

Peter Gutjahr

für die Arbeitsgruppe Wilmstumoren
1980 bis 1988

Bundesweite Wilmstumor-Studie 1980 bis 1988

In eine bundesweite Studie zur Therapie der Wilmstumoren, den häufigsten abdominalen Malignomen im Kindesalter, wurden zwischen 1980 und 1988 373 Patienten aufgenommen. Im Deutschen Ärzteblatt wurde 1983 ausführlich über die Wilmstumoren berichtet (3), dort wurde auch die zytostatische Behandlung im Rahmen dieser Studie dargestellt. Hier sollen wichtige Ergebnisse aus der bundesweiten Studie vorgestellt werden.

Organisation der Studie

Telefonisch oder schriftlich wurden neu erkrankte Patienten an die Studienleitung gemeldet. Daraufhin erfolgte die Aussendung eines ausführlichen Dokumentationsbogens an die behandelnden Ärzte. Die Behandlung wurde nach dem örtlich vorhandenen Behandlungsprotokoll der Studie durchgeführt, gegebenenfalls unter zusätzlicher regelmäßiger telefonischer Beratung. Der weitere Krankheitsverlauf wurde durch telefonische Kontakte oder mittels Verlaufsprotokoll verfolgt.

Therapeutische Maßnahmen

Operation

Ziel der Operation (keine Tumorbioptie!) war die radikale Tumor-Nephrektomie und das genaue intraoperative Tumor-Staging. Der Eingriff wurde in der Regel primär durchgeführt, jedoch erwies sich die verzögerte Operation bei einem Drittel der Kinder als zweckmäßig: es waren dies Kinder über zwei Jahre

Wilmstumoren (Nephroblastome) können nach den Erfahrungen aus einer bundesweiten Studie über acht Jahre (1980 bis 1988) als Modellfall in der Onkologie auch aus therapeutischer Sicht gelten: Während die Dauerheilungsraten für zwei Drittel der Kinder (Stadium I + II) über 90 Prozent liegen und insgesamt (Stadien I - V) über 80 Prozent, ließ sich der Einsatz der Radiotherapie und damit das Risiko für Spätfolgen deutlich reduzieren. Das Wilmstumor-Problem kann als weitgehend gelöst angesehen werden.

mit klinischem Stadium III, IV und V sowie Kinder im Stadium II mit besonders großen, das heißt, mehr als dem zehnfachen der altersentsprechenden Nierengröße betragenden Tumoren. Kinder unter zwei Jahren wurden nur ganz ausnahmsweise präoperativ behandelt. Dies geschah, da im Alter unter zwei Jahren histologisch benigne Tumor-Varianten gehäuft vorkommen.

Wurde eine präoperative Behandlung durchgeführt, so erfolgte sie entweder zytostatisch oder kombiniert zytostatisch und radiotherapeutisch, meist über zwei bis vier

Wochen. In dieser Zeit wurden gegebenenfalls 12 bis 18 Gy auf die Tumoreingeregion eingestrahlt, in der Regel 1,5 bis 2 Gy pro Tag. Zytostatisch wurde im Falle der Vorbehandlung Actinomycin D an den Tagen eins bis fünf und Vincristin an den Tagen 1, 8 und 15. und gegebenenfalls zusätzlich an den Tagen 22 und 29 injiziert.

Radiotherapie

Eine Bestrahlung wurde in aller Regel nur postoperativ im Bereich des Tumorbettes durchgeführt. Nicht bestrahlt werden sollten generell Kinder der Stadien I und Kinder unter zwei Jahren im Stadium II. Bei Kindern im Stadium II über zwei Jahren war ein Verzicht auf die Radiotherapie zu erwägen, wenn der Tumor sonographisch ein Volumen bis zum zehnfachen der altersentsprechenden, sonographisch bestimmten Nierengröße aufwies. Die Strahlendosis im abdominalen Tumorbett betrug bei Säuglingen und Kindern im zweiten Lebensjahr 20 bis 25 Gy, bei älteren Kindern 30 Gy in etwa drei Wochen. War eine präoperative Radiotherapie erfolgt, so war die postoperative Strahlendosis um den entsprechend bereits eingestrahlt Betrag zu reduzieren.

