



<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>025/004</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S1</b>
--------------------------	----------------	----------------	-----------

### 1.1. Definition und Basisinformation

Häufigster Nierentumor bei Kindern und Jugendlichen mit einer Inzidenz von 1:100.000, Typisches Erkrankungsalter 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.) (1, 2).

### 1.2. Klassifikation / Stadieneinteilung

Embryonaler Tumor, histologische Differenzierung in drei Risikogruppen: niedriger, intermediärer und hoher Malignitätsgrad entsprechend der Stockholm Klassifikation von 2002 (3).

Die Stadieneinteilung erfolgt nach SIOP (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1. Stadieneinteilung des Nephroblastoms**

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

**Tabelle 2. Klassifikation und Risikostratifizierung der Nierentumoren im Kindesalter (3, 4)****A. Tumoren nach präoperativer Chemotherapie**

- I „low risk“ - Gruppe (niedrige Malignität)
  - Mesoblastisches Nephrom
  - Zystisches, partiell differenziertes Nephroblastom
  - Komplett 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)
  - Nicht-anaplastisches Nephroblastom und seine Varianten
  - Nephroblastom mit fokaler Anaplasie
- III „high risk“- Gruppe (hohe Malignität)
  - Nephroblastom mit diffuser Anaplasie
  - Klarzellensarkom der Niere (CCSK)
  - Rhabdoidtumor der Niere (MRTK)

**1.3. Leitsymptome**

Hauptsymptom: schmerzlose Tumorschwellung, selten: Schmerzen, Hämaturie, Hypertonus, 10 % der Kinder sind symptomlos (Zufallsbefund bei Vorsorge), Begleitfehlbildungen.

**1.4. Diagnostik****Verfahren zur Diagnose und zum prätherapeutischen Staging****Laboruntersuchungen**

Keine spezifischen Tumormarker bekannt. Die Bestimmung des WT1-Keimbahnstatus wird empfohlen (stromareicher Subtyp).

## Differenzialdiagnostik

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

## Bildgebende Diagnostik (5, 6, 7, 8)

### Primärdiagnostik

- Bei vermuteter abdomineller/ retroperitonealer Raumforderung primäre Detektion durch abdominelle Sonografie unter Verwendung von an die Körperproportion des Kindes adaptierten Frequenzen und zusätzlich Darstellung des Nierengewebes mit möglichst hochfrequenten Sonden
- Darstellung und Dokumentation des abdominellen Situs/Retroperitoneum von ventrolateral und dorsal in longitudinaler und transversaler Schnittführung. Dokumentation einer Volumetrie des Tumors in 3 Ebenen mit Anwendung der Ellipsoidformel ( $a \times b \times c \times 0,523$ ).
- Detaillierte Untersuchung von betroffener Niere und Gegenniere zum Nachweis nephrogener Reste / Nephroblastomatose, eines bilateralen Tumors und Dokumentation weiterer renaler Anomalien.
- Sonografischer Nachweis von Lebermetastasen und Lymphknotenmetastasen mit Größendokumentation.
- Sonografie und Dopplersonografie der Vena renalis und Vena cava inferior bis zum rechten Vorhof zur Beurteilung eines vorhandenen Tumorthrombus.
- Bei nachgewiesenem Vena cava – Thrombus bis zum rechten Atrium ergänzende Echokardiografie.
- Echokardiografie vor und nach kardiotoxischen Chemotherapeutika, e.g. Doxorubicingabe.
- Obligat als weiterführende Bildgebung der ersten Wahl nach einer Sonografie ist die abdominelle MRT mit i.v.KM-Gabe. Sedierung oder Narkose sollten zur besseren Bildqualität beitragen. Der Situs ist innerhalb des FoV von Zwerchfell bis Becken mit Schichtdicken  $\leq 4$  mm zu erfassen. Das Minimalprotokoll beinhaltet cor STIR/TIRM/T2fs Sequenzen, cor T1 SE oder GE-Sequenzen, transversale T1 und T2 SE Sequenzen. Vorzugweise Verwendung von Space ((Siemens), CUBE (GE) oder VISTA (Philips) - Technologie. Desweiteren obligate Durchführung von T1w-Sequenzen nach iv.KM-Gabe in früher Cortexphase, renoparenchymaler Phase und renaler Spätphase.
- Fakultative Verwendung von axialen dwi Sequenzen, sagittale T1/T2 Sequenzen oder MR-Angiografie.
- Alternativ zur abdominellen MRI kann bei Kontraindikation zur MRT eine abdominelle CT mit i.v. KM-Gabe erfolgen.
- Inhaltlich (MRT / CT) Nachweis/Detektion bzw. Ausschluß von abdominellen Organmetastasen bzw. eines Gefäßthrombus in Vena renalis und Vena cava inferior. Bestimmung des Tumolvolumens mittels Ellipsoidformel (s.o.) und Beurteilung von vorhandenen nephrogenen Resten / Nephroblastomatoseherden und bilateralen Tumoren. Bestimmung der Tumorausdehnung, insbesondere in den Nierenhilus, Zwerchfell-/ und Pleurainfiltration, Organinfiltrationen und Tumorrupturn.
- Obligat ist die Durchführung einer thorakalen CT in Nativ-Technik zum Ausschluß/ Detektion von Lungenmetastasen.
- Obligat ist eine Röntgenthorax-Untersuchung in ap oder pa-Strahlengang, empfohlen wird die Durchführung nach Positionierung des zentravenösen Zugangs.
- MRT Schädel bei fokaler Neurologie oder Zeichen cerebraler Metastasierung
- **Da ohne histologische Diagnose eine zytostatische Therapie eingeleitet wird, ist eine referenzradiologische Beurteilung der Bildgebung zu empfehlen.**

