
Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

AWMF-Register Nr.	025/004	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Nephroblastom

1. Definition und Basisinformation

Häufigster Nierentumor bei Kindern und Jugendlichen mit einer Inzidenz von 1:100.000, Häufigkeitsgipfel zwischen erstem und viertem Lebensjahr, Überwiegen des weiblichen Geschlechts, niedrigere Inzidenz in Asien im Vergleich zu Europa und den USA, Assoziation mit Fehlbildungen (Aniridie, Hemihypertrophie, urogenitale Fehlbildungen, usw.) (3, 4, 12).

2. Klassifikation / Stadieneinteilung

Embryonaler Tumor, histologische Differenzierung in drei Subtypen: niedriger, intermediärer und hoher Malignitätsgrad entsprechend der Stockholm Klassifikation von 2002 (1).

Die Stadieneinteilung erfolgt nach SIOP (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Stadieneinteilung des Nephroblastoms

Stadium I	Der Tumor ist auf die Niere beschränkt, die Tumorkapsel wird nicht überschritten, Tumor kann vollständig entfernt werden.
Stadium II	Der Tumor überschreitet die Tumorkapsel. Der Tumor kann vollständig entfernt werden. Lymphknoten sind nicht befallen.
Stadium III	Unvollständige Tumorentfernung bei Fehlen hämatogener Metastasen. Befall regionaler Lymphknoten.
Stadium IV	Fernmetastasen, insbesondere in Lunge, Leber, Knochen und Gehirn
Stadium V	Bilaterales Nephroblastom

Tabelle 2. Klassifikation der Nierentumoren im Kindesalter (1, 2)

A. Tumoren nach präoperativer Chemotherapie

I „low risk“ - Gruppe (niedrige Malignität)

- Mesoblastisches Nephrom
- Zystisches, partiell differenziertes Nephroblastom
- Komplette nekrotisches Nephroblastom

II „intermediate risk“ Gruppe (Standardrisikotyp)

- Nephroblastom – epithelialer Typ
- Nephroblastom – stromareicher Typ
- Nephroblastom – Mischtyp
- Nephroblastom – regressiver Typ
- Nephroblastom mit fokaler Anaplasie

III „high risk“ - Gruppe (hohe Malignität)

- Nephroblastom – blastemreicher Typ
- Nephroblastom mit diffuser Anaplasie
- Klarzellensarkom der Niere (CCSK)
- Rhabdoidtumor der Niere (MRTK)

B. Primär resezierte Tumoren

I „low risk“- Gruppe (niedrige Malignität)

- Mesoblastisches Nephrom
- Zystisches, partiell differenziertes Nephroblastom

II „intermediate risk“- Gruppe (Standardrisikotyp)

- Nephroblastom – epithelialer Typ
- Nephroblastom – stromareicher Typ
- Nephroblastom – blastenreich Typ
- Nephroblastom – Mischtyp
- Nephroblastom – regressiver Typ
- Nephroblastom mit fokaler Anaplasie

III „high risk“- Gruppe (hohe Malignität)

- Nephroblastom mit diffuser Anaplasie
- Klarzellensarkom der Niere (CCSK)
- Rhabdoidtumor der Niere (MRTK)

3. Leitsymptome

Hauptsymptom: schmerzlose Tumorschwellung, selten: Schmerzen, Hämaturie, Hypertonus, 10 % der Kinder sind symptomlos (Diagnose über Tastbefund bei Vorsorge), Begleitfehlbildungen (3, 4).

4. Diagnostik

Verfahren zur Diagnose und zum prätherapeutischen Staging

Laboruntersuchungen

Keine spezifischen Tumormarker bekannt

Differenzialdiagnostik

Katecholaminmetaboliten im Serum und Urin zur Abgrenzung vom Neuroblastom (im Einzelfall nützlich)

Bildgebende Diagnostik (5, 6)

- Abdominelle Sonographie mit Darstellung des Tumors in 3 Ebenen und Tumolvolumenbestimmung
- Magnetresonanztomographie (MRT) nativ und mit i.v. Kontrastmittelgabe in allen drei Ebenen
- Bei nicht ausreichender Sicherheit der Diagnose oder nicht verfügbarem MRT ist die Computertomographie mit oraler Kontrastierung nativ und nach i.v. Kontrastmittelgabe als Spirale nötig.
- Bei Verdacht auf Vena-cava-Thrombus, Leber- und Zwerchfellinfiltration sowie intrathorakaler Tumorausdehnung per continuitatem ist ein MRT immer notwendig
- Röntgenbild des Thorax in zwei Ebenen notwendig
- Bei Verdacht auf Lungenmetastasen thorakale CT als Spirale
- Bei unsicherer Abgrenzung zum Neuroblastom ist ein MIBG-Szintigramm notwendig

Da ohne histologische Diagnose eine zytostatische Therapie eingeleitet wird, ist eine referenzradiologische Beurteilung der Bildgebung dringend zu empfehlen.