Bei initialen pulmonalen Metastasen war eine auf beide Lungen zu applizierende Radiotherapie im Dosisbereich von 12 bis 15 Gy, je nach Alter, vorgesehen. In analoger Weise war bei Kindern mit hochgradig malignen Wilmstumor-Varianten im Stadium I, wie beschrieben, vorzuziehen. In den höheren Stadien wurde eine Gesamt-Herddosis von 40 Gy in vier Wochen angestrebt. Die postoperative Radiotherapie sollte innerhalb von sieben Tagen nach der

Kinderklinik und Kinderpoliklinik
(Leiter: Prof. Dr. med. Jürgen Spranger)
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Operation aufgenommen werden. Erfolgte bei bilateralen Wilmstumoren eine bilaterale Enukleation, wurden anschließend beide Nieren mit je 12 Gy bestrahlt. Bei bilateralen Wilmstumoren, welche durch unilaterale Tumor-Nephrektomie und kontralaterale Enukleation operativ behandelt worden waren, erfolgte die eventuelle Bestrahlung des Tumorbettes wie oben angegeben, die der verbliebenen Niere mit 12 Gy.

Chemotherapie

Die Chemotherapie wurde stadienbezogen durchgeführt. Im Stadium I erfolgte eine Therapie mit Actinomycin D und Vincristin in fünftägigen Zyklen und im 6-Wochen-Abstand bis zu einer Gesamtdauer der Therapie von sechs Monaten, im Stadium II eine Behandlung mit den beiden Zytostatika bis zu einer Therapiegesamtdauer von neun Monaten. In den Stadien III bis V kam zusätzlich Adriamycin zur Anwendung, die Gesamtdauer der Therapie betrug ein Jahr. Dabei wurde Vincristin beziehungsweise Adriamycin jeweils einmal pro Woche für fünf Wochen injiziert, jeweils in der ersten Woche kam ein fünftägiger Zyklus mit Actinomycin D zusätzlich zur Anwendung. Die kumulative Adriamycindosis war maximal 16 mg/kg KG, Adriamycin wurde nicht zusammen mit Actinomycin D appliziert. Bei den hochgradig malignen Wilmstumor-Varianten der höheren Stadien wurde zusätzlich ein Alky-

lans angewendet (anfangs Zyklophosphamid, später Ifosfamid).

Stadieneinteilung Histologisches Grading

Der Therapieplan zur zytostatischen Behandlung ist ausführlicher in der Literaturstelle (3) dargestellt. Die Stadieneinteilung erfolgte in der Anlehnung an die Nationale Wilmstumor-Studie der USA (1). Das histologische Grading unterschied zwischen drei Gruppen: niedriggradig, mittelgradig (Mehrzahl der Patienten) und hochgradig maligne Erkrankungen. Zur ersteren Gruppe zählten Tumoren wie das kongenitale mesoblastische Nephrom, das fetale rhabdomyomatöse Nephrom und das zystische, partiell differenzierte Nephrom, zur zweiten Gruppe das klassische, triphasische Neph-

roblastom und zur dritten Gruppe die hochgradig malignen Varianten, der Klarzelltumor der Niere (sog. genannter knochenmetastasierender Wilmstumor), der Rhabdoidtumor und das rhabdomyosarkomatöse Nephroblastom.

Ergebnisse

Von den im 8-Jahres-Zeitraum 1980 bis 1988 aus 76 Kliniken gemeldeten 373 Studienpatienten (218 Protokollpatienten, 155 Beobachtungspatienten) waren drei Viertel jünger als fünf Jahre; je ein Drittel gehörten dem Stadium I beziehungsweise II beziehungsweise III bis V an (Tabelle 1).

Häufigstes Erstsymptom war die asymptomatische Tumorschwellung (56 Prozent); sie wurde bemerkenswerterweise bei 41 der Kinder im

Tabelle 1: Alters- und Stadienverteilung bei 373 Wilmstumortpatienten

Alter (Jahre)	n	%	Stadium	n	%
unter 1	59	15,8	I	129	34,5
1	60	16,1	II	129	34,6
2	49	13,1	III	55	14,8
3	60	16,1	IV	40	10,7
4	57	15,3	V	20	5,4
5	30	8,0			
6-15	53	14,2			
über 15	5	1,4			

Tabelle 2: Erstsymptome (Mehrfachangaben möglich)

Tumorschwellung	56%
Schmerz	25%
Hämaturie	18%
Fieber	10%
Harnwegsinfekt	6%
Gewichtsstillstand/ -abnahme	5%
Obstipation	6%
Durchfall	4%
Erbrechen	6%
Sonstige	19%

Tabelle 3: Assoziierte Fehlbildungen bei 373 Patienten
n = 45/373 = 12,1%

	n	%
urogenitale Fehlbildungen davon Hufeisennieren	14 3	3,7
Hemihypertrophie	10	2,7
Wiedemann-Beckwith-Syndrom	4	1,1
inkomplettes Wiedemann-Beckwith-Syndrom	3	0,8
sonstige „Dysplasie“-Syndrome	4	1,1
übrige	10	2,7
Aniridie	0	

Rahmen der Vorsorgeuntersuchung zufällig festgestellt (11 Prozent) (Tabelle 2). Weitere häufigere Erstsymptome waren lokaler Schmerz und Hämaturie. Mit dem Tumor assoziierte Fehlbildungen wurden bei 45 Kindern (12,1 Prozent) angegeben; hier herrschten urogenitale Fehlbildungen vor, auch eine Hemihypertrophie und das Wiedemann-Beckwith-Syndrom wurden öfter angegeben, während eine Aniridie unter den 373 Patienten nicht vorkam (Tabelle 3).

Von den 373 Patienten der Studie sind 81,8 Prozent (n = 305) nach sechseinhalb Jahren rezidivfrei. Von den 218 Protokollpatienten sind nach entsprechender Zeit 196 (90 Prozent) rezidivfrei; von den 155 Beobachtungspatienten sind 70 Prozent (n = 109) nach sechs Jahren rezidivfrei (Abbildung 1).

Das histologische Grading ergab in 78,7 Prozent eine sogenannte „Standardhistologie“ (blastemischer, triphasischer Wilmstumor), in sieben Prozent niedriggradig und in 14,3 Prozent hochgradig maligne histologische Varianten des klassischen Wilmstumors.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für niedriggradig maligne Varianten ist 82 Prozent, für den sogenannten Standardtyp (favorable hi-

Anteil rezidivfreier Patienten

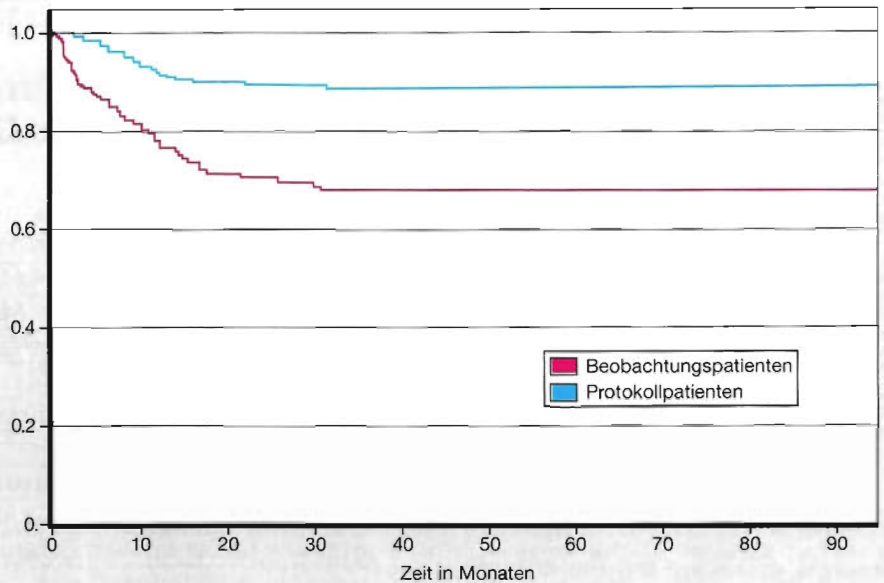


Abbildung 1: Rezidivfrei überlebende Protokollpatienten: 90 Prozent (196/218); rezidivfrei überlebende Beobachtungspatienten: 70 Prozent (109/155). Mittlere Überlebenszeit 6 Jahre

stology) 87 Prozent und für die hochgradig malignen Varianten (unfavorable histology) 64 Prozent, jeweils nach sechs Jahren (Abbildung 2).