### Follow-up Diagnostik präoperativ

- Obligate präoperative Durchführung der abdominellen Sonografie inclusive Dopplersonografie der Vena renalis/ VCI.

- Obligate Durchführung der abdominellen MRT und Tumolvolumetrie nach der Ellipsoidformel.
- Röntgenthorax präoperativ in ap/pa-Strahlengang.
- Bei Lungenmetastasen ist eine thorakale CT präoperativ zu wiederholen.

**Zusätzliche Bildgebung nach histologischer Sicherung des Nierentumors**

- Bei Rhabdoidtumor Ganzkörper-MRT mit iv-KM-Gabe inklusive Darstellung des gesamten Spinalkanals in sag. Darstellung.
- Bei Klarzellensarkom Ganzkörper-MRT oder Skelettszintigrafie.
- Bei Klarzellensarkom oder Rhabdoidtumor MRT des Schädels.
- FDG-PET/CT (bzw. PET-MRT) kann bei der Diagnostik der Rhabdoidtumore hilfreich zur Frage eines Rezidivs oder Metastasen sein.

**Follow-up Diagnostik postoperativ**

- Gemäß Risikostratifizierung und in Abhängigkeit des Tumorstadiums, der Klassifikation der erhobenen Befunde und der Histologie; Details siehe aktuell gültiges Therapieoptimierungsprotokoll der SIOP/GPOH.

**Notwendige weitere apparative Diagnostik**

- Nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik: MAG3-Szintigrafie bei bilateralem Nierentumor und geplant nierenerhaltender Therapie, optional DMSA-Szintigrafie.
- Optional FDG-PET/CT (FDG-MRT) bei Tumoren der high risk group ( Rhabdoidtumor, Klarzellensarkom und anaplastisches Nephroblastom).
- CT-oder Ultraschall-kontrollierte perkutane Stanzbiopsie bei unklarem bildgebendem Befund vor präoperativer Chemotherapie.
- Echokardiographie und Audiogramm sind bei Patienten indiziert, die mit kardio-, nephro- oder audiotoxischen Chemotherapeutika behandelt werden.

**Histopathologische Diagnostik**

Eine 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/perkutane Stanzbiopsie 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 (1, 2).

## **1.5. 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; in Deutschland sind dies die nach GBA definierten kideronkologischen Zentren.

### **Chemotherapie (9, 10, 11)**

Es erfolgt grundsätzlich eine Kombinations-Chemotherapie. Die effektivsten Medikamente sind Actinomycin-D und Vincristin. Diese beiden Medikamente werden im metastasierten Stadium und bei hochmalignem Tumor um Anthracycline 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, Cyclophosphamid und Ifosfamid angewendet. Wegen der erhöhten Toxizität dieser Substanzen ist deren Einsatz nur in kontrollierten Studien indiziert. Die Dauer der postoperativen Chemotherapie beträgt in Abhängigkeit vom postoperativen Tumorstadium zwischen vier (Stadium I, intermediäre Malignität) und 40 Wochen (Stadium II und III, hohe Malignität) (8, 9). Bei Patienten mit einem Nephroblastom niedriger Malignität erfolgt im Stadium I keine postoperative Chemotherapie. Patienten mit malignem Rhabdoidtumor der Niere (MRTK) werden nach dem EU-Rhab Register behandelt, alle anderen Nierentumoren nach dem SIOP-RTSG Protokoll.