Notwendige weitere apparative Diagnostik

Nuklearmedizinische Nierenfunktionsdiagnostik, Echokardiographie und Audiogramm sind bei Patienten indiziert, die mit kardiotoxischen oder audiotoxischen Chemotherapeutika behandelt werden.

Histopathologische Diagnostik

Primäre Tumorbiopsie bei eindeutiger bildgebender Diagnose ist bei Kindern über sechs Monate und unter 16 Jahren nicht indiziert. Die histopathologische Diagnose wird nach einer präoperativen Chemotherapie gestellt (konventionelle Pathomorphologie, Molekulargenetik). Nur ausnahmsweise ist die Diagnose initial durch eine Feinnadelbiopsie indiziert. Eine referenzhistopathologische Untersuchung ist notwendig (siehe Tabelle 2). Die histopathologische Aufarbeitung des Nephrektomiepräparates muß nach den Richtlinien des gültigen Studienprotokolls erfolgen.

Molekulargenetik

Es ist von jedem Tumor frisches Material für molekulargenetische Untersuchungen zu asservieren.

Zusätzlich notwendige Diagnostik nach histologischer Sicherung eines Nierentumors

- Skelettszintigraphie bei Klarzellensarkom
MRT des Schädels bei Klarzellensarkom und Rhabdoidtumor

5. Therapie

Rationale

Ohne Behandlung ist die Prognose des Nephroblastoms infaust. Standardtherapieelemente sind Tumornephrektomie, systemische Chemotherapie und Radiotherapie. Durch eine Kombination dieser Therapieelemente sind die höchsten Heilungsraten zu erzielen. Im Rahmen der SIOP und der GPOH wird das Prinzip einer vier- bis sechswöchigen präoperativen Chemotherapie bei Kindern, die älter als sechs Monate und jünger als 16 Jahre sind, verfolgt. Eine präoperative Chemotherapie erhöht den Anteil der Patienten mit einem postoperativen Tumorstadium I und verringert die Rate der Tumorrupuren. Die Art und Dauer der postoperativen Therapie orientiert sich immer am histologischen Subtyp und dem erzielten lokalen postoperativen Tumorstadium. Die Behandlung sollte in Zentren erfolgen, die eine ausreichende Erfahrung in der Therapie maligner Erkrankungen im Kindesalter besitzen.

Chemotherapie (9,10,11)

Es erfolgt grundsätzlich eine Kombinations-Chemotherapie. Die effektivsten Medikamente sind Actinomycin-D und Vincristin. Diese beiden Medikamente werden in höheren Stadien um Anthracycline (Adriamycin) ergänzt. Bei Patienten mit einem hochmalignen Nephroblastom und bei Patienten im Stadium IV, ohne Erzielung einer kompletten Remission nach konventioneller Therapie, werden derzeit zusätzlich Carboplatin, Etoposid und Ifosfamid angewendet. Wegen der erhöhten Toxizität dieser Substanzen ist deren Einsatz nur in kontrollierten Studien indiziert. Die Dauer der Chemotherapie beträgt in Abhängigkeit vom postoperativen Tumorstadium zwischen vier (Stadium I, intermediäre Malignität) und 40 Wochen (Stadium II und III, hohe Malignität) (9, 10). Bei Patienten mit einem Nephroblastom niedriger Malignität erfolgt im Stadium I keine postoperative Chemotherapie.

Lokoregionäre Therapie

Die Tumornephrektomie ist bei einseitigem Nephroblastom Standard. In Abhängigkeit vom Stadium erfolgt zusätzlich eine lokoregionäre Radiotherapie.

Chirurgische Therapie (7,8)

Bei einseitigem Nephroblastom erfolgt eine Tumornephrektomie ohne vorherige Tumorbiopsie. Zu beachten sind: frühzeitige Unterbindung der Nierengefäße, Vermeidung einer Tumorrupatur, operatives abdominelles Staging mit Biopsie der regionären Lymphknoten. Vor einer Tumornephrektomie muss immer ein bilateraler Befall ausgeschlossen werden. Bei bilateralem Tumor ist ein individuelles Vorgehen

notwendig. In jedem Fall ist die Operation durch einen erfahrenen Kinderchirurgen oder Kinderurologen durchzuführen.