In Abbildung 3 sind die stadienbezogenen Überlebensraten für 200 Protokollpatienten mit histologischem Standardtyp dargestellt; bei einer mittleren Überlebenszeit von mehr als sechs Jahren liegen die Kurven für Stadium I, II und III über 90 Prozent, für das Stadium IV (primär metastatische Wilmstumoren)

bei 50 Prozent. In absoluten Zahlen bedeutet dies, daß 181/200 Kinder rezidivfrei geblieben sind. Erfreulicherweise machen die Kinder mit Tumoren des Stadiums IV nur einen geringen Teil aller Patienten aus. Bei 113 der 218 Protokollpatienten wurde keine radiotherapeutische Behandlung mehr durchgeführt beziehungsweise war eine solche nicht erforderlich (Tabelle 4).

Eine besondere Gruppe der Wilmstumor-Patienten sind diejenigen mit bilateraler Erkrankung. Wir registrierten unter 373 Patienten in 20 Fällen bilaterale Wilmstumoren, welche überwiegend synchron vorkamen. Nach mittlerer Nachbeobachtungszeit von sechseinhalb Jahren haben 16 der 20 Kinder überlebt, davon 15 rezidivfrei (Abbildung 4).

Was die sogenannten Beobachtungspatienten (n = 155) angeht, so handelt es sich um ein recht heterogenes Kollektiv. Hier sind Patienten mit verschiedenen histologischen Varianten der Wilmstumoren zusammengefaßt, ferner Patienten mit größeren Therapieverstößen.

Es finden sich unter ihnen aber auch die Patienten mit den histologisch benignen Varianten, ferner solche mit hochgradig malignen Varianten. Eine Würdigung der Behandlungsergebnisse dieses Kollektivs ist daher nur unter Berücksichtigung von Einzelaspekten möglich. Die Studie insgesamt ist insofern in er-

Anteil überlebender Patienten

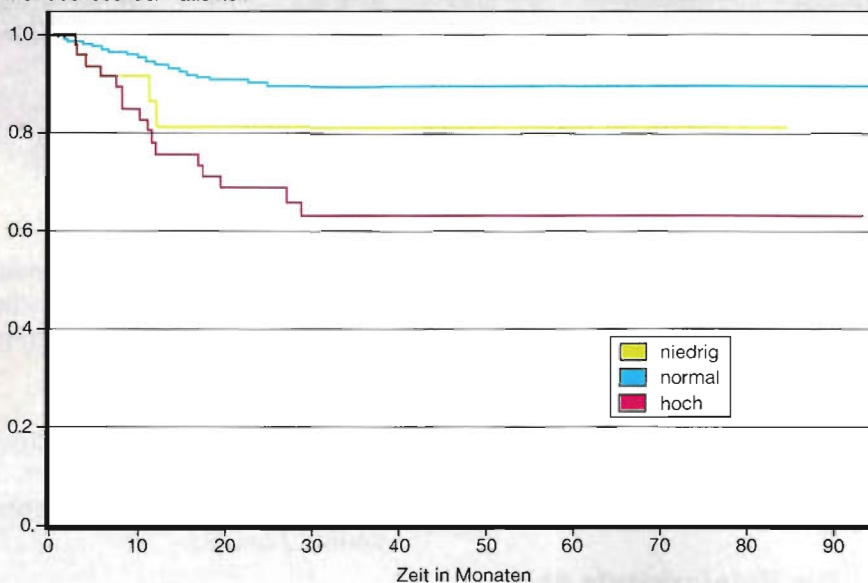


Abbildung 2: Anteil überlebender Patienten, Abhängigkeit vom histologischen Typ: Standardrisiko-Wilmstumoren (blau), niedriggradig maligne Varianten (gelb), hochgradig maligne Varianten (rot)

ster Linie am Ergebnis bei den Protokollpatienten zu messen.

