der Kaplan-Meier-Methode. Die angegebenen Hazard Ratios wurden mittels Cox-Regression bestimmt.

Analysen über mehrere Messzeitpunkte wurden mittels multifaktorieller Varianzanalysen (ANOVA) mit dem Innersubjektfaktor Messzeitpunkt (Diagnosedatum, Datum erstes Restaging, Datum Abschluss Erstlinientherapie) analysiert. In den Post-Hoc-Analysen wurde zur Vermeidung einer alpha-Fehler-Inflation eine Adjustierung nach Bonferroni vorgenommen.

Ergebnisse wurden als statistisch signifikant angenommen, wenn eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,05$  unterschritten wurde.

Grafiken, Diagramme und Tabellen wurden mittels Microsoft EXCEL und SPSS erstellt, die Textverarbeitung erfolgte mit der Applikation Microsoft Word.

# 4 Ergebnisse

## 4.1 Patientencharakteristika bei Erstdiagnose

Einen Überblick über die wichtigsten demographischen und klinischen Variablen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gibt Tabelle 6. Auf die Charakteristika und die Verteilung der einzelnen Parameter wird im Folgenden detailliert eingegangen.

Parameter	Häufigkeit n (%)
N gesamt	78 (100 %)
<b>Geschlecht</b>	
männlich	31 (40,0 %)
weiblich	47 (60,0 %)
<b>Altersverteilung bei Erstdiagnose</b>	in Monaten (IQR)
gesamt	13,1 (8,1 – 24,0)
männlich	13,8 (7,9 - 24,3)
weiblich	13,0 (8,6 – 24,0)
<b>Altersverteilung</b>	
< 6 Monate	13 (17,3 %)
6 - < 12 Monate	17 (22,7 %)
12 - < 18 Monate	16 (21,3 %)
18 - < 24 Monate	10 (13,3 %)
24 - < 30 Monate	7 (9,3 %)
30 - < 36 Monate	5 (6,7 %)
≥ 36 Monate	7 (9,3 %)
<b>Tumorlokalisation</b>	
unilateral	33 (43,4 %)
bilateral	43 (56,6 %)
<b>Tumormanifestation</b>	
lokalisiert	45 (59,2 %)
- Einzeltumor	24 (31,6 %)
- multiple fokale Tumoren (< 4 Tumoren/Niere)	14 (18,4 %)
- multifokale Tumoren (≥ 4 Tumoren /Niere)	7 (9,2 %)
davon max. 9 Läsionen / Niere und max. 15 Läsionen insgesamt	
diffus	31 (40,8 %)

**Abkürzungen:** IQR – Interquartilsabstand

Bei fehlenden Daten, erfolgte die Angabe gültiger Prozente. Bei n = 3 Patienten sind die Daten zu demographischen Charakteristika unvollständig.

**Tabelle 6: Patientencharakteristika bei Diagnosestellung**

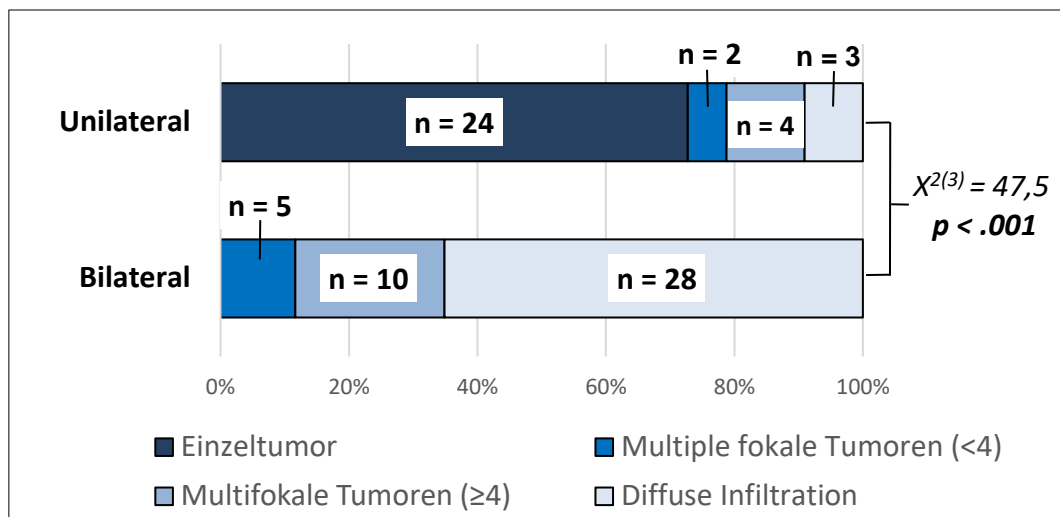
#### 4.1.1 Demographische Daten

Der Anteil an Mädchen ist in der ausgewählten Population mit 60,0 % höher, womit sich ein Geschlechtsquotient von 1,5:1 (weiblich : männlich) ergibt. Trotz eines deskriptiven Unterschiedes des medianen Alters bei Diagnose von 0,8 Monaten zwischen Jungen und Mädchen, konnten mittels Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Geschlechtsunterschiede in Bezug auf das Alter festgestellt werden ( $U = 645, p = .398$ ). Dies ist im Wesentlichen durch vereinzelte Ausreißer des Diagnosealters im männlichen Kollektiv zu erklären, während die Häufigkeit an diagnostizierten NBL bei Mädchen über 18 Monaten mit zunehmendem Alter kontinuierlich abnahm. Die Altersverteilung im Gesamtkollektiv weist somit keine Normalverteilung auf, insbesondere beim männlichen Geschlecht präsentiert sich eine große Streuung. So war der jüngste Patient lediglich einen Tag alt, während beim Ältesten die Diagnosestellung mit 12,7 Jahren erfolgte. Bei drei Patienten wurde die Diagnose vor Erreichen des ersten Lebensmonats gestellt, bei zwei dieser Patienten im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen (am 1. bzw. 4. Lebenstag). Bei einem Patienten konnte bereits intrauterin zehn Tage vor Geburtstermin eine bilaterale Nephromegalie, verdächtig auf eine NBL, festgestellt werden.

#### 4.1.2 Tumorlokalisierung und Manifestation

Bezüglich der Lokalisation der diagnostizierten NBLs wurde häufiger ein bilaterales als ein unilaterales Auftreten (56,6 % vs. 43,4 %) beobachtet. Relevante Seitenunterschiede ergaben sich nicht. Chi-Quadrat- und t-Tests auf mögliche Assoziationen zwischen der Lokalisation (uni- vs. bilateral, rechts vs. links) und demographischen Daten (Geschlecht, Alter) fielen allesamt negativ aus.

Die Tumormanifestation wurde in eine diffuse und eine lokalisierte Form klassifiziert (siehe auch Tabelle 6). In 59,2 % der Fälle zeigten sich lokalisierte Tumoren (Einzel-, multiple fokale und multifokale Tumoren), während eine diffuse Infiltration etwas seltener auftrat (40,8 %). Eine Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test ergab, dass Patienten mit einer diffusen Tumordinfiltration ein geringeres medianes Alter bei Erstdiagnose aufwiesen als Patienten mit den übrigen Tumorentitäten (11,8 vs. 22,5 Monate,  $U = 465,5; p = .02$ ). Dieser Effekt beruht möglicherweise auf den bereits beschriebenen geschlechtsspezifischen Altersunterschied bei Erstdiagnose mit tendenziell jüngerem Durchschnittsalter bei weiblichen Patienten. So konnte mittels Exaktem Test nach Fisher gezeigt werden, dass Patienten mit diffuser Tumordinfiltration auch häufiger weiblich waren (77,4 % vs. 22,6 %;  $p = .009$ ). Des Weiteren zeigte sich, dass eine diffuse Infiltration in der Regel bilateral auftritt, während nur bei drei Patienten (9,0 %) mit unilateraler Beteiligung eine diffuse Tumormanifestation nachgewiesen werden konnte. Wie in Diagramm 2 gezeigt, unterschreitet dieser Effekt im Chi-Quadrat-Test aber das Signifikanzniveau.



**Diagramm 2: Tumormanifestation bei uni- und bilateralem Befall**

### 4.1.3 Begleitende Syndrome

Wie bereits in Kapitel 2.4.1 beschrieben, ist das Auftreten von einer NBL mit genetisch bedingten Syndromen und Fehlbildungen assoziiert, was sich auch im vorliegenden Studienkollektiv bestätigen lässt. So lag bei 47,1 % der Patienten (n = 33) ein begleitendes Syndrom oder eine Fehlbildung vor. Bei einem weiteren Patienten bestand der Verdacht auf ein Syndrom, was aber mangels weiterführender Diagnostik ungeklärt blieb.

Syndrome	n	%
<b>kein Syndrom</b>	<b>37</b>	<b>52,9</b>
<b>Syndrom, davon:</b>	<b>33</b>	<b>47,1</b>
- WAGR-Syndrom	4	12,1
- EMG-Syndrom	14	42,4
- isolierte Hemihypertrophie	7	21,2
- DDS	1	3,0
- urogenitale Fehlbildungen	4	12,1
- andere	3	9,1

**Abkürzungen:** DDS - Denys-Drash-Syndrom, EMG - Beckwith-Wiedemann-Syndrom

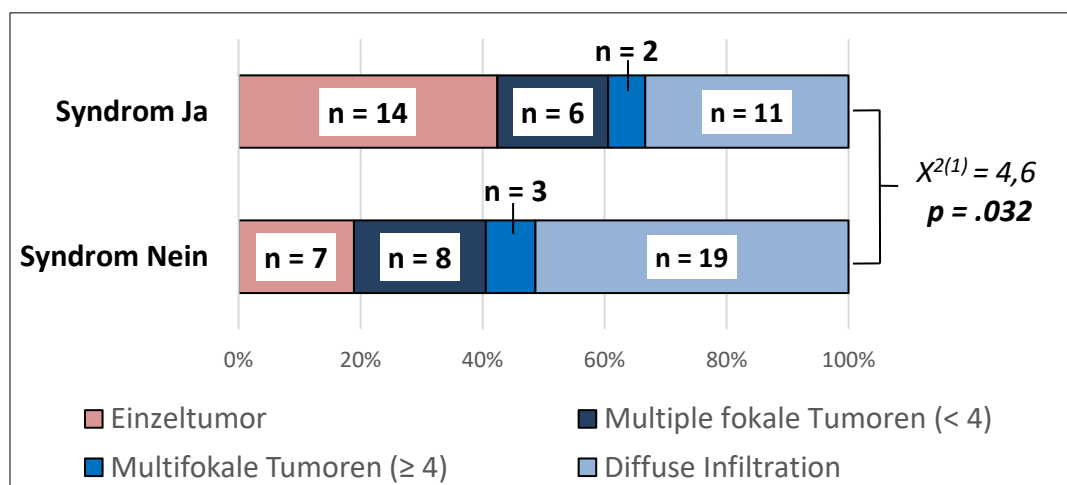
Bei fehlenden Daten erfolgte die Angabe gültiger Prozente. Bei n = 8 Patienten sind die Daten zu Syndromen unvollständig.

**Tabelle 7: Prävalenz von Syndromen im eingeschlossenen Kollektiv**

Im vorliegenden Kollektiv wurde am häufigsten ein EMG-Syndrom beobachtet, gefolgt von einer isolierten Hemihypertrophie, vermutlich in Form eines abortiven EMG-Syndroms. Bei Patienten mit EMG-Syndrom ist ein gehäuftes Auftreten von Lebertumoren bekannt, was sich ebenfalls in unserer Untersuchungsgruppe bestätigte: Bei vier Patienten mit EMG-Syndrom und bei einem Patienten mit Hemihypertrophie konnten Lebertumoren nachgewiesen werden (zwei Hepatoblastome, zwei Hämangiome und ein Ossifying-Stromal-Epithelial-Tumor). Des Weiteren wurde bei vier Patienten ein WAGR-Syndrom festgestellt, während ein DDS bei einem Patienten nachgewiesen wurde. Bei den übrigen drei Patienten, die in Tabelle 7 unter „andere Syndrome“ aufgeführt sind, wies ein Patient ein von Willebrand-Syndrom auf, ein weiterer Patient zeigte das seltene Syndrom des Mulibrey Nanismus, welches ebenfalls mit einer Wachstumsstörung und Dysmorphie einhergeht. Auch hierzu wird in der Literatur eine Assoziation zu WT's beschrieben [62, 102]. Beim dritten Patienten bestand eine familiäre Prädisposition zur Entwicklung von WT's. Bei drei Patienten mit angeborenen Syndromen erfolgte eine genetische Sicherung mit Nachweis einer Mutation im WT1-Gen (ein Patient mit DDS, zwei Patienten mit WAGR-Syndrom).

Im Gegensatz zu Vergleichskollektiven, zeigte sich im eingeschlossenen Studienkollektiv keine Assoziation zwischen dem Auftreten von Syndromen und dem Alter bei Erstdiagnose (medianes Alter jeweils 13,4 Monate (Mann-Whitney-U-Test:  $U = 514$ ,  $p = .256$ )) [8].

Wie in Diagramm 3 visualisiert, zeigte sich das Vorliegen von Syndromen mit der Tumormanifestation assoziiert. So ging der Nachweis eines Syndroms häufiger mit einem Einzeltumor einher ( $n = 14$ ; 42,4 % vs.  $n = 7$ ; 18 %), während bei Patienten ohne Syndrom signifikant häufiger mehrere oder diffuse Tumoren auftraten ( $X^{2(1)} = 4,6$ ;  $p = .032$ ).



Die Bestimmung des p-Wertes erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test zur Überprüfung der Assoziation zwischen dem Vorliegen eines Syndroms und der Tumormanifestation (Einzeltumor vs. mehrere Tumoren, einschließlich diffuser Manifestation)

**Diagramm 3: Tumormanifestation in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Syndroms**

## 4.2 Angewandte Diagnoseverfahren und Verdachtsdiagnosen

### 4.2.1 Deskription

Tabelle 8 zeigt die Häufigkeitsverteilung der angewandten Diagnoseverfahren und die daraus resultierenden Verdachtsdiagnosen.

	Häufigkeit n (%)
<b>Verdachtsdiagnose bei Therapieeinleitung</b>	
Nephroblastomatose	41 (55,4 %)
Wilms Tumor	33 (44,6 %)
<b>zum Therapieentscheid führende Diagnostik</b>	
nur Bildgebung	42 (57,5 %)
Bildgebung und Biopsie	21 (28,8 %)
Histologie des Tumorresektats	11 (15,1 %)
<b>primäre bildgebende Verdachtsdiagnosen</b>	
eher Nephroblastomatose	38 (48,7%)
eher Wilms Tumor	32 (41,0 %)
unklare Raumforderung	8 (10,3 %)
<b>Referenzradiologie</b>	
vorhanden	52 (66,7 %)
nicht vorhanden	26 (33,3 %)
<b>Biopsie</b>	
durchgeführt	21 (28,8 %)
- davon Stanze	13 (61,9 %)
- davon offen	8 (38,1 %)
nicht durchgeführt	52 (71,2 %)
<b>Histologische Verdachtsdiagnose Biopsie</b>	
PLNR	10 (47,6 %)
ILNR	2 (9,5 %)
PLNR + ILNR	1 (4,8 %)
nicht differenzierbar	8 (38,1 %)

**Abkürzungen:** ILNR - intralobäre nephrogene Reste, PLNR - perilobäre nephrogene Reste

Die voneinander abweichenden Fallzahlen ergeben sich aus fehlenden Daten.

Bei fehlenden Daten, erfolgte die Angabe gültiger Prozente.

**Tabelle 8: Angewandte Diagnoseverfahren und Verdachtsdiagnosen**

## 4.2.2 Bildgebende Diagnostik

Alle Patienten erhielten zur initialen Diagnose eine Bildgebung. Bei über der Hälfte der Studienteilnehmer ( $n = 42$ ) handelt es sich dabei um die einzige apparative Diagnostik zur Formulierung einer zur Therapie führenden Verdachtsdiagnose. Nur in etwa der Hälfte der Fälle (48.7 %) wurde die richtige bildgebende Verdachtsdiagnose gestellt. Im vorliegenden Studienkollektiv ergibt sich somit eine Sensitivität von nur 48.7 % für die richtige Diagnose einer NBL durch alleinige Beurteilung mittels bildgebender Verfahren bei Patienten mit Nierentumor. Bei 32 Patienten (41,0 %) wurde dagegen fälschlicherweise ein WT angenommen, obwohl, wie in den Einschlusskriterien definiert, bei allen Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer NBL auszugehen ist. Falsch positive Fälle sind dagegen bereits über Ein- und Ausschlusskriterien von der Analyse ausgenommen.

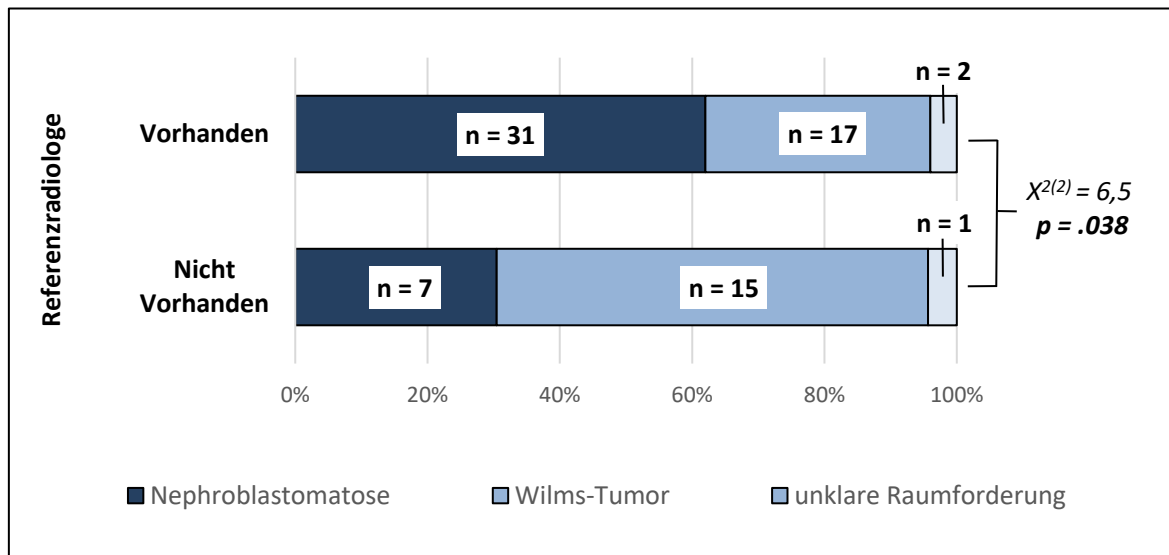
Deutlich genauer vorhergesagt wird die korrekte Diagnose durch alleinige Bildgebung beim Vorliegen von bilateralen, diffusen und multiplen Tumoren. So liegt die Sensitivität bei bilateralem Befall bereits bei 74,4 % ( $X^{2(1)} = 21$ ;  $p < .001$ ), bei multifokalem Befall ( $> 4$  Tumoren) bei 83,3 % ( $X^{2(3)} = 35,3$ ;  $p < .001$ ) und bei diffuser Infiltration sogar bei 83,9 % (Exakter Test nach Fisher:  $p < .001$ ). Bei Einzel Tumoren wurde dagegen in der Mehrzahl der beobachteten Fälle (95,5 %,  $n = 21$ ) von einem WT ausgegangen. Keinen signifikanten Einfluss auf die Sensitivität der bildgebenden Diagnostik hatten das Geschlecht ( $X^{2(1)} = 1,56$ ;  $p < .241$ ) oder das Alter ( $t(71) = -0,34$ ;  $p = .762$ ) der Patienten.

Die aufgezeigten Werte für Sensitivität sind allerdings keinesfalls als Sensitivität einer Bildgebung zur Detektion einer NBL in einem allgemeinpädiatrischen Kollektiv zu interpretieren. Vielmehr handelt es sich in der vorliegenden Analyse um ein bereits mehrfach selektiertes Patientengut, welches falsch positive oder falsch negative Diagnosen überwiegend ausschließt. Die Angabe der gezeigten Werte erfolgte dennoch, um die einzelnen Diagnoseverfahren anhand objektiverer Messgrößen besser miteinander vergleichen zu können und ist deshalb im genannten Kontext zu interpretieren.

## 4.2.3 Bewertung der referenzradiologischen Beurteilung

Insgesamt lag bei der Mehrzahl der Patienten eine referenzradiologische Mitbeurteilung vor (66,7 %,  $n = 52$ , vergleiche Tabelle 8). Bei Patienten mit referenzradiologischer Mitbeurteilung wurde in 62,0 % der Fälle die richtige Verdachtsdiagnose gestellt, während die ausschließliche Beurteilung durch lokale Radiologen eine signifikant niedrigere Sensitivität von 30,4 % erreichte (siehe Diagramm 4). Daraus ergibt sich eine hochsignifikante Odds-Ratio von 3,73 (95 % CI 1.3 - 10.7;  $p = .015$ ) für die Überlegenheit der referenzradiologischen Beurteilung gegenüber dem alleinigen lokalen Befund in Bezug auf die korrekte Verdachtsdiagnose durch bildgebende Diagnostik.

Die höchste Sensitivität erreichten die Referenzradiologen bei Beurteilung von Patienten mit diffuser Tumormanifestation mit knapp 92,0 %, während sie bei Einzeltumoren ähnlich abschnitten wie bereits in Kapitel 4.2.2 für das Gesamtkollektiv beschrieben.



**Diagramm 4: Bildgebende Verdachtsdiagnose in Abhängigkeit vom Vorliegen eines referenzradiologischen Befundes**

Überprüft wurde außerdem, inwiefern die referenzradiologische Mitbeurteilung Einfluss auf die Therapieentscheidung ausübte. So wurde bei Vorliegen einer referenzradiologischen Beurteilung eine NBL in 62,0 % der Fälle auch tatsächlich als solche behandelt. Ohne Referenzradiologie wurde in der Mehrzahl der Fälle (56,5 %) entschieden primär nicht als NBL zu behandeln. Die Referenzradiologie führt somit im Trend zu einer adäquateren Behandlung, auch wenn das Signifikanzniveau hierfür knapp verpasst wird ( $X^{2(1)} = 2,7$ ;  $p = .081$ ). Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei der Auswahl der primären Therapie neben der referenzradiologischen Beurteilung auch die Klinik, eine eventuelle Biopsie sowie soziale Erwägungen berücksichtigt wurden, welche allesamt potenzielle Störvariablen bei einer statistischen Analyse darstellen könnten.

#### 4.2.4 Bewertung der Biopsie

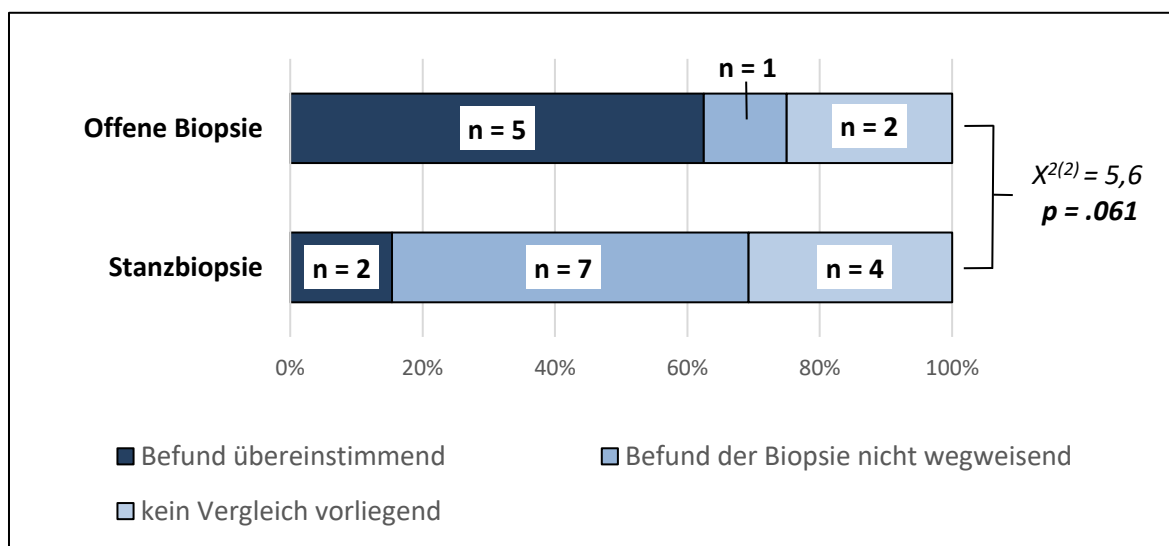
Bei nur knapp einem Drittel aller eingeschlossenen Patienten erfolgte eine Biopsie vor Therapieeinleitung. Hierbei wurden mehrheitlich perkutane Stanzbiopsien durchgeführt (61,9 %), seltener erfolgten offene Biopsien (38,1 %). Dabei wurden überwiegend PLNR (47,6 %) diagnostiziert, gefolgt von ILNR in 9,5 % der Fälle, während Mischformen in 4,8 % der Fälle nachgewiesen wurden. Ein



relativ hoher Anteil an Biopsien (38,1 %) blieb ohne wegweisenden Befund. In diesen Fällen war eine eindeutige pathologische Differenzierung zwischen WT und NBL mittels mikroskopischen Präparats nicht sicher möglich.

Biopsien erfolgten bevorzugt bei Patienten mit bilateralem Befall (Exakter Test nach Fisher:  $p = .002$ ), diffuser Manifestation ( $X^{2(1)} = 8$ ;  $p = .005$ ) und wenn in der Bildgebung eine NBL vermutet wurde ( $X^{2(4)} = 2,7$ ;  $p = .022$ ). Das Vorhandensein eines referenzradiologischen Befundes hatte dagegen keinen Einfluss auf die Planung einer Biopsie ( $X^{2(1)} = 0,37$ ;  $p = .546$ ).

Isolierte Werte zur Sensitivität der Biopsie anzugeben, ist im aktuellen Setting wenig zielführend, da der Nachweis eines WT in der Biopsie vor Therapiebeginn ein Ausschlusskriterium bei der Patientenauswahl darstellte und diese Fälle somit nicht in die vorliegende Analyse miteingeschlossen wurden. Von den 13 Patienten mit sicherem histologischem Nachweis einer NBL wurde bei lediglich acht Patienten im Laufe der Erstlinientherapie eine operative Tumorsektion durchgeführt, die einen Vergleich von bioptischer mit endgültiger Histologie ermöglicht. In Bezug auf den Rest-Typ zeigte sich in sieben von acht Fällen eine Übereinstimmung von bioptischem und chirurgischem Histologiebefund. Dabei wurden in zwei Fällen (25,0 %) ILNR und in den restlichen fünf Fällen (62,5 %) PLNR nachgewiesen. Bei einem Patienten zeigten sich hyperplastische und sklerosierende NR ohne genaue Spezifizierung des Rest-Typs, weshalb bei diesem Patienten eine Beurteilung der Übereinstimmung nicht möglich ist. Wie in Diagramm 5 gezeigt, war die offene Biopsie in den meisten Fällen wegweisender und stimmt im Trend häufiger mit der endgültigen histologischen Diagnose überein als die Stanzbiopsie (62,5 % vs. 15,4 %). Das Signifikanzniveau wurde allerdings, möglicherweise aufgrund der geringen Fallzahl, knapp verpasst ( $X^{2(2)} = 5,6$ ;  $p = .061$ ).



**Diagramm 5: Übereinstimmung der Histologie von Biopsie und endgültiger Operation**

Ähnlich zur oben beschriebenen Überprüfung der therapeutischen Konsequenz einer referenzradiologischen Beurteilung wurde auch der Einfluss einer zusätzlichen Biopsie auf die Auswahl des primären Therapieregimes evaluiert. Das Ergebnis von Biopsie und Bildgebung wich in insgesamt fünf der 21 Fälle voneinander ab. Nur in drei dieser Fälle wurde dem Ergebnis der Biopsie ein höherer Stellenwert eingeräumt und sich doch für eine Behandlung gemäß dem Schema für NBL entschieden. In den zwei weiteren Fällen, in denen die Biopsie richtigerweise eine NBL bei bildgebender Verdachtsdiagnose eines WT vermutete, wurde dennoch eine Therapie gemäß Verdacht auf einen WT eingeleitet und somit eine therapeutische Konsequenz der Biopsie verpasst. Nicht zielführend für die Therapieplanung, im Sinne eines unklaren Befundes, zeigte sich das Ergebnis der Biopsie in acht Fällen (siehe Diagramm 5), womit auch hier die Biopsie ohne therapeutische Konsequenz blieb. Einen positiven Einfluss auf die Therapieentscheidung im Sinne eines Mehrwerts zur bildgebenden Diagnostik hatte eine zusätzliche Biopsie somit nur in drei von 21 Fällen (14,0 %).

## 4.3 Therapieregime

### 4.3.1 Übersicht über die angewandten Erstlinientherapien

Die Behandlung der eingeschlossenen Patienten erfolgte im Wesentlichen entlang der in Kapitel 2.7.1 beschriebenen Empfehlungen der SIOP/GPOH-Studien. In vielen Fällen wurde allerdings zwischenzeitlich das Therapieschema gewechselt oder es erfolgten aufgrund der Unsicherheit in der Diagnose im Schema nicht empfohlene primäre Tumorresektionen. Eine eindeutige Differenzierung zwischen den in den ersten vier Wochen der Behandlung identischen NBL- und WT-Schemata ist daher nicht immer möglich. Diese Variabilität lässt sich unter anderem mit der Heterogenität des eingeschlossenen Patientenkollektivs erklären, welches neben Einzeltumoren auch Patienten mit diffuser Tumormanifestation oder bilateralen Tumoren umfasst. So wurden in einigen Fällen diagnostische Operationen durchgeführt oder prophylaktisch mit einer Chemotherapie begonnen, bevor alle abschließenden Untersuchungsergebnisse vorlagen. Um dennoch eine Beurteilung verschiedener Therapieansätze im Sinne einer „Intention-to-treat“-Analyse in unserem Patientenkollektiv zu ermöglichen, wurde zwischen primärer Chemotherapie (mit oder ohne anschließende Operation), primärer Operation (mit oder ohne postoperative Chemotherapie) und Watch and Wait unterschieden. Die Einteilung erfolgte dabei nach der verfolgten Erstlinientherapie ohne Berücksichtigung sekundärer Therapiemaßnahmen nach einem möglichen Progress, wie beispielsweise einer postoperativen Chemotherapie. Eine weitere Auswertung erfolgte anhand der Dauer der angewandten Chemotherapie. Als Chemotherapeutikum wurde in allen Fällen eine Kombination aus Actinomycin D und Vincristin (AV) verwendet.

Die nachfolgende Tabelle stellt eine Übersicht über die angewandten Erstlinientherapien dar. Bei insgesamt 74 Patienten lagen vollständige Informationen über die gewählte Behandlung vor. Zwischen Diagnosezeitpunkt und Therapiebeginn lagen durchschnittlich  $19,2 \pm 25,1$  Tage.

	<b>n (%)</b>
Gesamt (Daten vorliegend)	74 (100 %)
<b>Primäre Chemotherapie</b>	<b>54 (73,0 %)</b>
davon als alleinige Therapie	17 (31,5 %)
davon mit abschließender operativer Resektion	37 (68,5 %)
Dauer	
- $\leq 4$ Wochen	14 (26,4 %)
- $> 4$ Wochen $\leq 12$ Wochen	12 (22,6 %)
- $> 12$ Wochen $< 1$ Jahr	17 (32,1 %)
- $\geq 1$ Jahr	10 (18,9 %)
<b>Primäre Operation</b>	<b>13 (17,6 %)</b>
davon als alleinige Therapie	6 (46,2 %)
davon mit postoperativer Chemotherapie	5 (38,5 %)
<b>Watch and Wait</b>	<b>7 (9,5 %)</b>

Bei fehlenden Daten erfolgte die Angabe gültiger Prozente. Bei  $n = 4$  Patienten sind die Daten zur Erstlinientherapie unvollständig

**Tabelle 9: Deskription der angewandten Therapieregime**

#### 4.4 Outcome nach Erstlinientherapie

Zur Bewertung des Outcomes wurden vier Zielvariable als Endpunkte definiert. Zur kurzfristigen Evaluation des Therapieergebnisses wurde dazu das Ergebnis des Restagings nach Ende der Primärtherapie, nach median 7,2 (*IQR* 3 - 39) Wochen, herangezogen. Die zweite Zielvariable wurde über das ereignisfreie Überleben definiert, welches die dauerhafte Progressionsfreiheit bis zum Ende des jeweiligen Beobachtungszeitraums, nach median 8,3 (*IQR* 3,8 – 12,9) Jahren, beinhaltet. Die Entwicklung eines WT und die Notwendigkeit für eine komplette Nephrektomie wurden ebenfalls als Endpunkte betrachtet. Aufgrund der geringen Fallzahl ( $n = 5$ ) wurde die Mortalität als Endpunkt nur deskriptiv betrachtet.

#### 4.4.1 Outcome nach primärer Chemotherapie

Wie bereits beschrieben, erhielten von den 54 Patienten, die primär mit AV-Chemotherapie behandelt wurden, 17 Patienten diese als alleinige Erstlinientherapie ohne anschließende Operation. Sie erreichten in weniger als einem Drittel nach Abschluss der Chemotherapie (Ende der Primärtherapie) eine komplette Remission (siehe Abbildung 10). Eine dauerhafte Progressionsfreiheit wurde nur in fünf Fällen (29,4 %) erreicht. Bei zwölf Patienten (70,6 %) kam es dagegen im Median nach 11,8 Monate (*IQR* 5,5 Monate – 3,2 Jahre) zu einem Progress, acht davon entwickelten einen WT. Dies entspricht einer Transformationsrate von 47,1 %.

Ein besseres Ergebnis zeigte sich durch eine nach primärer Chemotherapie zusätzlich durchgeführte Operation. Von diesen Patienten erreichten 27/37 (73,0 %) nach Abschluss der Primärtherapie eine komplette Remission, davon blieben 24 Patienten dauerhaft progressionsfrei. Bei zwei weiteren Patienten, die nach Abschluss der primären Therapie noch einen Resttumor aufwiesen, zeigte sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraums ebenfalls eine anhaltende Remission. Somit wurde bei insgesamt 26 Patienten ein progressionsfreier Verlauf (Progressionsfreiheit von 70,3 %) erreicht. Bei elf der 37 sekundär operierten Patienten (29,7 %) zeigte sich im Median nach 1,92 (*IQR* 1,3 – 3,0) Jahren ein Progress ihrer Erkrankung, bei neun dieser Patienten kam es zur Entwicklung eines WT, entsprechend einer Transformationsrate von 24,3 %. Die Rate an kompletten Tumornephrektomien war in dieser Gruppe deutlich höher und betrug 27,0 %.

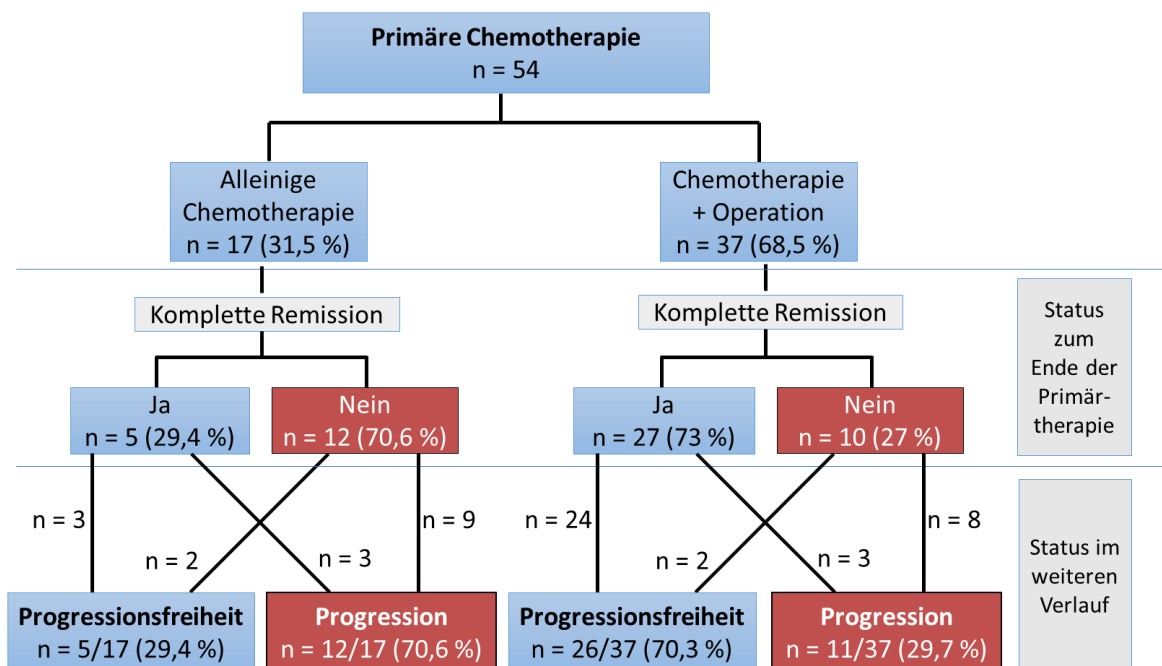
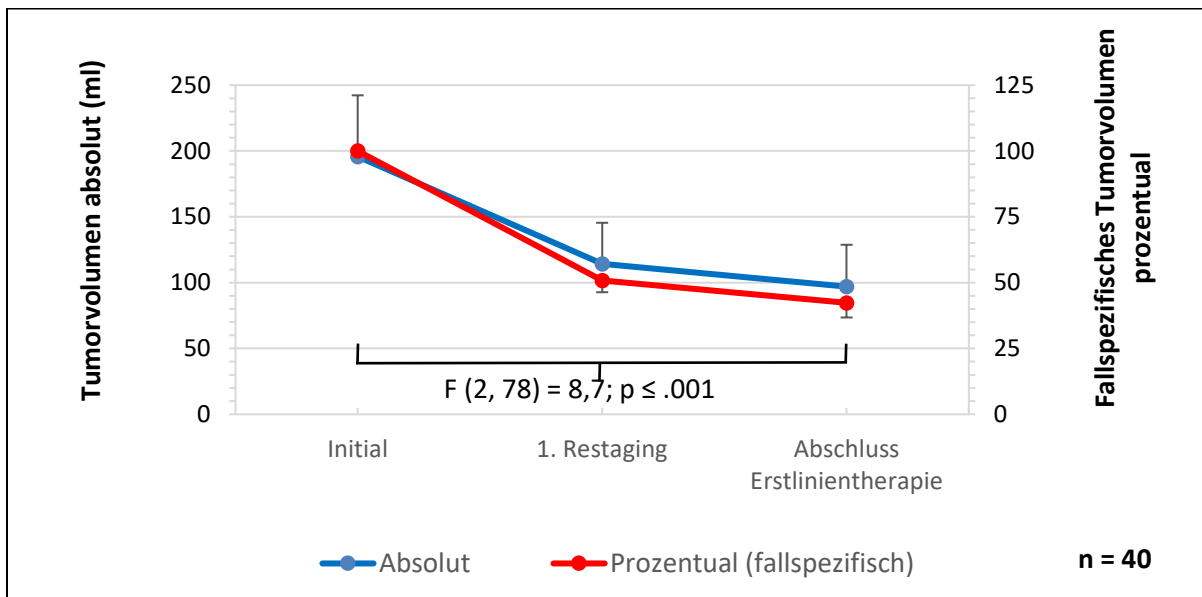


Abbildung 10: Flussdiagramm zur deskriptiven Darstellung des Outcomes nach primärer Chemotherapie

#### 4.4.1.1 Entwicklung des Tumorzvolumens unter Chemotherapie

Vollständige Daten über die Entwicklung des Tumorzvolumens nach Diagnose (Messzeitpunkt 1), nach dem ersten Restaging (Messzeitpunkt 2, nach median 4,3 (IQR 3 - 8) Wochen) und zum Ende der Primärtherapie (Messzeitpunkt 3, nach median 14 (IQR 3,9 - 49,9) Wochen), liegen für insgesamt 40 Patienten vor. Analysiert mittels multifaktorieller Varianzanalyse (ANOVA), ließ sich ein signifikanter Rückgang des Tumorzvolumens über die drei Messzeitpunkte ( $F(2, 78) = 8,7; p \leq .001$ ) beobachten. Die Ergebnisse sind in Diagramm 6 visualisiert.



Der jeweilige Y-Fehlerbalken ist aus Übersichtsgründen für die absoluten Werte positiv und für die prozentualen Werte negativ aufgetragen und gibt den Standardfehler des Mittelwerts an. Bei der prozentualen Betrachtung wurde die Entwicklung des Tumorzvolumens fallspezifisch betrachtet, während bei der absoluten Entwicklung die Mittelwerte der Tumorzvolumina aller Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt miteinander verglichen wurden. Dadurch ergeben sich trotz prozentual gleicher Achsenskalierung die geringen Unterschiede zwischen beiden Gruppen sowie der geringere Standardfehler in der fallspezifischen prozentualen Betrachtung. Der angegebene p-Wert bezieht sich auf eine ANOVA zu den absoluten Werten mit Einbezug der verschiedenen Messzeitpunkte als Innersubjektfaktor.

#### Diagramm 6: Entwicklung des Tumorzvolumens unter Chemotherapie

Unter Einbezug der Tumormanifestation (diffus vs. lokalisiert) als Zwischensubjektfaktor in die beschriebene ANOVA, zeigte sich zwar eine eindruckliche Unterscheidung in Bezug auf die beobachteten Mittelwerte, das Signifikanzniveau für Unterschiede in der Entwicklung des Tumorzvolumens wurde jedoch verpasst ( $F(2, 76) = 1,9; p = .152$ ). Gleiches gilt für eine Unterscheidung anhand der Tumorkalisation (uni- vs. bilateral:  $F(2, 76) = 1,3; p = .346$ ). Bedingt ist dies möglicherweise durch die deutlich höheren Ausgangswerte in Bezug auf das initiale Tumorzvolumen vor Therapie bei beidseitigem Befall (beidseitig:  $317 \pm 350$  ml vs. einseitig:  $47 \pm 69$  ml) oder diffuser Tumormanif-

festation (diffus:  $429 \pm 334$  ml vs. lokalisiert  $56 \pm 146$  ml), was trotz Betrachtung der prozentualen Werte weiterhin eine Störvariable in der vorliegenden Analyse darstellt. Es konnten somit keine Einflussfaktoren auf die Entwicklung des Tumorumfanges gezeigt werden.

Auf die unterschiedliche Dauer der Chemotherapie betrachtet, zeigte sich bei einer vierwöchigen Behandlung eine Reduktion des Tumorumfanges um 43,8 %, bei einer 8 - 12-wöchigen Therapie um 68,0 % und nach 12 - 52 Wochen Behandlung um 69,0 %. Dauerte die Behandlung länger als ein Jahr, kam es zu einer Reduktion um 59,4 %. Die Pearson-Korrelation zwischen Chemotherapie-Dauer und Rückgang des Tumorumfanges verpasst allerdings das Signifikanzniveau ( $r = -0.187$ ;  $p = .237$ ).

#### **4.4.2 Outcome nach primärer Operation**

Die Fallzahl zur Bewertung des Outcomes nach primärer Operation reduziert sich auf  $n = 12$ , da bei einem Patienten keine lückenlose Dokumentation des postoperativen Verlaufs vorliegt. Bis auf einen Patienten wurde in allen Fällen eine komplette Remission erlangt. Dieser Patient erreichte nach Tumorenukleation wegen Persistenz einzelner kleinerer solitärer Raumforderungen nur eine partielle Remission. Nach 3,1 Monaten entwickelte er als einziger einen Progress, allerdings ohne Transformation zum WT. Mittels sekundärer Chemotherapie konnte im Verlauf eine dauerhafte komplette Remission erreicht werden. Mit 91,7 % an progressionsfreien Fällen erreicht die primäre Operation somit das beste Ergebnis der drei genannten Primärtherapien.

#### **4.4.3 Outcome nach Watch and Wait**

Ohne Einleitung einer Therapie wurden  $n = 7$  Patienten (9,5 %) primär beobachtet (Watch and Wait). Beim ersten Restaging zeigte keiner dieser Patienten eine komplette Remission. In einem Fall fehlen entsprechende Daten. Einen im weiteren Beobachtungszeitraum progressionsfreien Verlauf zeigten lediglich zwei Patienten (28,6 %), wovon einer beim letzten Follow-Up weiterhin einen Resttumor aufwies. Die übrigen fünf Patienten entwickelten im Median nach 6,8 (*IQR* 5,9 – 7,2) Monaten einen Progress, bei drei dieser Patienten manifestierte sich ein WT, entsprechend einer Tumortransformationsrate von 42,9 %. Ein abwartendes Vorgehen führte somit mit einem progressionsfreien Verlauf von nur 28,6 % zum schlechtesten Outcome der drei genannten Therapieregime.

#### 4.4.4 Analyse des Outcomes mittels Hypothesentests

In Tabelle 10 werden die Erfolgsraten aller Therapieoptionen gegenübergestellt, die anhand von Hypothesentests (Chi-Quadrat-Test und Exaktem Test nach Fisher) ausgewertet wurden. Der Vorteil einer Auswertung mittels Hypothesentest besteht darin, dass auch nicht zeitskalierte Variablen auf ihre Assoziation zu einer Ausgangsvariablen überprüft werden können. Im Gegensatz zum angewandten Verfahren nach Kaplan-Meier in Kapitel 4.4.5, kann dadurch auch das Erreichen einer kompletten Remission bei Abschluss der Erstlinientherapie und die Durchführung einer kompletten Nephrektomie als Endpunkt analysiert werden. In der folgenden Analyse wird eine dauerhafte Progressionsfreiheit nach Abschluss der Erstlinientherapie (unabhängig ob eine CR erreicht wurde oder nicht) von einem progressionsfreien Verlauf nach Erreichen einer kompletten Remission unterschieden, die bei einigen Patienten erst im weiteren Verlauf eintrat (zur Unterscheidung siehe auch Abbildung 10).

Das beste Ergebnis in Bezug auf die Endpunkte komplette Remission bei Abschluss der Erstlinientherapie, dauerhafte Progressionsfreiheit und Entwicklung eines WT wurde durch eine primäre Operation erzielt, gefolgt von einem primär chemotherapeutischem Therapieansatz mit anschließender Operation. Erkauft wurde dieser Therapieerfolg mit der höheren Rate an kompletten Nephrektomien in diesen Gruppen. Ein abwartendes Vorgehen (Watch and Wait) ist dagegen in keinem der betrachteten Endpunkte einer unmittelbaren Therapie überlegen.