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie richtet sich nach der Histologie und dem lokalen Stadium zum Zeitpunkt der Operation. Indikation zur Strahlentherapie bei intermediärer Malignität erst ab lokalem Stadium III und bei hoher Malignität ab lokalem Stadium II. Die lokale Dosis beträgt 15 Gy – 30 Gy. Bestrahlt wird das Tumolvolumen nach präoperativer Chemotherapie. Bei makroskopischem Resttumor Boost auf den Resttumor. Bei Tumorruptur erfolgt die Bestrahlung des gesamten Abdomens (abdominelles Bad). Eine Lungenbestrahlung erfolgt bei chemotherapeutisch und operativ nicht erreichter Remission der Lungenmetastasen oder bei histologisch nachgewiesener Anaplasie.

Modifikationen der Therapie

Unter Strahlentherapie und bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 12 kg ist die Dosis der Chemotherapeutika auf zwei Drittel zu reduzieren.

Besonderheiten der Begleittherapie

Die Begleittherapie orientiert sich an den Empfehlungen zur Supportivtherapie maligner Erkrankungen im Kindesalter. Als Besonderheit ist die Lebervenenverschlusserkrankung (VOD/venous occlusive disease) zu beachten.

Prognose

Die Prognose des Nephroblastoms ist mit einer Therapie, wie sie im Rahmen prospektiver Studien durchgeführt wird, gut. Sie ist abhängig vom Stadium der Erkrankung und der histologischen Subtypisierung (siehe Tabelle 3).

Ohne Berücksichtigung der Prognosefaktoren werden 90 % der Patienten langfristig geheilt.

Tabelle 3. Prognose des Nephroblastoms in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium und vom histologischen Befund

Stadium	Prognose (event free survival nach fünf Jahren)
I	90 %
II	85 %
III	80 %
Histologie	Prognose (event free survival nach drei Jahren)
Niedrige Malignität	95 %
Intermediäre Malignität	89 %
Diffuse Anaplasie ohne Stadium I	48 %
Klarzellensarkom	75 %

Zukünftige Entwicklungen

Reduktion der Therapiemorbidity, Verbesserung der Prognose bei ungünstiger Histologie mit Evaluation der Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzell-Rescue.

6. Verlaufsdiagnostik und Nachsorge

Verlaufsdiagnostik und Nachsorge dienen der Erkennung von Rezidiven und Spätfolgen der Erkrankung und Therapie. Sie sollte wie die Therapie des Nephroblastoms immer in Zentren erfolgen, die über ausreichende Erfahrungen in der Behandlung maligner Erkrankungen im Kindesalter verfügen. Eine psychosoziale Betreuung ist immer notwendig. (13)

Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten beiden Jahre nach Therapieende auf. Während dieser Zeit sind engmaschige bildgebende Untersuchungen notwendig. Die abdominelle Sonographie ist der Regelfall zur Erkennung eines Lokalrezidivs oder einer anderen abdominalen Tumormanifestation. Bei unzureichender diagnostischer Sicherheit der abdominalen Sonographie ist eine MRT notwendig. Zum Ausschluss von Lungenmetastasen sind innerhalb der ersten beiden Jahre nach Therapieende in Abhängigkeit des Tumorstadiums zwei bis vier Röntgenuntersuchungen des Thorax pro Jahr notwendig. Nach zwei Jahren sind die Untersuchungsintervalle in Abhängigkeit des klinischen Befundes zu verlängern. Nach fünf Jahren ist eine routinemäßige Bildgebung nicht mehr notwendig.

Untersuchungen der Nierenfunktion mit Urinanalyse und Bestimmung des Serumkreatinins sind in Abhängigkeit der Ergebnisse und des klinischen Befundes notwendig.

Die Durchführung der Knochenszintigraphie (Klarzellensarkom), der Echokardiographie (Gabe von Anthracyclinen), des Audiogramms (Gabe von Carboplatin) und der Lungenfunktion (Lungenbestrahlung) sind bei entsprechender Indikation notwendig. Die Untersuchungszeiträume orientieren sich an den erhobenen Befunden und dem klinischen Zustand des Patienten. Als Anhalt dienen die tabellarischen Angaben zur Nachsorge bei Patienten mit Nephroblastom unter http://www.kinderkrebsinfo.de/e1676/e1738/e1756/index_ger.html (s. auch Leitlinie AWMF 025/003 Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen)

7. Prophylaxe

Eine Prophylaxe ist nicht bekannt. Im Einzelfall sind zur genetischen Beratung von Eltern und des Patienten molekulargenetische Untersuchungen notwendig (3, 4).