Diskussion

Der Entwurf für die Wilmstumor-Studie 1980 bis 1988, aus der hier Ergebnisse dargelegt wurden, geht bis ins Jahr 1976 zurück. Nach einer Pilotphase begann Mitte 1980 die prospektive nichtrandomisierte Therapie-Studie (2, 3), in die bis Mitte 1988 373 Patienten aufgenommen wurden. Mit dieser Studie sollte

- ein bundesweiter Standard in der Wilmstumor-Therapie verwirklicht werden;

- eine Qualitätskontrolle durch regelmäßige Kontakte zwischen Studienleitung und örtlichen Therapeuten, überwiegend bereits prätherapeutisch, erfolgen;

- die Abhängigkeit der Prognose vom klinischen beziehungsweise postoperativen Stadium der Erkrankung und vom histologischen Subtyp der Tumoren (und natürlich von der Therapie) festgestellt werden;

- die Rolle der Radiotherapie für die verschiedenen Altersstufen und histologischen Typen sowie Stadien determiniert werden;

- die international seit Jahrzehnten und noch kontroverse Diskussion um präoperative Therapie

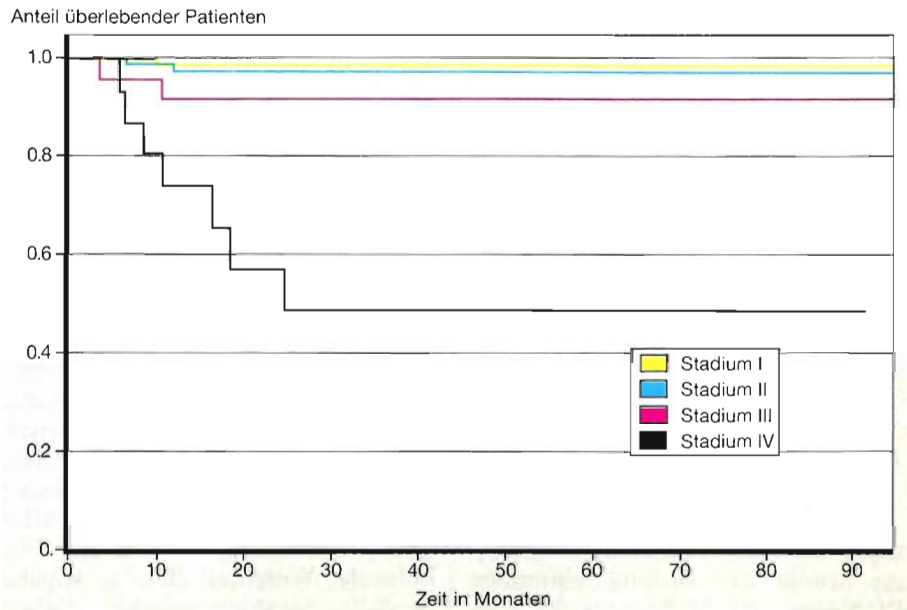


Abbildung 3: Protokollpatienten, Standardhistologie: 184/200 histologisch klassifizierte Protokollpatienten überleben, mittlere Überlebenszeit 6 Jahre. Lediglich im Stadium IV (17 Patienten) liegt die Überlebensrate unter 90 Prozent

oder nicht sinnvoll und definitiv beantwortet werden.

Es kann als erstes Ergebnis der Studie festgestellt werden, daß es gelungen ist, einen Standard zur Behandlung dieser absolut seltenen, in der pädiatrischen Onkologie aber relativ häufigen embryonalen Tumoren zu finden. Ein Drittel aller Kinder mit Wilmstumoren benötigt nach primärer Operation 6 mal 5 Tage Chemotherapie mit Actinomycin D und Vincristin alle sechs Wochen zu

einer Dauerheilung, die dann 97 Prozent der Kinder erreichen. Ein weiteres Drittel der Kinder erhält postoperativ eine nur wenig intensivere Behandlung mit den gleichen Zytostatika und hat praktisch die gleiche Prognose (94 Prozent Heilungen; Stadium II).

Von den übrigen Kindern (drittes Drittel) wird die Mehrzahl im Stadium III und rund die Hälfte im Stadium IV dauerhaft geheilt, wobei hier zusätzlich eine Radiotherapie erforderlich ist. Da in der Studie die Hälfte der Kinder im Stadium II bestrahlt wurden, die andere Hälfte nicht, und die Prognose beider (aber nichtkongruenter) Gruppen gleich war, kann bis auf besonders große Tumoren im Stadium II und vorbehaltenlich intraoperativer Komplikationen zukünftig eine Radiotherapie entfallen.