	CR bei Abschluss Erstlinientherapie <sup>1</sup>	Progressionsfreiheit	Entwicklung eines Wilms Tumors	komplette Nephrektomie
<b>PC Gesamt</b> (n = 54)	32 (60,3 %)	31 (57,4 %)	17 (32,1 %)	10 (18,5 %)
PC mit OP (n = 37)	27 (72,9 %)	26 (70,3 %)	9 (24,3 %)	10 (27,0 %)
PC ohne OP (n = 17)	5 (31,3 %)	5 (29,4 %)	8 (47,1 %)	0
<b>Primäre OP</b> (n = 13)	11 (91,7 %)	12 (92,3 %)	0	6 (46,2 %)
<b>Watch and Wait</b> (n = 7)	0	2 (28,6 %)	3 (42,9 %)	0
Signifikanzniveaus				
<b>Unterschiede über alle Gruppen<sup>2</sup></b>	$X^{2(10)} = 49,4;$ $p < .001$	$X^{2(2)} = 8,7;$ $p = .013$	$X^{2(2)} = 5,9;$ $p = .052$	$X^{2(2)} = 6,9;$ $p = .032$
PC vs. Primäre OP	$X^{2(5)} = 11,9;$ $p = .037$	Fisher: $p = .023$	Fisher: $p = .027$	$X^{2(1)} = 4,4;$ $p = .036$
PC vs. WW	$X^{2(5)} = 30,3;$ $p < .001$	Fisher: $p = .231$	Fisher: $p = .674$	Fisher: $p = .587$
Primäre OP vs. WW	$X^{2(3)} = 18;$ $p < .001$	Fisher: $p = .007$	Fisher: $p = .036$	Fisher: $p = .051$

<sup>1</sup> der Zeitpunkt zum Ende der Primärtherapie wurde in der Gruppe „Watch and Wait“ als Zeitpunkt des ersten Restagings definiert

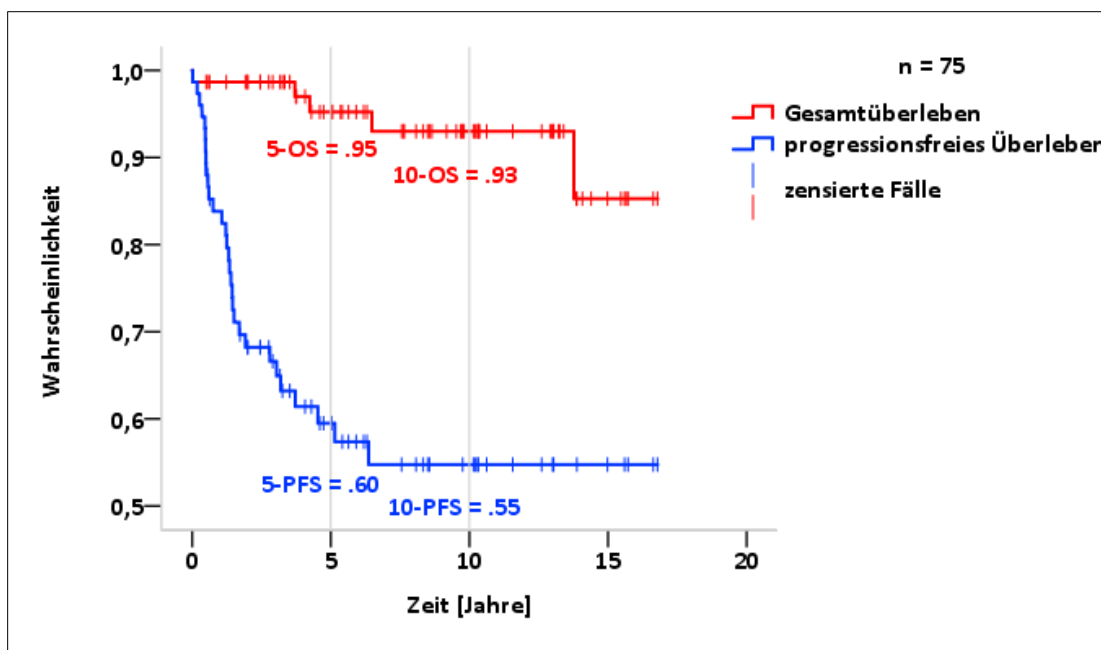
<sup>2</sup> jeweils bestimmt mittels Chi-Quadrat-Test für die Unterschiede zwischen den drei Hauptgruppen „PC“, „Primäre OP“ und „WW“

**Abkürzungen:** CR - komplette Remission, PC - primäre Chemotherapie, WW - Watch and Wait

**Tabelle 10: Outcome abhängig von der angewandten Erstlinientherapie**

#### 4.4.5 Analyse des Outcomes mittels Kaplan-Meier-Methode

Über die mediane Beobachtungszeit von 8,3 (IQR 3,8 – 12,9) Jahren zeigte sich eine mittlere Gesamtüberlebensrate (OS) der eingeschlossenen Patienten mit NBL von  $95 \pm 2,7$  % über fünf Jahre und von  $93 \pm 3,4$  % über zehn Jahre. Das progressionsfreie Überleben (PFS) beträgt nach fünf Jahren  $60 \pm 6$  % und nach 10 Jahren  $55 \pm 6,4$  %. Wie in Diagrammen 7 gezeigt, traten in den ersten beiden Jahren nach Erstdiagnose 70,0 % ( $n = 21$ ) der Progresse auf, im dritten bis fünften Jahr 20,0 % ( $n = 6$ ) und nach mehr als fünf Jahren 10,0 % ( $n = 3$ ) der Progresse.

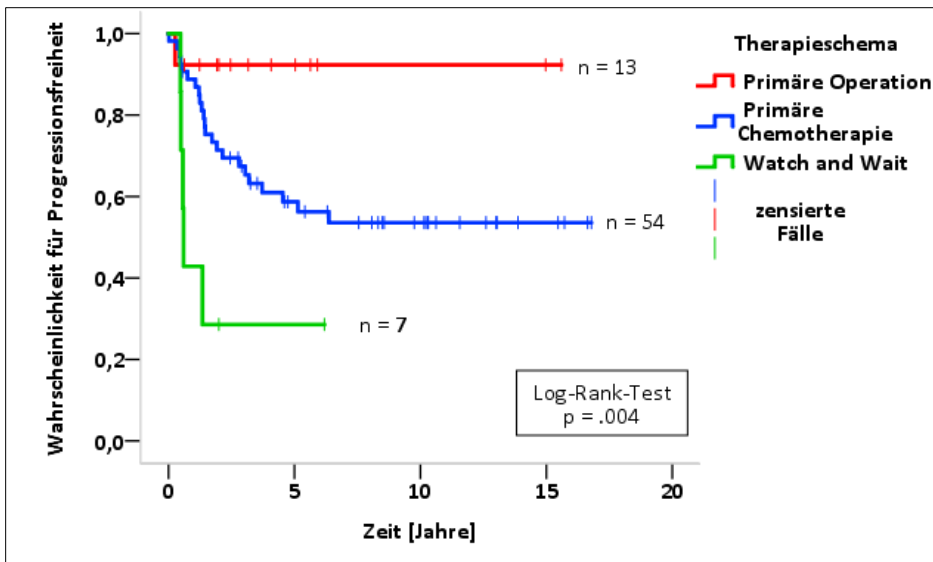


**Abkürzungen:** OS - overall survival/ Gesamtüberleben, PFS - progression free survival/ progressionsfreies Überleben

#### Diagramm 7: Gesamt- und progressionsfreies Überleben der eingeschlossenen Patienten

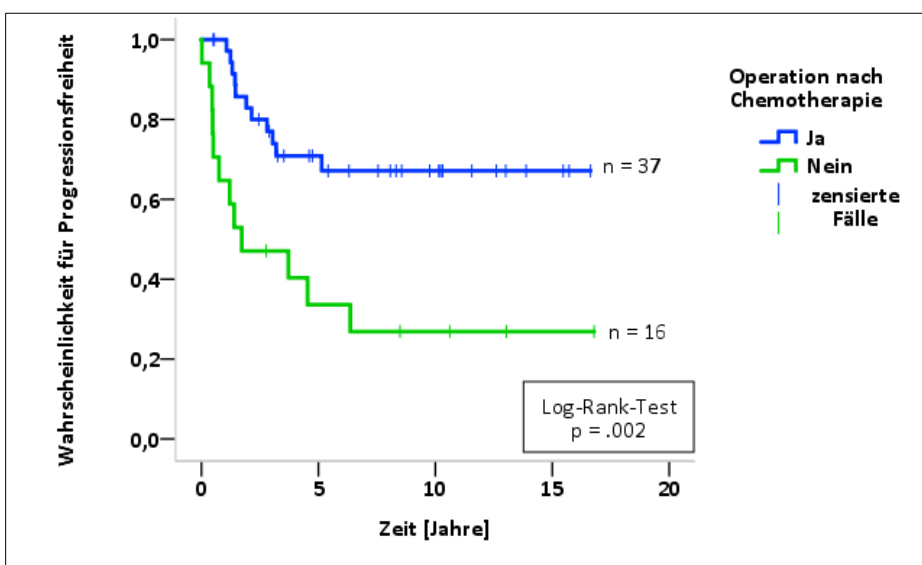
Kongruent zu den im vorherigen Kapitel präsentierten Ergebnissen, zeigt die primäre Operation auch bei der Auswertung mittels Kaplan-Meier-Methode den besten Outcome. Die Betrachtung der jeweiligen Hazard Ratios (HR) zeigen eine klare Unterlegenheit des Vorgehens nach dem Watch and Wait-Prinzip gegenüber einer primären Chemotherapie ( $HR 3,16$  (95 %  $CI 1,18 - 8,48$ );  $p = .022$ ) oder einer primären Operation ( $HR 11,80$  (95 %  $CI 1,37 - 101,91$ );  $p = .025$ ) in Bezug auf eine dauerhafte Progressionsfreiheit. Das HR für die Unterscheidung zwischen Patienten mit primärer Chemotherapie und primärer Operation verpasst dagegen das Signifikanzniveau ( $HR 5,28$  (95 %  $CI 0,71 - 39,11$ );  $p = .104$ ). Wird dagegen die Entstehung eines WT als Zielvariable definiert, wird im Log-Rank-Test ( $F = 1$ ,  $X = 1,8$ ;  $p = .094$ ) das Signifikanzniveau für einen Unterschied zwischen allen Gruppen verpasst. Auf eine Angabe von HR wurde daher verzichtet.





**Diagramm 8: Assoziation zwischen der angewandten Primärtherapie und der Entstehung von Progressen**

Der Einfluss einer primären Chemotherapie auf die Progressionsfreiheit lässt sich weiter differenzieren. So wird das Ergebnis, entscheidend von der Durchführung einer an die Chemotherapie anschließende Operation, beeinflusst. Durch eine zusätzliche Operation kommt es, wie in Diagramm 9 gezeigt, zu 71,0 % weniger Progressen als ohne Operation ( $HR\ 0,29\ (95\ \% \ CI\ 0,13 - 0,66); p = .003$ ). Auf die Entwicklung von WTs hatte eine Operation nach Chemotherapie dagegen keinen signifikanten Einfluss ( $Log\ Rank\ F = 1, X = 2,8; p = .093$ ).



**Diagramm 9: Einfluss einer anschließenden Operation nach primärer Chemotherapie auf die Entstehung von Progressen**

## 4.5 Einfluss spezieller Variablen auf den Outcome

Neben dem bereits im vorherigen Kapitel geprüften Effekt der gewählten Therapie wurde im Folgenden überprüft, inwiefern demographische, klinische und diagnostische Maßnahmen Einfluss auf den Outcome ausüben. Erneut wurde mittels Kaplan-Meier Methode anhand der Endpunkte Progressionsfreiheit und Entwicklung eines WT analysiert.

### 4.5.1 Einfluss demographischer Variablen auf den Outcome

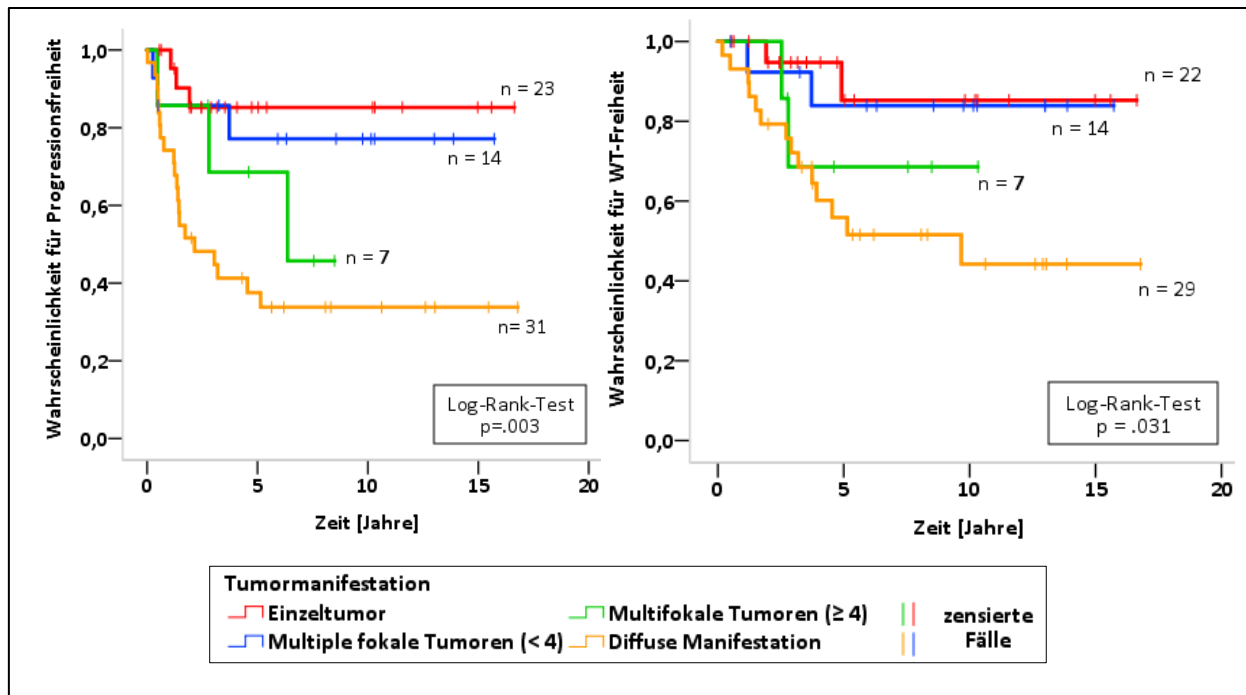
Bezogen auf die genannten Endpunkte, zeigte das Alter der Patienten bei Diagnosestellung keine signifikante Assoziation zum Outcome. Die Klassifikation der Altersgruppen erfolgte zum einen entlang des Medians, zum anderen entlang der in Tabelle 6 genannten Cut-Off-Werte.

Weibliches Geschlecht war sowohl mit einer höheren Rate an Progressen ( $F = 1, X = 8,8; p = .003$ ), als auch mit einer höheren Rate an WTs ( $F = 1, X = 5,0; p = .026$ ) assoziiert. In diesem Zusammenhang ist die hohe Prävalenz einer diffusen Tumormanifestation beim weiblichen Geschlecht zu berücksichtigen (77.4 % (n = 24) weiblich vs. 22.6 % (n = 7) männlich).

Die Prävalenz von Syndromen hatte dagegen weder auf die Entwicklung von Progressen ( $F = 1, X = 0,6; p = .450$ ), noch auf die Entstehung von WTs einen signifikanten Einfluss ( $F = 1, X = 1,2; p = .282$ ).

### 4.5.2 Einfluss der initialen Tumormanifestation auf den Outcome

Erwartungsgemäß zeigte die initiale Tumormanifestation einen signifikanten Einfluss auf den Outcome. Dabei ließ sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Anzahl der Tumoren und der Entstehung von Progressen und WTs nachweisen. Die schlechteste Prognose ließ sich bei Patienten mit diffuser Manifestation beobachten, die jeweils in über der Hälfte der Fälle einen Progress oder eine maligne Transformation zum WT erlitten (siehe Diagramm 10). Patienten mit soliden Tumoren entwickelten dagegen weniger Progression und WTs (*HR für Progress: 0,26 (95 % CI 0,12 – 0,57); p = .001*), (*HR für WT: 0,27 (95 % CI 0,1 – 0,71); p = .008*).

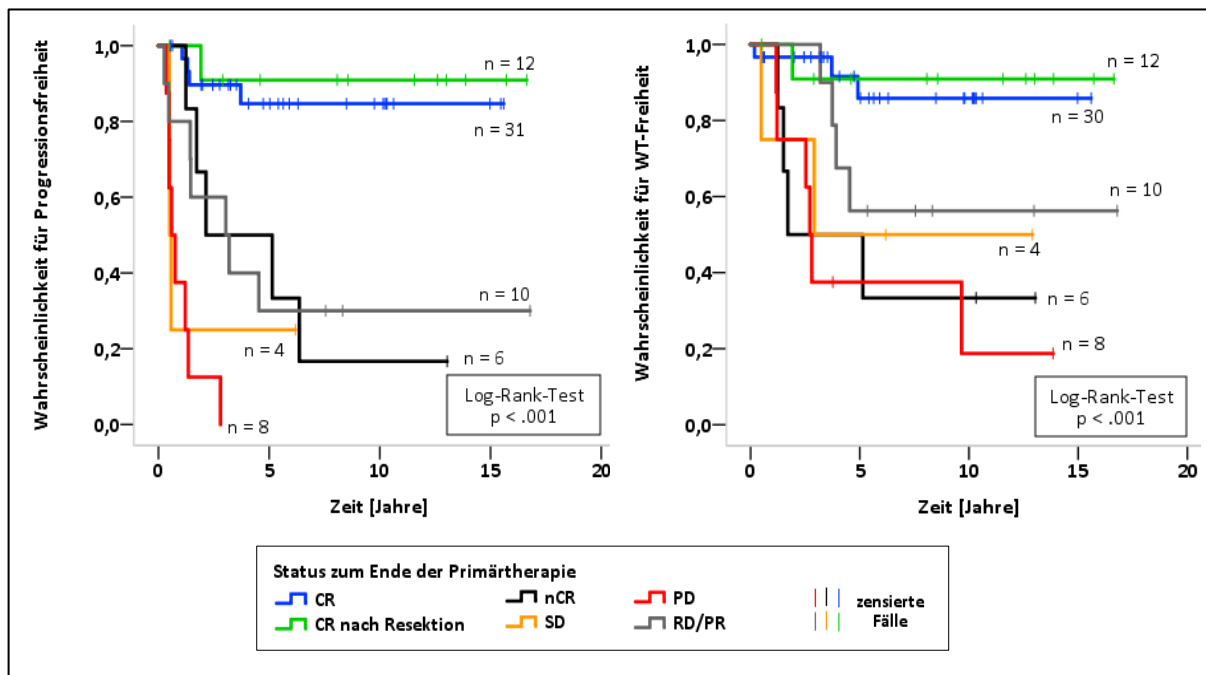


Abkürzungen: WT – Wilms-Tumor

**Diagramm 10: Assoziation zwischen der initialen Tumormanifestation und der Entstehung von Progressen und WTs im Verlauf**

### 4.5.3 Ansprechen auf die Erstlinientherapie und Einfluss auf den Outcome

Das Ansprechen nach Erstlinientherapie zeigte sich ebenfalls mit der Prognose der Patienten assoziiert (siehe Diagramm 11). Patienten die keine komplette Remission nach Primärtherapie erreichten, entwickelten jeweils in über der Hälfte der Fälle einen Progress bzw. eine maligne Transformation zum WT. Patienten mit kompletter Remission blieben dagegen in ca. 90,0 % der Fälle progressionsfrei, dabei zeigte sich bei diesen Patienten mit einer medianen Dauer von 12,4 (*IQR* 11,3 - 20,2) Monaten das längste Intervall bis zur Manifestation eines Progresses. Bei Patienten mit einem Resttumor ( $n = 6$ ) und einer stabilen Erkrankung ( $n = 5$ ) manifestierte sich nach einem ähnlich langen medianen Zeitintervall von 5,5 (*IQR* 1,2 - 7,1) Monaten bzw. 5,9 (*IQR* 4,1 - 6,3) Monaten ein Progress. Bemerkenswert ist, dass Patienten mit einer beinahe kompletten Remission am schnellsten einen Progress nach median 4,2 (*IQR* 4,0 - 47,4) Monaten entwickelten. Dieser Zusammenhang verpasst in einer Analyse mittels Kruskal-Wallis-Test allerdings knapp das Signifikanzniveau ( $X^{2(5)} = 9,66$ ;  $p = .085$ ).



**Abkürzungen:** CR - komplette Remission, nCR - nahezu komplette Remission (Residuen), PD - progressive Erkrankung, RD/PR - Resttumor/partielle Remission, SD - stabile Erkrankung, WT - Wilms Tumor

**Diagramm 11: Assoziation zwischen dem Status zum Ende der Primärtherapie und der Entstehung von Progressen und WT's im Verlauf**

#### 4.5.4 Assoziation zwischen dem Rückgang des Tumorvolumens und dem Outcome

Die Entwicklung des Tumorvolumens (TV) bis zum ersten Restaging zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf den Outcome. So konnte mittels Log-Rank-Test nach der Kaplan-Meier-Methode gezeigt werden, dass ein Rückgang des Tumorvolumens um mehr als 70,0 % bis zum ersten Restaging mit einer signifikant niedrigeren Rate an Progressen im weiteren Verlauf assoziiert war ( $F = 3$ ,  $X = 11,2$ ;  $p = .011$ ). Da bei einem initialen Rückgang des TV um mehr als 70,0 % im weiteren Verlauf keine Progressen auftraten, können für diese Gruppe keine Hazard Ratios angegeben werden. Für Vergleiche zwischen den anderen Gruppen unterschritten die jeweiligen Hazard Ratios nicht das Signifikanzniveau, weshalb auf deren Angabe verzichtet wurde.

Auf die Entwicklung von WT's hatte der initiale Rückgang des Tumorvolumens dagegen keinen signifikanten Einfluss ( $F = 3$ ,  $X = 4,3$ ;  $p = .229$ ), weshalb auf eine graphische Darstellung verzichtet wurde.

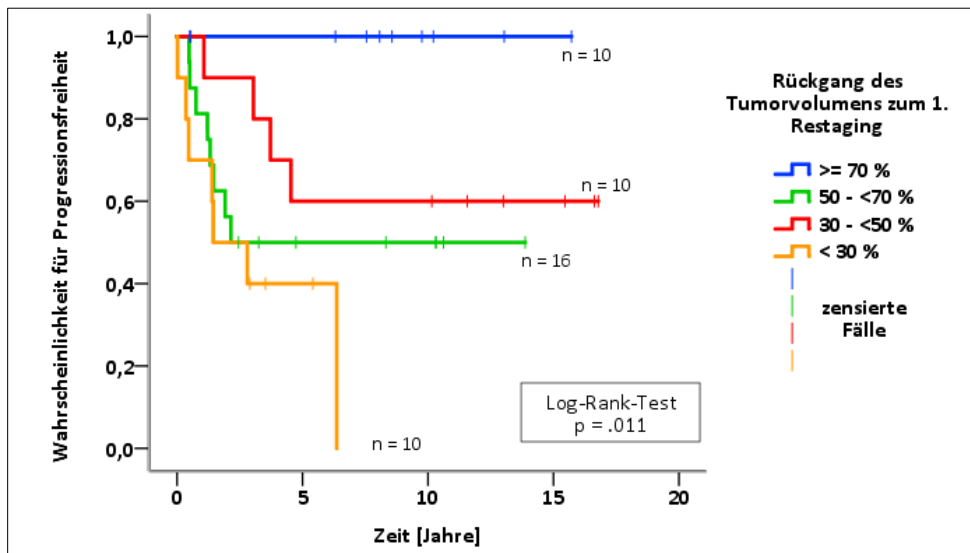


Diagramm 12: Assoziation zwischen Rückgang des Tumolvolumens und Progress

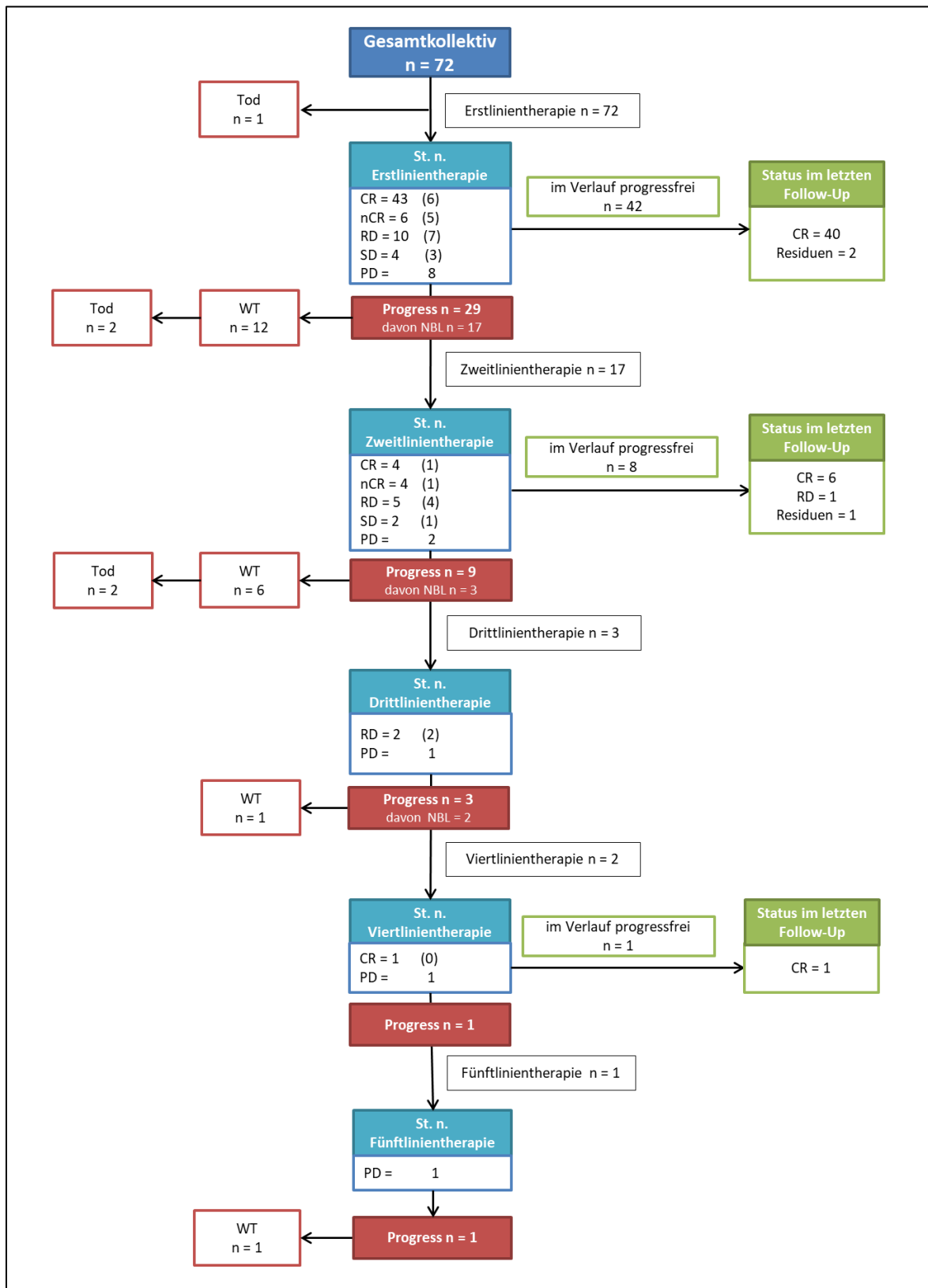
#### 4.5.5 Einfluss diagnostischer Variablen auf den Outcome

Das Vorliegen eines referenzradiologischen Befundes zeigte weder bei Betrachtung der Progressionsfreiheit als Endpunkt ( $F = 1, X = 1,0; p = .306$ ) noch beim Einbezug der Entstehung eines WT in die Log-Rank-Tests ( $F = 1, X = 0,1; p = .767$ ) einen signifikanten Einfluss auf den Outcome. Auch die Durchführung einer Biopsie führt zu keiner Prognoseverbesserung ( $F = 1, X = 1,0; p = .306$  für Entwicklung eines Progresses, bzw.  $F = 1, X = 3,5; p = .060$  für die Entwicklung eines WT).

## 4.6 Weiterer Verlauf bei Patienten mit Progress

### 4.6.1 Übersicht

Bei 72 von 78 Patienten sind ausreichende Angaben über den gesamten Therapieverlauf vorhanden und in Abbildung 11 schematisch dargestellt. Von allen eingeschlossenen Patienten entwickelten  $n = 29$  mindestens einen Progress (40,3 %),  $n = 20$  einen WT (27,8 %) und  $n = 4$  verstarben an den Krankheitsfolgen (5,6 %). Ein Patient starb therapiebedingt während der Erstlinientherapie an einem kardiogenen Schock (siehe Deskription der verstorbenen Patienten in Kapitel 4.7.2). Zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung erreichten 92,2 % der Patienten, die eine alleinige NBL aufwiesen (ausschließlich der Patienten mit WT-Entwicklung) eine komplette Remission,  $n = 3$  (5,9 %) wiesen noch narbige Residuen und  $n = 1$  (2,0 %) einen messbareren Resttumor auf.



Bei 72 von 78 Patienten sind ausreichende Angaben über den gesamten Therapieverlauf vorhanden. Die jeweilige Zahl in Klammern gibt die Patienten an, welche einen Progress im entsprechenden Kollektiv entwickelten.

**Abkürzungen:** CR - komplette Remission, NBL - Nephroblastomatose, nCR - nahezu komplette Remission (Residuen), PD - Progress, RD - Resttumor, SD - stabile Erkrankung, St. n. - Status nach, WT - Wilms Tumor

**Abbildung 11: Flussdiagramm zur Darstellung des gesamten Krankheitsverlaufs der eingeschlossenen Patienten mit NBL**

#### 4.6.2 Deskription von Patienten mit Progress

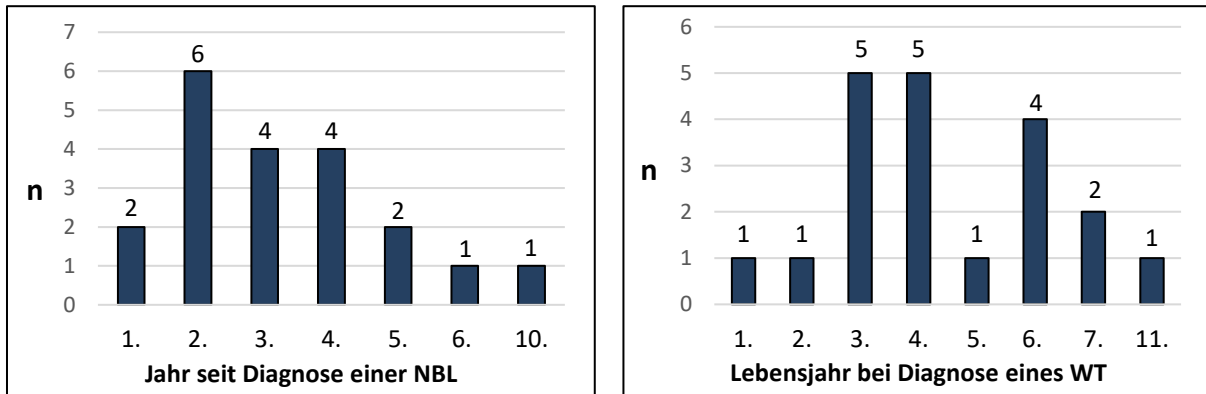
Wie bereits beschrieben, entwickelten insgesamt 40,3 % ( $n = 29$ ) aller Patienten während der Beobachtungsdauer ein Fortschreiten ihrer Erkrankung, ein Patient verstarb therapiebedingt neun Tage nach Erstdiagnose. Neun Patienten zeigten bereits während der Erstlinientherapie einen Progress, während der Großteil der Patienten erst nach Abschluss der Primärtherapie im Median nach 5,7 (*IQR* 1,5 – 11,3) Monaten einen Krankheitsprogress erlitt. In 90,0 % der Fälle ( $n = 20$ ) handelte es sich dabei um Veränderungen ausgehend von bekannten Läsionen, während es nur bei drei Patienten zu einer Manifestation neuer Herde kam. Bei 12/29 Patienten (41,4 %) handelte es sich beim ersten Progress um einen WT, während die restlichen 17/29 Patienten (58,6 %) einen Progress ihrer NBL erlitten. Bei knapp der Hälfte der Patienten, die einen Progress erlitten (48,3 %;  $n = 14/29$ ), entwickelte sich im Verlauf mindestens ein weiterer Progress. Bei rund einem Viertel davon ( $n = 7/29$ ; 24,1 %) kam es sogar zu drei oder mehr dokumentierten Progressen.

Hinsichtlich der Behandlung der Patienten, die einen Progress der NBL erlitten, wurde in 6/17 Fällen (35,3 %) zunächst eine Operation durchgeführt (50,0 % partielle Tumornephrektomie, 50,0 % Tumorenukleation), während 10/17 Patienten (58,8 %) zunächst mit Chemotherapie über median 49 (*IQR* 17,3 - 55,9) Wochen behandelt wurden. Bei einem Patienten wurde fünf Monate zugewartet (Watch and Wait), bevor eine Chemotherapie mit AVD initiiert wurde. Nach Abschluss der Zweitlinientherapie konnte bei 8/17 Fällen (47,1 %) eine komplette bzw. beinahe komplette Remission erzielt werden, sieben Patienten (41,2 %) wiesen einen Resttumor oder eine stabile Erkrankung auf und zwei Patienten (11,8 %) zeigten eine progressive Erkrankung.

#### 4.6.3 Deskription von Patienten mit Entwicklung eines WT

Bei 27,8 % der eingeschlossenen Patienten ( $n = 20/72$ , bei 5 Patienten fehlende Angaben) kam es zur Entwicklung eines WT. Mit steigender Anzahl an Progressen zeigte sich das Risiko einer Transformation zum WT erhöht. Während es sich beim ersten Progress in 60,0 % der Fälle noch um eine NBL handelte und somit nur 40,0 % der Patienten einen WT entwickelten, ließ sich bereits im zweiten Progress prozentual eine Steigerung der Tumortransformationsrate auf 66,0 % beobachten. Diese Tendenz setzte sich mit zunehmender Anzahl an Progressen fort und betrug nach dem dritten Progress 85,7 %. Wie in Diagramm 14 gezeigt, lag das Alter der Patienten bei Diagnose eines WT im Median bei 44,2 (*IQR* 31,3 - 64,7) Monaten, während sich jenseits des 6. Lebensjahres nur noch wenige ( $n = 3$ ) WTs bildeten. Patienten mit angeborenen Syndromen zeigten in Bezug auf das Erkrankungsalter keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Restgruppe (*Mittlere Differenz* 0,88 Jahre (95 % *CI* -1,3 - 3,1);  $t(18) = 0,84$ ;  $p = .413$ ).

Zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose der NBL und der malignen Transformation lagen im Median 33,1 (*IQR* 14,4 - 44,4) Monate. Die meisten Patienten entwickelten bis maximal fünf Jahre nach Diagnose der NBL einen WT. Nur in 10,0 % der Fälle kam es auch noch fünf Jahre nach Erstdiagnose zur Manifestation eines WT (siehe Diagramm 13).



**Abkürzungen:** NBL - Nephroblastomatose, WT - Wilms Tumor

**Diagramm 13: Zeitliche Entwicklung von WTs**    **Diagramm 14: Alter bei WT-Manifestation**

Die Mehrzahl der Patienten mit WT-Entwicklung (90,0 %), wurden im Rahmen der NBL-Behandlung im Median über kumulativ 58,0 (*IQR* 20,5 - 71,0) Wochen chemotherapeutisch vorbehandelt, lediglich bei zwei Patienten kam es zu einer WT-Manifestation ohne vorgängige chemotherapeutische Behandlung der NBL, diese Patienten wurden nach Diagnose der NBL primär beobachtet.

In Diagramm 15 sind die Verteilung der lokalen WT-Stadien sowie die histologischen Subtypen der WTs aufgeführt. Tabelle 11 gibt eine Übersicht über die Patientencharakteristika der Fälle mit WT. Zur besseren Übersicht beziehen sich die Angaben jeweils auf den ersten dokumentierten WT.

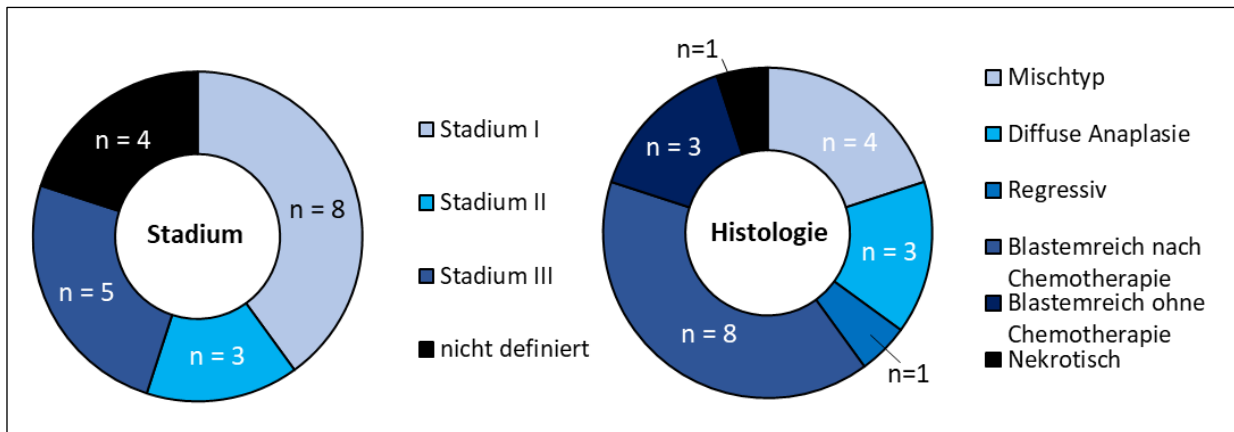
WTs entstanden mehrheitlich einseitig (80,0 %). Bei drei Patienten kam es zur Manifestation von bilateralen WTs (Stadium V), wobei diese bei einem Patienten metachron und bei zwei Patienten synchron auftraten.

Hinsichtlich des histologischen Subtyps zeigte sich mehrheitlich das Auftreten eines blastemreichen WT (n = 11; 55,0 %). Primär resezierte blastemreiche WTs (n = 3), werden gemäß SIOP/GPOH der intermediären Risikogruppe zugeordnet, wohingegen chemotherapeutisch vorbehandelte blastemreiche WTs (n = 8) zu den Tumoren der Hochrisikogruppe gezählt werden. Hierzu gehören ebenfalls WTs mit diffuser Anaplasie [45]. Bei drei Patienten kam es zur Ausbildung einer diffusen Anaplasie, wovon ein Patient infolge einer Tumorprogredienz verstarb. Bei den anderen beiden Patienten konnte durch eine Behandlung gemäß Hochrisikogruppe eine komplette Remission erreicht werden.



Ein Patient wies neben einem WT vom blastemreichen Subtyp nach Chemotherapie zusätzlich einen Mischtyp mit fokaler Anaplasie auf und verstarb im weiteren Verlauf.

Hinsichtlich der weiteren WT-Behandlung wurden drei Patienten (15,0 %) primär operiert, bei den restlichen Patienten erfolgte eine vorgängige Chemotherapie, entweder im Rahmen der NBL-Behandlung oder als präoperative Chemotherapie. Nach abgeschlossener WT-Behandlung kam es bei 45,0 % (n = 9/20) der Patienten zu einem erneuten Krankheitsprogress, wobei sich bei allen Patienten im Median nach 5,5 (IQR 1,2 - 17,3) Monaten erneut WTs manifestierten. Davon entwickelten fünf Patienten zusätzlich Fernmetastasen (25,0 % aller Patienten mit WT, alle Patienten mit Lungenmetastasen, ein Patient zusätzlich mit Lebermetastasen). Die Mehrheit (65,0 %) erreichte im Verlauf dennoch eine komplette Remission. Drei Patienten entwickelten nach abgeschlossener WT-Behandlung zusätzlich einen Progress der NBL.



**Diagramm 15: Lokales Stadium und Histologie der diagnostizierten WTs**

Geschlecht	Lokalisation/ Manifestation der NBL	Rest-Typ	NBL- Vorbehandlung (in Wochen)	Manifestation bei X. Progress	Histologie des 1. WT	Lokales Stadium (gemäß Therapie)	Primäre WT- Therapie	Status letztes Follow-Up
M	bilateral/ diffus	PLNR	70	1.	Mischtyp	II	AV für NBL bis vor OP OP (partielle NRK), 26 Wo AVD	CR
W	bilateral/ diffus	k. A.	75	2.	blastemreich prim. OP	k. A. (I/II)	OP (partielle NRK), 95 Wo AV	CR
W	bilateral/ diffus	PLNR	114	2.	diffuse Anaplasie	I	AV für NBL bis vor OP OP (komplette NRK), 58 Wo CCED	CR
W	Einzeltumor	ILNR	4	1.	blastemreich prim. OP	I	OP (TEn), 25 Wo AV	CR
W	bilateral/ diffus	PLNR	157	2.	Mischtyp	II	2 Wo AV, OP (partielle NRK), 26 Wo AV, Rx	CR
W	bilateral/ diffus	PLNR	71	1.	Mischtyp	k. A. (I/II)	4 Wo AV, OP (TEn), 56 Wo AV	RD
W	bilateral/ multiple fokal	PLNR	51	1.	blastemreich prim. OP	III	OP (Exzisionsbiopsie und Nachresektion), 30 Wo AVD, Rx	CR
W	Einzeltumor	PLNR + ILNR	11	2.	blastemreich nach CTx	III	10 Wo AVD, OP (komplette NRK), Rx, CTx (unklarer Zeitraum)	†
W	bilateral/ diffus	k. A.	∅	1.	blastemreich nach CTx	I	4 Wo AV, OP (partielle NRK), 28 Wo AVD	CR
W	bilateral/ diffus	unklar	56	3.	blastemreich nach CTx	I	11 Wo AVD und Retinoide, OP (Keilexzision), 12 Wo AV	RD
W	bilateral/ diffus	PLNR	100	3.	blastemreich nach CTx	III	AV + Retinoide für NBL bis und mit 2. Progress, Vd. a. WT bei 3. Progress WW (Elternwunsch), 4. Progress mit Größen- zunahme, bei 5. Progress mit Lungen- metastasen OP (komplette NRK), weitere Behandlung ausstehend	RD
M	unilateral/ multifokal	k. A.	∅	2.	regressiv	I	3 Wo AV, OP (komplette NRK), 3 Wo AV	CR
M	bilateral/ diffus	k. A.	123	1.	blastemreich nach CTx + fokale Anaplasie	III	AV für NBL bis vor OP OP (komplette NRK), 23 Wo CCED, Rx	†
W	bilateral/ diffus	PLNR	20	1.	blastemreich nach CTx	I	AV für NBL bis vor OP OP (partielle NRK), 27 Wo AVD	CR
W	bilateral/ diffus	k. A.	71	1.	diffuse Anaplasie	I	AV für NBL bis vor OP OP (partielle NRK), 17 Wo ICE + DOXO, OP (Re-Resektion Resttumor)	CR
W	bilateral/ multiple fokal	k. A.	50	2.	blastemreich nach CTx	k. A. (I/II)	AV für NBL bis vor OP OP (subtotale NRK), 25 Wo AV	†
W	bilateral/ diffus	PLNR	22	1.	Mischtyp	II	AV für NBL bis vor OP OP (partielle NRK), 29 Wochen AVD	CR
W	bilateral/ diffus	k. A.	60	1.	blastemreich nach CTx	III	AV für NBL bis vor OP OP (TEn), 48 Wo CCED, Rx	CR
M	bilateral/ multifokal	PLNR	97	1.	diffuse Anaplasie	I	AV für NBL bis vor OP OP (partielle NRK), 27 Wo AVD, 39 Wo ICE + DOXO, Re-OP, Rx, 20 Wo ICE + DOXO	†
W	bilateral/ diffus	PLNR	7	1.	komplett nekrotisch	k. A. (II/III)	AV für NBL bis vor OP OP (partielle NRK), 85 Wo AV	CR

Die Angaben beziehen sich auf den ersten WT nach Diagnose der NBL, WTs im Rahmen weiterer Prozesse werden aus Übersichtsgründen nicht aufgeführt.

**Abkürzungen:** CR - komplette Remission, CTx - Chemotherapie, ILNR - intralobäre nephrogene Reste, k. A. - keine Angaben vorhanden, M - männlich, NBL - Nephroblastomatose, NRK - Nephrektomie, PLNR - perilobäre nephrogene Reste, prim. OP - primäre Operation, RD - Resttumor, Rx - Radiatio; TEn - Tumorenukleation, Vd. a. - Verdacht auf, W - weiblich, Wo - Wochen, WT - Wilms Tumor, WW - Watch and Wait, † - verstorben  
**Chemotherapeutika:** ACT-D - Actinomycin D, AV - Actinomycin D + Vincristin, AVD - Actinomycin D + Vincristin + Doxorubicin, CARBO - Carboplatin, CCED - Carboplatin + Cyclophosphamid + Etoposid + Doxorubicin, DOXO - Doxorubicin, ICE - Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid, VCR - Vincristin

**Tabelle 11: Übersicht über Patienten mit Diagnose eines WT**

## 4.7 Deskription spezieller Fälle

### 4.7.1 Deskription von Fällen mit mehreren Progressen

Im Folgenden wird auf die drei Fälle mit den meisten Progressen näher eingegangen, um unterschiedliche Behandlungsstrategien während eines Progresses und deren Outcomes deskriptiv vorzustellen. Alle drei Patienten wiesen ähnliche Ausgangskriterien auf. Zwei zeigten eine diffuse und ein Patient eine multiple fokale Tumormanifestation. Die Diagnosestellung erfolgte während des zweiten Lebensjahres und als primäre Behandlung wurde eine Chemotherapie durchgeführt. In allen Fällen kam es zu einem Progress bekannter Herde.

Patient 1 erlitt noch während der Primärbehandlung mit AV nach 24-wöchiger Behandlung einen Progress der NBL, weshalb eine Intensivierung der Chemotherapie (AV) erfolgte. Hierunter kam es zur Entwicklung eines WT mit nachfolgend progredientem Verlauf. Es wurden insgesamt fünf Progresse dokumentiert, einschließlich der Entwicklung von Fernmetastasen im Rahmen eines WT im dritten Progress. Trotz Behandlung gemäß Hochrisikoprotokoll mit Hochdosis-Chemotherapie, Nephrektomie, Stammzellapharese und Resektion von Lungenmetastasen, verstarb der Patient nach einem vierjährigen Krankheitsverlauf. Als einziger der drei beschriebenen Patienten wies er mit einer Hemihypertrophie ein Syndrom auf.

Patient 2 entwickelte ebenfalls fünf Ereignisse. Aufgrund einer Progression der NBL unter Primärtherapie mit AV nach 24 Wochen, erfolgte in der Zweitlinienbehandlung eine Intensivierung der Chemotherapie (AV) in Kombination mit Retinoiden. Hierunter zeigte sich ein zweiter Progress der NBL. Nach knapp zweijähriger Chemotherapie bestand der dringliche Verdacht auf einen WT (dritter Progress), welcher erst nach Größenprogredienz (vierter Progress) und Nachweis von Lungenmetastasen (fünfter Progress) reseziert wurde. Die Dokumentation endet mit der letzten Operation. Bei der letzten Verlaufskontrolle war weiterhin ein Resttumor nachweisbar, die Behandlung war zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen.

Patient 3 erlitt mit insgesamt sieben dokumentierten Ereignissen die häufigste Anzahl an Progressen. Trotz 20-wöchiger Chemotherapie wurde bei abschließender Operation histologisch neben einer NBL auch auf einen WT verdächtiges Gewebe nachgewiesen. Durch chirurgische Resektion mit postoperativer Chemotherapie konnte eine beinahe komplette Remission erreicht werden. Dennoch kam es im Folgenden zu mehrfachen Progressen, initial der NBL, im weiteren Verlauf mit jeweils Übergang zu einem WT. Über die folgenden sieben Jahre, nach insgesamt sechs WT-Manifestationen, erfolgte eine Chemotherapie (AV) für kumulativ 255 Wochen und weitere vier Tumorsektionen (Tumorenukleationen und partielle Nephrektomien). Im letzten Follow Up, drei Jahre nach Abschluss der letzten Therapie, wies der Patient eine komplette Remission auf.

#### **4.7.2 Deskription der verstorbenen Patienten**

Von den fünf dokumentierten Todesfällen, verstarb ein Patient therapieassoziiert bereits während der Primärbehandlung. Bei Erstdiagnose im Alter von zwei Jahren bestand bereits ein tumorassoziiertes Cava-Kompressionssyndrom. Der Patient erlitt neun Tage nach Erstdiagnose im Rahmen einer Broviac-Katheter-Einlage einen kardiogenen Schock, der letal verlief. Die übrigen vier Todesfälle traten im Zusammenhang mit WT's auf, die alle einen histologischen Subtyp mit hoher Malignität (blastenreich nach Chemotherapie bzw. diffuse Anaplasie) aufwiesen. Bei drei Patienten sind zudem Fernmetastasen dokumentiert. Bis auf einen Patienten, der im Alter von sechs Monaten erkrankte, waren die anderen Betroffenen zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen einem und zwei Jahren alt (*Median 13,1; IQR 14,8 - 18,5 Monate*). Nach einer Krankheitsdauer von median 45,1 (*IQR 44,4 - 57,6*) Monaten verstarben die Patienten in einem medianen Alter von 5,0 (*IQR 4,7 - 5,1*) Jahren.

#### **4.7.3 Deskription von Patienten mit Spätfolgen**

Die beobachtete Rate an Spätfolgen war gering. Ein Patient entwickelte infolge einer partiellen Nephrektomie einen sekundären vesikorenalen Reflux. Vereinzelt sind Fälle mit renaler Hypertonie (drei Patienten) oder Nierenfunktionseinschränkungen (ein Patient mit tubulärer Funktionseinschränkung) beschrieben. Ein weiterer Patient entwickelte nach einseitiger totaler Tumornephrektomie eine terminale Niereninsuffizienz und erhielt nach intermittierender Hämodialyse eine allogene Nierentransplantation nach drei Jahren. Weitere Spätfolgen sind nicht dokumentiert.

#### **4.7.4 Deskription von Patienten mit Retinoid-Behandlung**

Eine Therapieeskalation mit Retinoiden (Dosis: 160 mg/m<sup>2</sup> KOF täglich bzw. 20 - 100 mg täglich) erfolgte bei drei Patienten (n = 2 mit bilateraler und n = 1 mit unilateraler Tumormanifestation) und fand zu unterschiedlichen Zeitpunkten Anwendung. Die Therapie erfolgte jeweils in einem on-off-Schema alle zwei Wochen. Bei einem Patienten wurden Retinoide bereits während der Erstlinientherapie im Rahmen der postoperativen Chemotherapie verabreicht (für acht Monate in Kombination mit AV, danach für fünf Monate als Monotherapie), nachdem operativ lediglich eine partielle Remission erreicht werden konnte. Bei den anderen beiden Patienten erfolgte erst nach Progress-Entwicklung im Rahmen der Zweit- bzw. Drittlinientherapie die Gabe von Retinoide. Insgesamt konnte bei allen drei Patienten ein suffizientes Therapieansprechen mit Erlangen einer partiellen bis kompletten Remission erzielt werden. Dennoch erlitten alle Patienten im weiteren Verlauf einen Progress, zwei davon mit Entwicklung eines WT.

# 5 Diskussion

---

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals Daten aus den SIOP-Studien speziell von Patienten mit einer NBL über einen langen Beobachtungszeitraum von median 8,5 (*IQR* 0,5 – 16,8) Jahren ausgewertet. Es konnten hierdurch verschiedene Faktoren identifiziert werden, welche den Verlauf bei Patienten mit NBL beeinflussen. Zudem konnte der Krankheitsverlauf und die Prognose von Patienten mit NBL näher beschrieben werden. Die Zusammenhänge zwischen den wesentlichen Forschungsergebnissen werden im Folgenden näher erläutert und diskutiert.

## 5.1 Ausprägung demographischer Variablen

Bezüglich der in der vorliegenden Studie erhobenen demographischen Daten von Patienten mit NBL, insbesondere der Geschlechts- und Altersverteilung, decken sich die Ergebnisse mit den Daten aus anderen Studien. In einer Studie von Perlman et al., die 52 Patienten mit hyperplastischer perilobärer NBL untersuchte, überwog das weibliche Geschlecht mit 61,5 % und weist damit einen nahezu gleichen Geschlechtsquotienten von 1,6 : 1 (weiblich : männlich) auf wie in der vorliegenden Analyse (1,5 : 1) [82]. Eine ähnliche Geschlechtsverteilung wurde auch bei Patienten mit WT beobachtet [18, 37, 104]. Warum das weibliche Geschlecht, insbesondere bei einer bilateralen Erkrankung überwiegt, bleibt aktuell noch ungeklärt [22, 26]. Vermutet wird eine Regulation des WT2-Gens durch Genkomplexe auf dem X-Chromosom, die bislang aber noch nicht bestätigt werden konnte [93].

Das mediane Alter bei Erstdiagnose einer NBL ist beim vorliegenden Patientenkollektiv mit 13,1 (*IQR* 8,1 - 24) Monaten ebenfalls vergleichbar mit den Resultaten aus der genannten Studie von Perlman et al. (mittleres Alter bei Diagnose von 16 Monaten) [82]. Auch in anderen Veröffentlichungen lag das Alter der Patienten bei Erstdiagnose meist zwischen zwölf und 24 Monaten [91]. Während NR bereits intrauterin entstehen, vergehen bis zur Hyperplasie und der Diagnosestellung somit zwischen ein und zwei Jahre. Faktoren, die den Zeitpunkt der hyperplastischen Transformation bestimmen, sind bislang nicht identifiziert. Das Alter bei Diagnose einer NBL ist im Vergleich zum Durchschnittsalter bei Diagnose eines WT von 2,8 - 3,6 Jahre deutlich niedriger und deckungsgleich mit dem Diagnosealter der Patienten mit beispielsweise hochaggressiven Rhabdoidtumoren der Niere (1,1 Jahre) [42, 89]. Nach Betrachtung von Alters- und Geschlechtsverteilung kann geschlussfolgert werden, dass die in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten in Bezug auf demographische Messgrößen repräsentativ für Patienten mit NBL sind und ähnliche Charakteristika wie in anderen Studien aufweisen.

## 5.2 Tumorausprägung

Genauere Daten zur Prävalenz der verschiedenen Lokalisationen und Manifestationen der NBL liegen bislang nicht vor. Die Häufigkeit einer bilateralen NBL liegt gemäß aktueller Literatur bei 40,0 %, wobei dieser Wert auch unterschätzt sein könnte, da bei unilateralem Vorkommen auch mikroskopisch kleine NR in der kontralateralen Niere vermutet werden [103]. WTs treten dagegen mit 6,0 – 7,0 % weitaus seltener bilateral auf, sind dann aber in 40,0 – 90,0 % der Fälle mit einer NBL assoziiert [8, 75, 103]. In der bereits genannten Studie von Perlman et al. wiesen 94,2 % ( $n = 49/52$ ) der Patienten eine bilaterale NBL auf, in der vorliegenden Arbeit betrug der Anteil an bilateralen Manifestationen dagegen nur 56,6 % [82]. Während in der vorliegenden Analyse auch Patienten mit Einzel Tumoren berücksichtigt wurden, schlossen Perlman et al. in ihrer Studie lediglich Patienten mit diffusem und multilokulärem Befall ein. Bei diesen Formen tritt ein bilateraler Befall häufiger auf, was sich in dieser Arbeit ebenfalls bestätigen lässt (vergleiche Diagramm 2). Patienten mit bilateraler NBL erkrankten mit einem medianen Alter von 12,9 (*IQR* 10,1- 20,0) Monaten im Trend früher als Patienten mit unilateraler Lokalisation (Median 21,2 Monate; *IQR* 7,6- 29,1), auch wenn das Signifikanzniveau verpasst wurde ( $t(73) = 1.16$ ;  $p = .248$ ). Für WTs liegen ähnliche Ergebnisse vor: Die Diagnose eines WT wird bei bilateralem Befall im Median ein Jahr früher gestellt als bei unilateraler Erkrankung [18].

Bezüglich der Manifestation zeigten bei Perlman et al. 11,5 % der Patienten ( $n = 6/52$ ) einen multilokulären Befall, während 88,5 % ( $n = 46/52$ ) eine diffuse Vergrößerung einer- oder beider Nieren aufwiesen [82]. In unserem Patientenkollektiv trat die lokalisierte Form, welche Einzel Tumoren, multiple fokale und multifokale Tumoren einschließt, in 59,2 % der Fälle auf. Die diffuse Form zeigte sich dagegen bei 40,8 % der Patienten. Auch hier ist erneut ein möglicher Selektionsbias zu berücksichtigen, da Perlman et al. in ihrer Studie Patienten mit Einzel Tumoren nicht mit einschlossen.

## 5.3 Einfluss von Syndromen

Von den in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten, litten 47,1 % ( $n = 33$ ) an einem Syndrom. Das EMG-Syndrom trat dabei am häufigsten auf (siehe Tabelle 7). In anderen Studien liegt die Prävalenz an begleitenden Syndromen etwas niedriger: Von den 52 durch Perlman et al. untersuchten Patienten, wiesen acht Patienten klinische Merkmale im Zusammenhang mit einem Syndrom auf (entsprechend einer Prävalenz von 15,4 %) [82]. Dies kann möglicherweise durch die bereits beschriebenen, leicht abweichenden Einschlusskriterien der betrachteten Studien begründet werden. Daten aus dem britischen Nationalen Register für Tumoren im Kindesalter aus dem Jahre 2006 zeigten, dass WTs in etwa 10,0 % mit angeborenen Fehlbildungen oder Syndromen assoziiert sind [98, 104].

Bezüglich der Assoziation zwischen Syndromen und dem jeweiligen NR-Typ zeigen sich die vorliegenden Ergebnisse vergleichbar mit den von Beckwith et al. erhobenen Daten von 1990 und 1998 [8, 10]. In der vorliegenden Untersuchung wurden bei Patienten mit EMG-Syndrom sowie Hemihypertrophie in 75,0 % der Fälle PLNR festgestellt (bei Beckwith et al. 70,0 %), während Patienten mit WAGR- und DDS in unserem Patientenkollektiv alle mit ILNR assoziiert waren (bei Beckwith et al.: 84,0 % für WAGR und 94,0 % für DDS). Ursächlich ist die unterschiedliche Ätiogenetik, namentlich die Deletion im WT1-Gen im Falle des WAGR und die Aktivierung des IGF2 über Veränderungen am WT2-Gen bei Hemihypertrophie und EMG.

Ein Patient wies das von-Willebrand- Syndrom auf. Dabei handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit nicht um ein kongenitales Syndrom, sondern um eine sekundäre Manifestation im Rahmen der NBL. Gerinnungsanomalien sind in 24,6 % der Patienten mit WT beschrieben [66]. Dabei handelt es sich bei 8 - 12,5 % der Patienten um eine erworbene Form des von-Willebrand-Syndroms [25, 66]. Auch im Rahmen einer NBL wurde bereits das Auftreten pathologischer Gerinnungsparameter beschrieben, die, ähnlich wie in den beschriebenen Fällen mit WT, mit der Krankheitsaktivität korrelierten [112].

Auffallend ist, dass Patienten mit Nachweis eines Syndroms oder einer kongenitalen Fehlbildung signifikant häufiger Einzeltumoren aufwiesen als Patienten ohne Syndrome. Bei Letzteren wurden vermehrt diffuse Manifestationen beobachtet (siehe auch Diagramm 3). Ähnliche Ergebnisse zeigte die Studie von Perlman et al., bei der 83,3 % (n = 5/6) aller Patienten mit nodulären Läsionen zusätzlich mit einem Syndrom assoziiert waren [82]. Auch andere Autoren beschreiben ein gehäuftes Auftreten von nodulären Formen der NBL bei Patienten mit angeborenen Syndromen oder Fehlbildungen [103]. Mit diesem Wissen könnte speziell bei diesen Patienten eine erweiterte Diagnostik zur Identifikation eines möglicherweise vorhandenen Syndroms in Betracht gezogen werden.

## **5.4 Evaluation der angewandten Diagnoseverfahren**

### **5.4.1 Rolle der bildgebenden Diagnostik und der Referenzradiologie**

Wie die vorliegende Studie zeigt, spielt die bildgebende Diagnostik eine entscheidende Rolle bei der Diagnose einer NBL. Bei mehr als der Hälfte der Patienten führte die Bildgebung zur Therapieentscheidung. Die radiologische Differenzierbarkeit der NBL zum gesunden Nierengewebe sowie zu einem WT basiert auf morphologischen Unterscheidungskriterien in den verschiedenen bildgebenden Verfahren. Rohrschneider et al. untersuchten US-, CT- und MRT-Bilder von 29 histopathologisch gesicherten Fällen mit NBL, um solche bildgebenden Charakteristika und Unterscheidungsmerkmale von NRs und WTs zu identifizieren [94].

Während diffuse Formen der NBL charakteristisch als breite, uniforme homogene Rinde abnormalen Gewebes zur Darstellung kommen, sind multifokale Formen weitaus schwieriger von einem WT zu unterscheiden. Insbesondere die Identifikation einer neoplastischen Formation oder eines manifesten WT inmitten einer multifokalen NBL stellt häufig eine Herausforderung dar. Das gesamte Erscheinungsbild kann hierbei dem einer reinen NBL ähneln, lediglich anhand von Inhomogenitäten lassen sich neoplastische Läsionen annehmen [94]. Wie in Tabelle 3 gezeigt, kann die Gesamthomogenität durch alle drei Bildgebungsmodalitäten beurteilt werden.

Bei unklarem Befund können bildgebende Verlaufskontrollen unter Chemotherapie zur Klärung der Dignität hilfreich sein. Rohrschneider et al. beschreiben einen Fall mit initial homogenen multifokalen NR, worunter eine Läsion lediglich durch eine vermehrte Vorwölbung der Nierenkontur auffiel. Im Verlauf der präoperativen Chemotherapie demaskierte sich diese Läsion bildgebend als inhomogen und histologisch als WT [94].

In der Analyse von Rohrschneider et al. konnte ein WT inmitten einer NBL in 89,0 % der Fälle mit US, in 86,0 % mit kontrastmittelverstärkter CT und in 100,0 % mit MRT nachgewiesen werden. Trotz der daraus resultierenden Sensitivität aller Bildgebungsmodalitäten von 85,0 % in der korrekten Diagnose eines WT innerhalb einer multifokalen NBL, kommt es, wie die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, in der Bildgebung auch zu Fehldiagnosen [94]. Nur in etwas mehr als der Hälfte der eingeschlossenen Fälle wurde eine NBL als eine solche erkannt. Bei knapp 47,9 % der Patienten wurde dagegen fälschlicherweise ein WT angenommen.

Zur Interpretation dieses Ergebnisses sollten zuvor verschiedene Gesichtspunkte betrachtet werden. Zunächst ist zu berücksichtigen, dass es keine einheitlich definierten Standards zur Diagnose einer NBL gibt. Insbesondere zur technischen Durchführung der bildgebenden Verfahren gibt die Therapieoptimierungsstudie der SIOP/GPOH keine detaillierten Vorgaben. Durch Unterschiede in der Art und Qualität der bildgebenden Verfahren sowie der Erfahrung der befundenden Radiologen, entsteht eine große Heterogenität, die Vergleiche zwischen verschiedenen Befunden erschwert. Speziell bei Betrachtung der vorliegenden Analyse ist außerdem zu bedenken, dass es sich um ein bereits mehrfach selektiertes Patientengut handelt. Falsch positive (initialer Verdacht auf eine NBL, welche sich dann allerdings als WT in der Histologie darstellte) oder falsch negative Fälle (initiale NBL, welche nicht erkannt wurde und sich aufgrund einer Progredienz in der Histologie dann als WT präsentierte) sind dadurch nicht in die Analyse mit einbezogen worden. Die genannten Sensitivitäts- und Spezifitätswerte erlauben somit nur bedingt Rückschlüsse auf Werte in Populationen außerhalb des eingeschlossenen Studienkollektivs, geben aber dennoch Hinweise auf mögliche Faktoren, die die Sensitivität und Spezifität beeinflussen. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass in den radiologischen Befunden oftmals keine konkreten Diagnosen gestellt werden. Es werden in der Mehrzahl der Fälle lediglich Verdachtsdiagnosen formuliert, die zusammen mit mehreren Differentialdiagnosen genannt werden. Dies erschwert die in Tabelle 8 gezeigte Klassifikation der radiologischen Befunde anhand der wahr-



scheinlichsten Verdachtsdiagnose. In einigen Fällen, die in der vorliegenden Studie als Fehldiagnosen klassifiziert sind, wurde zwar in der Tat ein WT als wahrscheinlichster Befund genannt, gleichzeitig aber eine NBL als eine mögliche Differentialdiagnose aufgeführt, womit diese Befunde im klinischen Alltag durchaus hilfreich sein können und in der Praxis selten komplett falsch sind. In diesem Zusammenhang ist weiterhin zu bedenken, dass ein WT in der Regel mit einer schlechteren Prognose einhergeht als eine NBL. Gerade in jenen Fällen, in denen sich eine Abgrenzung zwischen NBL und WT als besonders schwierig erwies, ist es vorstellbar, dass die befundenden Radiologen geneigt waren aus Sicherheitserwägungen den Verdacht auf einen WT der Verdachtsdiagnose einer NBL vorzuziehen.

Trotz dieser Einschränkungen können verschiedene Schlussfolgerungen aus den gezeigten Ergebnissen gezogen werden. In Bezug auf die Sensitivität der bildgebenden Diagnostik, eine NBL zu erkennen, lässt sich eine Abhängigkeit von der beobachteten Tumormanifestation zeigen. Gerade bei diffuser Manifestation und multilokulären Tumoren erzielt die alleinige bildgebende Diagnostik eine gute Sensitivität. In solchen Fällen sollte der bildgebenden Diagnostik ein höherer Stellenwert zugeschrieben werden. Wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, ist dies nur bedingt der Fall und es wurde oftmals trotz bildgebendem Verdacht auf eine NBL eine Therapie gemäß dem Schema für WTs eingeleitet. In diesem Sinne besteht viel ungenutztes Potential zur Vermeidung weiterer diagnostischer Schritte und zur Etablierung der richtigen Therapiemaßnahmen.

Wie außerdem gezeigt werden konnte, wird durch Einbezug eines Referenzradiologen die Genauigkeit der bildgebenden Diagnostik beim Erkennen einer NBL signifikant gesteigert. Die Referenzradiologie ist seit 1989 Bestandteil der Therapiestudien, die zur Qualitätskontrolle der Bildgebung dient [46]. Sie soll die Rate der klinischen Fehldiagnosen geringhalten und eine sinnvolle Therapieentscheidung ermöglichen. In einer Studie von Schenk et al. wurde bereits eine signifikante Verbesserung der Diagnosegenauigkeit durch eine Referenzradiologie belegt ( $p = .0397$ ) [97]. Während in der genannten Studie jedoch keine erkennbar bessere Differenzierung zwischen WT und NBL durch eine referenzradiologische Mitbeurteilung festgestellt werden konnte, lies sich in der vorliegenden Arbeit auch hier eine signifikante Steigerung der Sensitivität durch eine referenzradiologische Befundung nachweisen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Entscheidung, ob ein Referenzradiologe hinzugezogen wurde, in der vorliegenden Studie nicht randomisiert erfolgte. Damit sind vielfältige Bias möglich: Unter anderem ist es denkbar, dass eine referenzradiologische Mitbeurteilung nur bei besonders schweren oder unklaren Fällen angefordert wurde, während bei unkomplizierten Fällen mit eindeutigem Befund darauf verzichtet wurde. Dies impliziert, dass die Steigerung der Sensitivität, die durch eine referenzradiologische Beurteilung erreicht wird, sogar noch unterschätzt sein könnte. In Anbetracht dessen sollte der referenzradiologischen Zweitbeurteilung ein noch höherer Stellenwert eingeräumt werden. Schenk et al. beschreiben zum Zeitpunkt ihrer Arbeit bereits eine Zunahme der referenzradiologischen Befundung von ca. 30,0 % auf 65,0 – 70,0 % [97]. Zukünftige Studien sollten eine möglichst vollständige Referenzbefundung aller Studienpatienten gewährleisten.

In unserem Studienkollektiv zeigt eine referenzradiologische Beurteilung nur einen geringen Einfluss auf die Therapieentscheidung. Von einer falschen Therapieentscheidung wurde dann ausgegangen, wenn die eingeschlossenen NBL-Patienten primär operiert oder gemäß Verdacht auf einen WT behandelt wurden. In den Fällen mit referenzradiologischer Beurteilung traf dies in 40,0 % zu, bei Patienten mit alleinigem lokalem Befund dagegen in 62,5 % der Fälle. Bei einigen Patienten wurde dem referenzradiologischen Befund ein niedrigerer Stellenwert eingeräumt als dem lokalen Befund. Vor diesem Hintergrund ist es nachvollziehbar, dass Patienten, die eine referenzradiologische Mitbeurteilung erhielten, kein besseres Ergebnis zeigten als Patienten mit alleinigem Befund durch einen lokalen Radiologen. Bei der Auswahl der Therapie sollte der referenzradiologische Befund somit eine bedeutendere Rolle spielen als dies bislang der Fall ist. Diese Empfehlung ist mit den Ergebnissen der Studie von Schenk et al. kongruent, die bei referenzradiologischer Mitbeurteilung nur eine geringe Anzahl an falschen Therapieentscheidungen feststellte (in 5,2 % bei renalen Neoplasien, in 1,0 % bei benignen renalen Tumoren) [97]. Durch fortschreitende Entwicklungen der bildgebenden Verfahren wird die Referenzradiologie auch in der Zukunft noch weiter an Bedeutung gewinnen [94].

#### **5.4.2 Rolle der Biopsie**

In der vorliegenden Arbeit erfolgte bei 28,8 % ( $n = 21/73$ ) der Patienten eine Biopsie, wovon bei  $n = 8$  Patienten eine Histologie des Operationsresektats zum Vergleich vorliegt. Während bei einer offenen Biopsie in 5/5 Fällen die Ergebnisse übereinstimmen, trifft dies für 2/3 Fällen bei Durchführung einer Stanzbiopsie zu. Auch in den Fällen ohne vorliegende Histologie des Operationsresektates, fällt bei den durchgeführten Stanzbiopsien eine hohe Rate an nicht wegweisenden Befunden von 53,8 % ( $n = 7/13$ ) auf, während diese Zahl bei den durchgeführten offenen Biopsien nur bei 12,5 % ( $n = 1/8$ ) liegt. Wie auch durch andere Autoren beschrieben, ist es naheliegend, dass eine exakte Diagnose bei kleineren Gewebeproben, wie sie in einer Stanzbiopsie gewonnen werden, in der Regel schwieriger ist als bei chirurgischen Resektaten [9, 57].

Biopsien erfolgten häufiger bei Patienten mit bilateralem Befall, diffuser Manifestation und wenn die bildgebende Verdachtsdiagnose eine NBL war. Dies sind paradoxerweise genau die Fälle, in denen die Bildgebung die höchste Sensitivität erreichte (siehe Kapitel 4.2.2). Möglicher Grund hierfür ist die Tatsache, dass bei diesen Patienten eine komplette chirurgische Tumorsektion schwieriger durchführbar ist als bei solitärem Befall. Eine Biopsie stellte somit die einzige Möglichkeit zur Gewinnung einer Histologie dar, die allerdings in über der Hälfte der Fälle keinen Informationsgewinn erbrachte. Eine Biopsie wurde zudem seltener durchgeführt, wenn ein referenzradiologischer Befund vorlag, was erneut den möglichen Zugewinn an diagnostischer Genauigkeit durch eine Referenzradiologie unterstreicht.

Aus den Befunden der im Rahmen dieser Studie durchgeführten Biopsien ergab sich nur in Einzelfällen eine therapeutische Konsequenz, weshalb deren Einsatz kritisch zu betrachten ist. NR sind histologisch dem Blastem des WT sehr ähnlich und lassen sich daher anhand einer Stanzbiopsie in der Mehrzahl der Fälle nicht von einem WT unterscheiden, da kleine Proben häufig die zur Differenzierung notwendige Tumorkapsel nicht miterfassen [8, 9, 82]. Aufgrund dieser oft wenig wegweisenden Befunde, ist die Stanzbiopsie nur in Ausnahmefällen im diagnostischen Konzept der SIOP/GPOH-Nephroblastomstudie vorgesehen und für die Differenzierung der NBL vom WT nicht empfohlen [97]. Auch andere Autoren sehen den Einsatz einer Biopsie bei Verdacht auf NBL oder WT kritisch [9, 10, 57]. Eine offene Biopsie kann zwar genauere histologische Resultate liefern, führt aber im Falle eines WTs zu einem Upstaging auf das Tumorstadium III, was eine abdominelle Radiotherapie zur Folge hat. Bei der Planung einer offenen Biopsie ergibt sich zudem die Frage, ob in dieser Situation nicht direkt eine komplette Tumorresektion sinnvoll ist. Außerdem ist zu bedenken, dass eine Biopsie im Vergleich zu vielen bildgebenden Verfahren ein verhältnismäßig komplikationsreicher Eingriff ist. Es kann dabei zu Blutungen, Infektionen, Fehlbiopsien oder Pneumothoraces kommen. Hinzu kommen mögliche Komplikationen der bei Kindern meist erforderlichen Anästhesie. In der vorliegenden Analyse sind derartige Komplikationen nicht erfasst worden, in der Vergleichsliteratur wird die Häufigkeit von relevanten Komplikationen allerdings mit 1,0 – 2,0 % angegeben [58]. Ein positiver Einfluss auf die Prognose konnte in der vorliegenden Studie bei Durchführung einer Biopsie ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Es zeigt sich sogar eine höhere Tumortransformationsrate von 42,9 % (n = 9/21) als bei Patienten ohne Biopsie (25,7 %, n = 11/52), wenn auch ohne statistische Signifikanz und ohne Berücksichtigung von Störvariablen. Eine ähnlich hohe Rate ergab die Studie von Perlman et al., in der es bei 54,5 % der Patienten mit initialer Biopsie (n = 18/33) zu einer malignen Transformation kam [82].

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte ist es im klinischen Alltag empfehlenswert, eine Biopsie nur in ausgewählten Fällen mit unklarem bildgebendem Befund durchzuführen und auch nur, falls mit dem Ergebnis der Biopsie eine therapierelevante und mit diesem Mittel beantwortbare Fragestellung verbunden ist. Die Abgrenzung eines tumorösen NR gegenüber einem WT ist nicht zuverlässig möglich. Da sowohl bei der NBL als auch beim WT eine initiale Chemotherapie indiziert ist und beide in der Regel ein gutes Ansprechen zeigen, kann bei ausbleibendem Therapieerfolg innerhalb der ersten ein bis zwei Zyklen eine Biopsie zur Abgrenzung hochmaligner Entitäten abgewogen werden [9, 10]. In der Regel ist aber das nierenerhaltende operative Vorgehen, wenn möglich, zielführender.

## 5.5 Therapie und Outcome

### 5.5.1 Primäre Operation

Bei 13 der eingeschlossenen Patienten (17,7 %) wurde eine primäre Operation durchgeführt. Es handelte sich hierbei mehrheitlich um Patienten mit unilateraler Erkrankung (n = 11/12), die überwiegend lokalisierte Tumoren, insbesondere Einzeltumoren (n = 9/12), aufwiesen. In der Hälfte der Fälle wurde eine komplette Tumornephrektomie, bei einem Drittel eine partielle Resektion durchgeführt. Bei diesem eher radikalen Vorgehen ist die Wahrscheinlichkeit größer, sämtliches Tumorgewebe erfasst zu haben, woraus sich der gute Outcome dieser Patienten in Bezug auf die Endpunkte Progressions- und WT-Freiheit im Vergleich zu Patienten ohne Operation erklärt. Zur endgültigen Beurteilung einer primären Operation im Therapiesetting einer NBL müssen jedoch auch andere, über die Ergebnisse dieser Studie hinausgehende Faktoren berücksichtigt werden. So beträgt die mediane Beobachtungsdauer in dieser Studie 8,5 (*IQR* 0,5 – 16,8) Jahre. Vor dem Hintergrund, dass es sich um ein pädiatrisches Patientenkollektiv handelt, ist dies relativ kurz, wenn renale Spätfolgen einer Operation im Kindesalter erfasst werden sollen. Literaturvergleichswerte zeigen, dass mit einem Verlust von über 50,0 % des Nierengewebes, das Risiko für eine spätere Niereninsuffizienz stark ansteigt [77, 90]. Auch das Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie ist erhöht. Erwachsene Patienten mit einem Nierentumor in der Kindheit entwickelten in einer Studie von Dekkers et al. nach einem medianen Follow-Up von 18,3 Jahren in knapp einem Drittel der Fälle eine arterielle Hypertonie [31].

Das eingeschlossene Patientenkollektiv weist teilweise bilaterale Tumoren und diffuse Manifestationen auf, bei denen eine Operation technisch schwierig oder nicht durchführbar gewesen wäre. Auch Patienten mit unilateraler NBL, welche primär operiert werden, weisen ein erhöhtes Risiko auf, im Krankheitsverlauf und zum Teil lange nach Abschluss der Therapie, einen metachronen kontralateralen Tumor zu entwickeln [8, 9, 26]. Deshalb muss auf ein nierenschonendes Vorgehen geachtet werden, um oben genannte Spätfolgen zu minimieren. Eine Operation stellt die Gefahr der Entfernung von gesundem Nierengewebe dar und beugt im Gegensatz zu einer Chemotherapie nicht der Entstehung einer NBL oder eines WT an einer anderen Lokalisation vor, da mikroskopische NR an anderer Lokalisation nicht mittherapiert werden. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte ist eine primäre Operation als Erstlinientherapie bei Patienten mit NBL nur in Einzelfällen mit fokalen NR, einem eindeutigen bildgebenden Befund sowie bei Möglichkeit für ein nierenerhaltendes Operationsverfahren zu empfehlen.

## 5.5.2 Chemotherapie mit und ohne abschließende Resektion

Bei 73,0 % (n = 54/74) der eingeschlossenen Patienten wurde entsprechend den Empfehlungen der Therapieoptimierungsstudie eine primäre Chemotherapie durchgeführt, wobei 31,5 % (n = 17/54) eine alleinige Chemotherapie für median 31,5 (IQR 5,4 – 59,9) Wochen erhielten und bei den anderen 68,9 % (n = 37/54) im Verlauf zusätzlich eine chirurgische Resektion durchgeführt wurde. Letztere wurden mit 7,1 (IQR 3,4 – 22,3) Wochen im Median deutlich kürzer behandelt als Patienten mit alleiniger Chemotherapie.

Die Dauer der Chemotherapie richtete sich nach der initialen Verdachtsdiagnose und wurde im Krankheitsverlauf an das Therapieansprechen und neue Befunde (Resultate Referenzpathologie und/oder -radiologie, Feststellung einer NBL in der definitiven OP bei einem vorgängig vermuteten WT) angepasst. Dies erklärt die großen interindividuellen Unterschiede in der Therapiedauer und das häufige Abweichen von den empfohlenen Therapiestandards. Ein Vergleich der Behandlungsansätze nach WT- bzw. NBL-Schema ist deshalb nicht zielführend. Dennoch lassen sich entsprechend der Chemotherapie-Dauer unterschiedliche Therapieansätze abhängig von Patientencharakteristika beobachten: Patienten, die vier oder weniger Wochen Chemotherapie erhielten, wiesen in 71,4 % der Fälle einen Einzelumor auf und wurden mehrheitlich bei initialem Verdacht auf einen WT behandelt (85,7 %). Kongruent hierzu sieht das SIOP-Therapieschema für WTs im Stadium I eine vierwöchige Chemotherapie mit anschließender Operation vor. Patienten mit mehrwöchiger Chemotherapie (> 4 Wochen, < 1 Jahr) wiesen gehäuft eine bilaterale Erkrankung auf (73,7 %). Bei ihnen wurde als Verdachtsdiagnose etwa gleich häufig eine NBL (47,3 %) oder ein WT (52,6 %) vermutet. Dieses Therapieschema könnte sowohl dem der NBL als auch dem des WT-Stadium V (bilaterale Erkrankung) gemäß SIOP-Empfehlungen entsprechen, bei der sich die Dauer der Chemotherapie nach dem Ansprechen und dem Ziel einer nierenerhaltenden Operation richtet. Bei allen Patienten, die länger als ein Jahr behandelt wurden, bestand die initiale Verdachtsdiagnose einer NBL. Auch wenn nicht einheitlich erfolgt, zeigen diese Ergebnisse, dass sich die behandelnden Ärzte bei der Auswahl der Therapie an den SIOP-Therapieempfehlungen orientiert haben, diese aber im Therapieverlauf oft angepasst werden mussten.

Es zeigte sich außerdem, dass eine längere Chemotherapie nicht mit einer größeren Reduktion des Tumorumfanges assoziiert war. Die Dauer der Chemotherapie wird, wie bereits beschrieben, dem klinischen Verlauf angepasst. Patienten mit einem komplizierten Verlauf könnten somit eher eine längere Chemotherapie erhalten haben. So wiesen Patienten mit prothahierter Chemotherapie zu Therapiebeginn häufiger eine diffuse oder bilaterale Erkrankung auf. Beides konnte als Risikofaktor für einen ungünstigen Verlauf identifiziert werden (siehe Kapitel 5.6.2). Übereinstimmend mit diesem Ergebnis konnte außerdem gezeigt werden, dass Patienten mit einem unzureichenden initialen Therapieansprechen ein schlechteres Resultat in Hinblick auf die Progressionsfreiheit zeigten und folglich auch eine prolongierte Chemotherapie erhielten. Patienten mit einem guten Therapieansprechen und einer anfänglichen Tumorumfangsreduktion um mehr als 70,0 % im ersten Restaging, erhielten dagegen eine

kürzere Chemotherapie. Kongruent dazu konnte auch in der bereits vielfach zitierten Studie von Perlman et al. nicht belegt werden, dass sich die Dauer der Chemotherapie auf die Entwicklung eines WT auswirkt [82]. Sowohl bei Perlman et al., als auch in der vorliegenden Studie, handelt es sich allerdings lediglich um eine retrospektive Analyse ohne vorherige Randomisierung nach der Therapiedauer, womit keine eindeutige Aussage zur Assoziation zwischen Therapiedauer und Outcome gemacht werden kann. Dennoch ist unter Berücksichtigung der verschiedenen Einschlusskriterien ein Vergleich zwischen beiden Studienkollektiven möglich. Betrachtet man diejenigen Patienten, die nach primärer Chemotherapie progressionsfrei blieben (in der vorliegenden Studie  $n = 30/54$ ; 55,6 %; bei Perlman et al.  $n = 28/52$ ; 53,8 %), so fällt auf, dass diese bei Perlman et al. länger behandelt wurden als im vorliegenden Kollektiv (in der vorliegenden Studie  $39,0 \pm 45,4$  Wochen vs. 47,0 Wochen bei Perlman et al.) [82]. Demnach könnte bei prozentual ähnlichem Anteil an progressionsfreien Verläufen aber kürzerer Therapie im vorliegenden Kollektiv, eine mögliche Reduktion der Chemotherapiedauer diskutiert werden. Es erfolgte bereits eine Reduktion der Therapiedauer von zwei Jahren im Protokoll der SIOP 93-01/GPOH auf nun ein Jahr im aktuellen Protokoll der SIOP 2001/GPOH. Eine weitere Reduktion wäre in Anbetracht der genannten Resultate vorstellbar.

Bezüglich der Endpunkte komplette Remission bei Abschluss der Erstlinientherapie, Entwicklung eines WT und dauerhafter Progressionsfreiheit zeigte sich bei Patienten, die eine Chemotherapie mit abschließender Resektion erhielten, ein besseres Ergebnis als bei Patienten mit alleiniger Chemotherapie. Patienten mit zusätzlicher chirurgischer Resektion entwickelten nur halb so häufig einen WT wie Patienten mit alleiniger Chemotherapie (24,3 % vs. 47,1 %). Auch in der Studie von Perlman et al. entwickelten Patienten mit zusätzlicher Operation nach Chemotherapie nur in 19,0 % der Fälle einen WT, während dies bei reiner Chemotherapie für 55,0 % der Patienten zutraf [82]. Diese Ergebnisse sind allerdings unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren zu interpretieren. Neben den bereits erläuterten Nachteilen einer Operation (Anästhesierisiko, arterielle Hypertonie und Niereninsuffizienz im Erwachsenenalter), die nicht als Endpunkte definiert wurden, ist die Verteilung auf die Therapieformen nicht randomisiert erfolgt. Tatsächlich wiesen in der vorliegenden Studie Patienten, die mit einer alleinigen Chemotherapie behandelt wurden, bereits bei Diagnosestellung Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf auf: Alle Patienten präsentierten eine bilaterale Erkrankung und in 70,6 % ( $n = 12/17$ ) eine diffuse Manifestation. Patienten mit kombinierter Behandlung aus Chemotherapie und Operation wiesen dagegen mehrheitlich (64,3 %) einen lokalisierten Befund auf ( $n = 8/18$ ; 8 Einzel-tumoren, 7 multiple fokale Tumoren, 3 multifokale Tumoren). Es ist naheliegend, dass bei lokalen Befunden die Indikation zur chirurgischen Resektion großzügiger gestellt wird als bei diffuser Manifestation, wo ein Resektionsrand nur schwierig zu definieren ist und verstärkt auf ein nierenschonendes Vorgehen geachtet werden muss. Diese Aspekte zeigen wiederholt, dass die prognostisch ungünstigen Ausgangskriterien bei Patienten, die mit alleiniger Chemotherapie behandelt wurden, die höheren Raten an Progressen und malignen Tumortransformationen mit erklären können. Der jeweilige Outcome ist außerdem unter Berücksichtigung der gewählten Endpunkte zu interpretieren. Da aufgrund der geringen

Fallzahl Mortalität als Endpunkt nur deskriptiv erfasst werden konnte, wurde sich in den Kaplan-Meier-Analysen bei der Wahl der Endpunkte auf Progressionsentwicklung und WT-Manifestation beschränkt. Die Entstehung eines WT ist zwar durchaus mit einer erhöhten Mortalität verbunden, dennoch ist die Prognose mit einem Gesamtüberleben von 90,0 % unter adäquater Therapie weiter ausgezeichnet [34]. Der initiale Verzicht auf eine Operation mit Bevorzugung einer nierenschonenden Chemotherapie ist also auch bei Entstehung eines WT oder eines Progresses nicht zwangsläufig mit einem ungünstigeren Outcome assoziiert. In diesen Fällen kann die initial ausgelassene Operation nachgeholt werden, ohne dass sich erhebliche Verschiebungen in der Mortalitätsrate zeigen.

Wie außerdem gezeigt werden konnte, besteht bei Rückgang des Tumolvolumens über 70,0 % im ersten Restaging und bei initial gutem Ansprechen zum Ende der primären Chemotherapie eine hervorragende Chance im weiteren Verlauf progressionsfrei zu bleiben. Gerade in solchen Fällen könnte sich eine zusätzliche Operation als überflüssig erweisen.

### **5.5.3 Konklusion zur Therapie**

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie erlauben die Schlussfolgerung, dass eine frühe operative Versorgung in ausgewählten Fällen mit einem guten Outcome in Bezug auf Progressionsfreiheit und Tumortransformationsrate einhergeht. Dies gilt beispielsweise für Patienten mit solitären Tumoren, die eine hervorragende Chance aufweisen, durch eine abschließende Resektion im weiteren Verlauf progressionsfrei zu bleiben. Obwohl sich der Verlauf bei Patienten mit kompletter Nephrektomie als sehr gut erwies, wird dennoch ein gewebeschonendes Vorgehen empfohlen, da auch bei diesen Kindern das Risiko erhöht ist, bis in die späte Kindheit metachrone und unter Umständen mehrfache WTs zu entwickeln [82, 91]. Um ein gewebeschonendes Vorgehen zu gewährleisten, sind neben einer präoperativen Chemotherapie insbesondere nierenerhaltende chirurgische Techniken zu bevorzugen, um renale Spätfolgen wie eine Niereninsuffizienz zu minimieren [35, 87].

Patienten mit diffuser NBL würden bei einem primären chirurgischen Vorgehen einen erheblichen, ggf. auch vollständigen Verlust von Nierenparenchym erleiden. Sie profitieren deshalb am meisten von einer primären Chemotherapie. Auch hier wird das Ziel verfolgt, durch Reduktion des Tumolvolumens eine Nierenschonung zu gewährleisten. Allerdings wäre eine Reduktion der Gesamttherapiedauer vorstellbar um Nebenwirkungen einer prolongierten Chemotherapie zu vermeiden. Hierzu zählen nicht nur die unmittelbar Zytostatika-assoziierten Folgen, sondern auch die Gefahr der Selektion von resistenten Tumorzellen, die maligne Transformationen und speziell die Ausbildung von Anaplasien begünstigen können [82, 85]. Gerade bei Non-Respondern sollte daher eine frühzeitige Klärung der Dignität erfolgen um möglichst schnell eine entsprechende risikoadaptierte Therapie einzuleiten. Die Dauer der Chemotherapie sollte dementsprechend an die Entwicklungen im Follow-Up angepasst und bei Erreichen einer

Remission deeskaliert werden [103]. In der aktuellen Therapieempfehlung der SIOP wird daher das Therapieintervall zwischen zwei Zyklen von zwei über drei auf maximal vier Wochen in Abhängigkeit des Ansprechens verlängert.

#### **5.5.4 Alternative Vorgehensweisen**

Ein Vorgehen nach dem Watch and Wait-Prinzip ist in der vorliegenden Studie mit einem schlechten Outcome verbunden und kann unter Berücksichtigung der gezeigten Ergebnisse trotz der geringen Fallzahl von  $n = 7$  nicht generell empfohlen werden. So kam es überproportional häufig zu Progressen und WT-Entwicklungen. In diesem Zusammenhang ist allerdings zu bedenken, dass der negative Effekt eines abwartenden Vorgehens in dieser Analyse überschätzt sein könnte, da nur Patienten eingeschlossen wurden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine NBL aufwiesen. Fälle, in denen beispielsweise initial eine unklare renale Raumforderung ohne dringenden Verdacht auf NBL diagnostiziert worden war und die im Verlauf eine vollständige Remission entwickelten, wurden dagegen der Studie möglicherweise nicht gemeldet. Kommt es nun in einem solchen Fall mit unklarem Nierentumor doch zu einem Progress, so wird überproportional häufig eine Operation oder Biopsie durchgeführt und ggf. eine NBL als Entität erkannt. Gerade diese Fälle sind in der vorliegenden Studie eingeschlossen, während Patienten mit Spontanremission nicht berücksichtigt wurden, wodurch Verzerrungen bei der Beurteilung eines Watch and Wait möglich sind.

Des Weiteren spielt bei der Beurteilung eines abwartenden Vorgehens auch das relativ hohe Alter der Patienten bei Diagnose eine Rolle. In der Literatur sind Einzelfälle beschrieben, bei denen sich NR vollständig ohne Therapie zurückbildeten [82, 85, 103]. Die Chance auf eine Spontanremission von NBL-Herden sinkt mit zunehmendem Alter, was insbesondere aufgrund des medianen Alters des eingeschlossenen Studienkollektivs von 13,1 (*IQR* 8,1 - 24) Monaten mitberücksichtigt werden muss. Daten bei Neugeborenen liegen allerdings nicht vor, weshalb dennoch weiter von einem Watch and Wait abgeraten wird. Diese Empfehlung ist kongruent mit der Einschätzung anderer Autoren und beruht auf der erhöhten Rate an WTs bei abwartendem Vorgehen [13, 91]. Außerdem sind Fälle beschrieben, in denen es nach spontanem und teilweise vollständigem Rückgang eines NBL-Herdes im Verlauf zu einem Progress und sogar einer WT-Manifestation in der kontralateralen Niere kam [78, 95]. Demnach scheint das Risiko für eine Progress- und WT-Entstehung selbst nach vollständiger Remission eine NBL weiterhin zu bestehen. Dennoch kann bei sicheren bildgebenden Zeichen oder einer bioptischen Bestätigung einer NBL in Einzelfällen eine initiale Beobachtung gerechtfertigt sein, zum Beispiel um bei Frühgeborenen eine ausreichende Reife bzw. eine Verbesserung des Allgemeinzustandes vor Einleitung einer zytostatischen Therapie zu erzielen oder das Operationsrisiko zu verringern [106]. Bei eindeutigen bildgebenden Zeichen für einen WT darf jedoch eine Therapie durch eine Beobachtungsphase nicht verzögert werden.



### 5.5.5 Therapie mit Retinoiden

Ein Therapieansatz zur Reduktion von Zytostatika besteht in der Anwendung von Retinoiden. In der Literatur sind einige Fälle von therapieresistenten diffusen hyperplastischen PLNR beschrieben, die ein gutes Ansprechen auf Retinoide zeigten [38, 112]. Es wurden gute Ergebnisse sowohl in Kombination mit den Standard-Chemotherapeutika als auch in der alleinigen Anwendung erzielt. Auch in den beschriebenen drei Fällen dieser Arbeit konnte durch eine Retinoid-Therapie eine effektive Tumorreduktion erreicht werden. Aufgrund der geringen Fallzahl ist eine statistische Analyse dieser Fälle nicht erfolgt. Randomisierte prospektive Studien, die den Einsatz von Retinoiden mit anderen Therapieformen vergleichen, könnten in Zukunft einen möglichen Benefit zeigen.

## 5.6 Outcome und damit assoziierte Variablen

Während das Überleben von Patienten mit WT bereits sehr gut untersucht wurde, existieren zum Outcome einer primären NBL ohne WT bislang keine hinreichenden Daten [34]. Die in der Vergleichsliteratur verzeichneten Todesfälle sind alle mit einer malignen Transformation assoziiert. Auch in der vorliegenden Studie sind 4/5 Todesfällen mit der Entwicklung eines WT vergesellschaftet, womit sich ein 5-Jahresüberleben von 95,0 % und ein 10-Jahresüberleben von 93,0 % bei Patienten mit NBL ergibt. Zum Vergleich dazu liegt das 5-OS von WTs mit ca. 90,0 % nur gering darunter [34]. Da Patienten mit kompliziertem Verlauf einer NBL im Vergleich tendenziell länger beobachtet wurden (Beobachtungsdauer für Patienten mit Progress:  $9,4 \pm 4,3$  Jahre vs. ohne Progress:  $7,3 \pm 4,8$  Jahre;  $t(73) = 1,9$ ;  $p = .059$ ), sind die angegebenen Überlebenswerte in der vorliegenden Studie vermutlich unterschätzt. Patienten mit unkompliziertem Verlauf wurden in vielen Fällen kürzer als fünf Jahre beobachtet, weshalb sie nicht in die Auswertung zur Bestimmung eines 5- oder gar 10-OS miteinbezogen werden konnten. Die kindliche NBL ist somit eine Erkrankung mit einer guten Prognose. Dies gilt, obwohl es verhältnismäßig häufig zu Progressen kommt. In der vorliegenden Arbeit betrug die Tumortransformationsrate bei Patienten mit NBL 27,4 % und liegt damit niedriger als in den Schätzungen anderer Autoren und in der bereits benannten Studie von Perlman et al., die von einer Tumortransformationsrate von 35,0 - 46,2 % ausgehen [67, 82]. Wie bereits beschrieben, unterscheiden sich die Patienten in der vorliegenden Studie von dem von Perlman et al. eingeschlossenen Kollektiv, was die unterschiedlichen Zahlen erklären könnte. Durch Entwicklung eines WT zeigte sich eine Verschlechterung der Prognose, beim letzten Follow-Up wiesen diese Patienten ein Überleben von 80 % ( $n = 16/20$ ) auf. Eine NBL hat mithin eine gute Prognose, muss aber als fakultative Präkanzerose ernst genommen werden. Dies wird auch unterstrichen durch das signifikant schlechtere ereignisfreie und Gesamtüberleben von Patienten mit einem WT im Stadium V, die bereits eine Vorbehandlung aufgrund einer NBL hatten [41].

Das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patienten mit NBL beträgt nach fünf Jahren  $60 \pm 6$  % und nach 10 Jahren  $55 \pm 6,4$  %. Auch durch einen Progress verschlechtert sich die Prognose geringfügig, wenn auch weniger als durch Entwicklung eines WT. Die Wahrscheinlichkeit nach einem manifesten Krankheitsprogress einen zweiten zu entwickeln, lag in unserem Patientenkollektiv bei 48,3 % ( $n = 14/29$ ). Zu drei oder mehr Ereignissen kam es in 24,1 % ( $n = 7/29$ ) der Fälle. Mit zunehmender Anzahl an Progressen steigt die Wahrscheinlichkeit einen WT zu entwickeln nahezu proportional. Auch Perlman et al. beschreiben in ihrer Arbeit, dass sich in neuen Läsionen, die nach Abschluss der Therapie auftreten, häufig ein WT nachweisen lässt [82]. Dies zeigt die Notwendigkeit zur speziellen Nachsorge bei Patienten mit einem Progress. Aufgrund der hohen Rate an WTs ist in diesen Fällen eine frühzeitige histologische Sicherung und Abklärung der Entität empfehlenswert. Befindet sich der Patient zu diesem Zeitpunkt nicht mehr in Therapie, sollte eine präoperative Therapie zur Vermeidung von Rupturen und Upstaging mit dem Ziel der Nierenerhaltung immer erwogen werden.

Auf eine mögliche Assoziation zu Progressen sowie WT-Entwicklungen wurden Geschlecht, Alter bei Diagnose, Tumorausprägung, Vorhandensein eines Syndroms und Änderung des Tumolvolumens unter Therapie untersucht (siehe Kapitel 4.5 und 5.3). Des Weiteren wurde der Einfluss diagnostischer Verfahren (Referenzradiologie und Biopsie) auf den Outcome analysiert (siehe Kapitel 4.5.5). Der Einfluss der gewählten Therapie wurde bereits im Kapitel 5.5 analysiert. Es ergaben sich außerdem die im Folgenden diskutierten Resultate.

### **5.6.1 Geschlecht und Alter bei Patienten mit Progress**

Übereinstimmend mit den Beobachtungen in anderen Studien, war auch in der vorliegenden Analyse das weibliche Geschlecht signifikant mit dem Auftreten von Progressen bzw. von WTs assoziiert. Coppes et al. untersuchten bei den Patientenkollektiven der ersten vier NWTs mögliche Faktoren, die das Risiko einer kontralateralen WT-Entwicklung beeinflussen [26]. Unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren zeigte sich das Risiko bei Mädchen erhöht, wenn auch das Ergebnis in der Matched-Case-Kontrollstudie nicht signifikant war ( $p = .36$ ). Eine eindeutige Ursache für die höhere Prävalenz von WTs und wie bereits beschrieben auch von NBLs bei Mädchen konnte bislang nicht identifiziert werden [18]. Zwar entdeckte Rivera et al. 2007 ein Gen auf dem X-Chromosom (WTX), welches bei bis zu 30,0 % aller WT mutiert war, allerdings konnte bis heute eine mögliche Auswirkung auf die Geschlechterverteilung nicht bewiesen werden [1, 93]. Auffallend ist jedoch, dass weibliche Patienten in unserer Analyse gehäuft diffuse Tumoren aufweisen und deswegen bereits bei Diagnosestellung als Risikopatienten zu klassifizieren sind. Warum es jedoch beim weiblichen Geschlecht gehäuft zu einer diffusen Tumorausprägung kommt, bleibt ebenfalls ungeklärt.

Während in der vorliegenden Analyse keine Assoziation zwischen dem Alter bei Diagnose einer NBL und der Entwicklung eines WT beobachtet wurde, konnten Coppes et al. in ihrer oben beschriebenen Studie zeigen, dass ein Erkrankungsalter < 12 Monaten bei Patienten mit WT ein Risikofaktor für die Entwicklung eines kontralateralen WTs darstellt, insofern dieser im Zusammenhang mit PLNR auftritt [26]. Zum Zeitpunkt der Arbeit von Coppes et al. (1999) waren allerdings noch nicht durchgehend hochauflösende bildgebende Modalitäten (hochauflösendes CT/ MRT/ hochauflösende Sonographie) verfügbar. In einer ebenfalls diesen Zeitraum abdeckenden Arbeit über Patienten, die im Rahmen der NWTS4 behandelt wurden, konnte bei elf Patienten eine bilaterale Beteiligung erst bei der operativen Exploration entdeckt werden (0,3 % der Kohorte und 5,9 % aller bilateralen Fälle), obwohl bei neun dieser Patienten eine präoperative CT durchgeführt wurde [92]. Es ist daher zu diskutieren, ob nicht auch bei den von Coppes et al. eingeschlossenen Patienten in der initialen Bildgebung bereits bestehende kontralaterale NBL verpasst wurden, die mit heutigen bildgebenden Verfahren diagnostizierbar gewesen wären.

Das Alter bei Diagnose eines WT liegt in anderen Studien bei 36,5 Monaten für Jungen und bei 42,5 Monaten für Mädchen [22, 67, 75] und ist damit vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, bei der das mediane Alter bei WT-Manifestation für Jungen 39,4 (*IQR* 34,2 – 47,3) Monate und für Mädchen 41,7 (*IQR* 27,1 – 53,7) Monate beträgt. In vorgängigen Analysen der NWTS und SIOP konnte nachgewiesen werden, dass das Alter bei WT-Diagnose die Prognose beeinflusst [24, 73]. Dabei weisen Patienten mit einem Alter von zwei bis maximal drei Jahren bei Diagnose eines WT das beste Gesamtüberleben auf, während sich mit zunehmendem Alter die Prognose verschlechtert [24, 41]. Allerdings beziehen sich diese Ergebnisse auf Fälle mit bilateralen WT. Einen ähnlichen Zusammenhang bei Kindern mit unilateralen WT lässt sich, möglicherweise aufgrund der geringen Fallzahl, in der vorliegenden Studie nicht erkennen, auch wenn alle vier Patienten, die an den Folgen eines WT verstarben, bei Diagnose desselben älter als zwei Jahre waren (Median 39,4 (*IQR* 35,2 - 58,3) Monate).

### **5.6.2 Tumorausprägung und Histologie bei Patienten mit Progress**

Das Risiko zur Entwicklung eines WT steigt mit der Zellzahl der NR [67]. Folglich haben Patienten, die eine diffuse Erkrankung aufweisen das höchste Risiko für eine maligne Transformation, was sich auch in der vorliegenden Analyse bestätigen lässt [75, 82]. Es zeigte sich zudem erwartungsgemäß ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Tumorzahl und der Entstehung von Progressen und WTs. Die schlechteste Prognose wiesen Patienten mit diffuser Manifestation auf, die im Vergleich zu Patienten mit lokalisierten Tumoren etwa viermal so häufig Progressen und WTs entwickelten.

In der Literatur gilt außerdem eine Assoziation zwischen dem histologischen Nachweis von DHPLNR und der Entwicklung von WT als gesichert und die Tumortransformationsrate wird bei diesen Patienten mit etwa 35,0 % angegeben [67]. In der vorliegenden Analyse erfolgte lediglich bei 21/73 Patienten eine histologische Diagnostik im Rahmen der Erstlinientherapie. Zwar ließ sich deskriptiv bei der Mehrzahl der Patienten mit WT (83,5 % der Patienten mit WT vs. 47,6 % der Patienten bei Biopsie im Rahmen der Erstlinientherapie) eine PLNR nachweisen, allerdings ist die Bestätigung einer signifikanten Assoziation zwischen PLNR und der Entwicklung eines WT aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich.

### **5.6.3 Initiales Therapieansprechen bei Patienten mit Progress**

Wie die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, ist ein gutes initiales Therapieansprechen mit einem positiven Outcome in Bezug auf die Progressions- und WT-Freiheit assoziiert. Insbesondere Patienten, die eine Reduktion des Tumolvolums um mehr als 70,0 % bis zum ersten Restaging erreichten, entwickelten nur noch vereinzelt Progresse und das auch erst verhältnismäßig spät nach 12,4 (*IQR* 11,3 - 20,2) Monaten. Gleiches gilt für das Erreichen einer kompletten Remission nach Abschluss der Primärtherapie. Die späte Entwicklung der beobachteten Progresse bei diesen Patienten könnte ein Hinweis darauf sein, dass es sich um neue Läsionen und nicht um einen Progress der initial behandelten Läsionen handelt.

Bei Patienten mit schlechtem Ansprechen zeigt sich dagegen die Notwendigkeit für eine weitere Therapie und engmaschige Nachkontrollen. Dies gilt besonders für Patienten, die nach Erstlinientherapie eine beinahe komplette Remission (Residuen) erreichen. Sie entwickeln häufiger (in 5/6 Fällen) und deutlich früher (nach median 4,2 (*IQR* 4,0 - 47,4) Monaten) einen Progress, wiesen eine höhere Tumortransformationsrate auf und zeigten damit ein schlechteres Ergebnis als Patienten mit messbaren Resttumoren. Ursächlich könnte eine Fehldeutung der Residuen als Narbengewebe und nicht als Tumorgewebe sein, womit das maligne Potenzial unterschätzt wird. Bereits durch Beckwith et al. wurden residuale Veränderungen nach Chemotherapie beschrieben, die durch sklerosierende NR bedingt sind, aber nur wenig klinische Bedeutung aufweisen, insofern sie ohne Größenprogression bleiben [8]. Dennoch ist bei regressiven und sklerosierenden NR von einer gewissen proliferativen Kapazität auszugehen [9, 10]. Auch nach einer vermeintlichen Remission können, wie in vorangegangenen Analysen bereits berichtet, mikroskopische NR persistieren, die der Ursprung eines späteren Lokalrezidivs sein können und von denen ein Risiko für die Ausbildung eines metachronen WT ausgeht [13, 26, 57, 78]. Die vorgelegten Ergebnisse suggerieren eine Korrelation zwischen der Menge an verbliebenen Resten und dem Risiko für einen Krankheitsprogress.

Entsprechend oben genannter Aspekte lässt sich schlussfolgern, dass ein schlechtes initiales Therapieansprechen sowie der Nachweis von Residuen nach Abschluss der Erstlinientherapie mögliche Risikofaktoren für die Entstehung eines Progresses darstellen. Während bei ersterem eine Therapieintensivierung und im Falle einer Therapierefraktarität eine frühe Abklärung der Tumordignität zu erwägen ist, könnte bei Patienten mit nachweisbaren Residuen eine Intervallverkürzung des Follow-Ups einen Prognose-verbessernden Einfluss haben.

#### **5.6.4 Vorbehandlung und Anaplasie bei Patienten mit Progress**

Bei zwei der 20 Patienten mit WT-Entwicklung, kam es ohne vorgängige Chemotherapie zu einer malignen Transformation. Die übrigen 18 Patienten wurden vor WT-Manifestation über median 60 (*IQR* 21 – 71) Wochen chemotherapeutisch behandelt. Zu einer malignen Transformation kam es nach median 26,6 (*IQR* 14,4 - 33,7) Monaten nach Erstdiagnose der NBL. In der Studie von Perlman et al. entwickelten 24/52 (46,2 %) Patienten einen WT, der mediane Zeitraum von Erstdiagnose der hyperplastischen perilobären NBL bis zur Manifestation eines WT betrug dabei 35,0 (*IQR* 12,0 - 60,0) Monate. Drei dieser Patienten erhielten keine vorgängige Therapie und entwickelten innerhalb kürzerer Zeit (nach vier (n = 2) bzw. nach zehn (n = 1) Monaten) einen WT als die chemotherapeutisch vorbehandelnden Patienten (n = 21) [82]. Auch im vorliegenden Kollektiv ließ sich eine frühere WT-Manifestation bei Patienten ohne chemotherapeutische Vorbehandlung beobachten (nach 5 und 22 Monaten). Eine Chemotherapie scheint somit die Manifestation eines WT zu verzögern, was in Hinblick auf die Tumolvolumenreduktion, die bis dahin erreicht wurde, wiederum nierenschonende Herangehensweisen ermöglicht [103].

In einer Studie von Furtwängler et al. zeigte sich jedoch die Vorbehandlung einer NBL als unabhängiger Risikofaktor für einen Krankheitsprogress bei Patienten mit bilateralen WTs. Dies wird mit der hohen Rate an Anaplasien in Verbindung gebracht, die bei vorbehandelten Patienten beobachtet wird [41, 82] [114]. Bei einer verlängerten Exposition gegenüber den Standard-Chemotherapeutika kann es zu einer Tumoresistenz kommen, welche zu einer Selektion von anaplastischen Herden führt. Es wird davon ausgegangen, dass es nicht zu einer anaplastischen Transformation im Rahmen der Chemotherapie kommt, sondern vielmehr, dass die Tumorzellen primär anaplastisch sind und aufgrund ihrer Resistenz als einzig übrige Tumorzellen in den regressiven Veränderungen detektiert werden [45].

In der vorliegenden Arbeit entwickelten vier der 20 Patienten mit WT eine Anaplasie. Diese Patienten wurden für mehr als ein Jahr (Median 105,5 (*IQR* 90,5 – 118,5) Wochen) und damit verhältnismäßig lange chemotherapeutisch vorbehandelt, auch wenn ein statistischer Unterschied zu den übrigen Patienten nicht feststellbar ist. In zwei der vier Fälle mit Nachweis einer Anaplasie zeigte sich ein letaler

Verlauf. Inwiefern eine Anaplasie Einfluss auf das Gesamt- sowie das progressionsfreie Überleben nimmt, konnte in unserer Analyse aufgrund der geringen Fallzahl nicht ermittelt werden. Ein solcher Zusammenhang konnte im Rahmen der NWTSS5 gezeigt werden, bei der das ereignisfreie 4-Jahres-Überleben für Patienten mit diffuser Anaplasie auf 69,5 % (95 % CI 46,9 – 84,0) und das Gesamtüberleben auf 82,6 % (95 % CI 63,1 bis 92,4) geschätzt wurde [33].

Zusammenfassend muss der Einfluss einer prolongierten Chemotherapie bei Patienten mit NBL ambivalent betrachtet werden. Zum einen wird die Entwicklung eines WT verzögert, dafür scheint aber ein höheres Risiko zur Ausbildung einer Anaplasie zu bestehen. Bei Patienten, die unter Chemotherapie progrediente Läsionen zeigen, wäre möglicherweise eine frühzeitige aggressive, aber dafür verkürzte Chemotherapie sinnvoll. Für den Fall einer ausbleibenden Regression ist frühzeitig ein chirurgisches Vorgehen zu evaluieren bzw. verdächtige Läsionen frühzeitig histologisch abzuklären.

### **5.6.5 Nachbeobachtung und Follow-Up-Intervalle von Patienten mit NBL**

Die meisten in der vorliegenden Studie beobachteten Progresses (93,1 %) und WT-Manifestationen (90,0 %) ereigneten sich innerhalb der ersten fünf Jahre nach Erstdiagnose der NBL. Dennoch kommt es auch danach noch zur Entwicklung von WTs (bis maximal 9,7 Jahre nach Erstdiagnose einer NBL) oder zu einer erneuten Progression der NBL (bis maximal 6,4 Jahre nach Erstdiagnose einer NBL). Das Risiko zur Entwicklung eines WT scheint länger zu persistieren als die Wahrscheinlichkeit eines NBL-Progresses, auch wenn berücksichtigt werden muss, dass vor WT-Entwicklung oftmals eine vorherige Progression der NBL auftrat.

Basierend auf den Daten vorgängiger Studien wird aktuell eine Nachsorge für mindestens sechs Jahre bei Patienten nach erfolgreicher NBL-Therapie empfohlen [26, 80]. Bei einigen Patienten wäre somit die frühzeitige Erkennung von Progressen verpasst worden. Perlman et al. empfehlen bereits aufgrund einer symptomfreien Latenzzeit von sechs Jahren bis zur Manifestation eines WT bei einem ihrer Patienten, die Nachbeobachtungszeit auf mindestens sieben Jahren zu verlängern [82]. Die vorliegende Arbeit bestärkt die Ansicht von Perlman et al. und könnte eine weitere Verlängerung der Nachbeobachtungszeit rechtfertigen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit hohem Risiko zur Entwicklung eines WTs, also solche mit diffuser Tumormanifestation und schlechtem initialen Therapieansprechen. In Hinblick auf die geschätzte Wachstumsrate eines WT, sollte eine bildgebende Nachkontrolle in Form einer Nierenultraschalluntersuchung dabei in einem maximalen Intervall von drei Monaten erfolgen [11, 28, 100].

## 5.7 Schlussfolgerungen für die klinische Praxis

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie erlauben unter Berücksichtigung der bereits diskutierten Einschränkungen folgende Schlussfolgerungen für das Management von Patienten mit NBL:

1. Bei multiplem Tumorbefall bzw. diffuser Infiltration wird mit alleiniger bildgebender Diagnostik eine hohe Sensitivität zum Erkennen einer NBL erreicht. Weitere diagnostische Schritte, wie beispielsweise eine Biopsie, sind in diesen Fällen wenig zielführend. Der bildgebenden Diagnostik sollte in Bezug auf die Planung der Therapiemaßnahmen hier ein höherer Stellenwert eingeräumt werden.
2. Bei allen pädiatrischen Patienten mit renaler Raumforderung sollte eine referenzradiologische Mitbeurteilung zur Steigerung von Sensitivität und Spezifität beim Erkennen von NBL erfolgen.
3. Patienten mit NBL sollten primär chemotherapeutisch behandelt werden. Die Dauer der Behandlung sollte sich nach dem Therapieansprechen richten. Eine Verkürzung der Gesamttherapiedauer unter ein Jahr könnte erprobt werden.
4. Die Therapie der NBL sollte, falls technisch möglich (lokalisierter Befall), durch eine Operation ergänzt werden. Auf nierenschonende Vorgehensweisen ist zu achten, eine komplette Tumornephrektomie sollte vermieden werden.
5. Auf ein operatives Vorgehen kann verzichtet werden, wenn das Tumolvolumen im ersten Restaging um mehr als 70,0 % regredient ist und sich eine komplette Remission im Restaging nach Ende der Primärtherapie zeigt.
6. Bilaterale diffuse NBL, Poor-Responder und der Nachweis von Residuen nach Abschluss der Erstlinientherapie gehen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Progresses einher. Diese Patienten bedürfen eines engmaschigen Follow-Ups.
7. Bei stabilen Läsionen unter prolongierter Chemotherapie ist, insbesondere bei Kindern mit diffuser NBL und älter als drei Jahre, aufgrund des Risikos einer Anaplasie, eine frühzeitige chirurgische Sanierung und histologische Abklärung zu empfehlen.
8. Die Nachbeobachtungszeit sollte zumindest bei Patienten mit diffuser Tumormanifestation und schlechtem initialen Therapieansprechen verlängert werden.

## **5.8 Beurteilung der Ergebnisse der vorliegenden Studie im Vergleich zu den Therapieempfehlungen der SIOP 2001 GPOH-Studie**

Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen der vorliegenden Studie stimmen nicht vollkommen mit den 2003 veröffentlichten Empfehlungen der SIOP 2001/GPOH Studie überein. Dies betrifft insbesondere die Beurteilung eines operativen Vorgehens, die Gesamttherapiedauer und die Nachbeobachtungsdauer. Diese Empfehlung der SIOP 2001/GPOH-Studie basiert auf der Beobachtung von 30 Patienten mit einer NBL, bei denen größtenteils ( $n = 22$ ) ein bilateraler Befall vorlag. Bei nur fünf Patienten wurde ein primär operatives Vorgehen gewählt. Progresse zum WT wurden fünfmal beobachtet, in einem Fall kam es zur Entwicklung eines anaplastischen WT, an dem der Patient verstarb. Die Beobachtungsdauer ist mit Median 3,5 Jahren zudem deutlich kürzer als die der vorliegenden Analyse mit median 8,3 Jahren. Alle 30 in der SIOP/GPOH-Studie eingeschlossenen Fälle von NBL sind auch in der vorliegenden Arbeit eingeschlossen worden. Somit basieren die Ergebnisse dieser Arbeit auf einer größeren Datenmenge mit längerem Follow-Up als die ursprünglich genannten Therapieempfehlungen, womit die Evidenz der vorliegenden Studie als höher zu beurteilen ist. Dennoch besteht, wie bereits genannt, eine Vielzahl von Einschränkungen. Sowohl die in der SIOP 2001/GPOH Studie hergeleiteten, als auch die oben präsentierten Empfehlungen bedürfen daher einer weiteren Überprüfung, idealerweise durch randomisierte kontrollierte Studien. Aufgrund der Seltenheit einer primären NBL ist dies fast nur über lange Zeiträume und unter Einbezug internationaler Zentren möglich.



## 6 Limitationen

---

Die Aussagekraft der vorliegenden Studie wird durch verschiedene Faktoren eingeschränkt. Wie bereits diskutiert, handelt es sich um eine retrospektive Studie ohne vorher definierte Endpunkte und Randomisierung in verschiedene Therapie- und Beobachtungsgruppen. Rückschlüsse, die auf den Vergleichen zwischen verschiedenen Gruppen basieren, sind somit immer unter dieser Einschränkung zu sehen. Das Patientenkollektiv wurde mehrfach vorselektiert, sodass nicht diagnostizierte NBL-Fälle bei denen es bereits zu einer malignen Transformation zum WT kam, nicht mit eingeschlossen wurden. Insbesondere Patienten die schnell einen Progress und damit möglicherweise eine schlechtere Prognose aufweisen, könnten somit nicht miteingeschlossen worden sein, was die Reliabilität der gemachten Angaben zum Gesamt- und progressionsfreien Überleben einschränkt.

Die Vergleichbarkeit der angewandten Therapien wird zudem durch die heterogene Auslegung der SIOP-Therapieempfehlungen erschwert. Die Datenerhebung erfolgte an verschiedenen Zentren, weshalb abweichende Therapiestandards häufig waren. Auch die lange Dauer der Datenerhebung von Juli 1994 und September 2013 hat unterschiedliche diagnostische und therapeutische Standards zur Folge, die eine Vergleichbarkeit erschweren.

Für pädiatrische Studien, bei denen Patienten einer Nephrektomie unterzogen werden, ist die Nachbeobachtungsdauer zur Erfassung von Langzeitfolgen, welche mit zunehmendem Alter ohnehin häufiger werden, wie beispielsweise Niereninsuffizienzen oder einer arteriellen Hypertonie verhältnismäßig gering.

Die Patientenzahl von  $n = 78$  ist der niedrigen Prävalenz der NBL geschuldet, erschwert aber die statistische Analyse. Gerade für seltene Ereignisse wie Tod, Komplikationen oder Spätfolgen ist ein statistischer Unterschied zwischen möglichen Einflussfaktoren nur sehr schwer nachzuweisen. Außerdem führt dies oft zu sehr großen Konfidenzintervallen bei Betrachtung stetiger Zielvariablen.

# 7 Publikationen

---

Vortrag mit publiziertem Abstract:

Furtwaengler R, Muller M, Nourkami-Tutdibi N, Warmann S, Hubertus J, Vokuhl C, Leuschner I, Schenk JP, Kager L, Graf N (2016) Treatment of Nephroblastomatosis: The GPOH Experience 1993-2014. *Pediatr Blood Cancer*, 63 Suppl 3: S34

## 8 Literaturverzeichnis

---

1. Alexandrescu S, Akhavanfard S, Harris MH, Vargas SO (2017) Clinical, Pathologic, and Genetic Features of Wilms Tumors With WTX Gene Mutation. *Pediatr Dev Pathol* 20:105–111
2. Andrews MW, Amparo EG (1993) Wilms' tumor in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome: onset detected with 3-month serial sonography. *AJR Am J Roentgenol* 160:139–140
3. Antall PM, Myers MT, Dahms B, Vogt BA, Kodish E (2000) Growth of a new intrarenal lesion in the remaining kidney of a patient with bilateral nephroblastomatosis and a previous nephrectomy for wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 35:66-72.
4. Baird PN, Groves N, Haber DA, Housman DE, Cowell JK (1992) Identification of mutations in the WT1 gene in tumours from patients with the WAGR syndrome. *Oncogene* 7:2141–2149
5. Baird PN, Santos A, Groves N, Jadresic L, Cowell JK (1992) Constitutional mutations in the WT1 gene in patients with Denys-Drash syndrome. *Hum Mol Genet* 1:301–305
6. Bar-Ziv J, Hirsch M, Perlman M (1975) Bilateral nephroblastomatosis. *Pediatr Radiol* 3:85–88
7. Bardeesy N, Beckwith JB, Pelletier J (1995) Clonal expansion and attenuated apoptosis in Wilms' tumors are associated with p53 gene mutations. *Cancer Res* 55:215–219
8. Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF (1990) Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol* 10:1–36
9. Beckwith JB (1993) Precursor lesions of Wilms tumor: clinical and biological implications. *Med Pediatr Oncol* 21:158–168
10. Beckwith JB (1998) Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: Developmental and clinical considerations. *Am J Med Genet* 79:268–273
11. Beckwith JB (1998) Children at increased risk for Wilms tumor: Monitoring issues. *J Pediatr* 132:377–379
12. Bennington JL, Beckwith JB (1975) Tumors of the Kidney, Renal Pelvis, and Ureter. In *Atlas of tumor pathology*, 2nd ser., Fasc. 12. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.

13. Bergeron C, Iliescu C, Thiesse P, Bouvier R, Dijoud F, Ranchere-Vince D, Basset T, Chappuis JP, Buclon M, Frappaz D, Brunat-Mentigny M, Philip T (2001) Does nephroblastomatosis influence the natural history and relapse rate in Wilms' tumour? A single centre experience over 11 years. *Eur J Cancer* 37:385–391
14. Bhatnagar S, Bhatnagar S (2009) Management of Wilms' tumor: NWTs vs SIOP. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 14:6-14
15. Bove KE, McAdams AJ (1976) The nephroblastomatosis complex and its relationship to Wilms' tumor: a clinicopathologic treatise. *Perspect Pediatr Pathol* 3:185–223
16. Brader P (2011) Nephroblastomatosis - challenges for functional imaging. *Pediatr Radiol* 41:200
17. Brantley RE, Simson LR (1976) Angiography and histopathology of nephroblastomatosis. *Radiology* 120:151–154
18. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM (1993) Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 21:172–181
19. Breslow NE, Beckwith JB, Perlman EJ, Reeve AE (2006) Age distributions, birth weights, nephrogenic rests, and heterogeneity in the pathogenesis of Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer* 47:260–267
20. Brok J, Lopez-Yurda M, Tinteren H V., Treger TD, Furtwängler R, Graf N, Bergeron C, van den Heuvel-Eibrink MM, Pritchard-Jones K, Olsen ØE, de Camargo B, Verschuur A, Spreafico F (2018) Relapse of Wilms' tumour and detection methods: a retrospective analysis of the 2001 Renal Tumour Study Group–International Society of Paediatric Oncology Wilms' tumour protocol database. *Lancet Oncol* 19:1072–1081
21. Charles AK, Brown KW, Berry PJ (1998) Microdissecting the genetic events in nephrogenic rests and Wilms' tumor development. *Am J Pathol* 153:991–1000
22. Charlton J, Irtan S, Bergeron C, Pritchard-Jones K (2017) Bilateral Wilms tumour: a review of clinical and molecular features. *Expert Rev Mol Med* 19:e8
23. Choyke PL, Siegel MJ, Craft AW, Green DM, DeBaun MR (1999) Screening for Wilms tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or idiopathic hemihypertrophy. *Med Pediatr Oncol* 32:196–200
24. Coppes MJ, de Kraker J, van Dijken PJ, Perry HJ, Delemarre JF, Tournade MF, Lemerle J, Voûte PA (1989) Bilateral Wilms' tumor: long-term survival and some epidemiological features. *J Clin Oncol* 7:310–315

25. Coppes MJ, Zandvoort SW, Sparling CR, Poon AO, Weitzman S, Blanchette VS (1992) Acquired von Willebrand disease in Wilms' tumor patients. *J Clin Oncol* 10:422–427
26. Coppes MJ, Arnold M, Beckwith JB, Ritchey ML, D'Angio GJ, Green DM, Breslow NE (1999) Factors affecting the risk of contralateral Wilms tumor development: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Cancer* 85:1616–1625
27. Cox SG, Kilborn T, Pillay K, Davidson A, Millar AJW (2014) Magnetic resonance imaging versus histopathology in Wilms tumor and nephroblastomatosis: 3 examples of noncorrelation. *J Pediatr Hematol Oncol* 36:e81-84
28. Craft A (1999) Growth rate of Wilms' tumour. *Lancet* 354:1127
29. de Chadarevian J-P, Fletcher BD, Chatten J, Rabinovitch HH (1977) Massive infantile nephroblastomatosis. A clinical, radiological, and pathological analysis of four cases. *Cancer* 39:2294–2305
30. DeBaun MR, Brown M, Kessler L (1996) Screening for Wilms' tumor in children with high-risk congenital syndromes: Considerations for an intervention trial. *Med Pediatr Oncol* 27:415–421
31. Dekkers IA, Blijdorp K, Cransberg K, Pluijm SM, Pieters R, Neggers SJ, van den Heuvel-Eibrink MM (2013) Long-term nephrotoxicity in adult survivors of childhood cancer. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:922–929
32. Dome JS, Coppes MJ (2002) Recent advances in Wilms tumor genetics. *Curr Opin Pediatr* 14:5–11
33. Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, Breslow NE, Kalapurakal JA, Ritchey ML, Grundy PE, Malogolowkin M, Beckwith JB, Shamberger RC, Haase GM, Coppes MJ, Coccia P, Kletzel M, Weetman RM, Donaldson M, Macklis RM, Green DM (2006) Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: Results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 24:2352–2358
34. Dome JS, Graf N, Geller JI, Fernandez C V., Mullen EA, Spreafico F, Van den Heuvel-Eibrink M, Pritchard-Jones K (2015) Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: Progress Through International Collaboration. *J Clin Oncol* 33:2999–3007
35. Duarte RJ, Dénes FT, Cristofani LM, Srougi M (2009) Laparoscopic nephrectomy for Wilms' tumor. *Expert Rev Anticancer Ther* 9:753–761

36. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45:228–247
37. Faranoush M, Mehrvar A, Asl AAH, Ghorbani R (2009) Wilm's Tumor: Epidemiology and Survival. *Res J Biol Sci* 4:86–89
38. Friesenbichler W, Krizmanich W, Lakatos K, Attarbaschi A, Dworzak M, Amann G, Furtwängler R, Graf N, Kager L (2018) Outcome of two patients with bilateral nephroblastomatosis/Wilms tumour treated with an add-on 13-cis retinoic acid therapy—Case report. *Pediatr Hematol Oncol* 35:218–224
39. Fukuzawa R, Breslow NE, Morison IM, Dwyer P, Kusafuka T, Kobayashi Y, Becroft DM, Beckwith JB, Perlman EJ, Reeve AE (2004) Epigenetic differences between Wilms' tumours in white and east-Asian children. *Lancet* 363:446–451
40. Fukuzawa R, Reeve AE (2007) Molecular pathology and epidemiology of nephrogenic rests and Wilms tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 29:589–94
41. Furtwängler R, Schmolze M, Gräber S, Leuschner I, Amann G, Schenk JP, Niggli F, Kager L, Schweinitz D V., Graf N (2014) Pretreatment for bilateral nephroblastomatosis is an independent risk factor for progressive disease in patients with stage V nephroblastoma. *Klin Padiatr* 226:175–181
42. Furtwängler R, Kager L, Melchior P, Rube C, Ebinger M, Nourkami-Tutdibi N, Niggli F, Warmann S, Hubertus J, Amman G, Leuschner I, Vokuhl C, Graf N, Frühwald MC (2018) High-dose treatment for malignant rhabdoid tumor of the kidney: No evidence for improved survival—The Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) experience. *Pediatr Blood Cancer* 65:1–7
43. Gao B, Nzekwu E, Cook AJ, Spaner SJ (2018) Case report: Diffuse hyperplastic perilobar nephroblastomatosis complicated by a unilateral Wilms tumour: diagnosis, treatment and follow-up. *BMC Res Notes* 11:396
44. Gessler M, Poustka A, Cavenee W, Neve RL, Orkin SH, Bruns GA (1990) Homozygous deletion in Wilms tumours of a zinc-finger gene identified by chromosome jumping. *Nature* 343:774–778
45. Graf N, Reinhard H SJ (2007) Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Nephroblastom. Version 3.0. Homburg.

46. Graf N (1996) Der Wilms-Tumor. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1996 85:753–761
47. Grundy P, Koufos A, Morgan K, Li FP, Meadows AT, Cavenee WK (1988) Familial predisposition to Wilms' tumour does not map to the short arm of chromosome 11. *Nature* 336:374–376
48. Grundy P, Coppes MJ, Haber D (1995) Molecular genetics of Wilms tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 9:1201–1215
49. Grundy P, Coppes M (1996) An overview of the clinical and molecular genetics of Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 27:394–397
50. Grundy PE, Telzerow PE, Breslow N, Moksness J, Huff V, Paterson MC (1994) Loss of heterozygosity for chromosomes 16q and 1p in Wilms' tumors predicts an adverse outcome. *Cancer Res* 54:2331–2333
51. Gylys-Morin V, Hoffer FA, Kozakewich H, Shamberger RC (1993) Wilms tumor and nephroblastomatosis: imaging characteristics at gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 188:517–521
52. Haber DA, Buckler AJ, Glaser T, Call KM, Pelletier J, Sohn RL, Douglass EC, Housman DE (1990) An internal deletion within an 11p13 zinc finger gene contributes to the development of Wilms' tumor. *Cell* 61:1257–1269
53. Hamilton A BNOJ (1995) Non-11p constitutional chromosome abnormalities in Wilms' tumor patients. *Med Pediatr Oncol* 24:305–309
54. Hausegger KA, Fotter R, Flückiger F, Sorantin E (1991) Can MR contribute to the diagnosis of nephroblastomatosis? A report of one case. *Pediatr Radiol* 21:533–535
55. Heideman RL, Haase GM, Foley CL, Wilson HL, Bailey WC (1985) Nephroblastomatosis and Wilms' tumor. Clinical experience and management of seven patients. *Cancer* 55:1446–1451
56. Hennigar RA, Othersen HB, Garvin AJ (1989) Clinicopathologic features of nephroblastomatosis. *Urology* 33:259–270
57. Hennigar RA, O'Shea PA, Grattan-Smith JD (2001) Clinicopathologic features of nephrogenic rests and nephroblastomatosis. *Adv Anat Pathol* 8:276–289
58. Hod Feins R, Tobar A, Davidovits M (2017) Yield and complications of kidney biopsy over two decades in a tertiary pediatric center. *Pediatr Int* 59:452–457
59. Hou LT, Holman RL (1961) Bilateral nephroblastomatosis in a premature infant. *J Pathol Bacteriol* 82:249–255

60. Huff V, Compton DA, Chao LY, Strong LC, Geiser CF, Saunders GF (1988) Lack of linkage of familial Wilms' tumour to chromosomal band 11p13. *Nature* 336:377–378
61. Huff V (1998) Wilms tumor genetics. *Am J Med Genet* 79:260–267
62. Karlberg N, Karlberg S, Karikoski R, Mikkola S, Lipsanen-Nyman M, Jalanko H (2009) High frequency of tumours in Mulibrey nanism. *J Pathol* 218:163–171
63. Keshgegian AA, Chatten J (1979) Nodular renal blastema in trisomy 13. *Arch Pathol Lab Med* 103:73–75
64. Knudson AG, Strong LC (1972) Mutation and cancer: A model for wilms' tumor of the kidney. *J Natl Cancer Inst* 48:313–324
65. Koufos A, Grundy P, Morgan K, Aleck KA, Hadro T, Lampkin BC, Kalbakji A, Cavenee WK (1989) Familial Wiedemann-Beckwith syndrome and a second Wilms tumor locus both map to 11p15.5. *Am J Hum Genet* 44:711–719
66. Leung RS, Liesner R, Brock P (2004) Coagulopathy as a presenting feature of Wilms tumour. *Eur J Pediatr* 163:369–373
67. Lonergan GJ, Martínez-León MI, Agrons GA, Montemarano H, Suarez ES (1995) Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and associated lesions of the kidney. *Radiographics* 18:947–968
68. Malkin D, Sexsmith E, Yeger H, Williams BR, Coppes MJ (1994) Mutations of the p53 tumor suppressor gene occur infrequently in Wilms' tumor. *Cancer Res* 54:2077–2079
69. Matsunaga E (1981) Genetics of Wilms' tumor. *Hum Genet* 57:231–246
70. Maw MA, Grundy PE, Millow LJ, Eccles MR, Dunn RS, Smith PJ, Feinberg AP, Law DJ, Paterson MC, Telzerow PE (1992) A third Wilms' tumor locus on chromosome 16q. *Cancer Res* 52:3094–3098
71. McDonald JM, Douglass EC, Fisher R, Geiser CF, Krill CE, Strong LC, Virshup D, Huff V (1998) Linkage of Familial Wilms' Tumor Predisposition to Chromosome 19 and a Two-Locus Model for the Etiology of Familial Tumors Advances in Brief Linkage of Familial Wilms' Tumor Predisposition to Chromosome a Two-Locus Model for the Etiology of Familial Tum. *Cancer* 58:1387–1390
72. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A (1981) Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47:207–214



73. Montgomery BT, Kelalis PP, Blute ML, Bergstralh EJ, Beckwith JB, Norkool P, Green DM, D'Angio GJ (1991) Extended followup of bilateral Wilms tumor: results of the National Wilms Tumor Study. *J Urol* 146:514–851
74. Morison IM, Reeve AE (1998) Insulin-like growth factor 2 and overgrowth: molecular biology and clinical implications. *Mol Med Today* 4:110–115
75. Niu H-C, Zhang W-P, Sun N, He L-J, Peng Y (2015) Prognostic Factors of Wilms' Tumor Complicated with Nephroblastomatosis. *Chin Med J (Engl)* 128:2539
76. Nordshus T, Stake G, Oppedal B, Knutrud O (1982) Nephroblastomatosis. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 23:279–284
77. Novick AC, Gephardt G, Guz B, Steinmuller D, Tubbs RR (1991) Long-Term Follow-up after Partial Removal of a Solitary Kidney. *N Engl J Med* 325:1058–1062
78. Papadopoulou F, Efremidis SC, Gombakis N, Tsouris J, Kehagia T (1992) Nephroblastomatosis: the whole spectrum of abnormalities in one case. *Pediatr Radiol* 22:598–599
79. Park S, Bernard A, Bove KE, Sens DA, Hazen-Martin DJ, Garvin AJ, Haber DA (1993) Inactivation of WT1 in nephrogenic rests, genetic precursors to Wilms' tumour. *Nat Genet* 5:363–367
80. Paulino AC, Thakkar B, Henderson WG (1998) Metachronous Bilateral Wilms' Tumor. The Importance of Time Interval to the Development of a Second Tumor. *J Urol* 160:1594–1594
81. Paulino AC, Wen BC, Brown CK, Tannous R, Mayr NA, Zhen WK, Weidner GJ, Hussey DH (2000) Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:1239–1246
82. Perlman EJ, Faria P, Soares A, Hoffer F, Sredni S, Ritchey M, Shamberger RC, Green D, Beckwith JB (2006) Hyperplastic perilobar nephroblastomatosis: Long-term survival of 52 patients. *Pediatr Blood Cancer* 46:203–221
83. Platzer I (2014) Pädiatrische renale Neoplasien in der diffusionsgewichteten MRT: erste Ergebnisse bei 9 Patienten. *RoFo* 186:316-319
84. Platzer I, Li M, Winkler B, Schweinfurth P, Pabst T, Bley T, Neubauer H (2015) Detection and differentiation of paediatric renal tumours using diffusion-weighted imaging: an explorative retrospective study. *Cancer Res Front* 1:178–190

85. Prasil P, Laberge JM, Bond M, Bernstein M, Pippi-Salle JL, Bernard C, Patenaude Y (2000) Topical topic: Management decisions in children with nephroblastomatosis. *Med Pediatr Oncol* 35:429–432
86. Rahman N, Arbour L, Tonin P, Renshaw J, Pelletier J, Baruchel S, Pritchard-Jones K, Stratton MR, Narod SA (1996) Evidence for a familial Wilms' tumour gene (FWT1) on chromosome 17q12-q21. *Nat Genet* 13:461–3
87. Rauth TP, Slone J, Crane G, Correa H, Friedman DL, Lovvorn HN (2011) Laparoscopic nephron-sparing resection of synchronous Wilms tumors in a case of hyperplastic perilobar nephroblastomatosis. *J Pediatr Surg* 46:983–8
88. Ravenel JD, Broman KW, Perlman EJ, Niemitz EL, Jayawardena TM, Bell DW, Haber DA, Uejima H, Feinberg AP (2001) Loss of imprinting of insulin-like growth factor-II (IGF2) gene in distinguishing specific biologic subtypes of Wilms tumor. *J Natl Cancer Inst* 93:1698–703
89. Reinhard H, Semler O, Bürger D, Bode U, Flentje M, Göbel U, Gutjahr P, Leuschner I, Maaß E, Niggli F, Scheel-Walter HG, Stöckle M, Thüroff JW, Tröger J, Weirich A, Von Schweinitz D, Zoubek A, Graf N (2004) Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic wilms tumor. *Klin Padiatr* 216:132–140
90. Ritchey ML, Green DM, Thomas PR, Smith GR, Haase G, Shochat S, Moksness J, Breslow NE (1996) Renal failure in Wilms' tumor patients: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Med Pediatr Oncol* 26:75–80
91. Ritchey ML (2004) Conservative management of hyperplastic and multicentric nephroblastomatosis: Editorial comment. *J Urol* 172:1069–1070
92. Ritchey ML, Shamberger RC, Hamilton T, Haase G, Argani P, Peterson S (2005) Fate of bilateral renal lesions missed on preoperative imaging: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Urol* 174:1519–21; discussion 1521
93. Rivera MN, Kim WJ, Wells J, Driscoll DR, Brannigan BW, Han M, Kim JC, Feinberg AP, Gerald WL, Vargas SO, Chin L, Iafrate AJ, Bell DW, Haber DA (2007) An X Chromosome Gene, WTX, Is Commonly Inactivated in Wilms Tumor. *Science* (80- ) 315:642–645
94. Rohrschneider WK, Weirich a, Rieden K, Darge K, Tröger J, Graf N (1998) US, CT and MR imaging characteristics of nephroblastomatosis. *Pediatr Radiol* 28:435–443
95. Rosenfield NS, Shimkin P, Berdon W, Barwick K, Glassman M, Siegel NJ (1980) Wilms tumor arising from spontaneously regressing nephroblastomatosis. *Am J Roentgenol* 135:381–384

96. Royer-Pokora B (2013) Genetics of pediatric renal tumors. *Pediatr Nephrol* 28:13–23
97. Schenk J-P, Schrader C, Zieger B, Furtwängler R, Leuschner I, Ley S, Graf N, Troeger J (2006) Reference radiology in nephroblastoma: accuracy and relevance for preoperative chemotherapy. *Rofo* 178:38–45
98. Scott RH, Stiller C a, Walker L, Rahman N (2006) Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet* 43:705–715
99. Scott RH, Walker L, Olsen ØE, Levitt G, Kenney I, Maher E, Owens CM, Pritchard-Jones K, Craft a, Rahman N (2006) Surveillance for Wilms tumour in at-risk children: pragmatic recommendations for best practice. *Arch Dis Child* 91:995–999
100. Shackney SE (1978) Growth Rate Patterns of Solid Tumors and Their Relation to Responsiveness to Therapy. *Ann Intern Med* 89:107
101. Shah KJ (1983) Beckwith-Wiedemann syndrome: Role of ultrasound in its management. *Clin Radiol* 34:313–319
102. Similä S, Timonen M, Heikkinen E (1980) A case of Mulibrey nanism with associated Wilms' tumor. *Clin Genet* 17:29–30
103. Stabouli S, Printza N, Dotis J, Matis A, Kolioukas D, Gombakis N, Papachristou F (2014) Perilobar nephroblastomatosis: natural history and management. *Case Rep Pediatr* 2014:756819
104. Stein R., Graf N. (2019) Urologic Tumors in Childhood: Nephroblastoma and Wilms Tumor. In: Merseburger A, Burger M (eds) *Urologic Oncology*. Springer, Cham.
105. Stöver B, Brandis M, Langer M (1993) Integrative imaging of nephroblastomas and nephroblastomatosis. *Radiologe* 33:668–674
106. Tejani AH, Stablein DM, Sullivan EK, Alexander SR, Fine RN, Harmon WE, Kohaut EC (1998) The impact of donor source, recipient age, pre-operative immunotherapy and induction therapy on early and late acute rejections in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Transplant* 2:318–324
107. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92:205–216

108. Traub F, Sickmann K, Tessema M, Wilkens L, Kreipe HH, Kamino K (2006) Nephroblastomatosis and loss of WT1 expression associated with trisomy 13. *Virchows Arch* 448:214–217
109. Vuononvirta R, Sebire NJ, Dallosso AR, Reis-Filho JS, Williams RD, Mackay A, Fenwick K, Grigoriadis A, Ashworth A, Pritchard-Jones K, Brown KW, Vujanic GM, Jones C (2008) Perilobar nephrogenic rests are nonobligate molecular genetic precursor lesions of insulin-like growth factor-ii-associated wilms tumors. *Clin Cancer Res* 14:7635–7644
110. White KS, Kirks DR, Bove KE (1992) Imaging of nephroblastomatosis: an overview. *Radiology* 182:1–5
111. Wilmore HP, White GF, Howell RT, Brown KW (1994) Germline and somatic abnormalities of chromosome 7 in Wilms' tumor. *Cancer Genet Cytogenet* 77:93–98
112. Witt O, Hammerling S, Stockklausner C, Schenk J, Gunther P, Behnisch W, Hamad B, Al Mulla NA, Kulozik A (2009) 13-cis retinoic acid treatment of a patient with chemotherapy refractory nephroblastomatosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 31:296–299
113. World Health Organization (1979) WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Bd. 48. WHO Offset Publication, Geneva
114. Zuppan CW, Weeks DA, Bruce Beckwith J, Luckey DW, Pringle KC (1991) The effect of preoperative therapy on the histologic features of wilms' tumor. An analysis of cases from the third national Wilms' tumor study. *Cancer* 68:385–394

## 9 Danksagung

---

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die durch ihre Unterstützung entscheidend zu der Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. med. Norbert Graf, Leiter des Instituts für Pädiatrische Onkologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Ein großer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Rhoikos Furtwängler für die Themenstellung, die freundliche Betreuung und die stete Hilfsbereitschaft, auch weit über seine Arbeitszeit hinaus. Außerdem möchte ich mich für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens herzlich bedanken.

Darüber hinaus danke ich Frau Dr. med. Nasenien Nourkami-Tutdibi für die Zugänglichkeit zu den Archiven der Studienzentrale, der Hilfestellung in der Kontaktaufnahme mit anderen Zentren und der netten Arbeitsatmosphäre im Studienbüro.

Besonderer Dank gilt an dieser Stelle außerdem Benedikt Bernhard, der mir Kommilitone, Freund und Arbeitskollege war und zukünftig Ehemann sein wird. Für Deine stete Hilfe in Wort und Tat, der moralischen Unterstützung und der unaufhörlichen Motivation danke ich Dir von ganzem Herzen.

Bei meinen Eltern und Schwestern möchte ich mich ganz besonders bedanken, die mir mein Studium ermöglicht und mich in all meinen Entscheidungen unterstützt haben. Danke für Euren uneingeschränkten, liebevollen und vielseitigen Beistand über die ganze Zeit hinweg.

# 10 Lebenslauf

---

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