Literatur

1. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J; SIOP Nephroblastoma Scientific Committee. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Working Classification of Renal Tumors of Childhood. *Med Pediatr Oncol* 38:79-82, 2002
2. Vujanic GM, Sandstedt B, The pathology of Wilm's tumour (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach, *J Clin Pathol* 2010 63: 102-109
3. Wittmann S, Zirn B, Alkassar M, Ambros P, Graf N, Gessler M. Loss of 11q and 16q in Wilms tumors is associated with anaplasia, tumor recurrence, and poor prognosis. *Genes Chromosomes Cancer* 46:163-170, 2007
4. Williams RD, Al-Saadi R, Chagtai T, Popov S, Messahel B, Sebire N, Gessler M, Wegert J, Graf N, Leuschner I, Hubank M, Jones C, Vujanic G, Pritchard-Jones K; Children's Cancer and Leukaemia Group; SIOP Wilms' Tumour Biology Group. Subtype-specific FBXW7 mutation and MYCN copy number gain in Wilms' tumor. *Clin Cancer Res.* 2010 Apr 1;16(7):2036-45
5. Rieden K, Weirich A, Tröger J, Gamroth AH, Raschke K, Ludwig R. Accuracy of diagnostic imaging in nephroblastoma before preoperative chemotherapy. *European Radiology* 3: 115-122, 1993
6. Smets AM, de Kraker J. Malignant tumours of the kidney: imaging strategy. *Pediatr Radiol.* 2010 Jun;40(6):1010-8
7. Godzinski J, Tournade MF, deKraker J, Lemerle J, Voute PA, Weirich A, Ludwig R, Rapala M, Skotnicka G, Gauthier F, Moorman-Voestermans CG, Buerger D, VanVeen A, Sawicz-Birkowska K. Rarity of surgical complications after postchemotherapy nephrectomy for nephroblastoma. Experience of the International Society of Paediatric Oncology-Trial and Study "SIOP-9". International Society of Paediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee. *Eur J Pediatr Surg* 2:83-86, 1998
8. Fuchs J, Kienecker K, Furtwängler R, Warmann SW, Bürger D, Thürhoff JW, Hager J, Graf N. Surgical aspects in the treatment of patients with unilateral wilms tumor: a report from the SIOP 93-01/German Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Ann Surg.* 2009 Apr;249(4):666-71
9. Graf N, Tournade MF, de Kraker J. The Role of Preoperative Chemotherapy in the Management of Wilms Tumor - The SIOP Studies. *Urologic Clinics of North America*, 27:443-453, 200
10. de Kraker J, Graf N, van Tinteren H, F Pein, B Sandstedt, J Godzinski, M F Tournade, for the International Society of Paediatric Oncology Nephroblastoma Trial Committee. Reduction of postoperative chemotherapy in children with stage I intermediate-risk and anaplastic Wilms' tumour (SIOP 93-01 trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 364:1229-1235, 2004

11. Spreafico F, Pritchard Jones K, Malogolowkin MH, Bergeron C, Hale J, de Kraker J, Dallorso S, Acha T, de Camargo B, Dome JS, Graf N. Treatment of relapsed Wilms tumors: lessons learned. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009 Dec;12:1807-15
12. Pastore G, Znaor A, Spreafico F, Graf N, Pritchard-Jones K, Steliarova-Foucher E. Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 42:2103-2114, 2006
13. van Dijk IW, Oldenburger F, Cardous-Ubbink MC, Geenen MM, Heinen RC, de Kraker J, van Leeuwen FE, van der Pal HJ, Caron HN, Koning CC, Kremer LC. Evaluation of Late Adverse Events in Long-term Wilms' Tumor Survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Feb 3

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Autor: Norbert Graf, Homburg

Mitglieder der Expertengruppe

Norbert Graf, Homburg/Saar; Frank Berthold, Köln; Thomas Klingebiel, Frankfurt; Bernhardt Kremens, Essen; Ivo Leuschner, Kiel (Pathologie); Christian Rube, Homburg/Saar (Strahlentherapie), Dietrich von Schweinitz, München (Kinderchirurgie), Jörg Fuchs, Tübingen (Kinderchirurgie), Michael Stöckle, Homburg/Saar (Urologie), Jens-Peter Schenk, Heidelberg (Referenzzentrum Kinderradiologie für den Wilmstumor); Joachim W. Thueroff, Mainz

Leitlinienkoordinatoren

Ursula Creutzig, Münster; Thomas Lehrnbecher, Frankfurt

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

DGP (Deutsche Gesellschaft für Pathologie), APRO (Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Radioonkologie), DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie), Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie

Letzte Aktualisierung: 06/2008

Aktualisierung: 12/2010

Nächste Aktualisierung geplant: 12/2015

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Insbesondere für Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!