Peinlichstgenau ist aber beiderart abgestufter Therapie-Intensität das intraoperative Staging durchzuführen, auch die Beobachtung, daß die histologisch gutartigen Wilmstumor-Varianten schlechter abschneiden als die klassischen Wilmstumoren, weist auf operative/perioperative Verbesserungsmöglichkeiten hin, da diese Tumoren lediglich operiert wurden.

Daß bilaterale Tumoren, meist synchron auftretend, in zwei Dritteln der Fälle geheilt werden können, ist angesichts früherer Konzepte mit

Anteil rezidivfreier Patienten

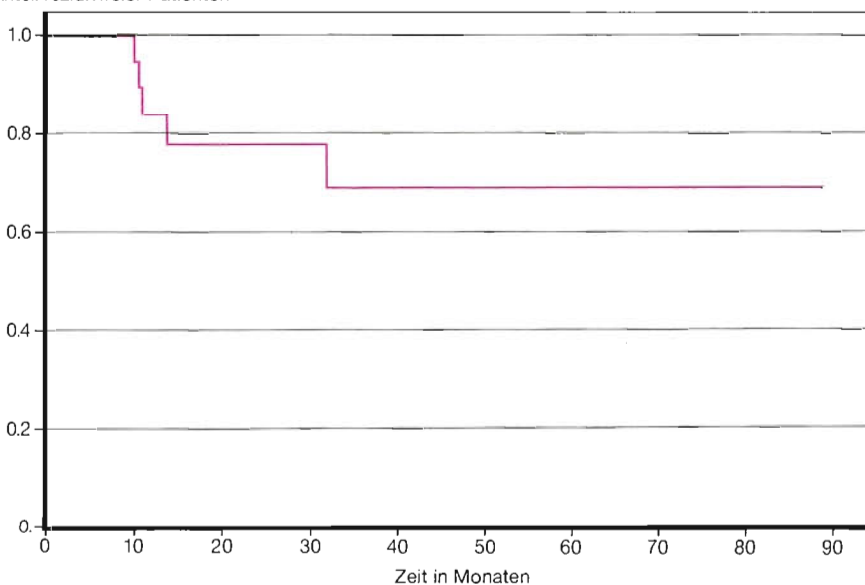


Abbildung 4: Prognose bilateraler Wilmstumoren: 16 von 20 Kindern sind am Leben, davon 15 rezidivfrei, mittlere Nachbeobachtungszeit 6 Jahre

Nierentransplantationen für diese Gruppe (7) ein ebenso erfreuliches Ergebnis wie die relativ gute Prognose der histologischen Klarzelltypen, die nach internationalen Mitteilungen gegenwärtig noch extrem zu fürchten sind.

Die zukünftigen Bemühungen werden sich vor allem auf die derzeit noch nicht heilbaren Patienten der höheren Stadien (histologischer Standardtyp und hochgradig maligne Varianten) konzentrieren, es dürfte sich dabei bundesweit um maximal 14 (!) Kinder pro Jahr handeln.

Was den diagnostischen Bereich betrifft, so ergab sich in der vorgelegten Studie das bislang einmalige Phänomen, daß 11 Prozent der Kinder anlässlich von Vorsorgeuntersuchungen (meist Säuglinge) auffielen,

vorrangig geworden ist, daß nur wenig Spielraum für weitere Verbesserungen bleibt. Er sollte durch Konzentration der wenigen Problempatienten auf besonders geeignete Zentren genutzt werden. Die Behandlungsergebnisse, die angesichts der recht ungünstigen Heilungschancen noch Anfang der 70er Jahre gar nicht überschätzt werden können, ließen sich realisieren, während gleichzeitig die radiotherapeutische Intensität deutlich reduziert wurde oder eine Radiotherapie (50 Prozent der Fälle) gänzlich unterbleiben konnte, was hinsichtlich der Spätfolgen (Wachstumsprobleme der Wirbelsäule, Weichteilschäden, gegebenenfalls Strahlennephritis, Sekundärmalignome) ebenfalls von eminenter Bedeutung ist.

Tabelle 4: Radiotherapie bei 218 Protokollpatienten

	Stadium				
	I	II	III	IV	V
ohne Radiotherapie	74	34	1	0	4
mit Radiotherapie	0	50	24	17	14
keine Bestrahlung bei 113/218 = 52 Prozent der Patienten					

was zweifellos im Sinne einer besonders frühen Diagnose zur günstigen Prognose beigetragen hat. Ansonsten bestätigen die Erstsymptome (vor allem Tumorschwellung, Hämaturie und Fieber) bekannte Daten aus der Literatur.

Unter den beobachteten assoziierten Fehlbildungen erstaunt das Fehlen von Aniridie-Patienten gegenüber amerikanischen Untersuchungen (6). Verschiedene Dysplasie-Syndrome (außerhalb des Wiedemann-Beckwith-Komplexes) konnten bislang noch nicht definitiv abgeklärt werden und bedürften weiter der Forschungsarbeit, die sich in den letzten Jahren zunehmend auf das Chromosom 11 konzentriert hat (5).

Verglichen mit den beiden bislang größten (internationalen beziehungsweise amerikanischen) Studien (1,4), zeigt unsere bundesweite Studie, daß in der Wilmstumor-Behandlung die Prognose inzwischen so her-

Literatur

1. D'Angio, G. J.; Breslow, N.; Beckwith J. B.; Evans, A.; Baum, E.; deLorimier, A.; Fernbach, D.; Hrabovsky, E.; Jones, B.; Kelalis, P.; Biemann Othersen, H.; Tefft, M.; Thomas, P. R. M.: The treatment of Wilms' tumor - results of the third National Wilms' tumor Study. *Cancer* 64 (1989) 349-360
2. Gutjahr, P.: Wilmstumor (Nephroblastom). In: Krebs bei Kindern und Jugendlichen - Klinik und Praxis der pädiatrischen Onkologie (Hrsg. P. Gutjahr) S. 160-178, Dtsch. Ärzte-Verlag, 1987.
3. Gutjahr, P.: Wilmstumoren bei Kindern. *Dtsch. Ärztebl.* 80 (1983) 25-33
4. Keating, M. A.; D'Angio, G. J.: Wilms' tumor update: Current issues in management. *Dialog. Pediat. Urol.* 11 (1988) 1-8
5. Matsunaga, E.: Genetics of Wilms' tumor. *Hum. Genet.* 57 (1981) 231-246
6. Pendergrass, T. W.: Congenital anomalies in children with Wilms' tumor, a new survey. *Cancer* 37 (1976) 403-409
7. Penn, I.: Renal transplantation for Wilms' tumor: report of 20 cases. *J. Urol.* 122 (1979) 793-794

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Peter Gutjahr
Oberarzt
Universitätskinderklinik
Reisingerweg · 6500 Mainz

MS: Kein Zusammenhang zwischen klinischem Bild und Strukturveränderungen

41 Patienten mit bereits diagnostizierter Multipler Sklerose wurden nach klinischen Gesichtspunkten in drei Gruppen unterteilt:

- oligosymptomatisch trotz Dauer der Krankheit länger als zehn Jahre,
- sekundär progressiv bei fortschreitendem Krankheitsbild mit Remissionen und Schüben, und
- primär progressiv seit Beginn der Krankheit.

Die oligosymptomatischen Patienten haben mehr sensible Symptome und eine länger andauernde erste Remission gegenüber der primär progressiven Gruppe, deren Krankheit in höherem Alter beginnt, bei häufig spastischer Paraparese. Die Kernspinnresonanz-Tomografie zeigte in dieser Studie Veränderungen am Nervensystem in allen Fällen, jedoch waren diese am geringsten in Anzahl und Ausdehnung in der primär progressiven Gruppe.

Durch die Kernspinnresonanz-Tomografie konnten auch häufiger neue Läsionen festgestellt werden, als klinische MS-Schübe auftraten. Das klinische Bild wird jedoch auch durch Läsionen von einer Größe unter 1 mm beeinflusst, ebenso wie von schwer zu beurteilenden Faktoren wie der Fähigkeit der Remyelinisierung. Da sich kein Zusammenhang zwischen der Schwere der Behinderung und der Ausdehnung der Veränderungen fand, kommen die Autoren zu dem Schluß, daß die Kernspinnresonanz-Tomografie wohl bei der Diagnosestellung und Erforschung der MS hilfreich ist, nicht aber bei der Prognosestellung. slü

Thompson, A. J. et al.: Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study. *BMJ* 300 (1990) 631-643.

A. J. Thompson, Multiple Sclerosis NMR Research Group, Institute of Neurology, London WC1 3BG, England.