### **Lokoregionäre Therapie**

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

### **Chirurgische Therapie (12, 13)**

Bei einseitigem Nephroblastom erfolgt in aller Regel nach präoperativer Chemotherapie eine Tumornephrektomie ohne vorherige Tumorbiopsie. Zu beachten sind: frühzeitige Unterbindung der Nierengefäße, Vermeidung einer Tumorrupatur, operatives abdominelles Staging mit obligater Biopsie der regionären Lymphknoten. Vor einer Tumornephrektomie muss bildgebend immer ein bilateraler Befall ausgeschlossen werden. Bei bilateralem Tumor ist ein individuelles Vorgehen notwendig. Im Vordergrund stehen dann nierenerhaltende Operationen. Diese sind auch bei unilateralen Tumoren nach strenger Indikationsstellung möglich (siehe hierzu das aktuelle Studienprotokoll). In jedem Fall ist die Operation durch einen erfahrenen Kinderchirurgen oder Kinderurologen durchzuführen.

### **Strahlentherapie**

Der Einsatz und die Dosis der Strahlentherapie richten sich nach der Histologie, dem lokalen Stadium zum Zeitpunkt der Operation sowie der Vollständigkeit der Resektion. Indikation zur Strahlentherapie bei intermediärer Malignität besteht ab lokalem Stadium III und bei hoher Malignität ab lokalem Stadium II. Die lokale Dosis im Bereich der Flanke beträgt 14,4 Gy – 25,2 Gy in Abhängigkeit von der Histologie. Das Bestrahlungsvolumen orientiert sich am Tumolvolumen nach präoperativer Chemotherapie. Bei makroskopischen Residuen erhält der Resttumor eine Bootsdosis von 10,8 Gy. Bei Tumorrupatur erfolgt die Bestrahlung des gesamten

Abdomens (abdominelles Bad). Eine Lungenbestrahlung erfolgt bei chemotherapeutisch und operativ nicht erreichter Remission der Lungenmetastasen oder bei histologisch nachgewiesener hoher Malignität (Anaplasie und blastemreicher Subtyp).

### **Modifikation der Therapie**

Unter Strahlentherapie und bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 12 kg ist die Dosis der Chemotherapeutika auf zwei Drittel zu reduzieren. Bei Kindern unter sechs Monaten auf 50% der Dosis.

### **Besonderheiten der Begleittherapie**

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

### **Prognose (9, 10, 11, 14, 15)**

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. Das MRTK hat weiterhin eine schlechte Prognose mit Heilraten deutlich unter 50%.

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. Molekulargenetische Untersuchungen des Tumorgewebes, um neue Biomarker zur besseren Therapiestratifizierung zu etablieren.

## 1.6. 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. (16)

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 vom klinischen Befund auf 6 Monate zu verlängern. Nach fünf Jahren ist eine routinemäßige Bildgebung nicht mehr notwendig.

Eine (Kinder-) nephrologische Nachsorge wird grundsätzlich im Langzeit-Follow-up empfohlen. Hierzu zählen Untersuchungen der Nierenfunktion mit Urinanalyse und Bestimmung des Serumkreatinins. Die Ausbildung von Hypertonie und/oder geringgradiger Proteinurie/GFR-Reduktion müssen frühzeitig erkannt werden. Das Risiko einer schweren Niereninsuffizienz ist bei Patienten mit WT1-Keimbahnmutation erhöht.

Die Durchführung der ZNS-MRT, Ganzkörper-MRT oder Knochenszintigraphie (Klarzellensarkom), der Echokardiographie (Gabe von Anthracyclinen), des Audiogramms (Gabe von Carboplatin) und der Lungenfunktion (Lungenbestrahlung) sind bei entsprechender Indikation und unter Abwägung mit dem §80 StrSchV 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/fachinformationen/nachsorge/nachsorgeplaene/index\\_ger.html](http://www.kinderkrebsinfo.de/fachinformationen/nachsorge/nachsorgeplaene/index_ger.html) (s. auch Leitlinie AWMF 025/003 Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen).

## 1.7. Prophylaxe

Eine Prophylaxe ist nicht bekannt. Im Einzelfall sind zur genetischen Beratung von Eltern und des Patienten molekulargenetische Untersuchungen notwendig (3, 4). Bei Kindern mit genetischen Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung eines Nephroblastoms einhergehen (z.B. Beckwith Wiedemann Syndrom), ebenso auch bei Kindern mit einer Nephroblastomatose sollen regelmäßige sonographische Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden.