
INTERNATIONAL SOCIETY OF PAEDIATRIC ONCOLOGY

GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE

**THERAPIEOPTIMIERUNGSTUDIE
ZUR BEHANDLUNG VON KINDERN UND
JUGENDLICHEN MIT EINEM
NEPHROBLASTOM**

SIOP 2001 / GPOH



<http://www.nephroblastom.de>

Version 3.0: Januar 2007

WICHTIGER HINWEIS

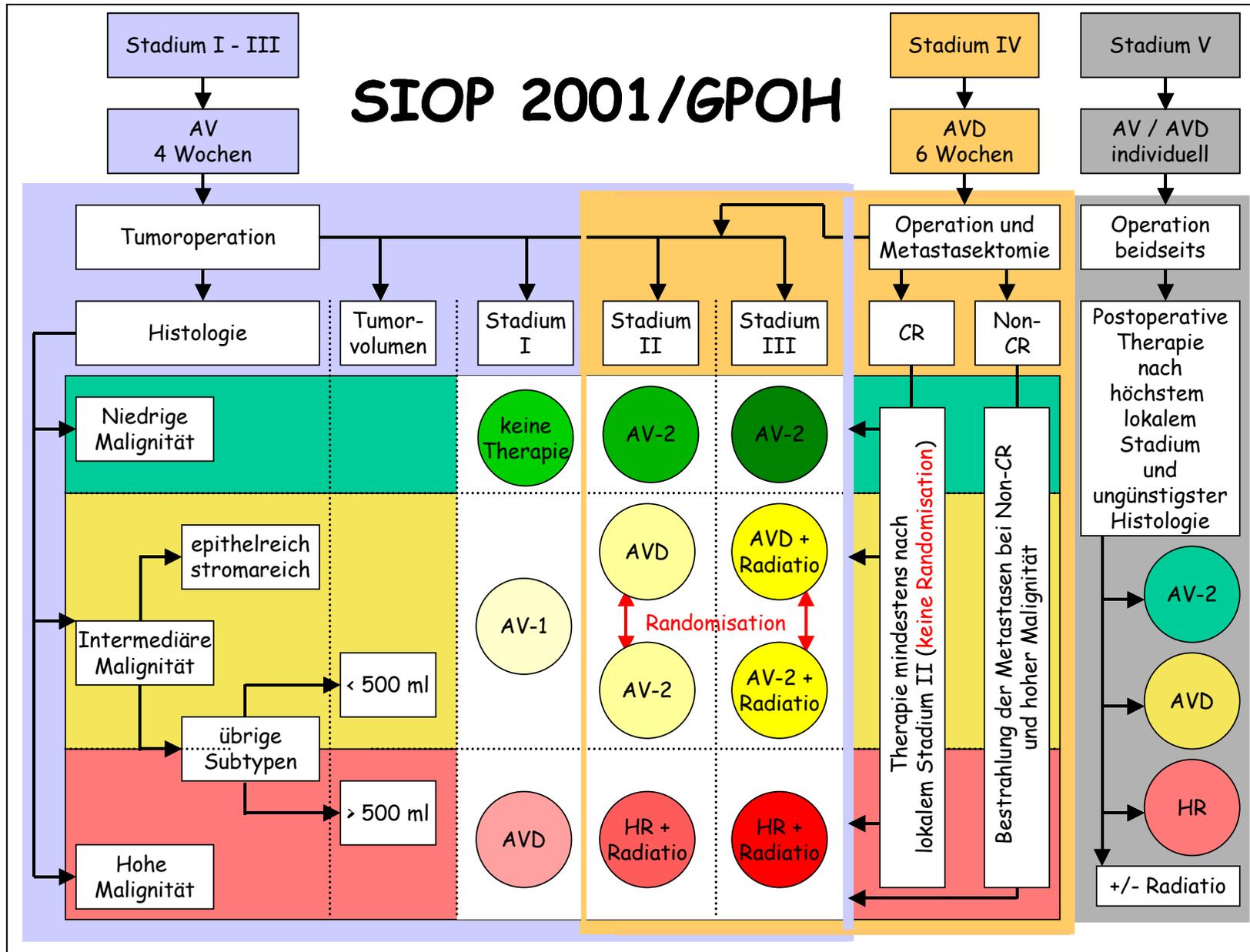
Die in diesem Studienprotokoll beschriebenen Therapieanweisungen stellen in der vorliegenden speziellen Form und Kombination keine Empfehlungen für eine allgemein anerkannte Behandlung dar, sondern sind vielmehr Richtlinien für diese Therapiestudie. Ob die angestrebten Ziele dieser Studie auch wirklich erreicht werden, ist in einem gewissen Ausmaß offen.

Es ist daher ethisch und rechtlich unzulässig, Patienten in solchen Kliniken nach diesem Protokoll zu behandeln, die keine Studienteilnehmer sind und somit die Anforderungen an die Dokumentation und die laufende Rückkopplung mit der Studienleitung nicht erfüllen. Diesen Kliniken wird der Gebrauch genügend erprobter und bewährter Behandlungskonzepte empfohlen, z.B. die Therapie der Studie SIOP 93-01/GPOH.

Insbesondere der Beginn einer Chemotherapie allein auf der Basis bildgebender Diagnostik sollte voraussetzen, dass unverzüglich eine Mitbegutachtung dieser Bilder durch die Referenzradiologie der Studie erfolgt.

Bei der Fertigstellung des Protokolls wurde mit größter Sorgfalt vorgegangen. Dennoch können Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden. Es ist deshalb besonders darauf hinzuweisen, dass der jeweils behandelnde Arzt allein für die Therapie verantwortlich ist. Die Studienleitung übernimmt keine juristische Verantwortung für mögliche Folgen, die sich aus der Anwendung der in diesem Protokoll gemachten Empfehlungen ergeben.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) wurden mit ® kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann jedoch nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.



WICHTIGE ÄNDERUNGEN GEGENÜBER SIOP 93-01 / GPOH

| | | | |
|------------------------------|---|---|---|
| Randomisationsfrage : | Gabe von Doxorubicin im Stadium II und III bei intermediärer Malignität und Tumolvolumen < 500 ml (Ausnahme: epithel- und stromareich) nach präoperativer Chemotherapie | | |
| Stadium : | das Stadium II N+ wird grundsätzlich dem Stadium III zugeordnet | | |
| Histologie : | fokale Anaplasie | ↔ | intermediäres Risiko |
| | blastemreich n. präop. CT | ↔ | hohes Risiko |
| | primär operierte Patienten werden histologisch anders klassifiziert | | |
| Tumolvolumen : | wird zur Stratifizierung bei intermediärer Malignität mit der Ausnahme des epithel- und stromareichen Subtyps herangezogen | | |
| Chemotherapie : | Act-D | → | 45 µg/kg KG Einzeldosis |
| | Cyclophosphamid | → | ersetzt Ifosfamid |
| | Doxorubicin | → | max. kumulative Dosis 300 mg/m ² |
| | Therapieschemata Klarzellensarkom | → | siehe Kapitel 5 , 6 |
| | Stadium I | → | Therapiereduktion auf Act-D, Vincristin, Doxorubicin |
| Radiotherapie : | Strahlenfeld | → | präoperatives Tumolvolumen |
| Molekularbiologie : | Asservierung von Tumormaterial und Normalgewebe zwingend, da Bestandteil der Therapieoptimierungsstudie | | |
| | Aufbau einer Serumbank zur Bestimmung tumorspezifischer Antigene | | |

STUDIENLEITUNG DER GPOH

| Studienleiter | |  | norbert.graf@uniklinikum-saarland.de |
|-------------------------|---|---|--|
| Prof. Dr. | Univ. -klinik für Kinder- und Jugendmedizin |  | 06841 16 28397 |
| Norbert Graf | Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Gebäude 9 66421 Homburg / Saar |  | 06841 16 28302 |
| Stellvertreter | |  | kihrein@uniklinikum-saarland.de |
| Dr. Harald | Univ. -klinik für Kinder- und Jugendmedizin |  | 06841 16 28399 |
| Reinhard | Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Gebäude 9 66421 Homburg / Saar |  | 06841 16 28424 |
| Studienassistent | |  | kimalk@uniklinikum-saarland.de |
| Mohannad | Univ. -klinik für Kinder- und Jugendmedizin |  | 06841 16 28047 |
| Alkassar | Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Gebäude 9 66421 Homburg / Saar |  | 06841 16 28302 |

STUDIENKOMMISSION DER GPOH**Pädiatrische Onkologie**

| | | | |
|-------------------------|-------------|---|--|
| PD Dr. D. Schneider | Düsseldorf |  | Dominik.Schneider@med.uni-duesseldorf.de |
| Prof. Dr. P. Gutjahr | Mainz |  | gutjahr@kinder.klinik.uni-mainz.de |
| Dr. C. Hasan | Bonn |  | hasan@ukb.uni-bonn.de |
| Dr. A.-K. Liebeskind | Berlin-Buch |  | Akliebeskind@aol.com |
| Dr. E. Maass | Stuttgart |  | e.maass@olgahospital.de |
| Dr. H.-G. Scheel Walter | Tübingen |  | hans-gerhard.scheel-walter@med.uni-tuebingen.de |
| PD Dr. F. Niggli | Zürich |  | fniggli@kispi.unizh.ch |
| Prof. Dr. F. Zintl | Jena |  | Felix.Zintl@med.uni-jena.de |
| Dr. Kai Lehmburg | Hamburg |  | k.lehmburg@uke.uni-hamburg.de |

Kinderchirurgie

| | | | |
|--------------------------|----------|---|--|
| Dr. D. Bürger | Siegen |  | buengerclan@t-online.de |
| Prof. Dr. J. Fuchs | Tübingen |  | Joerg.Fuchs@med.uni-tuebingen.de |
| Prof. Dr. von Schweinitz | Basel |  | dietrich.vonschweinitz@unibas.ch |

Urologie

| | | | |
|------------------------|---------|---|--|
| Prof. Dr. M. Stöckle | Homburg |  | urmsto@uniklinik-saarland.de |
| Prof. Dr. J.W. Thüroff | Mainz |  | folz@urologie.klinik.uni-mainz.de (Sekretariat) |

Diagnostische Radiologie

| | | | |
|---------------------|------------|---|--|
| PD Dr. J.-P. Schenk | Heidelberg |  | Jens-peter.Schenk@med.uni-heidelberg.de |
| Dr. G. Schneider | Homburg |  | ragsne@uniklinik-saarland.de |

Radiotherapie

| | | | |
|-------------------|---------|---|--|
| Prof. Dr. C. Rube | Homburg |  | ruebe@uniklinik-saarland.de |
|-------------------|---------|---|--|

Paidopathologie

| | | | |
|------------------------|------|---|--|
| Prof. Dr. I. Leuschner | Kiel |  | ileuschner@path.uni-kiel.de |
|------------------------|------|---|--|

Molekulargenetik

| | | | |
|----------------------|----------|---|--|
| Prof. Dr. M. Gessler | Würzburg |  | gessler@biozentrum.uni-wuerzburg.de |
| Prof. Dr. E. Meese | Homburg |  | hgemee@uniklinik-saarland.de |

BIOMETRIE FÜR DIE GESAMTSTUDIE DER GPOPH**Datenmanagment**

| | | | |
|---------------|---------|---|--|
| Holger Nunold | Homburg |  | Holger.Nunold@uniklinikum-saarland.de |
|---------------|---------|---|--|

Datenanalyse

| | | | |
|-----------------------|---------|---|--|
| Prof. Dr. U. Feldmann | Homburg |  | Feldmann@med-imbei.uni-saarland.de |
|-----------------------|---------|---|--|

WICHTIGE ADRESSEN (für Deutschland)**Radiologische Referenzbeurteilung :**

PD. Dr. J.-P. Schenk
 Universitätsklinikum
 Abt. f. Pädiatrische Radiologie
 Im Neuenheimer Feld 150
69120 Heidelberg
 Telefon: 06221 / 56 2329
 Telefax: 06221 / 56 2998

Pathologische Referenzbeurteilung :

Prof. Dr. I. Leuschner
 Institut für Pathologie der Universität
 Abt. Paidopathologie
 Michaelisstr. 11
24105 Kiel
 Telefon: 0431 / 597 3450
 Telefax: 0431 / 597 3428

Tumormaterialversand zur Molekulargenetik:

Prof. Dr. M. Gessler
 Physiologische Chemie I
 Universität Würzburg
 Am Hubland
97074 Würzburg
 Telefon: 0931 / 888 4159
 Telefax: 0931 / 888 4150

Serumversand für Proteomics:

Prof. Dr. N. Graf
 Universitätsklinikum
 Klinik für Pädiatrische Onkologie/Hämatologie
 Gebäude 9
66421 Homburg / Saar
 Telefon: 06841 16 28397
 Telefax: 06841 16 28302

STUDIENLEITUNG FÜR ÖSTERREICH

| | | | |
|------------------------------|--|--|--|
| Studienleiter |  andreas.zoubek@stanna.at | | |
| Doz. Dr. Andreas Zoubek | St. Anna Kinderspital Kinderspitalgasse 6 A 1090 Wien |   | 0043 1 40170 1251 0043 1 40170 7000 |
| Stellvertreter |  martina.kronberger@stanna.at | | |
| OA Dr. Martina Kronberger | St. Anna Kinderspital Kinderspitalgasse 6 A 1090 Wien |   | 0043 1 40170 1251 0043 1 40170 7000 |
| Dokumentation |  eva.stefani@ccri.at | | |
| Dr. Eva Stefani | Forschungsinstitut für krebskranke Kinder St. Anna Kinderspital Kinderspitalgasse 6 A 1090 Wien |   | 0043 1 40170 4380 0043 1 40170 7430 |

STUDIENKOMMISSION FÜR ÖSTERREICH**Pädiatrische Onkologie**

| | | |
|-----------------------|------|--|
| Doz. Dr. A. Zoubek | Wien |  andreas.zoubek@stanna.at |
| Prof. Dr. H. Gadner | Wien |  helmut.gadner@stanna.at |
| Prof. Dr. E. C. Urban | Graz |  christian.urban@uni-graz.at |

Kinderchirurgie

| | | |
|------------------------|-----------|--|
| Prof. Dr. E. Horcher | Wien |  ernst.horcher@AKH-Wien.ac.at |
| Prof. Dr. M. Höllwarth | Graz |  michael.hoellwarth@uni-graz.at |
| Prof. Dr. J. Hager | Innsbruck |  josef.hager@uibk.ac.at |

Diagnostische Radiologie

| | | |
|------------------|------|--|
| Dr. P. Wiesbauer | Wien |  peter.wiesbauer@stanna.at |
|------------------|------|--|

Radiotherapie

| | | |
|------------------------|------|--|
| Prof. Dr. K. Dieckmann | Wien |  karin.dieckmann@univie.ac.at |
| Prof. Dr. R. Pötter | Wien |  richard.poetter@univie.ac.at |

Paidopathologie

| | | |
|--------------------|------|--|
| Prof. Dr. G. Amann | Wien |  gabriele.amann@meduniwien.ac.at |
|--------------------|------|--|

Molekulargenetik

| | | |
|-----------------------|------|--|
| Prof. Dr. P.F. Ambros | Wien |  peter.ambros@ccri.at |
|-----------------------|------|--|

WICHTIGE ADRESSEN (für Österreich)

Studienleitung und Meldung:

Doz. Dr. Andreas Zoubek
St. Anna Kinderspital
Kinderspitalgasse 6
A-1090 Wien
Telefon: +43 1 41070 1251
Telefax: +43 1 40170 7000
 andreas.zoubek@stanna.at

Dr. Eva Stefani
Studienassistentin, Dokumentation
Telefon: +43 1 40170 4380
Telefax: +43 1 40170 7430
 eva.stefani@ccri.at

Bildmaterialversand zur radiologischen Referenzbeurteilung :

Dr. Peter Wiesbauer
St. Anna Kinderspital
Kinderspitalgasse 6
A-1090 Wien
Telefon: +43 1 41070 2300
Telefax: +43 1 40170 7320
 peter.wiesbauer@stanna.at

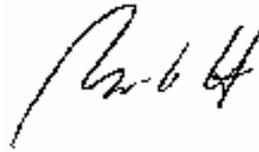
Tumormaterialversand (Paraffinblock) zur pathohistologischen Referenzbeurteilung :

Prof Dr. Gabriele Amann
Klinisches Institut für Pathologie
Währinger Gürtel 18-20, 8B
A-1090 Wien
Telefon: +43 1 40400 3654
Telefax: +43 1 40400 3707
 gabriele.amann@meduniwien.ac.at

Tumormaterialversand (vital) zur Molekulargenetik:

Prof. Dr. Peter F. Ambros
Forschungsinstitut/CCRI
St. Anna Kinderspital
Kinderspitalgasse 6
A-1090 Wien
Telefon: +43 1 40170 4110
Telefax: +43 1 40170 7150
 peter.ambros@ccri.at

Unterschriftenseite



Studienleiter der GPOH:

Prof. Dr. Norbert Graf

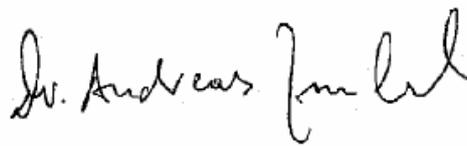
Univ. -klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Abt. f. Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gebäude 9

66421 Homburg / Saar

Telefon: 06841 16 28397

Telefax: 06841 16 28302

 norbert.graf@uniklinik-saarland.de



Studienleiter für Österreich:

Doz. Dr. Andreas Zoubek

St. Anna Kinderspital
Kinderspitalgasse 6

A-1090 Wien

Telefon: 0043 1 40170 1251

Telefax: 0043 1 40170 7000

 andreas.zoubek@stanna.at



Verantwortlicher Biometriker :

Prof. Dr. Uwe Feldmann

Universität des Saarlandes
Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie,
und Medizinische Informatik (IMBEI)

66421 Homburg

Telefon: 06841 16 22060

Telefax: 06841 16 22062

 feldmann@med-imbei.uni-saarland.de

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | HISTORISCHER ABRISS DER NEPHROBLASTOMTHERAPIE | 1 |
| 1.1 | SIOP Studien..... | 1 |
| 1.2 | NWTS Studien..... | 3 |
| 1.3 | UNITED KINGDOM WILMS TUMOUR Studien..... | 6 |
| 2 | ZIELE UND GRUNDLAGEN VON SIOP 2001 / GPOH | 8 |
| 2.1 | Präoperative Behandlung | 9 |
| 2.2 | Risikostratifizierung nach präoperativer Chemotherapie..... | 10 |
| 2.3 | Postoperative Behandlung | 12 |
| 2.4 | Applikation von Actinomycin D..... | 13 |
| 2.5 | Behandlung mit Anthrazyklinen | 13 |
| 2.6 | Hochrisikoprotokoll | 13 |
| 2.7 | Behandlung des Klarzellensarkoms und des malignen Rhabdoidtumors der Niere..... | 14 |
| 2.8 | Allgemeine Bemerkung..... | 14 |
| 3 | STUDIENDESIGN UND PATIENTENSELEKTION..... | 15 |
| 3.1 | Patientenregistrierung - Studienpatienten..... | 15 |
| 3.2 | Protokollpatienten..... | 16 |
| 3.3 | Randomisationspatienten..... | 16 |
| 3.4 | Beobachtungspatienten | 16 |
| 3.5 | Randomisation | 16 |
| 3.6 | Patientenaufklärung | 17 |
| 3.7 | Einhaltung von GCP und behördlichen Anforderungen..... | 17 |
| 4 | DIAGNOSTISCHE MAßNAHMEN | 18 |
| 4.1 | Erbliche Syndrome mit erhöhtem Risiko für Wilms Tumoren..... | 18 |
| 4.2 | Klinische Untersuchung..... | 19 |
| 4.3 | Laborparameter..... | 19 |
| 4.4 | Bildgebende Diagnostik..... | 19 |
| 4.5 | Feinnadelbiopsie..... | 21 |
| 4.6 | Echokardiographie | 22 |
| 4.7 | Nierenfunktionsdiagnostik..... | 22 |
| 4.8 | Diagnostik und Dokumentation von Patienten mit Metastasen..... | 22 |
| 4.9 | Diagnostik und Dokumentation von Patienten mit bilateralen Tumoren..... | 22 |
| 4.10 | Referenzradiologie | 22 |
| 4.11 | Verlaufsdiagnostik nach Therapieende..... | 23 |
| 4.12 | Flussdiagramm zur initialen Diagnostik..... | 23 |
| 5 | EMPFEHLUNGEN ZUM OPERATIVEN VORGEHEN | 24 |
| 5.1 | Grundsätzliche Bemerkungen..... | 24 |
| 5.2 | Bildgebung..... | 24 |
| 5.3 | Operation..... | 24 |
| 5.4 | Empfehlungen für das Stadium IV..... | 26 |
| 5.5 | Empfehlungen für bilaterale Nephroblastome (siehe auch Anhang 1)..... | 27 |
| 5.6 | Empfehlungen für Patienten < 6 Monate und > 16 Jahre (siehe auch Anhang 2)..... | 28 |
| 5.7 | Empfehlungen für Rezidive (siehe auch Anhang 4)..... | 28 |
| 5.8 | Sonderfall: Partielle Nephrektomie..... | 28 |
| 5.9 | Chirurgisch bedingte Komplikationen..... | 30 |
| 5.10 | Abschließende Bemerkungen | 30 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 6 | PATHOLOGIE | 31 |
| 6.1 | Rolle des Pathologen im behandelnden Zentrum..... | 31 |
| 6.2 | Definition der Nephroblastome mit Subtypen sowie andere typische Nierentumoren | 32 |
| 6.3 | „Low risk“ - Gruppe (niedrige Malignität)..... | 34 |
| 6.4 | „Intermediate risk“ - Gruppe (Standardrisikotyp)..... | 36 |
| 6.5 | „high risk“ - Gruppe (hohe Malignität)..... | 39 |
| 6.6 | Nephroblastomatose (siehe auch Anhang 3)..... | 43 |
| 6.7 | Differentialdiagnose der Nierentumoren bei Kindern aus Sicht der Pathologie | 44 |
| 6.8 | Andere, in die Wilms-Tumor-Studie aufgenommene Tumoren..... | 45 |
| 6.9 | Handhabung der Nephrektomiepräparate..... | 45 |
| 6.10 | Stadieneinteilung..... | 47 |
| 7 | THERAPIEPROTOKOLLE FÜR LOKALISIERTE STADIEN | 51 |
| 7.1 | Essentielle Untersuchungen mit Zeitplan bei lokalisiertem Tumor..... | 53 |
| 7.2 | Therapiepläne für lokalisierte Erkrankungen..... | 54 |
| 8 | THERAPIEPROTOKOLL FÜR STADIUM IV | 69 |
| 8.1 | Behandlung..... | 70 |
| 8.2 | Therapiepläne für metastatische Erkrankungen | 71 |
| 9 | CHEMOTHERAPIE | 82 |
| 9.1 | Chemotherapiepläne (siehe Kapitel 7 und 8)..... | 82 |
| 9.2 | Schwere Nebenwirkungen während der präoperativen Chemotherapie..... | 86 |
| 9.3 | Supportivtherapie..... | 87 |
| 10 | STRAHLENTHERAPIE | 88 |
| 10.1 | Indikationen zur Strahlentherapie (RT)..... | 88 |
| 10.2 | Ziele der Strahlentherapie..... | 89 |
| 10.3 | Bestrahlungsmodalitäten..... | 89 |
| 10.4 | Zielvolumen der Strahlentherapie | 89 |
| 10.5 | Simulation | 89 |
| 10.6 | Klinisches Zielvolumen (CTV)..... | 89 |
| 10.7 | Planung des Zielvolumens (PTV)..... | 90 |
| 10.8 | Strahlendosis..... | 90 |
| 10.9 | Fraktionierung der Strahlendosis | 91 |
| 10.10 | Dosisuniformität und Referenzpunkte (ICRU 50)..... | 92 |
| 10.11 | Technik der Behandlung | 92 |
| 10.12 | Schonung von normalen Geweben..... | 92 |
| 10.13 | Qualitätssicherung und Dokumentation..... | 92 |
| 10.14 | Beispiele für typische abdominale Bestrahlungsfelder..... | 93 |
| 10.15 | Pulmonale Bestrahlung..... | 99 |
| 10.16 | Risikoorgane | 100 |
| 10.17 | Technische und physikalische Behandlungsplanung | 102 |
| 10.18 | Berechnung und Dokumentation der Dosis im Zielvolumen und an Risikoorganen | 102 |
| 10.19 | Durchführung der Bestrahlung..... | 103 |
| 10.20 | Nebenwirkungen | 103 |
| 10.21 | Behandlungsassoziierte Spätfolgen nach Strahlentherapie | 104 |
| 11 | BIOMETRIE | 105 |
| 11.1 | Intermed. Risiko, Stadium II/III, Tumovol. ≤ 500 ml oder epithel-, / stromareich ... | 106 |
| 11.2 | Stichprobenumfang | 106 |
| 11.3 | Randomisation | 106 |
| 11.4 | Zwischenanalysen..... | 107 |
| 11.5 | Statistische Analysen und Auswertungen..... | 107 |
| 11.6 | Stadium I, niedriges Risiko..... | 107 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 11.7 | Stadium I, intermediäres Risiko..... | 107 |
| 11.8 | Andere Risikogruppen..... | 108 |
| 11.9 | Auswertung der Toxizitätsdaten..... | 108 |
| 11.10 | Remissionskriterien..... | 108 |
| 12 | BIOLOGISCHE STUDIEN..... | 109 |
| 12.1 | Hintergrund..... | 109 |
| 12.2 | Ziele..... | 109 |
| 12.3 | Struktur..... | 110 |
| 12.4 | Nationale Referenzlaboratorien..... | 111 |
| 12.5 | Erforderliches Probenmaterial..... | 113 |
| 12.6 | Probenentnahme und Verantwortlichkeiten..... | 114 |
| 12.7 | Erforderliches Probenmaterial Tumorantigenbestimmung (Proteomics)..... | 114 |
| 12.8 | Schematische Darstellung des Probenhandlings..... | 115 |
| 12.9 | Biometrie (vgl. Kapitel 11)..... | 115 |
| 12.10 | Methodologie..... | 116 |
| 13 | ADMINISTRATIVE ORGANISATION..... | 117 |
| 13.1 | Teilnahme an der Therapieoptimierungsstudie..... | 117 |
| 13.2 | Ethische Grundlagen..... | 117 |
| 13.3 | Status der Studie und Registrierung..... | 117 |
| 13.4 | Publikationen..... | 117 |
| 13.5 | Praktische Regeln der Studienadministration..... | 118 |
| 13.6 | Randomisation (vgl. Kapitel 3.3, 3.5 und 11.3)..... | 120 |
| 13.7 | Serious Adverse Events..... | 121 |
| 13.8 | Studienmonitoring..... | 123 |
| 13.9 | Unabhängiges Data Monitoring Komitee (IDMC)..... | 123 |
| 14 | LITERATURVERZEICHNIS..... | 125 |
| 15 | ANHANG 1: BEHANDLUNG BILATERALER WILMSTUMOREN..... | I |
| 15.1 | Allgemeine Bemerkungen..... | i |
| 15.2 | Vorgehen bei simultanen bilateralen Tumoren..... | i |
| 15.3 | Vorgehen bei metachronen bilateralen Tumoren..... | iv |
| 15.4 | Radiotherapie..... | iv |
| 15.5 | Beidseitige Nephrektomie und Nierentransplantation..... | v |
| 16 | ANHANG 2: BEHANDLUNG NACH PRIMÄRER OPERATION..... | VI |
| 16.1 | Stadieneinteilung..... | vi |
| 16.2 | Histologische Klassifikation..... | vi |
| 16.3 | Postop. Chemotherapie bei niedriger / intermediärer Malignität und prim. Tu.-Op..... | vii |
| 16.4 | Postop. Chemotherapie bei hoher Malignität und primärer Tumoroperation..... | viii |
| 16.5 | Flussdiagramme der Chemotherapie für primär operierte Nephroblastompatienten..... | viii |
| 16.6 | Postoperative Radiotherapie für primär operierte Nephroblastome:..... | ix |
| 16.7 | Dosis und Strahlenfeld der postoperativen Radiotherapie..... | x |
| 16.8 | Ziele der Radiotherapie..... | x |
| 16.9 | Dosismodifikation für Säuglinge und Kinder mit < 12 kg Körpergewicht..... | x |
| 17 | ANHANG 3: BEHANDLUNG DER NEPHROBLASTOMATOSE..... | XI |
| 17.1 | Hintergrund..... | xi |
| 17.2 | Empfehlungen..... | xiii |
| 17.3 | Schema der Behandlung der Nephroblastomatose..... | xiv |
| 18 | ANHANG 4: BEHANDLUNG VON REZIDIVEN..... | XV |
| 18.1 | Behandlungsstrategie..... | xv |
| 18.2 | Diagnostik..... | xv |
| 18.3 | Prognose..... | xv |

| | | |
|-----------|---|---------------|
| 18.4 | Therapie | xvi |
| 18.5 | Rezidivtherapie bei Standardrisikopatienten | xx |
| 18.6 | Randomisierte Rezidivtherapie bei Hochrisikopatienten..... | xxi |
| 19 | ANHANG 5: INITIALDIAGNOSTIK, VERLAUF, NACHSORGE..... | XXIII |
| 20 | ANHANG 6: DOKUMENTATIONSÜBERSICHT..... | XXVIII |
| 20.1 | Meldebogen | xxix |
| 20.2 | Ersterhebung (F1)..... | xxx |
| 20.3 | Präoperative Chemotherapie und Toxizität | xxxii |
| 20.4 | Operationsbögen | xxxix |
| 20.5 | Pathologiebogen (F4)..... | xlv |
| 20.6 | Anforderung zur Randomisation (F5)..... | xlix |
| 20.7 | Ergebnisübermittlung der Randomisation | l |
| 20.8 | Radiotherapiebogen (F6)..... | li |
| 20.9 | Postoperative Chemotherapiebogen | liv |
| 20.10 | Toxizitätsbögen..... | lxxiv |
| 20.11 | Statuserhebung und follow up (F9)..... | lxxvii |
| 20.12 | Common Toxicity Criteria Version 2.0 des NCI..... | lxxviii |
| 21 | ANHANG 7: ETHISCHE GRUNDLAGEN | LXXIX |
| 21.1 | Deklaration von Helsinki (letzte revidierte Fassung von 2000)..... | lxxix |
| 21.2 | Votum der Ethikkommission | lxxxii |
| 21.3 | Aufklärung des Patienten oder der Erziehungsberechtigten..... | lxxxiii |
| 21.4 | Verwendung, Speicherung und Weitergabe von Daten..... | lxxxiii |
| 22 | ANHANG 8: MUSTERPROTOKOLLE..... | LXXXIV |
| 22.1 | Dokumentation der Aufklärung..... | lxxxiv |
| 22.2 | Patienteninformation und Einverständniserklärung zur Studienteilnahme | lxxxvi |
| 22.3 | Muster der Einwilligung in die Weitergabe der Patientendaten | lxxxix |
| 22.4 | Muster der Einwilligung zur Asservierung von Tumorgewebe | xc |
| 23 | ANHANG 9 : TEILNAHMEERKLÄRUNG DER KLINIK..... | XCII |
| 24 | ANHANG 10: VERSANDFORMULARE | XCIII |
| 24.1 | Versandformular zur referenzradiologischen Beurteilung..... | xciii |
| 24.2 | Versandformular zur molekularbiologischen Untersuchung..... | xcv |
| 24.3 | Versandformular zur referenzpathologischen Beurteilung..... | xcvi |
| 24.4 | Begleitschein für Troponin, BNP und Doxorubicin Cmax | xcvii |
| 24.5 | Begleitschein Serum für SEREX - Analyse..... | xcviii |
| 25 | ANHANG 11: TEILNEHMENDE KLINIKEN..... | XCIX |
| 25.1 | Deutschland..... | xcix |
| 25.2 | Österreich..... | cvi |
| 25.3 | Schweiz | cvii |
| 26 | ANHANG 12: ADMINISTRATION DER SIOP 2001 | CIX |
| 26.1 | Sekretariat Amsterdam:..... | cix |
| 26.2 | Sekretariat England: | cix |
| 26.3 | Organisationskommittee der SIOP 2001: | cix |
| 26.4 | Mitglieder des Kommittees der SIOP 2001 | cx |
| 27 | ANLAGEN..... | CXIII |
| 27.1 | Votum Ethikkommission vom 16.11.2001..... | cxiii |
| 27.2 | Votum Ethikkommission vom 30.09.2002 | cxv |
| 27.3 | Votum Ethikkommission vom 18.10.2006..... | cxvi |
| 27.4 | Gütesiegel A der Deutschen Krebsgesellschaft | cxvii |
| 28 | ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | CXIX |
| 29 | STICHWORTVERZEICHNIS..... | CXXI |

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

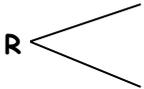
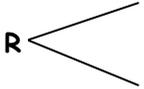
| | | |
|--------------|---|-----|
| Abb. 2.1: | Verteilung der histologischen Subtypen in Abhängigkeit von der initialen Therapie (SIOP 9 / GPO und SIOP 93-01/GPOH)..... | 9 |
| Abb. 2.2: | Tumorzvolumen bei Diagnose und nach präoperativer Chemotherapie in Abhängigkeit von der Histologie | 10 |
| Abb. 2.3: | Ereignisfreies Überleben (EFS) in Abhängigkeit vom Tumorzvolumen nach präoperativer Chemotherapie..... | 10 |
| Abb. 2.4: | Ereignisfreies Überleben (EFS) in Abhängigkeit vom Tumorstadium..... | 10 |
| Abb. 2.5: | Ereignisfreies Überleben (EFS) nach präoperativer Chemotherapie der verschiedenen histologischen Subtypen der intermediären Malignität..... | 11 |
| Abb. 2.6: | Ereignisfreies Überleben (EFS) des blastenreichen Subtyps und fokale vs diffuse Anaplasie | 11 |
| Abb. 2.7: | Dauer der Hochrisikotherapie bei 82 Patienten der SIOP 93-01/GPOH Studie..... | 14 |
| Abb. 4.1: | Erbliche Syndrome mit erhöhtem Risiko für Wilms Tumoren | 18 |
| Abb. 4.2: | Flussdiagramm zur initialen Diagnostik..... | 23 |
| Abb. 6.1: | Nierenanatomie zur Stadieneinteilung..... | 47 |
| Abb. 6.2: | Flussdiagramm zur histologischen Typisierung..... | 50 |
| Abb. 7.1: | Postoperative Therapieprotokolle | 51 |
| Abb. 10.1a: | Bestrahlungsfeld bei rechtsseitigem Tumor mit mikroskopischem Rest (Stadium III)..... | 93 |
| Abb. 10.1 b: | Bestrahlungsfeld bei linksseitigem Tumor mit makroskopischem Tumorrest (Stadium III)..... | 94 |
| Abb. 10.1 c: | Bestrahlungsfeld bei rechtsseitigem Tumor mit positiven Lymphknoten paraaortal und Tumorthrombus der Vena cava inferior (Stadium III)..... | 94 |
| Abb. 10.2a: | Bestrahlungsfeld bei rechtsseitigem Tumor mit einem ipsilateral infiltrierten Lymphknoten der Nierenhilusregion (Stadium III)..... | 96 |
| Abb. 10.2b: | Bestrahlungsfeld bei rechtsseitigem Tumor mit mehreren inkomplett entfernten infiltrierten paraaortalen Lymphknoten (Stadium III)..... | 96 |
| Abb. 10.3: | Bestrahlungsfeld bei massiver intraperitonealer intraoperativer Tumorrupturn (Stadium III, major rupture)..... | 97 |
| Abb. 10.4: | Bestrahlungsfeld bei ausgedehnter retroperitonealer Ruptur eines rechtsseitigen Tumors (Stadium III, major retroperitoneal rupture)..... | 98 |
| Abb. 10.5: | Bestrahlung bei Lungenmetastasen..... | 99 |
| Abb. 15.1: | Schematischer Ablauf der Behandlung bilateraler Nephroblastome..... | iii |
| Abb. 17.1: | Schema der Behandlung der Nephroblastomatose..... | xiv |
| Abb. 18.1: | Rezidivtherapie bei Standardrisikopatienten..... | xx |
| Abb. 18.2: | Randomisierte Rezidivtherapie bei Hochrisikopatienten..... | xxi |

1 HISTORISCHER ABRISS DER NEPHROBLASTOMTHERAPIE

Das Nephroblastom ist weltweit zu einem heilbaren Tumor geworden. Neben einer notwendigen guten Zusammenarbeit unterschiedlicher Fachdisziplinen wie Kinderonkologen, Operateuren, Strahlentherapeuten, haben prospektive randomisierte multizentrische Studien in verschiedenen Teilen der Welt wesentlich hierzu beigetragen. In Europa und einigen Ländern außerhalb des europäischen Kontinents bildeten die SIOP Studien die Basis der Behandlung des Nephroblastoms. In Nordamerika waren es die Studien der National Wilms' Tumor Study Group (NWTSG), die maßgeblichen Anteil an diesem Erfolg haben. Aber auch andere nationale Gruppen, wie die United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) in England und die brasilianische Wilms' Tumor Study Group haben mit zur Heilbarkeit dieses Tumors beigetragen. Eine schematische Übersicht der Studien der SIOP, NWTSG und UKCCSG ist im folgenden dargestellt.

1.1 SIOP Studien

SIOP 1 In dieser Studie wurden von September 1971 bis Oktober 1974 398 Patienten registriert. Zwei randomisierte Fragen wurden untersucht. Das Studiendesign als auch die Ergebnisse sind nachfolgend dargestellt:

| | Randomisation | Ergebnisse |
|-----------|---|--|
| Diagnose | R  | RT - OP - RT 4% Rupturen 31% lokales Stadium I |
| | | OP - RT 32% Rupturen 14% lokales Stadium I |
| Operation | R  | 1 Kurs Act-D kein Unterschied im DFS/S |
| | | 6 Kurse Act-D |

(p=0.001)

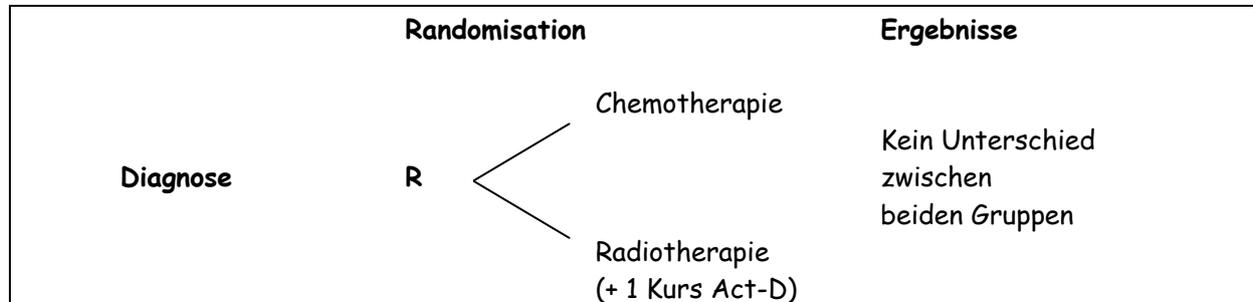
Zusammenfassung: Eine Vorbehandlung reduziert die Anzahl der Tumorrupturen und begünstigt niedrigere lokale Tumorstadien postoperativ. Es ergaben sich keine Hinweise, das die postoperative Act-D Behandlung in dieser Studie zu einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) als auch des Gesamtüberlebens (S) beigetragen hat (1).

SIOP 2 In dieser Studie wurden von Oktober 1974 bis Dezember 1976 138 Patienten registriert. Es war eine randomisierte Studie, um die Ergebnisse der SIOP 1 zu bestätigen.

| | Studiendesign | Ergebnisse |
|---------------------------------------|--|-------------------|
| zusätzlich VCR zum Act-D postoperativ | 9 Monate | DFS/S identisch |
| | 15 Monate | |
| Anzahl Rupturen | präoperative RT | 5% |
| | primäre OP Verschiedene Gründe: v.a.: kleine Tumoren | (p=0.0025) 20% |

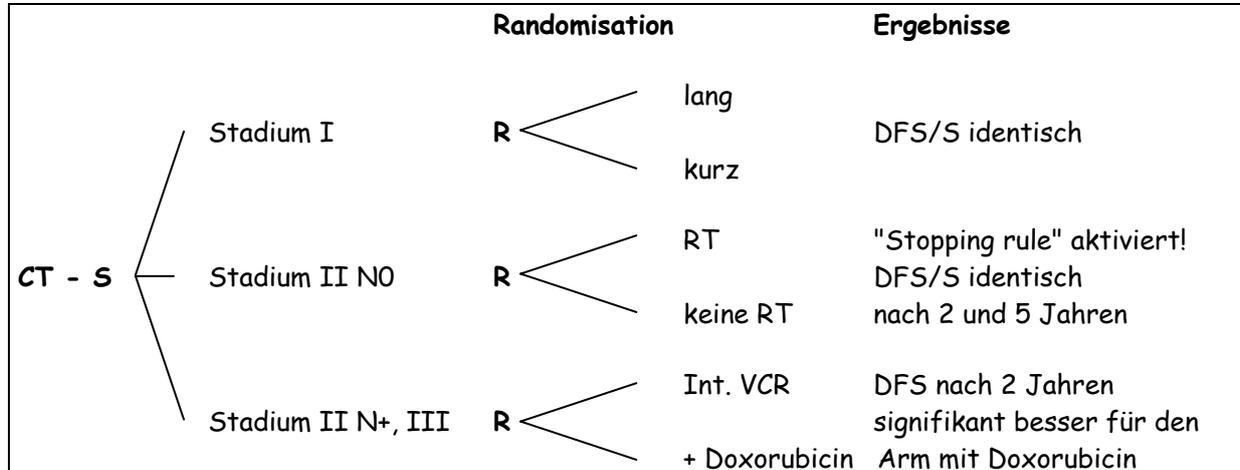
Zusammenfassung: Die postoperative Behandlung mit 2 Medikamenten muss nicht länger als 9 Monate gegeben werden. Auch kleine Tumoren weisen bei primärer Operation eine hohe Rate an Rupturen auf.

SIOP 5 In dieser Studie wurden von Januar 1977 bis Juli 1979 433 Patienten registriert.



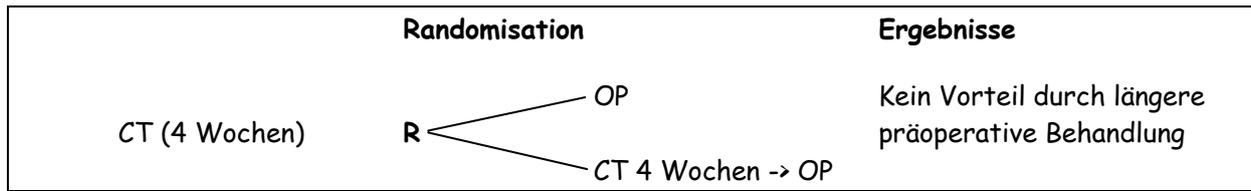
Zusammenfassung: Eine präoperative Chemotherapie zeigt die gleiche Effektivität wie eine präoperative Radiatio bezüglich der Operabilität. Wegen potentieller Spätfolgen der Strahlenbehandlung stellt die Chemotherapie den Goldstandard der präoperativen Behandlung dar (2).

SIOP 6 In dieser Studie wurden von Juli 1980 bis Oktober 1987 (für Stadium II N0 bis April 1986) 1095 Patienten registriert.



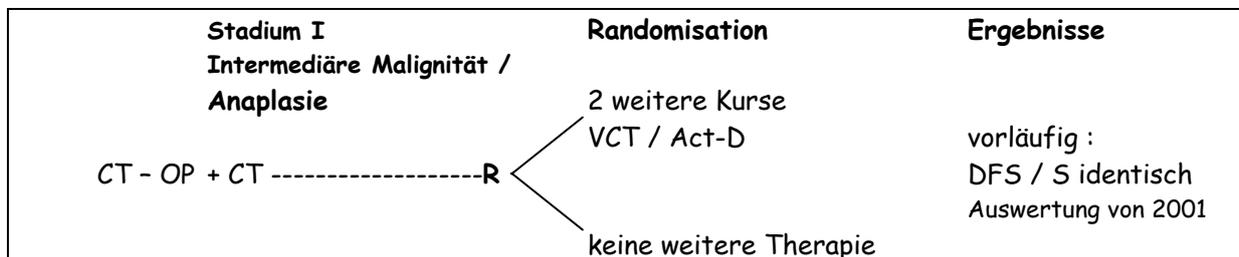
Zusammenfassung: Nach Vorbehandlung und Operation ist im Stadium I nur eine kurze postoperative Therapie notwendig. Im Stadium II N0 gibt es auch außerhalb des Tumorbetts Rückfälle. Nur durch eine intensivierete Chemotherapie kann versucht werden diese zu verhindern. In fortgeschrittenen Tumorstadien verbessert die zusätzliche Gabe von Doxorubicin die Prognose (3).

SIOP 9 Von November 1987 bis November 1991 wurden in dieser Studie 852 Patienten registriert.



Zusammenfassung: Obwohl eine Verlängerung der präoperativen Behandlung auf 8 Wochen zu einer weiteren Tumorzellenreduktion führt, ändert sich hierdurch die postoperative Stadienverteilung nicht. Damit bleibt die 4-wöchige Chemotherapie der Goldstandard der präoperativen Behandlung (4).

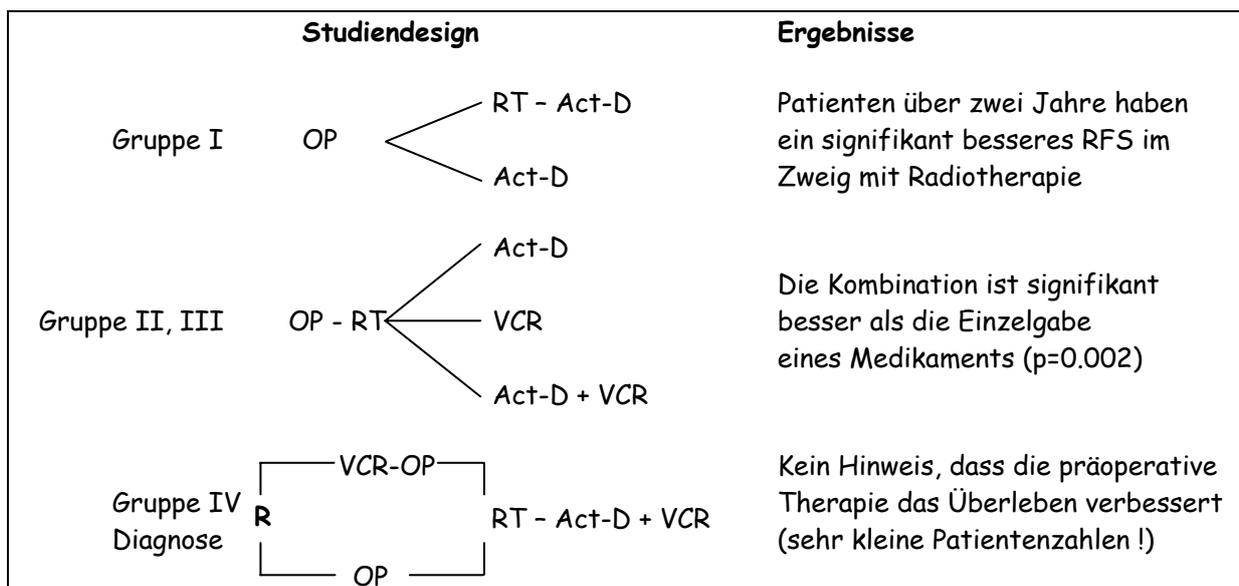
SIOP 93-01 In dieser Studie wurden von Juli 1993 bis Juni 2001 2162 Patienten mit einem Wilms-Tumor registriert. Im Stadium I bei intermediärer Malignität oder Anaplasie wurden Patienten randomisiert, insgesamt 1 oder 3 Kurse von Vincristin und Actinomycin D postoperativ zu erhalten.



Zusammenfassung: Der kurze und lange Therapiearm sind im DFS und im Überleben identisch. Eine weitere Reduktion der postoperativen Chemotherapie im Stadium I scheint möglich. Diese Ergebnisse sind präliminär. Zusätzlich wurden histologische Subtypen mit unterschiedlicher Prognose zur weiteren Stratifizierung der Behandlung gefunden (Kapitel 2, Seite 8).

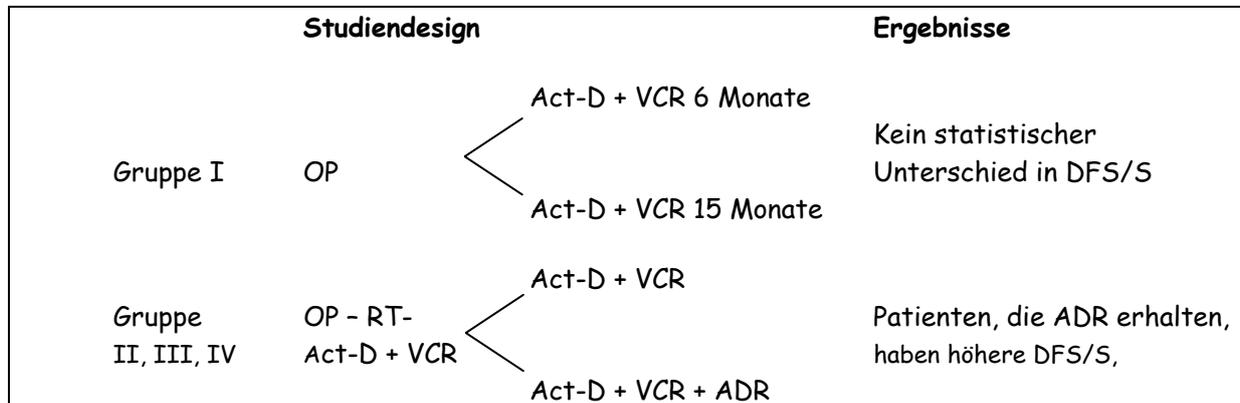
1.2 NWTs Studien

NWTs 1 Von Oktober 1969 bis Dezember 1973 wurden in dieser Studie 606 Patienten registriert. Das Studiendesign als auch die Ergebnisse sind im folgenden dargestellt:



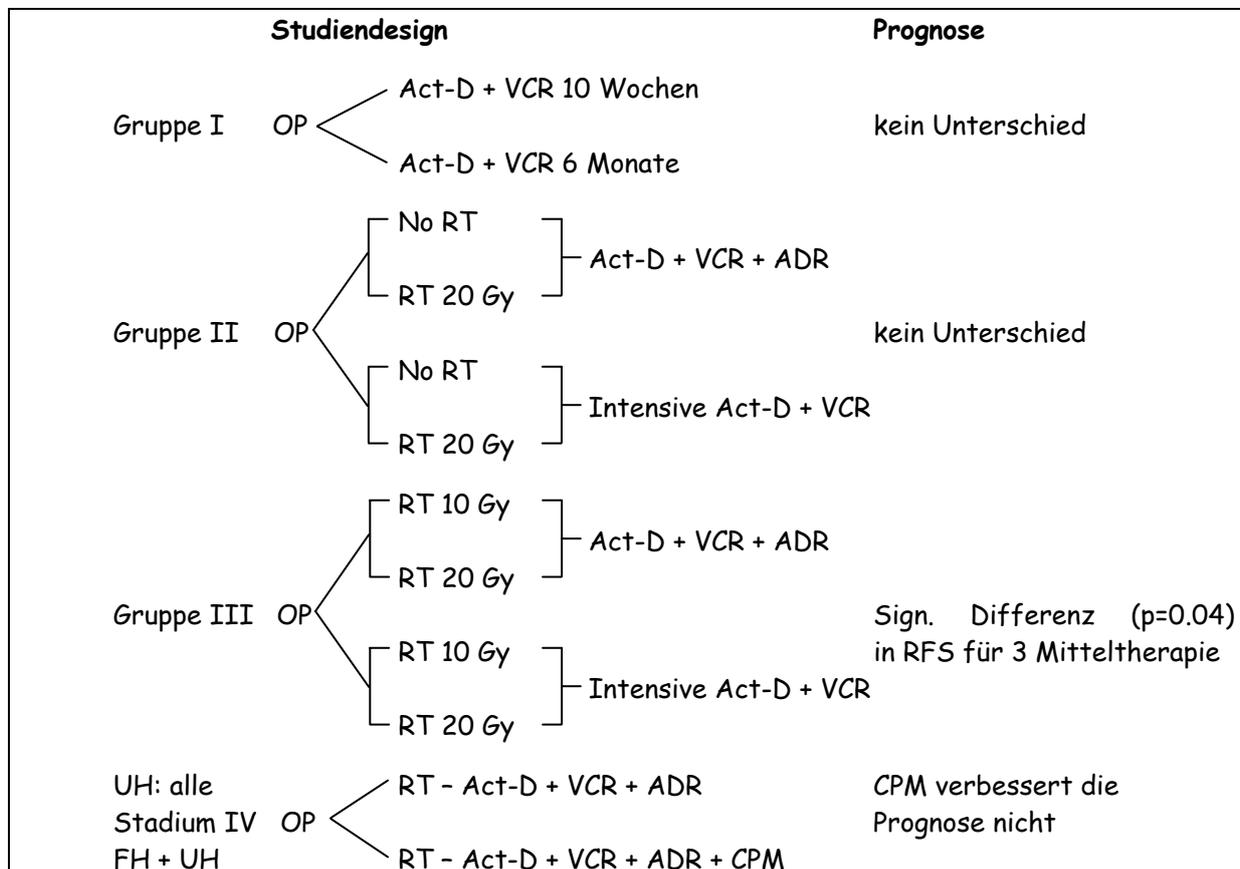
Zusammenfassung: Die Radiotherapie ist für selektierte Patienten effektiv. Die Kombination von VCR und Act-D ist besser als die Einzelgabe. Kein Vorteil einer präoperativen Gabe von VCR (zu kleine Fallzahl) (5).

NWTS 2 In dieser Studie wurden von Januar 1975 (Gruppe I von Oktober 1974) bis Juli 1978 755 Patienten registriert. Das Studiendesign als auch die Ergebnisse sind im folgenden dargestellt:



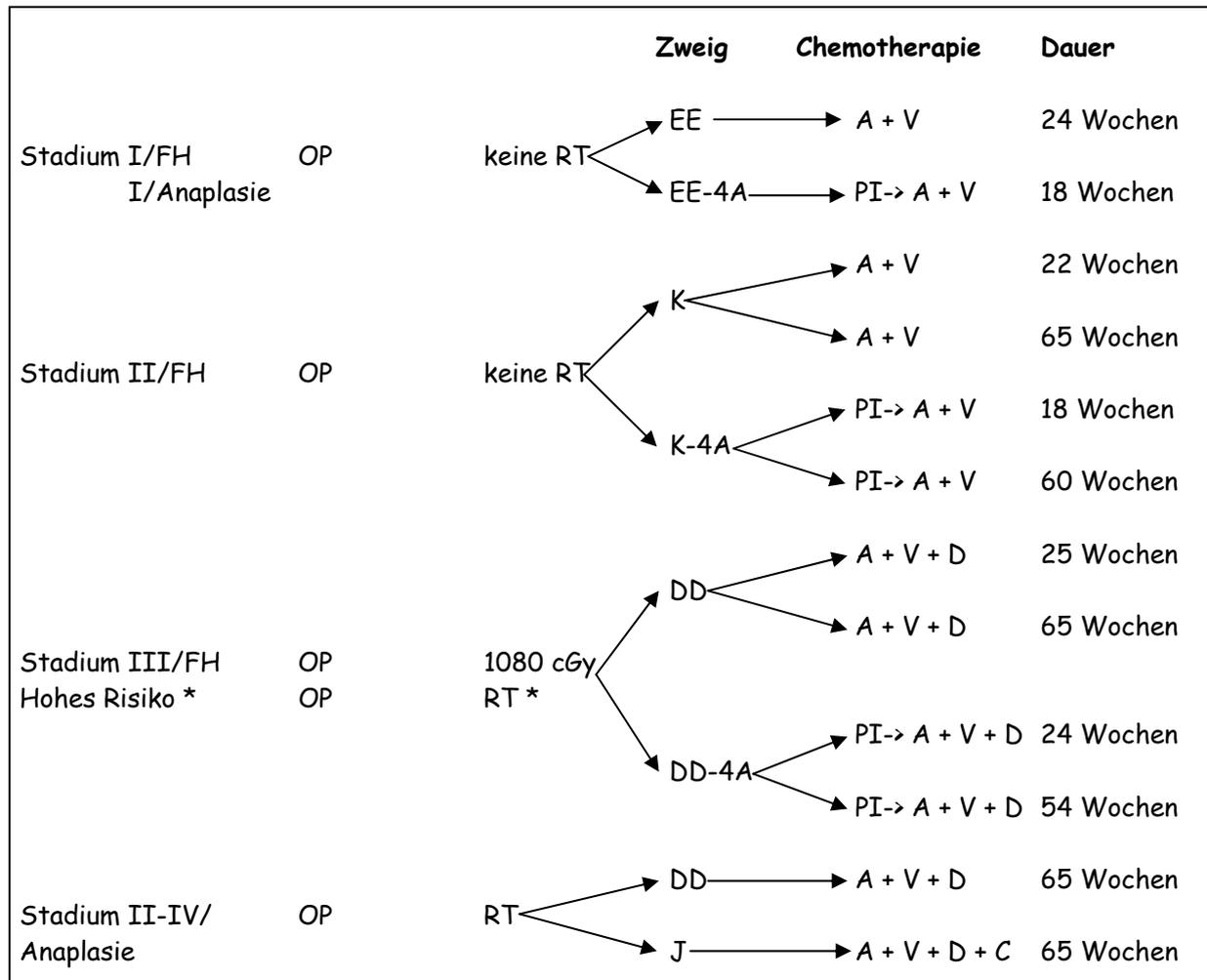
Zusammenfassung: Eine lange postoperative Therapie im Stadium I führt zu keiner besseren Prognose. Doxorubicin ist ein wirksames Medikament beim Nephroblastom (6).

NWTS 3 In dieser Studie wurden von Mai 1979 bis Mai 1985 (November 1985 für Stadium I, favorable histology) 2496 Patienten registriert. Das Studiendesign als auch die Ergebnisse sind im folgenden dargestellt:



Zusammenfassung: In niedrigen Stadien ist eine kurze postoperative Behandlung ausreichend. Zur Bestrahlung werden keine hohen Dosen benötigt. Doxorubicin trägt zur Prognoseverbesserung in hohen Stadien bei. Cyclophosphamid führt zu keiner Prognoseverbesserung bei ungünstiger Histologie und im Stadium IV (7).

NWTS 4 In dieser Studie wurden von August 1986 bis September 1994 2482 Patienten registriert. Diese Studie sollte die Effektivität, Toxizität und Kosten verschiedener Behandlungszweige evaluieren. 905 Patienten wurden randomisiert. Die erste Randomisation betraf die Medikamentenapplikation ("standard" vs "pulse intensified"), die zweite die Therapiedauer. Das Studiendesign ist im folgenden dargestellt:



* Hohes Risiko: Klarzellensarkom alle Stadien, Stadium IV/FH, RT mit 1080 cGy ab lokalem Stadium III

* PI: "pulse intensified", A: Actinomycin D, V: Vincristin, D: Doxorubicin, C: Cyclophosphamid

Die Ergebnisse der Studie zeigen keinen Unterschied der Prognose zwischen dem langen und kurzen und zwischen dem "standard" und "pulse intensified" Therapiearm.

Zusammenfassung: Sowohl eine kurze Therapiedauer als auch die unterschiedlichen Applikationsformen der Medikamente ("standard" vs "pulse intensified") sind gleich effektiv. Hieraus ergeben sich deutlich niedrigere Behandlungskosten (8, 9).

1.3 UNITED KINGDOM WILMS TUMOUR Studien

UKW1 In dieser Studie wurden von 1980 bis 1986 384 Patienten (~80% aller Fälle von Wilms Tumor in Großbritannien) registriert. Alle Patienten ohne Metastasen wurden primär operiert. Folgende Ziele verfolgte die Studie:

1. Therapiereduktion für niedrige Stadien und günstige Histologie ohne die Prognose zu verschlechtern (keine Radiotherapie im Stadium I, kein Anthracyclin und eine reduzierte Strahlendosis im Stadium II)
2. Therapieintensivierung für Stadium III und IV und für ungünstige Histologie zur Verbesserung der Prognose

| | Studiendesign | Ergebnisse |
|------------------------|--|---|
| Stadium I (n=104) | nur VCR x 26 Wochen, keine RT | 89% 6 Jahre EFS, 96% OS. Einzelmedikament VCR ist effektiv |
| Stadium II (n=54) | VCR und Act-D x 26 Wochen, plus RT | 85% 6 Jahre EFS, 93% OS Doxorubicin kann vermieden werden |
| Stadium III (n=106) | sequentiell VA + ADR x 1 Jahr, plus RT | 82% 6 Jahre EFS, 83% OS |
| Stadium IV (n=40) | VA + ADR + CPM x 1 Jahr RT der Lunge nur bei fehlender CR zur Woche 12 | 50% 6 Jahre EFS, 65% OS |

Zusammenfassung: Die Prognose für Stadium I günstige Histologie ist identisch mit der Prognose der Studien NWTS 2 - 4 bei Vermeidung von Act-D. Eine ähnliche Prognose weisen die Stadien II und III im Vergleich zu NWTS 2 & 3 auf. Die ungünstigere Prognose für das Stadium IV ist über die niedrigere Anzahl von Patienten mit Bestrahlung der Lunge (4/40) im Vergleich zur NWTS Strategie zu sehen (**10**).

UKW2 In dieser Studie wurden von 1986 bis 1991 448 Patienten (>90% aller Fälle von kindlichem Wilms Tumor in Großbritannien) registriert. Alle Patienten ohne Metastasen wurden primär operiert. Folgende Ziele verfolgte die Studie:

1. Weitere Therapiereduktion für niedrige Stadien und günstige Histologie ohne die Prognose zu verschlechtern (Reduktion der Therapiedauer auf 10 Wochen im Stadium I, keine Strahlentherapie im Stadium II)
2. Therapieintensivierung für Stadium IV, primär inoperable Tumoren und für Tumoren mit ungünstiger Histologie zur Verbesserung der Prognose (Intensivierung der Chemotherapie durch gleichzeitige Gabe von Act-D und ADR ("intensiviertes AVA").

Das Studiendesign als auch die Ergebnisse sind im folgenden dargestellt:

| | Studiendesign | Prognose |
|----------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Stadium I (n=136) | VCR x 10 Wochen | 87% 4 Jahre EFS, 94% OS. |
| Stadium II (n=57) | VCR und Act-D x 26 Wochen, keine RT | 82% 4 Jahre EFS, 91% OS |

| | | |
|------------------------|--|-------------------------|
| Stadium III (n=122) | sequentiell VA + ADR x 1 Jahr, RT | 82% 4 Jahre EFS, 84% OS |
| Stadium IV (n=60) | intensive AVA x 1 Jahr Lungenbestrahlung für alle Patienten | 70% 4 Jahre EFS, 75% OS |

Zusammenfassung: Die Prognose für das Stadium I bleibt auch mit nur 10 postoperativen Gaben von VCR exzellent. Im Stadium II ist eine Zweimitteltherapie (VCR, Act-D) ausreichend und es kann auf eine lokale Bestrahlung verzichtet werden. Im Stadium IV konnte eine Verbesserung der Prognose erreicht werden. Diese ist jedoch weiterhin schlechter als in den NWT5 Studien. Ursächlich ist die nicht bei allen Patienten durchgeführte Lungenbestrahlung (37/60) zu diskutieren (**11**).

2 ZIELE UND GRUNDLAGEN VON SIOP 2001 / GPOH

Die Therapieoptimierungsstudie SIOP 2001/GPOH stellt eine konsequente Fortsetzung vorangegangener SIOP Studien dar. Grundlage der Studie ist es durch Zusammenarbeit auf nationaler und internationaler Ebene von möglichst vielen Patienten mit gleicher Erkrankung zuverlässige Daten zu erhalten, um schnell solche Fragen zu beantworten, die von unmittelbarer Bedeutung für die Prognose der Patienten sind.

Ziele der SIOP 2001/GPOH Studie sind :

1. **Stratifikation der Therapie nach dem individuellen Risiko des Patienten**
 - Verbesserung der Prognose durch Therapieintensivierung für
 - Patienten mit einem blastemreichen Subtyp nach präoperativer Chemotherapie
 - Patienten mit einem Tumor über 500 ml nach präoperativer Chemotherapie und intermediärer Malignität (Ausnahme: epithelreiche, stromareiche und blastemreiche Subtypen) [nur GPOH]
 - Minimierung akuter Toxizität und Spätfolgen ohne die Prognose zu verschlechtern durch Therapiereduktion für
 - Patienten mit fokaler Anaplasie
 - Patienten mit Stadium I, intermediäre Malignität
 - Patienten mit Stadium II und III, intermediäre Malignität durch Randomisation von Doxorubicin
2. **Überprüfung der Hypothese, dass auf Doxorubicin in der Behandlung von Patienten mit intermediärer Malignität im Stadium II und III verzichtet werden kann (prospektive Randomisation).**
3. **Prospektive Evaluation von Laborparametern (Troponin, BNP, Cmax von Doxorubicin) für eine myokardiale Schädigung durch Anthrazykline**
4. **Prospektive Analyse verschiedener histologischer Komponenten des Nephroblastoms auf ihre prognostische Relevanz. Insbesondere werden dabei folgende Punkte untersucht:**
 - Bestätigung der ungünstigen Prognose des blastemreichen Subtyps nach präoperativer Chemotherapie
 - Kann die Prognose des blastemreichen Subtyps durch Therapieintensivierung verbessert werden?
 - Untersuchung der Hypothese, dass der epithelreiche und stromareiche Subtyp eine günstige Prognose besitzen.
3. **Prospektive Untersuchung der prognostischen Bedeutung des Tumorumfanges nach präoperativer Chemotherapie und die Beziehung zum histologischen Subtyp**
4. **Prospektive Untersuchung der prognostischen Bedeutung des Tumorgewichtes zum Zeitpunkt der Nephrektomie und die Beziehung zum histologischen Subtyp**
5. **Reduktion der Anzahl von Medikamentengaben, stationärer Aufenthalte und damit Versuch der Kostenreduktion**
6. **Sammlung von Tumormaterial zur Durchführung molekularbiologischer Untersuchungen, um neue Risikofaktoren zu finden (siehe auch Kapitel 12). Dabei sollen insbesondere folgende Punkte bearbeitet werden:**
 - Korrelation von LOH 16q, 1p, 22q und anderer chromosomaler Abberationen mit:
 - dem rezidivfreien Überleben (RFS) und dem Gesamtüberleben von Kindern mit einem Nephroblastom
 - anderen Faktoren (klinische Merkmale, Histologie, Tumorumfang)
 - Unterstützung des Teilprojektes G "Molekularbiologische Marker bei embryonalen Tumoren" des Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Die Therapieoptimierungsstudie SIOP 2001/GPOH baut auf den Ergebnissen der vorangegangenen SIOP, NWTS und UKW Studien auf. Diese Therapieoptimierungsstudie ist in die internationale SIOP 2001 Studie integriert. Das Studiendesign als auch die Logistik der Studie wurden deshalb so einfach wie möglich gehalten, um dem Anspruch der SIOP gerecht zu werden, möglichst vielen Zentren weltweit die Teilnahme zu ermöglichen.

2.1 Präoperative Behandlung

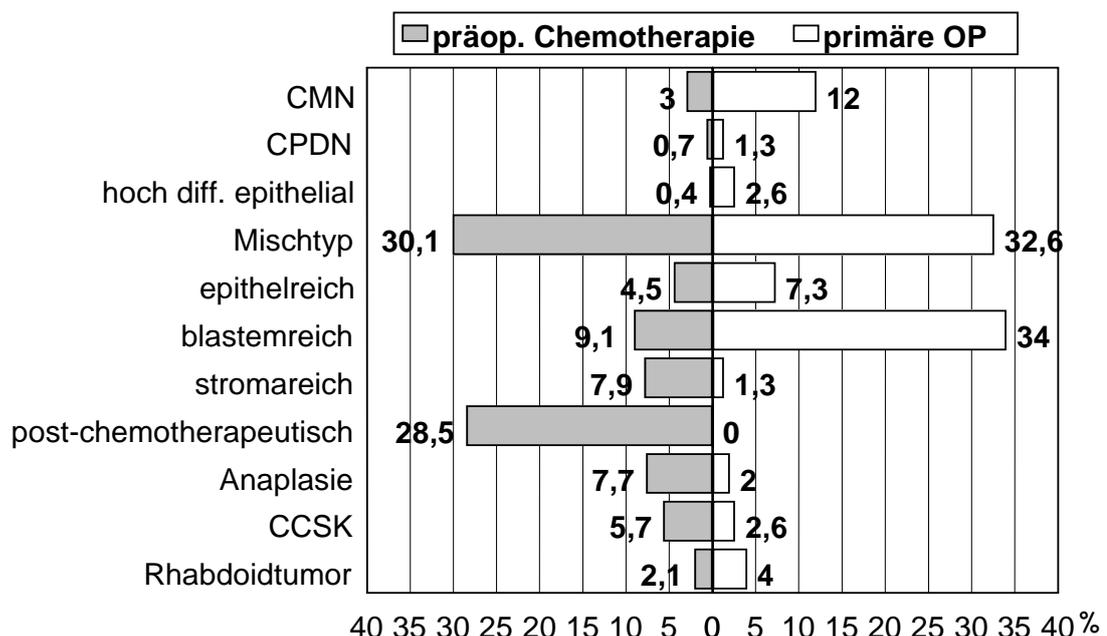
Die vorangegangenen SIOP Studien konnten eindrucksvoll die Effektivität einer präoperativen Chemotherapie durch folgende Punkte belegen:

- Reduktion des Risikos einer intraoperativen Tumorruptur
- Verbesserung der postoperativen Stadienverteilung (60 % Stadium I) mit nachfolgender Reduktion der postoperativen Therapie
- Erkennen von "good responder" im Stadium IV

Zusätzlich verändert eine präoperative Behandlung die Verteilung als auch die prognostische Bedeutung verschiedener histologischer Subtypen im Vergleich zur primären Operation (**Abb. 2.1, Seite 9**). Diese Information kann als Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie gewertet werden und trägt zu einer besseren postoperativen Stratifizierung der Patienten nach ihrem individuellen Risiko bei (**12**) (**Kapitel 2.3, Seite 12**).

Die Reduktion des Tumolvolumens nach einer standardisierten präoperativen Chemotherapie ist vom histologischen Subtyp abhängig. Das Tumolvolumen nach präoperativer Chemotherapie korreliert mit der Prognose (**Abb. 2.2, 2.3, Seite 10**). Insofern kann das Tumolvolumen als ein Parameter zur Beurteilung des Ansprechens auf die präoperative Chemotherapie herangezogen werden. Diese Hypothese wird prospektiv in dieser Studie getestet, wobei eine sichere Messung des Tumolvolumens bei Diagnose und unmittelbar vor Operation notwendig ist. Um den besten und einfachsten Parameter des präoperativen Tumolvolumens zu finden, wird dieses in jedem Einzelfall auch mit dem Gewicht des Operationspräparates korreliert.

Abb. 2.1 : Verteilung [%] der histologischen Subtypen in Abhängigkeit von der initialen Therapie (SIOP 9 / GPO und SIOP 93-01/GPOH) [CMN: kongenital mesoblastisches Nephrom, CPDN: zystisch partiell differenziertes Nephroblastom, CCSK: Klarzellensarkom]



In der Therapieoptimierungsstudie SIOP 2001/GPOH wird weiterhin bei allen Patienten zwischen 6 Monaten und 16 Jahren die Behandlung mit der präoperativen Chemotherapie begonnen, wenn die zweifelsfreie Diagnose eines Nephroblastoms bildgebend gestellt wurde. Das Behandlungsschema ist in [Kapitel 7 und 8 \(Seite 51, 69\)](#) dargestellt.

Abb. 2.2: Tumolvolumen bei Diagnose und nach präoperativer Chemotherapie in Abhängigkeit von der Histologie

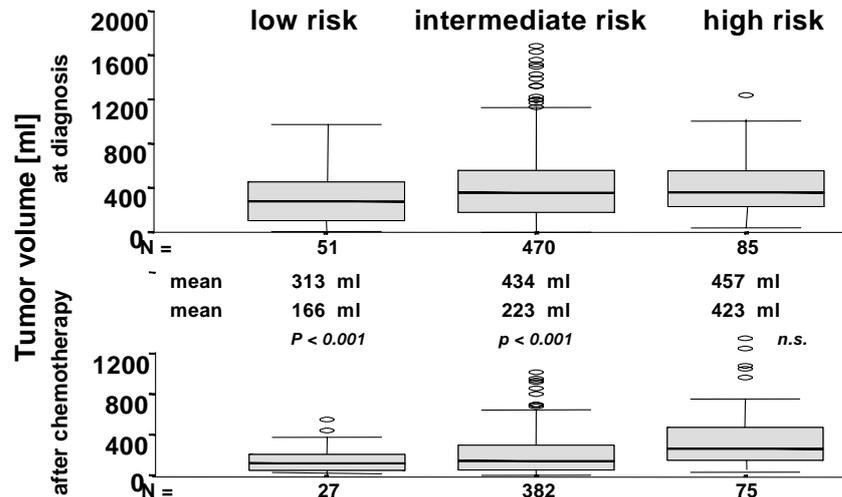
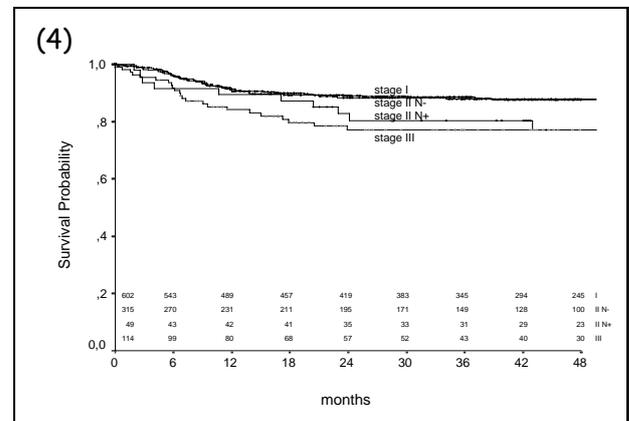
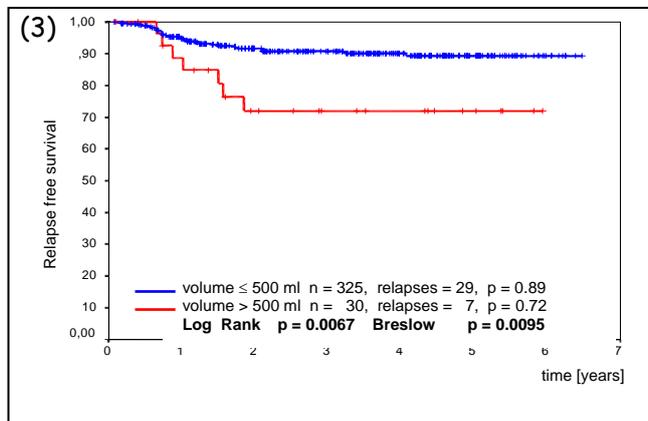


Abb. 2.3: Ereignisfreies Überleben (EFS) in Abhängigkeit vom Tumolvolumen nach präoperativer Chemotherapie

Abb. 2.4: Ereignisfreies Überleben (EFS) in Abhängigkeit vom Tumorstadium (Pathologenpanel)



2.2 Risikostratifizierung nach präoperativer Chemotherapie

2.2.1 Postoperatives lokales Stadium

Zwischen den SIOP Stadien II N+ und III besteht kein Unterschied in der Prognose (Abb. 2.4). Um zukünftig einen besseren Vergleich der SIOP Ergebnisse mit den Ergebnissen der NWTs Studien zu ermöglichen, wird das Stadium II N+ dem Stadium III zugeordnet und damit der Stadiendefinition der NWTs angepasst. Die neue Stadiendefinition ist im [Kapitel 6.10 \(Seite 47\)](#) dargelegt.

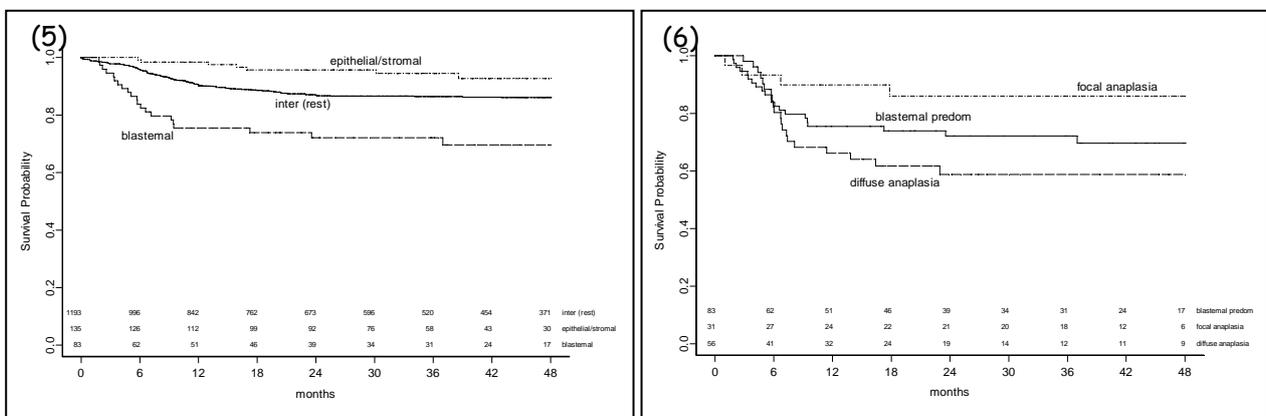
2.2.2 Postoperative histologische Klassifikation

Eine retrospektive Analyse der SIOP 93-01 Daten zeigt weiterhin die prognostische Bedeutung der histologischen Klassifikation mit der Unterteilung in niedrige, intermediäre und hohe Malignität.

Im Unterschied zur Stockholm Working Klassifikation von 1998 (13) werden bestimmte histologische Subtypen auf Grund retrospektiver Analysen in der Therapieoptimierungsstudie SIOP 2001/GPOH einem anderen Malignitätsgrad zugeordnet (Abb. 2.5, 2.6, Seite 11). Dies hat zu Veränderungen in allen drei Risikogruppen geführt. In der Gruppe der Tumoren mit niedriger Malignität findet sich fast ausschließlich noch das komplett nekrotische Nephroblastom nach präoperativer Chemotherapie. Das cystisch partiell differenzierte Nephroblastom und das mesoblastische Nephrom werden nach bildgebender Diagnose nur operiert und bedürfen nur ab einem Stadium II einer weiteren Behandlung. Die Gruppe von intermediärer Malignität besteht aus 5 Untergruppen. Hierzu zählen der epithelreiche Subtyp, der stromareiche Subtyp, der Mischtyp, der Typ mit regressiven Veränderungen nach präoperativer Chemotherapie und der Tumor mit fokaler Anaplasie. Tumoren mit fokaler Anaplasie weisen eine deutlich bessere Prognose auf als solche mit diffuser Anaplasie. Das ereignisfreie Überleben ist identisch mit denen anderer Subtypen der intermediären Malignität. Zur Gruppe der hohen Malignität wird der blastemreiche Subtyp nach präoperativer Chemotherapie hinzugefügt, da er eine schlechtere Prognose aufweist als andere Typen der intermediären Malignität. Zusammen mit Tumoren mit diffuser Anaplasie wird dieser Subtyp im Hochrisikozweig der Therapieoptimierungsstudie SIOP 2001/GPOH behandelt. Im Unterschied hierzu besitzen vitale Tumoren mit einem überwiegenden Anteil (mehr als 2/3) epithelialer oder stromaler Zellen eine bessere Prognose. Prospektiv wird in der SIOP 2001 geprüft, ob diese Typen der intermediären Malignität Kandidaten für eine weitere Therapiereduktion in Zukunft sein könnten.

Abb. 2.5: Ereignisfreies Überleben nach präoperativer Chemotherapie der verschiedenen histologischen Subtypen der intermediären Malignität [alle Stadien; Inter (rest) beinhaltet alle intermediäre Subtypen außer epithelreich, stromareich und blastemreich; Diagnose des Panels der Pathologen; Studien SIOP 9 und SIOP 93-01]

Abb. 2.6: Ereignisfreies Überleben des blastemreichen Subtyps und fokale vs diffuse Anaplasie [alle Stadien; Diagnose des Panels der Pathologen]



2.2.3 Tumorzellen nach präoperativer Chemotherapie

Das Tumorzellen nach präoperativer Chemotherapie wird wegen seiner prognostischen Bedeutung zusätzlich zur Stratifikation von bestimmten Subtypen der intermediären Malignität herangezogen. Ausgenommen von dieser Stratifikation sind nur der epithelreiche und stromareiche Subtyp, da diese beiden Tumorentitäten auch bei großem Tumorzellen eine ausgezeichnete Prognose aufweisen. Die beste Diskrimination findet sich bei einem Tumorzellen von 500 ml. Diese Stratifikation der postoperativen Therapie unter Einschluss des Tumorzellen findet nur im Bereich der GPOH statt. Alle anderen Teilnehmer dieser SIOP Studie haben lediglich eine Stopregel eingebaut, um frühzeitig zu erkennen, ob große Tumoren prognostisch ungünstiger laufen.

2.3 Postoperative Behandlung

Die postoperative Behandlung richtet sich bei allen Patienten nach dem lokalen Stadium und dem histologischen Subtyp. Zu beachten ist, dass nur Patienten, die eine präoperative Chemotherapie erhielten, entsprechend der neuen histologischen Klassifikation stratifiziert werden. Insbesondere wird der blastemreiche Subtyp nach präoperativer Therapie intensiviert behandelt, während der blastemreiche Subtyp ohne präoperative Therapie keine ungünstige Prognose aufweist und daher weiterhin wie ein intermediär maligner Tumor behandelt wird.

Als vorläufiges Ergebnis der Randomisation der Therapieoptimierungsstudie SIOP 93-01 erhalten alle Patienten mit intermediärer Malignität (neue Klassifikation), Stadium I und einem Tumorzellen unter 500ml den kurzen postoperativen Therapiearm als Standardbehandlung. Jedoch müssen diese Patienten weiterhin sehr sorgfältig überwacht werden, da die endgültige Analyse der SIOP 93-01 Studie aus statistischen Gründen erst im Sommer 2002 mit ausreichender Sicherheit durchgeführt werden kann ([Kapitel 1, Seite 3](#)).

Patienten mit intermediärer Malignität ([neue Klassifikation, Seite 32](#)), einem Stadium II und III und einem Tumorzellen unter 500 ml werden bezüglich der Gabe von Doxorubicin in der postoperativen Behandlung randomisiert. Diese Randomisation wird zu einer Therapiereduktion bei ungefähr 1/3 der Patienten führen. Das ereignisfreie Überleben dieser Patienten in der SIOP 93-01 Studie liegt bei:

- Stadium II, 88 % (80-92) nach 2 Jahren und 88 % (66-92) nach 5 Jahren
- Stadium III, 78 % (66-86) nach 2 Jahren und 75 % (49-84) nach 5 Jahren

Eine Therapiereduktion erhalten auch alle Patienten mit fokaler Anaplasie.

Patienten mit einem blastemreichen Subtyp nach präoperativer Chemotherapie erhalten wegen ihrer ungünstigen Prognose eine intensiviertere postoperative chemotherapeutische Behandlung. Gleiches gilt für intermediär maligne Tumoren (außer epithel- und stromareich) mit einem Tumorzellen ≥ 500 ml nach präoperativer Chemotherapie. Da bei diesen Tumorentitäten die schlechte Prognose durch eine erhöhte Rate an Metastasen und nicht durch vermehrte Lokalrezidive bedingt ist, werden diese Patienten erst ab dem Stadium III lokal bestrahlt. Dies steht im Gegensatz zu den übrigen Patienten des Hochrisikozweigs, die bereits ab dem Stadium II eine lokale Bestrahlung erhalten.

Die Behandlungsübersichten sind in [Kapitel 7 \(Seite 51\)](#) und [8 \(Seite 69\)](#) dargelegt.

Die Behandlung für Patienten nach primärer Operation ist im Anhang 2 beschrieben. Diese Therapie basiert auf den Protokollen und Überlebensdaten der UKCCSG und der NWTSG.

2.4 Applikation von Actinomycin D

In der NWTs 4 Studie konnte eindeutig gezeigt werden, dass die Einzelgabe von Act-D (45 µg/kg KG) gleich effektiv ist wie die gesplittete Gabe (9). Daher wird in der Therapieoptimierungsstudie SIOP 2001/GPOH Actinomycin jeweils als Einzelgabe appliziert. Dies sollte zu einer Reduktion der Krankenhaustage führen, und damit zu einer Kostenersparnis der Behandlung beitragen.

2.5 Behandlung mit Anthrazyklinen

Anthrazykline sind potentiell kardiotoxisch. Die Schwere der Kardiotoxizität ist abhängig vom verabreichten Medikament, der Dosierung und der Infusionsdauer. In SIOP 9 und 93-01 wurde Doxorubicin innerhalb der GPOH und Epirubicin in allen anderen teilnehmenden Kliniken eingesetzt. Ein retrospektiver Vergleich der Effektivität und Toxizität zwischen beiden Medikamenten wird erst nach längerer Nachbeobachtungszeit durchgeführt werden können. Bezüglich der frühen kardialen Toxizität von Doxorubicin wurde eine retrospektive Analyse der SIOP 9 und SIOP 93-01 Patienten der GPOH durchgeführt. Hierbei zeigte sich nach Therapieende eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion bei 4 von 157 Patienten (2.5 %). Zwei der 4 Patienten waren klinisch weniger belastbar und erhielten eine Therapie mit Digitalis. Abnorme EKG-Befunde entwickelten sich bei 7/124 (5.6 %) Kindern. Diese Inzidenz an Kardiotoxizität ist niedrig bei jedoch noch kurzer Nachbeobachtungszeit (14). Ab SIOP 2001 wird auch in allen Zentren außerhalb der GPOH Doxorubicin als einziges Anthrazyklin verwendet, um eine einheitliche Behandlung innerhalb der SIOP zu gewährleisten.

Es wird versucht die Kardiotoxizität in der Therapieoptimierungsstudie SIOP 2001/GPOH durch folgende Maßnahmen zu reduzieren:

- Verlängerung der Infusionsdauer von 4 auf mindestens 6 Stunden
- Maximale kumulative Dosis von 300 mg/m² (Nur im Stadium IV führt dies zu einer Änderung der Therapie mit Beendigung der Anthrazyclingaben)

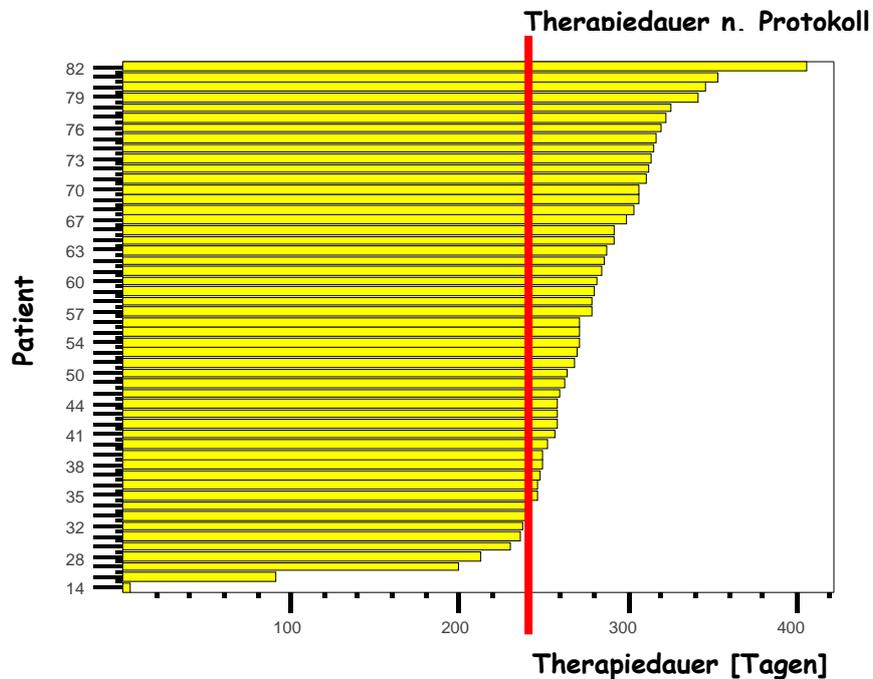
Da die Kardiotoxizität eine der schwersten Spätfolgen in der Behandlung des Nephroblastoms darstellt, ist eine weitere Reduktion dieses Medikaments sinnvoll. Die bessere Stratifikation der Patienten anhand ihres individuellen Rückfallrisikos erlaubt eine entsprechende Therapiefrage zum Doxorubicin zu stellen. So werden alle präoperativ behandelten Patienten mit intermediärer Malignität, Stadium II oder III und einem Tumolvolumen unter 500 ml (Ausnahme: epithel- und stromareicher Subtyp) bezüglich der postoperativen Gabe von Doxorubicin randomisiert. Das Risiko einer Prognoseverschlechterung im Therapiearm ohne Doxorubicin ist in diesem Setting sehr gering und damit vertretbar einzugehen. In den beiden bisher durchgeführten randomisierten Studien zur Frage der Notwendigkeit eines Anthrazyklins beim Nephroblastom (Stadium III; SIOP 6 und NWTs 3) zeigte sich bei relativ kleinen Patientenzahlen, dass das frühe ereignisfreie Überleben für Patienten signifikant besser ist, die Anthrazykline erhielten. Jedoch verschwindet dieser Unterschied im langfristigen Gesamtüberleben. Zusätzlich können in der postoperativen Behandlung der SIOP 6 andere Unterschiede der Therapieintensität dieses Ergebnis erklären. In der NWTs 3 wurde der obige Unterschied nur bei Patienten gefunden, die eine reduzierte lokale Bestrahlungsdosis von 10 Gy erhielten. In der SIOP 2001 erhalten alle randomisierten Patienten im Stadium III weiterhin mindestens 14.4 Gy ([Kapitel 10.8.1, S. 90](#)).

2.6 Hochrisikoprotokoll

Die Toxizität des Hochrisikoprotokolls der SIOP 93-01/GPOH Studie ist hoch. In 60 % der Patienten kam es zu einer Therapieänderung wegen aufgetretener Toxizität. Dies gilt insbesondere für die hämatologische Toxizität. Mindestens 4 Patienten erhielten G-CSF nach

jedem Therapiezyklus. Bei fast allen Patienten musste die Therapiedauer verlängert werden. Bei 9 Patienten wurde die Behandlung frühzeitig beendet. 4 dieser Patienten wiesen eine Progression des Tumors auf, bei 5 Patienten führte jedoch die Therapietoxizität zum vorzeitigen Abbruch der Behandlung (**Abb. 2.7, Seite 14**).

Abb. 2.7: Dauer der Hochrisikotherapie bei 82 Patienten der SIOP 93-01/GPOH Studie.



Aus diesem Grund wurde das Hochrisikoprotokoll geändert. VP16 und Carboplatin werden über 3 Tage in reduzierter Dosis gegeben (VP16: $5 \times 100 \text{ mg/m}^2 \rightarrow 3 \times 150 \text{ mg/m}^2$; CARBO: $600 \text{ mg/m}^2 \rightarrow 3 \times 200 \text{ mg/m}^2$). Ifosfamid wird wegen der potentiellen Gefahr der Tubulustoxizität an der verbliebenen Niere durch Cyclophosphamid ersetzt. Die Dosis von Doxorubicin bleibt unverändert bei allerdings auf mindestens 6 Stunden verlängerter Infusionsdauer. Ab einer kumulativen Dosis von 300 mg/m^2 werden keine weiteren Anthrazykline mehr gegeben.

2.7 Behandlung des Klarzellensarkoms und des malignen Rhabdoidtumors der Niere

Die Prognose von Patienten mit einem Klarzellensarkom hat sich verbessert. Die Behandlung wird für diesen Tumortyp deshalb entsprechend dem Hochrisikoprotokoll fortgesetzt (Stadium I: AVD, Stadium II, III: CARBO/VP16/CYC/DOX). **Die Therapie im Stadium I wird auf AVD entsprechend den guten Ergebnissen der UKWTS (United Kingdom Wilms Tumor Studien) Studien reduziert.** Die Prognose von Patienten mit einem Rhabdoidtumor ist weiterhin schlecht. Therapieverbesserungen bei dieser Erkrankung sind notwendig.

2.8 Allgemeine Bemerkung

Da die Prognose von Patienten, die entsprechend dem SIOP 93-01 Protokoll behandelt wurden signifikant besser ist, als von Patienten, die abweichend behandelt wurden, sollte der Anteil der Protokollpatienten möglichst hoch sein. Dies ist insofern von maßgeblicher Bedeutung, da auch durch die weitere Therapiereduktion die Gefahr besteht, dass es zu einer zusätzlichen Verschlechterung des ereignisfreien Überleben kommen kann.

3 STUDIENDESIGN UND PATIENTENSELEKTION

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte multizentrische Therapieoptimierungsstudie. Die GPOH wird ihre gesamten Patienten in die Internationale SIOP 2001 Studie einbringen. Diese rekrutiert Patienten aus Europa und einigen Ländern weltweit. Bei Kenntnis der Rekrutierung der SIOP 93-01 Studie werden mehr als 1/4 aller Patienten der SIOP 2001 Studie aus der SIOP 2001 / GPOH Therapieoptimierungsstudie stammen.

In dieser Studie wird für das postoperative Stadium II und III bei intermediärer Malignität eine Randomisationsfrage prospektiv evaluiert. Daneben wird die Behandlung aller anderen Patienten mit einem Nephroblastom prospektiv entsprechend definierten Therapieprotokollen in Abhängigkeit vom histologischen Typ und dem Stadium durchgeführt. Für die Behandlung bilateraler Nephroblastome ([Anhang 1, Seite i](#)) und der Nephroblastomatose ([Anhang 3, Seite xi](#)) sind ebenfalls Therapieempfehlungen dargelegt, die von der Studienkommission entwickelt wurden. Gleiches gilt für Patienten mit einem Rezidiv ([Anhang 4, Seite xv](#)) und Patienten über 16 Jahre. Alle Patienten werden prospektiv erfasst und verfolgt, um neue Erkenntnisse über ihr Verhalten, prospektive Faktoren und Therapieergebnisse zu gewinnen.

Das spezielle Design aller Therapiearme ist in [Kapitel 7 \(Seite 51\)](#), [8 \(Seite 69\)](#) sowie dem [Anhang 1 \(Seite i\)](#), [2 \(Seite vi\)](#) und [3 \(Seite xi\)](#) zu finden.

3.1 Patientenregistrierung - Studienpatienten

Bei Diagnose müssen alle Patienten einer teilnehmenden Klinik mit einem Nierentumor registriert werden (Studienpatienten) und das Einverständnis zur Studienteilnahme und zur Weitergabe persönlicher Daten muss unmittelbar eingeholt werden. Zu diesem Zeitpunkt werden die Patienten in folgende drei Gruppen unterteilt:

- Patienten mit lokalisierter Erkrankung
- Patienten mit metastatischer Erkrankung
- Patienten mit synchronen bilateralen Tumoren

3.1.1 Patienten mit lokalisierter Erkrankung

Bei folgenden Kriterien handelt es sich um Protokollpatienten :

1. Alter über 6 Monate und unter 16 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnose
2. Zweifelsfreie bildgebende oder nach Feinnadelbiopsie histologische Diagnose eines unilateralen Nephroblastoms
3. Keine vorherige Antitumortherapie
4. Keine Metastasen
5. Schriftliches Einverständnis des/der Erziehungsberechtigten und /oder Patient
6. Positives Votum der lokalen Ethikkommission

3.1.2 Patienten mit metastatischer Erkrankung

Bei folgenden Kriterien handelt es sich um Protokollpatienten :

1. Jedes Alter bis einschließlich 16 Jahren
2. Zweifelsfreie bildgebende oder nach Feinnadelbiopsie histologische Diagnose eines unilateralen Nephroblastoms
3. Keine vorherige Antitumortherapie
4. Nachweis von Metastasen
5. Schriftliches Einverständnis des/der Erziehungsberechtigten und /oder Patient
6. Positives Votum der lokalen Ethikkommission

3.1.3 Patienten mit synchronen bilateralen Tumoren

Diese Patienten werden entsprechend den Empfehlungen für bilaterale Tumoren zum Diagnosezeitpunkt behandelt. Sie werden prospektiv verfolgt.

3.2 Protokollpatienten

Alle Patienten mit lokalisierter oder metastatischer Erkrankung, die die Kriterien zur Teilnahme an der Therapieoptimierungsstudie SIOP 2001/GPOH erfüllen sind Protokollpatienten, wenn sie entsprechend der hier dargestellten Therapieoptimierungsstudie SIOP 2001/GPOH behandelt werden. Hierzu zählt insbesondere die Durchführung einer präoperativen Chemotherapie. Alle Patienten, die primär operiert werden, sind Beobachtungspatienten.

3.3 Randomisationspatienten

Hierbei handelt es sich um Protokollpatienten, die postoperativ ein Stadium II oder III bei intermediärer Malignität aufweisen und deren Tumorzellen weniger als 500 ml nach präoperativer Chemotherapie beträgt (Ausnahme: epithel-, stromareicher Subtyp unabhängig vom Tumorzellen). Die Patienten dürfen keine Metastasen aufweisen und sie müssen die präoperative Chemotherapie nach Protokoll erhalten haben. Die weitere postoperative Therapiedurchführung muss ebenso wie eine zweijährige Nachbeobachtungszeit gewährleistet sein. Ein normaler echokardiographischer Befund ist Voraussetzung. Diese Patienten werden nach Vorliegen des Einverständnis der Eltern oder des Patienten entsprechend einem der beiden Randomisationsarme behandelt. Das Einverständnis muss spätestens 2 Wochen nach der Operation vorliegen und ist mit der Einwilligung zur Teilnahme an der Begleitstudie zur Kardiotoxizität zu verbinden.

3.4 Beobachtungspatienten

Alle anderen Patienten, die nicht die Kriterien als Protokollpatient erfüllen, werden als Beobachtungspatienten geführt. Ausschlusskriterien als Protokollpatient und damit Beobachtungspatienten sind :

1. Patienten, die jünger als 6 Monate [nur lokalisierter Tumor] und älter als 16 Jahre sind
2. Patienten mit bilateralen Tumoren oder einer Nephroblastomatose
3. Patienten mit anderen Nierentumoren als dem Nephroblastom
4. Patienten, bei denen die Behandlung nach den Richtlinien der Therapieoptimierungsstudie wegen gleichzeitig bestehender anderer Erkrankungen oder sozialer Situationen nicht durchgeführt werden kann
5. Patienten, bei denen kein follow-up möglich ist
6. Patienten, die bereits eine andere Therapie (Chemotherapie, Radiotherapie) als die der SIOP 2001/GPOH Studie erhalten haben
7. Patienten, die primär operiert wurden wegen Unwissenheit bezüglich der Studie, chirurgischer Notfallsituation oder Zweifel an der präoperativen Diagnose eines Nephroblastoms trotz suffizienter Diagnostik mit evtl. Einschluss einer Feinnadelbiopsie
8. Patienten, die erst zum Zeitpunkt eines Rezidivs gemeldet werden

3.5 Randomisation

Die Durchführung der Randomisation ist in [Kapitel 11.3 \(Seite 106\)](#) und [13.6 \(Seite 120\)](#) dargelegt.

3.6 Patientenaufklärung

Vor Beginn einer Therapie müssen die Sorgeberechtigten und je nach Einsicht auch der Patient selbst über die Erkrankung, ihren natürlichen Verlauf und die Art und Nebenwirkung der Therapie in angemessener Weise aufgeklärt werden. Dabei ist eine Übersicht über die einzusetzenden Therapieverfahren zu geben und der Sinn der gegenwärtigen Therapiestudie darzulegen. Die Entscheidungsberechtigten sind darüber aufzuklären, dass sie die Teilnahme an der vorgeschlagenen Therapieoptimierungsstudie ablehnen können. Als Alternative kommen z.B. die Therapiemöglichkeiten nach der SIOP 93-01/GPOH Studie in Betracht.

Es wird empfohlen, von den Sorgeberechtigten ein Protokoll über die Inhalte des Aufklärungsgesprächs unterschreiben zu lassen, auf dem ein Zeuge mitunterschreiben sollte ([Anhang 8, Seite lxxxiv](#)).

Die im Formblatt genannten Punkte sind lediglich ein Anhalt und ersetzen nicht ein detailliertes Gespräch. Der behandelnde Arzt trägt die Verantwortung für die Patientenaufklärung wie auch für die Therapie.

Über Art und Risiken der Operation und der Strahlentherapie ist gesondert durch den jeweiligen Therapeuten aufzuklären.

Für die Randomisation der postoperativen Therapie muss eine separate Einwilligung zwingend eingeholt werden. Unverzichtbar ist die schriftliche Einwilligung des Patienten bzw. der Sorgeberechtigten zur Datenweitergabe an die Studienzentrale in Homburg und Amsterdam bzw. an das Kinderkrebsregister in Mainz und das Kindertumorregister in Kiel, sowie an Laboratorien mit wissenschaftlichen Zusatzuntersuchungen, insbesondere für die molekulargenetischen Analysen.

3.7 Einhaltung von GCP und behördlichen Anforderungen

Innerhalb der Studie werden die [GCP-Grundsätze der ICH, die Deklaration des Weltärztebundes](#) von Helsinki in der letzten revidierten Fassung von 2000 Edinburgh, Schottland sowie die nationalen gesetzlichen Bestimmungen eingehalten.

4 DIAGNOSTISCHE MAßNAHMEN

Die Diagnose des Nephroblastoms beruht bei präoperativer Chemotherapie ohne histologische Absicherung neben der klinischen Untersuchung im wesentlichen auf bildgebender Diagnostik. Diese bildgebenden Untersuchungen müssen daher von hoher Qualität sein und setzen für die Beurteilung eine große Erfahrung voraus, um das Risiko einer Fehldiagnose mit der Konsequenz einer nicht indizierten Chemotherapie zu reduzieren.

Eine abdominale Sonographie und ein weiteres bildgebendes Schnittverfahren (CT oder MRT) ohne und mit i.v. Kontrastmittel als auch oraler Kontrastierung sind unabdingbare Voraussetzungen, bevor ohne histologische Sicherung eine Chemotherapie nach dem SIOP 2001 / GPOH Protokoll begonnen werden darf.

Differentialdiagnostisch müssen hauptsächlich neben dem Nephroblastom erwogen werden: Neuroblastom, Lymphom der Niere, Nierenzellkarzinom, Langerhanszell Histiozytose, Nephroblastomatose, Teratom, Ganglioneurom, zystisches Nephrom, Hamartom, Nierenzysten, Hämatom, Nierenabszess, xanthogranulomatöse Pyelonephritis.

4.1 Erbliche Syndrome mit erhöhtem Risiko für Wilms Tumoren

| Syndrom | Leitsymptome |
|---|--|
| WAGR-Syndrom [Deletion WT1] | Wilms Tumor, Aniridie, urogenitale Missbildungen, Retardierung → OMIM #194072* |
| Denys-Drash-Syndrom [autosomal dominant, Punktmutation WT1] | Wilms Tumor [meist bilateral], nephrotisches Syndrom, Niereninsuffizienz vor 3. Lebensjahr, männlicher Pseudohermaphroditismus, Gonadoblastome → OMIM #194080 |
| Perlmann-Syndrom [autosomal rezessiv] | Wilms Tumor, Nephroblastomatose, bilaterale renale Hamartome, Makrosomie, Mikrognathie, Langerhanszellhyperplasie (Hyperinsulinismus), Hydrops fetalis, Agenesie des Corpus callosum, unterbrochener Aortenbogen → OMIM #267000 |
| Wiedemann-Beckwith-Syndrom [autosomal dominant, imprinting 11p15.5] | Wilms Tumor, Hepatoblastom, Gonadoblastom, Hemihypertrophie, Makroglossie, Omphalozele, neonatale Hypoglykämie, Kardiomyopathie → OMIM #130650 |
| Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom [X-chrom. rezessiv] | Wilms Tumor, Nierenzysten, Makrosomie, Makrozephalus, Hydrozephalus, Makroglossie, Hypertelorismus, präaurikuläre Anhängsel, Herzfehler, Zwerchfellhernie, Polysplenie, Skelettfehlbildungen → OMIM #312870 |

* **OMIM:** <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>

Das Risiko einer Fehldiagnose im Rahmen der SIOP Studien trifft statistisch jeden 20. Patienten, von denen jeder 4. zudem einen gutartigen Tumor hat.

Tab. 4.2: Risiko einer nicht indizierten präoperativen Chemotherapie beim Nephroblastom.

| Studie | Anzahl | Nicht indizierte präoperative Therapie [alle] | | Nicht indizierte präoperative Therapie [benigne Tumoren] | |
|---------------|--------|---|------|--|-----|
| | | n | % | n | % |
| | | SIOP 6 | 1095 | 38 | 3.5 |
| SIOP 9 | 511 | 28 | 5.5 | 8 | 1.6 |

Die folgenden Untersuchungen stellen das Minimum notwendiger Diagnostik dar. Die Ergebnisse sind zu dokumentieren.

4.2 Klinische Untersuchung

- Gewicht und Länge
- Lokalisation und Größe des Tumors
- Größe der Leber, der Milz
- Blutdruck
- Suspekte Lymphknoten und andere Schwellungen
- Kongenitale Anomalien (Aniridie, Hemihypertrophie, urogenitale Malformationen, etc.)

4.3 Laborparameter

- Blutbild mit Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl
- Klinische Chemie: Serumkreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin-clearance
- Blutgruppe (initial), humorale Gerinnung
- Urinanalyse: Eiweiß, Leukozyten, Erythrozyten
- Ausscheidung auf Katecholamine im Urin; Katecholaminkonzentration im Serum (initial)
- **5 ml Vollblut** bei Diagnosestellung, nach präoperativer Chemotherapie, 2 Wochen nach Operation und am Ende der Therapie für Proteomics zur Tumormarkerbestimmung

4.4 Bildgebende Diagnostik

4.4.1 Ultraschall des Abdomens

Der Untersucher hat zu folgenden Punkten schriftlich Stellung zu nehmen:

- Tumorlokalisierung innerhalb der Niere, Randbegrenzung, Beziehung zu perirenalen Strukturen und Blutgefäßen
- Darstellung der Restniere mit Tumor
- Echogenität der Raumforderung
- Beschreibung und Ausmessung evtl. vorhandener zystischer Areale des Tumors
- Ausmessung der Raumforderung in der Schnittebene mit der größten Ausdehnung und im Winkel von 90° dazu
- Ausschluss oder Nachweis von Tumorthromben in der Vena renalis und V. cava inferior
- Ausschluss oder Nachweis von intraabdominellen Lymphknotenvergrößerungen
- Ausschluss oder Nachweis von Leberherden
- Vollständige Untersuchung der kontralateralen Niere mit Größenangabe

Die Größe der renalen Raumforderung ist in drei Ebenen zum Zeitpunkt der Diagnose und kurz vor der Tumoroperation zu messen. Die Art der Messung muss dokumentiert werden. Mehrere Raumforderungen sind getrennt zu vermessen. Die präoperative Bestimmung des Tumorumfanges hat einen Tag vor Operation zu erfolgen und ist mit dem Gewicht des Operationspräparates zu korrelieren.

Das Tumolvolumen wird mit folgender Formel berechnet:

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

4.4.2 MRT oder CT des Abdomens

Neben dem Ultraschall ist ein weiteres Schnittverfahren (CT oder MRT) zur sicheren bildgebenden Diagnose notwendig. Eine präoperative Untersuchung ist bei eventuell notwendiger Strahlenplanung unerlässlich. Wegen der fehlenden Strahlenbelastung ist ein MRT zu bevorzugen. Dagegen ist ein AUG nicht mehr erforderlich. Ein MRT ist immer indiziert bei :

- V.a. einen Thrombus der V. cava zur Abgrenzung einer intrathorakalen Ausdehnung
- V.a. Leber- und Zwerchfellinfiltration
- V.a. intrathorakale Tumorausdehnung per continuitatem
- einer Nephroblastomatose

4.4.3 Röntgenuntersuchung des Thorax in 2 Ebenen

Zum Nachweis von Lungenmetastasen ist die Durchführung einer Nativröntgenuntersuchung des Thorax in 2 Ebenen notwendig. Eine thorakale CT-Untersuchung des Thorax ist nur bei unklarem Befund indiziert und keine Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie (siehe 4.3.6 und Kapitel 6). Bei den Patienten, bei denen eine CT-Untersuchung des Thorax erfolgt, wird der zusätzliche Informationsgewinn des CT im Vergleich zum Nativröntgenbild evaluiert.

Es ist zu beachten, dass jeder Patient, der primär operiert wurde und postoperativ ein Stadium I und eine intermediäre Malignität aufweist, eine CT Untersuchung des Thorax benötigt, um eine sichere Metastasierung auszuschließen, da die alleinige Gabe von Vincristin bei vorhandener Metastasierung eine unzureichende Therapie darstellt.

4.4.4 MIBG Szintigraphie

Ein MIBG Szintigramm zum Ausschluss eines Neuroblastoms ist unbedingt in den Fällen durchzuführen, in denen keine eindeutige Destruktion des Hohlsystems sichtbar ist, die Niere lediglich verdrängt erscheint, die großen Gefäße ummauert sind und Verkalkungen im Tumor nachweisbar sind.

4.4.5 Skelettszintigraphie

Ein Skelettszintigramm zu Beginn der Chemotherapie ist nur bei entsprechender klinischer Symptomatik (Knochenschmerzen, Schwellung) indiziert, da sich hinter der feststellbaren abdominalen Raumforderung auch ein Klarzellensarkom der Niere verbergen kann. **Bei einer Histologie von hoher Malignität muss postoperativ immer ein Skelettszintigramm durchgeführt werden.**

4.4.6 Bildgebung des Thorax und Gehirns

Ein Computertomogramm des Thorax, der Leber oder anderer Regionen ist bei Metastasenverdacht indiziert. Eine routinemäßige CT-Untersuchung des Thorax ist erst bei Kindern, die älter als 24 Monate sind, sinnvoll, da erst ab dieser Altersgruppe statistisch mit einer pulmonalen Metastasierung zu rechnen ist. Zur Optimierung der Darstellung besonders der peripheren und basalen Thoraxabschnitte wird ein CT mit einer Fensterlage von 1500 bis 2000 HE und einer Breite von ca. -400 bis -600 HE (120) empfohlen. Der Einsatz eines Spiral-CT empfiehlt sich zur Minderung von Atemartefakten. Bei Verdacht auf Befall mediastinaler Lymphknoten ist eine i.v. Kontrastierung notwendig.

Ein MRT oder CT des Gehirns ist beim Klarzellensarkom und dem malignen Rhabdoidtumor postoperativ wegen der Tendenz zu ZNS-Metastasen bzw. Zweittumoren durchzuführen.

4.4.7 Selektive Nierenangiographie

Die Durchführung einer Nierenangiographie ist bei bilateralen Tumoren und Hufeisennieren indiziert, wenn der Chirurg diese Information zur Operation benötigt. Wegen der zarten Gefäße bei Kleinkindern ist die Untersuchung von einem erfahrenen Radiologen kurz vor der Operation durchzuführen.

4.5 Feinnadelbiopsie

Die Durchführung einer Feinnadelbiopsie ist bei nicht eindeutiger bildgebender Diagnose durch einen erfahrenen Arzt erlaubt. Bei sachgerechter Durchführung führt dies **nicht** zu einer Änderung des postoperativen lokalen Stadiums. Die Untersuchung des gewonnenen Gewebes setzt viel Erfahrung voraus, weshalb die Durchführung dieser Untersuchung immer mit den Pathologen im Vorfeld besprochen werden muss.

4.5.1 Empfehlungen zur Indikation einer Feinnadelbiopsie

Eine Indikation zur Durchführung einer Feinnadelbiopsie ist in folgenden Situationen zu diskutieren:

Ungewöhnliches klinisches Bild

- Alter über 6 Jahre
- Harnwegsinfekt
- Sepsis
- Infiltration des M. Psoas

Ungewöhnliche bildgebende Befunde

- Verkalkungen
- Voluminöse Lymphknotenvergrößerungen
- Nierenparenchym nicht darstellbar
- Fast vollständige extrarenale Raumforderung

Die Feinnadelbiopsie stellt bei rein zystischen Raumforderungen keine Hilfe dar. In dieser Situation ist eine primäre Operation zur Diagnoseklärung indiziert.

4.5.2 Kontraindikationen zur Durchführung einer Feinnadelbiopsie

Kontraindikationen zur Durchführung einer Feinnadelbiopsie bestehen bei:

- Alter unter 6 Monaten (primäre Operation indiziert)
- Verdacht auf Tumorruptur oder Einblutung in den Tumor
- Rein zystische Raumforderung

4.5.3 Empfehlungen und Voraussetzungen zur Durchführung einer Feinnadelbiopsie

Folgende Voraussetzungen und Empfehlungen zur Durchführung einer Feinnadelbiopsie bestehen:

- Diskussion im Vorfeld mit Radiologen zur Festlegung der besten Punktionsstelle
- Diskussion im Vorfeld mit Pathologen zur suffizienten Versorgung des gewonnenen Gewebes
- Unauffällige Blutungsanamnese bei Patient und Familie (blaue Flecken, Nasen- und Zahnfleischblutungen, Menstruation, Verletzungsblutungen) und normale Suchtests (Thrombozyten, PTT, PT, Fibrinogen, Blutungszeit)
- Durchführung der Punktion in tiefer Sedierung oder Allgemeinnarkose
- Punktion von dorsal und ultraschallgesteuert

4.6 Echokardiographie

Die Durchführung einer Echokardiographie mit Bestimmung der Verkürzungsfraktion des linken Ventrikels ist bei allen Patienten notwendig, die mit Anthrazyklinen behandelt werden. Hierzu zählen alle Patienten mit einem Tumor von hoher Malignität, alle Patienten im Stadium II und III mit intermediär malignem Tumor, und alle Patienten mit Metastasen. Diese Untersuchung hat immer vor der ersten Anthrazyklingabe (Ausgangswert) zu erfolgen und ist nach jeweils 100 mg/m² KOF von Doxorubicin zu wiederholen. Zum Abschluss der Therapie und anschließend jährlich ist für mindestens 10 Jahre eine Echokardiographie durchzuführen, um auch eine Spätmanifestation einer Kardiomyopathie zu erfassen. Die notwendigen Untersuchungsparameter sind in [Kapitel 9.1.3 Punkt 6 \(Seite 85\)](#) festgelegt und sind auf dem Bogen F8a zu dokumentieren ([Anhang 6 - 20.10.1, Seite lxxiv](#)).

4.7 Nierenfunktionsdiagnostik

Zur Nierenfunktionsdiagnostik ist bei allen Patienten eine Kreatinin-Clearance durchzuführen. Bei Patienten, die Cyclophosphamid und Carboplatin erhalten, ist diese durch eine nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik der Nieren zu vervollständigen. Gleiches gilt für Patienten mit bilateralen Tumoren, um eine seitengetrennte Funktion zu bestimmen. Dies erleichtert die spätere Operationsplanung.

4.8 Diagnostik und Dokumentation von Patienten mit Metastasen

Alle Stadium IV Patienten sind Protokollpatienten, wenn sie neoadjuvant behandelt werden. Die Diagnostik und Dokumentation erfolgt in gleicher Weise wie bei Patienten ohne Metastasen. Eine CT-Untersuchung der Lunge ist nicht obligat erforderlich ([siehe auch 4.4.3, 4.4.6, Seite 20](#)).

4.9 Diagnostik und Dokumentation von Patienten mit bilateralen Tumoren

In der Therapieoptimierungsstudie SIOP 2001/GPPOH werden Patienten mit bilateralen Tumoren prospektiv untersucht. Die Diagnostik und Dokumentation richtet sich demnach nach der Dokumentation für Patienten mit einem unilateralen Tumor.

4.10 Referenzradiologie

Um die Rate der klinischen Fehldiagnosen möglichst gering zu halten, ist im Rahmen der Therapieoptimierungsstudie SIOP 2001/GPOH die möglichst vollständige referenzradiologische Beurteilung der bildgebenden Diagnostik durch die Studienkommission beschlossen worden. Diese Qualitätskontrolle ist im Antrag zum Ethikvotums besonders hervorgehoben und dient der Qualitätssicherung. Entsprechende bildgebende Untersuchungen sind entweder im Original, als gleichwertige Kopie (nicht Papierkopie) oder vorzugsweise elektronisch im DICOM Format zu versenden. Die Koordination erfolgt für Deutschland über die Studienzentrale in Homburg, für Österreich in Innsbruck. Alle Bilder im Original oder als Kopie sollen direkt an die entsprechende Referenzradiologie versandt werden:

Referenzradiologie der Nephroblastomstudie SIOP 2001/GPOH

| | | |
|-----------------------|--|--|
| | Deutschland | Österreich |
| | Prof. Dr. J. Tröger | Dr. Karin Unsinn |
| | | Dr. Martin C. Freund |
| Postanschrift: | Im Neuenheimer Feld 150 | Uni.Klinik, Kinderradiologie |
| | 69120 Heidelberg | A-6020 Innsbruck |
| Email: | Jochen_Troeger@med.uni-heidelberg.de | karin.unsinn@uibk.ac.at |
| Telefon: | 06221 56 2329 | 0043 512 504 3571 |
| Telefax: | 06221 56 2998 | 0043 512 504 5450 |

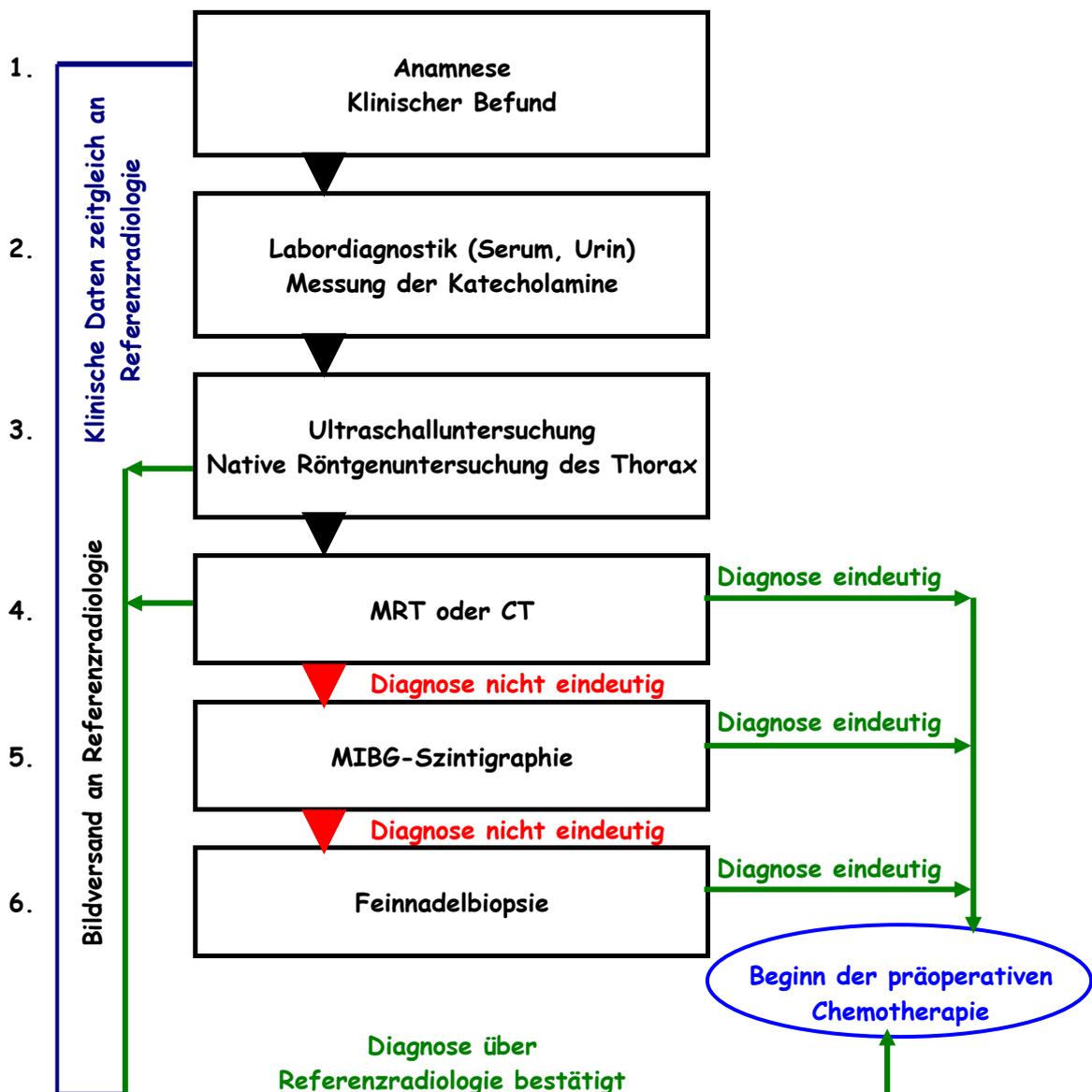
Eine elektronische Übermittlung ist nach vorheriger Anmeldung über Email (nephroblastomstudie@uniklinik-saarland.de) über FTP-Transfer auf folgenden Server in der Studienzentrale in Homburg möglich: IP-Adresse: 134.96.138.242

Für jede Klinik wird eine eigene Kennung mit Passwortschutz eingerichtet. Diese Kennung muss vor dem ersten elektronischen Versand von Bildern per Email (nephroblastomstudie@uniklinik-saarland.de) von der Studienzentrale erfragt werden. Vor jedem weiteren Versand von Bildern ist ebenfalls über Email die Studienzentrale im Voraus per Email zu benachrichtigen.

4.11 Verlaufsdiagnostik nach Therapieende

Die Verlaufsdiagnostik nach Therapieende erfolgt entsprechend den Vorgaben des Kompetenznetzes und dem Projekt Vertikale Vernetzung des BMFT in Zusammenarbeit mit der LESS Studienzentrale. Im [Anhang 5 \(Seite xxvi\)](#) ist ein Nachsorgeschema dargestellt.

4.12 Flussdiagramm zur initialen Diagnostik



5 EMPFEHLUNGEN ZUM OPERATIVEN VORGEHEN

Die Prinzipien der Tumornephrektomie in der Pädiatrie sind 1993 von Gross aufgestellt (16, 17, 18) worden und heute noch gültig.

Eine präoperative Chemotherapie, wie von den SIOP Studien 2, 5, 6, 9 und 93-01 gezeigt, macht eine Tumornephrektomie einfacher und minimiert das Risiko der Tumorruptur. Darüber hinaus können sich Metastasen zurückbilden oder resektabel werden. Auch eine Tumorausdehnung in Gefäße kann reversibel sein oder eine partielle Nephrektomien möglich werden (3, 19, 20, 21, 22, 23, 24).

5.1 Grundsätzliche Bemerkungen

Die vorliegende Studie führt die risikoadaptierte Behandlung vorangegangener SIOP Studien weiter. Erneut wird eine Therapiereduktion prospektiv randomisiert geprüft. Hierdurch werden voraussichtlich 20% der Patienten weniger intensive Behandlungen erhalten. Aus diesem Grund hat die Qualität operativer Maßnahmen und deren Dokumentation eine vergleichbare Bedeutung wie die radiologische Diagnostik.

1. Deshalb ist der chirurgische Dokumentationsbogen zusammen mit diesem Kapitel jedem Operateur mindestens 24 Stunden vor einer Tumornephrektomie persönlich zu übergeben.
2. Eine Wilms-Tumoroperation ist meistens ein elektiver Eingriff. Aus diesem Grund ist diese Operation vom erfahrensten Operateur vorzunehmen.
3. Eine Notfallsituation kann durch eine präoperative Tumorruptur oder Tumoreinblutung eintreten. Trotzdem sind die Vorgaben dieses Protokolls möglichst vollständig einzuhalten. Abweichungen sind in den Dokumentationsbögen zu begründen.

5.2 Bildgebung

Der Operateur hat sich **vor dem Eingriff** über die Ausdehnung des Tumors, seine genaue Lokalisation in der Niere, seine Beziehung zum Nierenbecken, zu den Gefäßen, dem Diaphragma, der Leber, dem Pankreas, der Milz und den Nebennieren zu informieren. Zusätzlich ist er auf das mögliche Vorliegen eines Tumorthrombus aufmerksam zu machen. Hierzu ist die Bildgebung nach Angabe der Referenzbegutachtung maßgeblich (Kapitel 4, Seite 18). Nach dieser kann der Operateur einen Plan seines chirurgischen Vorgehens erarbeiten. Vergrößerte intraabdominale (vor allem paraaortale) Lymphknoten, intraabdominale Metastasen (in erster Linie: Leber) und Thromben in der Nierenvene und der V. cava sind bildgebend zu suchen. Eine thorakale CT-Untersuchung ist bei unklarem Nativröntgenbild der Lunge indiziert oder wenn eine Metastasektomie geplant ist. Direkt präoperativ ist eine sonographische Untersuchung des Abdomens in Anwesenheit des Operateurs sinnvoll und wird empfohlen.

5.3 Operation

5.3.1 Wahl des Zugangs

Innerhalb dieser Studie ist nur der transperitoneale Zugang zum Tumor als obligater Standard vorgesehen. Der Zugangsweg selbst (ob transverse Oberbauch- oder subcostale Inzision) wird vom Operateur gewählt. Dieser hängt immer von der individuellen Erfahrung des Chirurgen ab und ist für den Erfolg der Operation von geringerer Bedeutung als die Erfahrung des Operateurs.

5.3.2 Inspektion der Bauchhöhle

Die Bauchhöhle ist immer vor der Tumorentfernung zu inspizieren, um zusätzlich zu den bekannten evtl. weitere Metastasen in der Leber, in Lymphknoten und dem Peritoneum zu erkennen. SIOP 6 und 9 konnten zeigen, dass die Entfernung von pulmonalen und intraabdominalen Metastasen die Prognose dieser Patienten verbessert (25, 26). Aus diesem Grund ist jede resektable Läsion zu entfernen. Alle nicht resezierbaren Läsionen sind zu biopsieren und deren genaue Lokalisation zu markieren. Auch normal erscheinende Lymphknoten zählen hierzu. Das gesamte exzedierte Gewebe muss separat zum Pathologen mit genauen Angaben zur Herkunft gesandt werden. Eine komplette Tumorsektion ist immer anzustreben, auch wenn die Diagnose Nephroblastom unklar ist. Inoperable Tumoren sind zu biopsieren.

Die Inspektion des gegenüberliegenden retroperitonealen Raums ist nur dann obligat, wenn die präoperative bildgebende Diagnostik eine bilaterale Tumormanifestation zeigt oder vermuten lässt. In allen anderen Situationen werden aufgrund früherer Erfahrungen durch diese Prozedur keine weiteren Informationen als durch eine suffiziente Bildgebung gewonnen. Patienten mit einem bilateralen Tumor werden entsprechend den Richtlinien für Stadium V Patienten behandelt (siehe auch Anhang 1, Seite i).

5.3.3 Nephrektomie

Die frühe Ligatur der Nierengefäße ist anzustreben und ist fast immer möglich. Zuerst wird die Nierenarterie unterbunden, um ein Anschwellen des Tumors und die dadurch bedingte erhöhte Rupturgefahr zu vermeiden. Der ideale Weg ist stets die Ablösung des Colon ascendens mit rechter Flexur und/oder des Colon descendens mit linker Flexur, um an die Niere mitsamt den Nierenstielgefäßen heran zu kommen. Ein ausgedehntes Kocher-Manöver des Duodenums ist ein anderer möglicher Zugang zu den Nierengefäßen beider Seiten. Ein transperitonealer Zugang lateral des Kolons ist ebenso möglich. Nur wenn der Tumor sehr groß ist und in die Umgebung infiltrierend eingewachsen ist, gestaltet sich die frühe Ligatur der Nierengefäße schwierig und ist riskant für eine Ruptur. In dieser Situation wird der Tumor zunächst aus der Umgebung freipräpariert und anschließend sind die Gefäße als bald als möglich zu unterbinden. Die Technik des Zugangs als auch die Art der Präparation und Freilegung des Tumors sind zu dokumentieren. Heroische und mutilierende Resektionen, wie z.B. eine Pankreatektomie, sind nicht indiziert, da diese Tumoren sowohl chemo- als auch strahlensensibel sind.

5.3.4 Nierenvene, Vena Cava

Obwohl eine intravasale Ausdehnung des Tumors in die Nierenvene als auch die V. cava in der Regel präoperativ durch die Bildgebung diagnostiziert werden, ist eine sorgfältige intraoperative Inspektion dieser Gefäße indiziert. Sollte ein Thrombus gefunden werden, ist dieser zu entfernen. Ein kurzer Thrombus der Nierenvene kann in aller Regel mit der Vene und dem Tumorpräparat in einem reseziert werden. Ein Thrombus, der sich bis in die infrahepatische V. cava ausbreitet, ist durch eine Cavotomie zu entfernen. Hierzu wird am besten die V. cava tangential oder komplett mit einer Satinski-Klemme ausgeklemmt. Es ist darauf zu achten, dass intraoperativ eine mögliche Stenose der V. cava nach partieller Resektion vermieden wird. Ein längerer Thrombus (intrahepatisch, suprahepatisch, intraatrial) erfordert die Hilfe eines Gefäß- oder Herzchirurgen sowie den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (17, 18, 27, 28).

Bei ausgeprägter Infiltration der Wand der V. cava durch den Tumor sind die Vor- und Nachteile der Chirurgie mit denen der Bestrahlung gegeneinander abzuwägen. Ist in diesen Fällen auch durch radikale chirurgische Maßnahmen keine komplette Resektion zu erreichen stellt die Strahlentherapie dann die bessere Alternative dar. In der SIOP 9 Studie ist gezeigt worden, dass Patienten mit dieser lokoregionalen Therapie krankheitsfrei und langfristig überleben (24).

5.3.5 Nebenniere

Die Nebenniere kann in situ verbleiben und braucht nicht entfernt zu werden, wenn eine klare und sichere Resektionsgrenze zwischen Tumor und der Nebenniere garantiert ist.

5.3.6 Ureter

Der Ureter sollte so nahe wie möglich an der Blase reseziert werden, um einer Ureterstumpfinfektion im Zelltief vorzubeugen.

5.3.7 Lymphknoten

In der NWT5 1 Studie ist gefunden worden, dass 8/224 (3.6 %) der Lymphknoten Metastasen aufwiesen, obwohl sie vom Chirurgen als makroskopisch unauffällig beschrieben wurden. Umgekehrt waren 25/64 (39.1 %) der vom Chirurgen als befallen diagnostizierten Lymphknoten histologisch tumorfrei. Das Tumorstadium wird demnach nur heraufgestuft, wenn die histologische Untersuchung der Lymphknoten positiv ist. Jüngste Auswertungen der NWT5 4 Studie haben ergeben, dass mit einer höheren lokalen Rezidivrate zu rechnen ist, wenn Biopsien der Lymphknoten nicht erfolgen. Ein inadäquates Lymphknotenstaging führt demnach zu einer Unterbehandlung und damit zu einem erhöhten Rezidivrisiko (29).

Die operative Entfernung von Lymphknoten mit anschließender histologischer Aufarbeitung sind unabdingbar und stellen notwendige Voraussetzungen einer exakten Stadienzuordnung und damit der postoperativen Behandlung dar. Eine radikale Lymphknotendissektion verbessert das Überleben jedoch nicht und ist deshalb nicht Gegenstand der operativen Behandlung (30, 31). Hiläre und paraaortale Lymphknoten am Abgang der Nierenarterie (regionale Lymphknoten) sowie Lymphknoten unter- und oberhalb der Nierengefäße (extraregionale Lymphknoten) sind auch dann zu entfernen, wenn sie äußerlich unverdächtig erscheinen. Infiltrierte und auffällige Lymphknoten sind ohne Ruptur zu resezieren. Alle entfernten Lymphknoten müssen bezüglich der Lokalisation und des Aussehens exakt beschrieben werden und obligat zum Pathologen zur histologischen Aufarbeitung weitergeleitet werden. Diese Information an den Pathologen beeinflusst das Staging und die postoperative Behandlung und damit die Prognose.

5.3.8 Tumorruptur

Im Fall einer intra- oder präoperativen Tumorruptur sind die anatomische Lage und Aussaat (intra-, retroperitoneal) im Operationsbericht und in angefertigten Zeichnungen festzuhalten. Infiltrationen in perirenales Fettgewebe, befallene Lymphknoten, makroskopisch inkomplette Resektionen, mikroskopische und makroskopische Tumorrupturen sind eindeutig zu beschreiben.

5.4 Empfehlungen für das Stadium IV

1. Entsprechend vorausgegangener Studien sind Lungenmetastasen, wenn immer möglich, zu entfernen (19, 25, 26). Die Operation der Metastasen hat sobald als möglich nach der Tumornephrektomie zu erfolgen. Dies ist in der Regel innerhalb von 14 Tagen zu erwarten. Beidseitige Lungenmetastasen sind über zwei Thorakotomien oder eine Sternotomie in Abhängigkeit der Wahl des Chirurgen und der Lokalisation der Metastasen zu entfernen. Lokale Resektionen sind mit einem Sicherheitsabstand von 5-10 mm durchzuführen, um radikal zu sein. Erst wenn hierdurch keine komplette Metastasenentfernung erreicht werden kann, sind Segmentresektionen und Lobektomien indiziert. Eine Pneumonektomie ist nicht indiziert.

2. Erfahrungen der SIOP 6 und 9 Studie belegen den Erfolg dieses Vorgehen auch für extrapulmonale Metastasen. Dies gilt insbesondere für die Leber (26). Die Frage der Operabilität von Lebermetastasen ist mit den Referenzchirurgen zu besprechen. Ausgedehnte und potentiell mutilierende Resektionen sind nicht indiziert, solange die Möglichkeiten der Chemotherapie nicht ausgeschöpft sind (26). Metastasen außerhalb der Lunge oder Leber sind komplett zu entfernen, wenn hierdurch keine Verstümmelung eintritt oder keine vitalen Strukturen oder Organe entfernt werden müssen.
3. Die komplette Entfernung von Metastasen ist ausgesprochen wichtig und sinnvoll, da hierdurch auf eine Bestrahlung mit den möglichen Spätfolgen verzichtet werden kann. Eine Metastasenoperation wird nicht empfohlen, wenn es unter der präoperativen Chemotherapie zu einer Progression gekommen ist, da eine komplette Resektion in dieser Situation kaum möglich ist. In dieser Situation sind alternative Chemotherapien und/oder eine Bestrahlung durchzuführen.
4. Bei Patienten mit Metastasen ist ein exaktes Lymphknotenstaging bei der Tumornephrektomie genauso wichtig wie bei Patienten ohne Metastasen.

5.5 Empfehlungen für bilaterale Nephroblastome (siehe auch Anhang 1)

Bilaterale Tumoren müssen individuell behandelt werden. In jedem Fall ist ein erfahrenes Behandlungsteam notwendig, so dass eine frühzeitige Verlegung des Patienten in ein geeignetes Zentrum zu prüfen ist, damit die nachfolgend beschriebenen Vorgehensweisen schnell und sicher gegeneinander abgewogen werden können. Die Intensität der präoperativen Chemotherapie und der Zeitpunkt und die Art des chirurgischen Vorgehens sind bei jedem einzelnen Patienten eng mit der Studienleitung und über das Einschalten eines Referenzchirurgen abzustimmen. Das Ziel dieses individuellen Vorgehens ist es, beidseits nierenerhaltend zu operieren. Dies ist mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln der Chemotherapie und der Chirurgie anzustreben. Oft sind hierzu zwei Operationen notwendig, zwischen denen 1 bis 2 Wochen liegen können. Zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Nierenfunktion sind mindestens 40% des Nierenvolumens zu erhalten. Alle Resektionsformen wie die Tumorenukleation, Polresektion oder longitudinale Nephrektomien sind dabei gegeneinander abzuwägen. Hierzu kann die Tumorresektion in situ oder extrakorporal mit nachfolgender Autotransplantation erfolgen. Die weniger befallene Niere ist als erste zu operieren. Eine komplette Tumornephrektomie auf einer Seite und eine partielle Nephrektomie auf der anderen Seite darf dann erfolgen, wenn genügend funktionstüchtiges Nierengewebe erhalten werden kann (32, 33). Eine längere vasculäre Isolation der Niere ist wegen des ischämischen Schadens der Restniere immer zu vermeiden. Wenn trotz präoperativer Bildgebung intraoperativ die Tumoren inoperabel sind, so werden sie nur biopsiert, um eine genaue histologische Diagnose zu erhalten. Hiernach richtet sich dann die weitere Chemotherapie. Eine lokale Strahlentherapie zur Tumorkontrolle nach partieller Nephrektomie ist wegen der eingeschränkten Strahlentoleranz begrenzt. Dennoch gibt es einzelne Patienten aus der SIOP 9 Studie bei denen trotz inkompletter Tumorresektion mit Chemotherapie und niedrigdosierter Strahlentherapie (10 Gy) anhaltende Remissionen erzielt worden sind (34). Diese Möglichkeit ist deshalb bei Patienten zu erwägen, bei denen eine komplette Remission nur durch eine beidseitige Tumornephrektomie zu erzielen ist. Ist eine beidseitige Nephrektomie trotz Ausschöpfens aller Mittel nicht zu umgehen, stellt sich die Indikation zur Nierentransplantation. Diese ist bei der begrenzten Zahl der verfügbaren Transplantate nach einer 2 Jahre anhaltenden kompletten Remission zu planen.

Werden bilaterale Tumoren zufällig während einer anderen Operation entdeckt, sind diese Tumoren - im Gegensatz zu unilateralen Tumoren - zu biopsieren oder zu exzidieren, falls es sich um kleine Tumoren handelt. Die postoperative Behandlung erfolgt entsprechend den Empfehlungen für Patienten mit beidseitigen Nephroblastomen..

Die chirurgische Behandlung der Nephroblastomatose beschränkt sich auf Biopsien und die Resektion bereits entwickelter Wilmstumoren. Dies hat sich bei der Mehrzahl der Patienten als ausreichend erwiesen. Deshalb ist auf ein parenchymsparendes Vorgehen ist zu achten.

5.6 Empfehlungen für Patienten < 6 Monate und > 16 Jahre (siehe auch Anhang 2)

Patienten, die jünger als 6 Monate oder älter als 16 Jahre sind, werden primär operiert, da bei ihnen ein höheres Risiko besteht, nicht an einem Nephroblastom erkrankt zu sein. Bei den Säuglingen ist mit einem kongenitalen mesoblastischen Nephrom (CMN) und bei den älteren Jugendlichen mit einem Adenokarzinom der Niere zu rechnen. Das CMN kann durch eine alleinige Operation geheilt werden. Der Chirurg muss bei der Operation beachten, dass der Tumor meistens keine eigentliche Kapsel aufweist und sich fingerförmig in das umliegende perirenale Fettgewebe ausbreitet. Bei inkompletter Resektion findet der Pathologe am Resektionsrand Tumor, so dass eine Reoperation indiziert ist, da der Tumor nur wenig chemosensibel ist und wegen des Alters des Patienten auf eine Radiatio verzichtet werden sollte.

5.7 Empfehlungen für Rezidive (siehe auch Anhang 4)

Das erste Rezidiv eines Nephroblastoms kann bei vielen Patienten geheilt werden. Die Behandlung erfolgt deshalb mit kurativer Intention und ist mit einer Chemotherapie zu beginnen. Ausnahmen stellen nur späte isolierte Lungen-, Leber- oder Hirnmetastasen dar. Diese werden zunächst operiert, um im Fall der Lungen- und Lebermetastase diese histologisch zu bestätigen und im Fall der Hirnmetastase die in der Regel vorliegende Notfallsituation zu beherrschen. In allen anderen Situationen erfolgt die chirurgische Metastasenentfernung nach einer Tumorverkleinerung durch eine Chemotherapie mit der Absicht chirurgisch eine komplette Remission mit tumorfreien Resektionsrändern zu erzielen. Das Tumorbett und alle Bezirke mit Resttumor sind mit Titanium Clips zu markieren, an denen sich das postoperative Strahlenfeld orientiert.

Bei einem Rückfall im Strahlenfeld, kann nur durch operative Maßnahmen eine lokale Tumorkontrolle erzielt werden. In diesem Fall sind alle operativen Möglichkeiten auszuschöpfen. Lokale Rückfälle in der Lunge und der Leber sind meistens resektabel. Dagegen stellen Rezidive im Lymphknoten, und insbesondere in bestrahlten Arealen, ein schwieriges Problem dar. Selbst eine radikale Lymphadenektomie ist oft ohne kurativen Effekt für den Patienten, da die Lymphknotenmetastasen häufig infiltrierend wachsen, zum Teil bis ins Mediastinum reichen und daher aus onkologischer Sicht inoperabel sind.

5.8 Sonderfall: Partielle Nephrektomie

Durch eine partielle Nephrektomie kann eine lokale Tumorkontrolle erzielt werden (35, 36, 37, 38, 39, 40, 41). Bei bilateralen Tumoren stellt die partielle Nephrektomie die Methode der Wahl dar. Aber auch unilaterale Tumoren können so operiert werden. Das Risiko einer solchen Operation ist bei jedem einzelnen Patienten gegen den dadurch erzielten Vorteil abzuwägen (35, 36, 37, 38, 39, 40, 41). Hilfreich in der Entscheidung sind dabei vorliegende urologische und nephrologische Probleme in der kontralateralen Niere. Aber auch genetische Syndrome mit einem erhöhten Risiko für Wilmstumoren sind zu berücksichtigen. Die Hyperperfusionsnephropathie in der verbliebenen Niere ist als weniger wichtiges Kriterium zu werten (42).

Eine partielle Nephrektomie bei unilateralem Nephroblastom wird außerhalb der obigen Syndrome und definierter Probleme nicht empfohlen. Dennoch werden bei allen Patienten mit partieller Nephrektomie entsprechende Daten sorgfältig gesammelt, um die nachfolgenden Kontraindikationen zu überprüfen.

Kontraindikationen für eine partielle Nephrektomie:

- ⇒ Präoperative Tumorruptur oder Biopsie
- ⇒ Tumordinfiltration in extrarenale Strukturen
- ⇒ Intraabdominale Metastasen oder Lymphknotenvergrößerungen in der präoperativen Bildgebung
- ⇒ Thrombus in der Nierenvene oder der Vena cava
- ⇒ Tumor der mehr als 1/3 der Niere infiltriert. Mindestens 50 % der Niere müssen nach der Tumorsektion mit tumorfreiem Rand erhalten sein, um ein Hyperperfusionssyndrom zu vermeiden.
- ⇒ Multifokaler Tumor
- ⇒ Zentrale Tumorumlage
- ⇒ Infiltration des Kelchsystems
- ⇒ Hämaturie
- ⇒ Fehlende Erfahrung in partieller Tumornephrektomie

Bemerkungen:

1. Vor Durchführung einer partiellen Nephrektomie ist immer die Studienleitung zu kontaktieren, damit auch der Response auf die vorangegangene präoperative Chemotherapie in die Indikationsstellung einfließt.
2. Die Indikation zur partiellen Nephrektomie ist von allen Mitgliedern des Behandlungsteams gemeinsam zu stellen und durch den Operateur während der Operation zu entscheiden.
3. Eine signifikante Tumolvolumenverkleinerung nach präoperativer Chemotherapie erhöht die Chance einer erfolgreichen partiellen Nephrektomie.
4. Die Resektion hat innerhalb gesunden Nierengewebes zu erfolgen, daher ist eine Enukleation keine adäquate lokale Behandlung.
5. Intraoperative Ultraschalluntersuchungen sind zur Bestimmung der Tumorausdehnung in der Niere hilfreich
6. Nach einer partiellen Nephrektomie ist eine Dopplersonographie und ein Ausscheidungsurogramm der Niere durchzuführen. Der Beitrag des verbliebenen Nierengewebes zur Urinausscheidung ist 6 Monate nach der Operation szintigraphisch zu messen. Postoperative Ultraschalluntersuchungen der Niere sind entsprechend den Empfehlungen für bilaterale Tumoren durchzuführen.
7. Patienten im Stadium I und einem Tumor mit diffuser Anaplasie nach präoperativer Chemotherapie rezidivieren häufiger (43). Nephrogene Reste in der Restniere können zur Entwicklung eines metachronen Nephroblastom führen. Diese beiden Patientengruppen sind deshalb nach der partiellen Nephrektomie mittels Ultraschall monatlich für mindestens 6 Monate zu untersuchen. Die anschließende Nachsorge richtet sich an der Nachsorge für Patienten mit Tumornephrektomie.

5.9 Chirurgisch bedingte Komplikationen

Eine gemeinsame NWTS-SIOP Studie zu chirurgisch bedingten Komplikationen wird durchgeführt. Vorangegangene SIOP Studien haben eine deutliche Abnahme von chirurgisch bedingten Komplikationen gezeigt, wenn Operationen nach einer präoperativen Chemotherapie mit primären Operationen verglichen wurden. Das Ziel dieser Studie ist es, die retrospektiv erhobenen Daten der NWTS 3 (19.8 % chirurgische Komplikationen ohne Tumorruptur nach primärer Operation) und der SIOP 9 (8 % chirurgische Komplikationen mit Einschluss der Tumorruptur nach präoperativer Chemotherapie) prospektiv zu bestätigen (23, 44). Die in Frage kommenden chirurgisch bedingten Komplikationen sind zum Zeitpunkt der Operation und 1 Jahr später zu erheben und an die Studienzentrale zu senden (Dokumentationsbögen F3a und F3a_K).

5.10 Abschließende Bemerkungen

Der früher übliche Standardmetall-Clip ist durch Titan-Clips zu ersetzen, um postoperativ MRT Untersuchungen durchführen zu können. Wenn keine präoperative CT- oder MRT-Untersuchung erfolgte, sind mindestens die untere und obere Grenze des Tumors durch Titan-Clips zu markieren, um ein mögliches postoperatives Strahlenfeld bestimmen zu können.

Alle auffälligen Strukturen sind zu biopsieren oder zu reseziieren, eindeutig zu kennzeichnen und zu beschreiben und gesondert an die Pathologie zu senden. Das Tumorpräparat ist intakt dem Pathologen auszuhändigen, ohne zuvor vom Chirurgen eröffnet zu werden. Am Ureter und den Nierengefäßen sind die Nähte zu belassen, so dass der Pathologe diese einfach findet und Proben zur histologischen Untersuchung entnehmen kann.

Areale mit unsicherer kompletter Resektion sind zu markieren und auf dem chirurgischen Dokumentationsbögen festzuhalten. Der chirurgische Befund ist dem lokalen Pathologen mitzuteilen. Eine Kopie des Operationsberichts ist dem Dokumentationsbogen (F3a) beizulegen und an die Studienzentrale zu senden.

Für jede Metastasenoperation ist ein Dokumentationsbogen (F3b) auszufüllen, auch wenn diese während der Tumornephrektomie erfolgt. Grundsätzlich sind die Dokumentationsbögen F3a und F3b vom Chirurgen unmittelbar nach Operation auszufüllen. Die Bögen sind sowohl in Kopie an den Pathologen weiterzuleiten als auch mit einem Operationsbericht an die Studienleitung zu senden.

Bei auftretenden Problemen, Anfragen oder Vorschlägen können die Referenzchirurgen um Hilfe gebeten werden. Dies sind:

Kinderchirurgen Deutschland

| | | | |
|--------------------------|----------|---|--|
| Dr. D. Bürger | Siegen |  | Buengerclan@t-online.de |
| Prof. Dr. J. Fuchs | Tübingen |  | Joerg.Fuchs@med.uni-tuebingen.de |
| Prof. Dr. von Schweinitz | Basel |  | dietrich.vonschweinitz@unibas.ch |

Urologen Deutschland

| | | | |
|------------------------|---------|---|--|
| Prof. Dr. M. Stöckle | Homburg |  | urmsto@uniklinik-saarland.de |
| Prof. Dr. J.W. Thüroff | Mainz |  | folz@urologie.klinik.uni-mainz.de (Sekretariat) |

Kinderchirurgen Österreich

| | | | |
|------------------------|-----------|---|--|
| Prof. Dr. J. Hager | Innsbruck |  | josef.hager@uibk.ac.at |
| Prof. Dr. E. Horcher | Wien |  | ernst.horcher@AKH-Wien.ac.at |
| Prof. Dr. M. Höllwarth | Graz |  | michael.hoellwarth@uni-graz.at |

Kinderurologe Österreich

| | | | |
|-----------------------|-----------|---|--|
| Prof. Dr. Ch. Radmayr | Innsbruck |  | christian.radmayr@uibk.ac.at |
|-----------------------|-----------|---|--|

6 PATHOLOGIE

Alle Nierentumoren bei Kindern und Adoleszenten bis zum 18. Lebensjahr sowie auch entsprechende Nierentumoren bei Erwachsenen werden in die Studie aufgenommen. Typische Nierentumoren des Kindesalters sind Wilms-Tumoren, Klarzellensarkome der Niere, maligne Rhabdoidtumoren der Niere sowie mesoblastische Nephrome (59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67).

6.1 Rolle des Pathologen im behandelnden Zentrum

Der Pathologe hat eine wichtige Funktion sowohl im Rahmen der Behandlung des jeweiligen Patienten als auch der prospektiv durchgeführten Studie:

1. Der Pathologe bestätigt die klinisch gestellte Diagnose des Nierentumors.
2. Der Tumor wird in eine der drei Risikokategorien (s. Seite 32) eingeteilt.
3. Die präzise Bestimmung des lokalen Tumorstadiums (einschl. Kinder mit metastasiertem Wilms-Tumor im Stadium IV) ist für die weitere Therapieplanung notwendig. Hierzu müssen Informationen über eine mögliche prä- oder intraoperative Ruptur sowie Informationen über mögliche Fernmetastasen vorliegen. Für die Bestimmung des Stadiums wird das SIOP-Staging System (s. Seite 47) verwendet. Das pTNM-System kann zusätzlich verwendet werden, jedoch ist es nicht anstelle des SIOP-Systems einzusetzen.

Die Patienten werden jeweils gemäß der Tumorhistologie sowie des Tumorstadiums in verschiedene Protokollarmedien aufgenommen. Wie in dem klinischen Teil des Protokolls ausgeführt, werden Tumoren der sog. low risk - Gruppe mit keiner postoperativen Chemotherapie behandelt, während Tumoren der sog. high risk - Gruppe eine intensivere Therapie postoperativ erhalten als Tumoren der intermediären Risikogruppe (Standardrisiko). Daher ist es extrem wichtig, dass diese Tumoren korrekt klassifiziert werden. Die Tumoren sind daher schnellstmöglich für eine Diagnosebestätigung an den Referenzpathologen zu schicken. Zu diesem Zweck sind entweder ein vollständiger Satz der angefertigten HE-Schnitte zusammen mit zumindest einem Paraffinblock mit Gewebe aus vitalen Tumorarealen oder eine Hälfte des Nephrektomiepräparates zu übersenden. Zusätzlich werden der beigefügte Pathologie Dokumentationsbogen (F4) sowie eine Kopie des lokalen Pathologieberichtes benötigt. In Fällen von Lokalrezidiven oder chirurgisch entfernten Metastasen wird ebenfalls um die Übersendung eines vollständigen Satzes der Schnittpräparate, Paraffinblöcke oder formalinfixierten Untersuchungsmaterials zusammen mit den entsprechenden Unterlagen gebeten.

Das Untersuchungsgut ist so schnell wie möglich an den Referenzpathologen zu senden, selbst wenn es nicht sicher ist, ob der Patient in die Studie aufgenommen wird. Die Registrierung der Patienten geschieht teilweise verzögert, dennoch hat für die weitere Therapieplanung so schnell wie möglich eine Bestätigung der Diagnose zu erfolgen.

6.2 Definition der Nephroblastome mit Subtypen sowie andere typische Nierentumoren des Kindesalters

Aufgrund der Korrelation zwischen morphologischen Merkmalen und Überleben der Patienten sind drei verschiedene prognostische Untergruppen für die Nierentumoren im Kindesalter in den vorangegangenen SIOP-Studien definiert worden: Niedrige Malignität (low risk), Standardrisiko (intermediate risk) sowie hohe Malignität (high risk).

Mesoblastische Nephrome, Klarzellensarkome der Niere sowie Rhabdoidtumoren der Niere sind separate Entitäten, aber typisch für das Kindesalter und sind ebenfalls in die SIOP-Klassifikation sowie Studie aufgenommen. Andere, seltenere Nierentumoren, welche in jeder Altersgruppe einschließlich des Kindesalters auftreten können, werden ebenfalls in die SIOP-Studie aufgenommen, weil durch die Erfassung dieser Tumoren wichtige Informationen gewonnen werden können.

Die **SIOP (Stockholm) Working Classification of Renal Tumors of Childhood and Adolescence** wurde kürzlich geändert, um die Ergebnisse der letzten SIOP-Studie aufzunehmen. Diese neue Klassifikation wird Grundlage für die neue Wilms-Tumor-Studie sein. Einige Entitäten der vorangegangenen Klassifikation, wie das Nephroblastom mit fibroadenomatösen Strukturen (68, 69) sowie das hochdifferenzierte epithelreiche Nephroblastom, sind entweder anderen Entitäten zugeordnet oder vollständig entfernt worden.

Für die Planung der Behandlung ist es eigentlich nur wichtig, vier verschiedene Typen des Nephroblastoms zu identifizieren (diffus anaplastische Wilms-Tumoren (hohe Malignität), blastemreiche Wilms-Tumoren (hohe Malignität nach präoperativer Chemotherapie), vollständig nekrotische Wilms-Tumoren (niedrige Malignität) sowie eine Gruppe sämtlicher anderen verbliebenen Wilms-Tumoren (intermediäre Malignität). Für die Auswertung der Studie ist es aber wichtig, dass die einzelnen Subtypen der Gruppe der intermediären Risikogruppe, möglichst unter Angabe der prozentualen Verteilung der einzelnen Tumorkomponenten, genau bestimmt werden, um eine prospektive Analyse der einzelnen Tumorkomponenten zu ermöglichen, die Grundlage für die Planung einer späteren Studie sein könnte.

Auf den folgenden Seiten werden die verschiedenen Typen der kindlichen Nierentumoren beschrieben. Weitere detaillierte Beschreibungen können in den angegebenen Literaturstellen zu dem jeweiligen Tumortyp gefunden werden.

REVIDIERTE S.I.O.P. (Stockholm) Working Classification
of Renal Tumours of Childhood and Adolescence (2001)

6.2.1 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)*

6.2.2 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 - blastemreich 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)*
-

6.3 'Low risk' - Gruppe (niedrige Malignität)

6.3.1 Mesoblastisches Nephrom

Mesoblastische Nephrome der Niere (70, 71, 72, 73, 74, 75) treten gewöhnlich innerhalb des ersten Lebensjahres auf. Der älteste, im Rahmen der amerikanischen National Wilms Tumor Study (NWTs) dokumentierte Fall wurde im Alter von 29 Monaten diagnostiziert, im Rahmen der SIOP von 37 Monaten. Es ist heute bekannt, dass „mesoblastische Nephrome“ bei älteren Kindern der Gruppe der sog. metanephrischen Stromatumoren zugeordnet werden - einer neuen Entität, die kürzlich von Beckwith et al. definiert wurde (74). Sowohl mesoblastische Nephrome als auch metanephrische Stromatumoren haben eine exzellente Prognose, wenn eine komplette chirurgische Entfernung durchgeführt wird. Daher ist die Unterscheidung zwischen diesen beiden Entitäten für die Behandlung des Kindes nicht von zwingender Bedeutung.

Zwei Varianten des mesoblastischen Nephroms existieren: Der klassische Typ sowie der zelluläre Typ. Die Unterscheidung dieser beiden Typen hat bisher keine therapeutischen Konsequenzen. Der klassische Typ des mesoblastischen Nephroms ist ein aus Spindelzellen aufgebauter monomorpher Tumor. Die Zellkerne sind groß und vesikulär und weisen prominente Nukleoli auf. Die Zellen sind in Bündeln und Wirbeln angeordnet. Die Begrenzung zum Nierengewebe ist unscharf und es finden sich häufig „fingerförmige“ Ausläufer. Häufig finden sich auch kleine Reste eingeschlossenen präexistenten Nierengewebes im Tumor. Der zelluläre Typ des mesoblastischen Nephroms weist eine schärfere Abgrenzung zum Nierengewebe auf. Die Zellularität ist deutlich höher als beim klassischen Typ und es finden sich zahlreiche Mitosen.

Beide Typen des mesoblastischen Nephroms können eine Infiltration in den Nierensinus oder in das perirenale Fettgewebe aufweisen. Eine Beurteilung des Resektionsrandes im Hilusbereich ist unbedingt notwendig, da eine komplette Entfernung der Tumoren erreicht werden sollte. Dies beinhaltet die Option der Nachresektion. Rezidive und Metastasen sind in einem Teil der Fälle beschrieben worden, besonders bei Kindern, die älter als 6 Monate sind. Rezidive treten in der Regel innerhalb von 12 Monaten auf und sind bevorzugt bei dem zellulären Typ des mesoblastischen Nephroms zu beobachten.

Differentialdiagnostisch sind der metanephrische Stromatumor (74), das blastenreiche bzw. stromareiche Nephroblastom, das Klarzellensarkom sowie der Rhabdoidtumor der Niere zu bedenken. Eine gute Darstellung der Differentialdiagnose dieser Tumoren findet sich in dem AFIP Atlas „Tumors of the kidney bladder and related urinary structures“, III. Serie, 1994.

Molekulargenetisch sind kürzlich bei einigen Fällen Trisomien im Bereich des Chromosoms 11 sowie eine Translokation t(12; 15), welche ein ETV6 - NTRK3 Genfusionsprodukt hervorruft, beschrieben worden (75). Diese Veränderungen stellen möglicherweise eine genetische Brücke zwischen dem zellulären mesoblastischen Nephrom sowie dem infantilen Fibrosarkom dar.

6.3.2 Zystisches partiell differenziertes Nephroblastom

Zystisch, partiell differenzierte Nephroblastome sind eine klar definierte Variante der Wilms-Tumoren, welche bei Kindern unter 2 Jahren vorkommen (76, 77, 78). Die Kriterien für die Diagnose eines zystisch, partiell differenzierten Nephroblastoms sind folgende:

1. Vollständig aus Zysten und dünnen Septen aufgebauter Tumor.
2. Die dünnen Septen sind die einzigen „soliden“ Anteile des Tumors.
3. Der Tumor bildet eine abgegrenzte, gut demarkierte Tumormasse aus, welche sich vom nicht-zystisch umgewandelten angrenzenden Nierengewebe abhebt.
4. Die Zysten sind von einem flachen bis kubischen, teilweise auch knopfartigen („hopnail“) Epithel ausgekleidet.
5. In den Septen sind kleinste Blasteminseln, teilweise von Stromazellen und epithelialen Strukturen durchmischt, nachweisbar.

In den Septen können neben den Blastemzellen auch glomeruläre Strukturen, Tubuli, quergestreifte Muskelzellen, Knorpel, Fettinseln sowie Bindegewebe vorkommen. Gut differenzierte Tubuli alleine reichen für die Diagnose eines zystisch-partiell differenzierten Nephroblastoms nicht aus. In diesen Fällen ist die Diagnose eines zystischen Nephroms zu bedenken. Aus therapeutischen Gründen ist die Unterscheidung zwischen einem zystisch-partiell differenzierten Nephroblastom und einem zystischen Nephrom nicht zwingend notwendig, da beide durch eine chirurgische Entfernung alleine behandelt werden. Es ist aber darauf hinzuweisen, dass Nephroblastome vom Standardrisikotyp (intermediäre Malignität) Zysten aufweisen können und arealweise an ein zystisch-partiell differenziertes Nephroblastom erinnern. In diesen Tumoren sind jedoch immer wieder größere Inseln aus solidem Tumorgewebe mit unterschiedlicher Differenzierung zu finden. Auch Klarzellensarkome der Niere und Rhabdoidtumoren der Niere können starke zystische Veränderungen aufweisen.

6.3.3 Komplettnekrotisches Nephroblastom

Die präoperative Chemotherapie in den SIOP-Nephroblastom-Therapieoptimierungstudien hat zur Folge, dass in zahlreichen Tumoren sog. „Chemotherapie-induzierte Veränderungen“ auftreten (79, 80, 81,

, 83). Ein Teil der Tumoren zeigt eine so hohe Chemosensibilität, dass in dem Tumorsektion kein vitales Tumorgewebe mehr nachweisbar ist. In einer vorangegangenen Studie konnte gezeigt werden, dass vollständig nekrotische Wilms-Tumoren eine exzellente Prognose aufweisen und somit keiner weiteren postoperativen Chemotherapie bedürfen. Daher ist die Identifizierung dieser Tumoren sehr wichtig.

Folgenden Kriterien sind für die Diagnose eines komplett nekrotischen Nephroblastoms notwendig:

1. In dem gesamten Tumor sind sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch keine vitalen Tumoranteile nachweisbar. Voraussetzung ist, dass entsprechend viele Gewebeproben mikroskopisch untersucht werden (entsprechend dem Protokoll). Einzelne reife tubuläre Strukturen können vorkommen und entsprechen wohl Residuen nephrogener Reste.
2. Der Nachweis von Chemotherapie-induzierten regressiven Veränderungen ist Voraussetzung, da diese Tumorentität nur nach vorangegangener präoperativer Chemotherapie auftritt.

Die Diagnose eines komplett nekrotischen Wilms-Tumors ist nur indirekt möglich, da definitionsgemäß kein vitales Tumorgewebe nachweisbar ist. Teilweise lassen sich in frischeren Nekrosen noch schemenhaft avitale Tumorstrukturen erkennen, die die Diagnose unterstützen. Zusätzlich können typische Änderungen, wie Schaumzellansammlungen sowie Hämosiderin-

ablagerungen und eine unterschiedlich zellreiche Fibrosierung gefunden werden. Als Unterstützung der Diagnose ist der Nachweis einer Nephroblastomatose in Form von sklerosierten Resten ebenfalls hilfreich, da derartige Veränderungen nahezu ausschließlich bei Wilms-Tumoren vorkommen. Da die Nephroblastomatose normalerweise durch die Chemotherapie kaum verändert wird, ist der Nachweis derselben ein wichtiger Hinweis, dass vor der Chemotherapie ein Nephroblastom vorgelegen hat. Letztendlich ist auch bekannt, dass differentialdiagnostisch in Frage kommende Tumoren, wie Klarzellensarkome der Niere, Rhabdoidtumoren der Niere oder Nierenzellkarzinome unter den im Rahmen der SIOP-Studie angewendeten Chemotherapieprotokollen keine nennenswerte Regression zeigen.

6.4 'Intermediate risk' - Gruppe (Standardrisikotyp)

Gemäß der Kriterien nach Beckwith und Palmer ist für die Subtypisierung dieser Tumorgruppe notwendig, dass eine Tumorkomponente mindestens zwei Drittel (66%) des Tumors ausmacht, um der jeweiligen Subkategorie zugeordnet zu werden. Wenn keine der Komponenten überwiegt, liegt ein sog. gemischtes Nephroblastom vor. Diese Einteilung wurde zu einer Zeit beschrieben, als Wilmstumoren in der Regel primär chirurgisch reseziert und daher unbehandelte Tumoren histopathologisch klassifiziert wurden. Durch die heute im Rahmen der SIOP-Protokolle durchgeführte präoperative Chemotherapie ist jedoch das histologische Bild der Wilms-Tumoren sehr verändert und die Therapie-induzierten regressiven Veränderungen können das Bild dominieren. Daher ist die Klassifikation der Wilms-Tumoren dieser geänderten Therapiesituation anzupassen. Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass der nach einer durchgeführten präoperativen Chemotherapie vorhandene vitale Tumor prognostisch ausschlaggebend ist, so dass eine Unterteilung der Tumoren der intermediären Risikogruppe anhand des verbliebenen Tumorgewebes vorgenommen wird. Die Identifizierung von Blastem hat sich auch als ein wichtiger morphologischer Prognoseparameter dargestellt. Daher ist die Definition der einzelnen Entitäten etwas geändert worden. Die Quantifizierung der einzelnen Tumorkomponenten sowie das Ausmaß der Regression ist sicherlich nicht frei von subjektiven Einflüssen. Eine gute makroskopische und mikroskopische Dokumentation sollte aber eine nachvollziehbare Einteilung in die entsprechenden Kategorien ermöglichen.

Die histologischen Typen der Wilms-Tumoren der Standardrisikogruppe sind im Folgenden beschrieben. Vorher sollen noch einige grundlegende Dinge erläutert werden :

1. Die Bestimmung des Ausmaßes der Nekrosen und regressiven Veränderungen hat am Anfang der Beurteilung zu stehen. Eine gute makroskopische Dokumentation (einschließlich Fotodokumentation) ist hierzu notwendig. Die mikroskopischen Präparate haben den makroskopischen Aspekt möglichst gut zu repräsentieren.
2. Wenn die Nekrosen mehr als zwei Drittel des Tumors (größer 65%) ausmachen, liegt ein regressiv verändertes Nephroblastom vor.
3. Wenn die Nekrosen bzw. regressiven Veränderungen weniger als zwei Drittel des Tumors (kleiner 65%) ausmachen, muss eine Subtypisierung anhand der verbliebenen vitalen Tumorreste vorgenommen werden. Der Tumor wird dann in die vier Kategorien blastemreich, epithelreich, stromareich oder gemischt eingeteilt.
4. Wenn eine fokale Anaplasie gefunden wird (**Definition s. unten**) sollte der Tumor dennoch zusätzlich nach den oben genannten Kriterien klassifiziert werden.

6.4.1 Nephroblastom – epithelialer Typ

Die histologischen Kriterien für die Diagnose eines epithelreichen Nephroblastoms sind folgende:

1. Die regressiven Veränderungen im Tumor machen weniger als zwei Drittel (65%) aus.
2. Das vitale Tumorgewebe besteht zumindest zu zwei Dritteln (65%) aus epithelial differenzierten Zellen.
3. Kleine Herde aus Blastem, weniger als 10% des vitalen Tumorgewebes ausmachend, können auftreten (größere Blastemknoten, die ca. 10% des Tumorgewebes ausmachen, dürfen bei dieser Entität nicht auftreten).
4. Eine Stromadifferenzierung des Tumors kann in variablem Ausmaß auftreten.

Eine epitheliale Differenzierung ist wie folgend definiert: (1) **Tubuli** - Hohlräume, ausgekleidet von einem kubischen bis hochprismatischen Epithel in relativ regelmäßiger Anordnung zirkulär um das zentrale Lumen; die Zellen sind gut abgrenzbar, haben gewöhnlich basale, teilweise hyperchromatische Zellkerne mit stellenweise deutlicher mitotischer Aktivität; die Tubuli sind gewöhnlich Rücken-an-Rücken gelagert, ohne dazwischen liegendes Stroma; (2) **Rosetten** - zirkulär angeordnete Tumorzellen mit elongierten ovalären Zellkernen, ein zentrales Lumen ist nicht erkennbar; (3) **papilläre Strukturen** - epithelial differenzierte Tumorzellen, die über fingerartigen Vorwölbungen des Stromas angeordnet sind; (4) **glomeruläre Strukturen** - polypoide, teilweise büschelartige Tumorzellansammlungen, die an embryonale - fetale Glomerulumanlagen erinnern; häufig findet sich eine kapselartige Begrenzung, die ebenfalls von flachen Zellen ausgekleidet ist (83, 84, 85, 86, 87, 88).

Die Kriterien für die Stromadifferenzierung sind bei dem stromareichen Nephroblastom angeführt.

Epithelreiche Nephroblastome treten gewöhnlich bei jungen Kindern auf (mittleres Lebensalter 9 Monate in der SIOP-Studie). Ca. 80% dieser Tumoren finden sich im Stadium I nach SIOP. Bei älteren Kindern sollte man mit dieser Diagnose zurückhaltend sein. Bei intensiver Suche findet sich bei diesen wenigen älteren Patienten mit einem epithelreichen Nephroblastom gehäuft eine Anaplasie.

6.4.2 Nephroblastom – stromareicher Typ

Stromareiche Nephroblastome stellen einen Subtyp mit Prädominanz einer Stromadifferenzierung dar (83, 89, 90). Das fetale rhabdomyomatöse Nephroblastom, welches in früheren Klassifikationen zu der low-risk-Gruppe gezählt wurde, ist wegen der Seltenheit dieses Tumors mit in die Gruppe der stromareichen Nephroblastome aufgenommen worden.

Die histologischen Kriterien für die Diagnose eines stromareichen Nephroblastoms sind folgende:

1. Die regressiven Veränderungen im Tumor machen weniger als zwei Drittel (65%) aus.
2. Das vitale Tumorgewebe besteht zumindest aus zwei Dritteln (65%) aus einer Stromadifferenzierung.

3. Kleine Herde aus Blastem, weniger als 10% des vitalen Tumorgewebes ausmachend, können auftreten (größere Blastemknoten, die ca. 10% des Tumorgewebes ausmachen, dürfen bei dieser Entität nicht auftreten).
4. Die epitheliale Differenzierung kann in unterschiedlichem Umfang auftreten.

Die Stromadifferenzierung in Wilms-Tumoren kann sehr unterschiedlich sein: Neben reifen Formen wie Skelettmuskeldifferenzierung in Form von Myoblasten, glattmuskulär differenzierten Zellen, Fettgewebsinseln, Knorpel, Knochen und Osteoid können auch spindelzellige, weniger differenzierte mesenchymale Tumorzellen gefunden werden. Teilweise findet sich auch eine myxoide Auflockerung mesenchymaler Zellen. Eine Differenzierung in den Stromakomponenten ist gehäuft nach präoperativer Chemotherapie zu finden, insbesondere in Form von Rhabdomyoblasten. Der Anteil der stromareichen Tumoren ist insgesamt nach präoperativer Chemotherapie angestiegen, so dass davon ausgegangen werden muss, dass in einem Teil dieser Tumoren vorher ein chemotherapiesensibles Tumorgewebe (beispielsweise Blastem) vorgelegen hat, welches durch die Therapie zerstört wurde.

Stromareiche Nephroblastome treten gewöhnlich in jungen Kindern auf. Dieses gilt insbesondere für die Tumoren, die nur minimale regressive Veränderungen aufweisen und bei denen man davon ausgehen kann, dass auch vor der präoperativen Chemotherapie bereits ein stromareicher Wilms-Tumor vorgelegen hat, da die Stromadifferenzierung wohl resistent gegenüber der Chemotherapie ist. Das seltene fetale rhabdomyomatöse Nephroblastom, welches heute als eine Variante des stromareichen Nephroblastoms angesehen wird, ist in ca. 30% der Fälle bilateral.

6.4.3 Nephroblastom - Mischtyp

Gemischte Nephroblastome stellen eine relativ heterogene Gruppe dar, in welchen keine der Tumorkomponenten dominiert.

Die histologischen Kriterien für die Diagnose eines gemischten Nephroblastoms sind folgende:

1. Die regressiven Veränderungen im Tumor machen weniger als zwei Drittel (65%) aus.
2. Das vitale Tumorgewebe besteht aus Blastem und/oder epithelialen und/oder stromalen Tumorzellen. Keine dieser Komponenten macht mehr als zwei Drittel (65%) des vitalen Tumors aus.

Eine grobe prozentuale Quantifizierung der verschiedenen Komponenten neben den regressiven Veränderungen ist auch bei diesem Tumortyp wünschenswert.

6.4.4 Nephroblastom - regressiver Typ

Der regressive Typ des Nephroblastoms zeigt klassische Veränderungen nach präoperativer Chemotherapie, wobei definitionsgemäß mehr als zwei Drittel des Tumors regressiv verändert sein müssen.

Die histologischen Kriterien für die Diagnose des regressiven Typs des Nephroblastoms sind folgende:

1. Die regressiven Veränderungen im Tumor machen mehr als zwei Drittel (65%) des Tumors aus, sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch dokumentiert. Die regressiven Veränderungen sollten in zahlreichen Paraffinblöcken gut dokumentiert sein.
2. Die verbliebenen vitalen Tumorelemente können die drei verschiedenen Differenzierungsformen des Nephroblastoms enthalten, wie Blastem, epitheliale und stromale Zellen.

Die typischen histologischen Veränderungen von vorbehandelten Nephroblastomen sind eine Mischung aus frischen Nekrosen, einem unterschiedlich zellreichen, teils myxoiden Narbengewebe sowie Ansammlungen von Makrophagen, die häufig den typischen Aspekt von Schaumzellen haben. Zusätzlich sind häufig Hämosiderinablagerungen zu sehen. In den frischen Nekrosen sind meist noch schemenhaft Strukturen des untergegangenen Tumorgewebes, beispielsweise Blastem, erkennbar. Diese frischen Nekrosen dürfen aber nicht noch dem vitalen Tumorgewebe zugerechnet werden.

6.4.5 Nephroblastom mit fokaler Anaplasie

Nephroblastome mit einer fokalen Anaplasie werden in dieser Studie in der Gruppe der ‚intermediate risk‘ (Standardrisikotyp) aufgenommen, da sowohl die amerikanische NWT5-Studie als auch eine SIOP-Studie gezeigt haben, dass die Prognose von Patienten mit einem fokal anaplastischen Nephroblastom vergleichbar ist mit nicht-anaplastischen Nephroblastomen (mit Ausnahme des blastemreichen Wilms-Tumors). Die **Kriterien für eine Anaplasie** sowie die Unterscheidung zwischen diffuser und fokaler Anaplasie wird bei der Beschreibung der hochmalignen Wilms-Tumoren, Nephroblastomen mit diffuser Anaplasie, vorgenommen.

6.4.6 Nephroblastom – blastemreicher Typ (primär operiert)

Wenn ein blastemreiches Nephroblastom bei einem primär-operierten Tumor diagnostiziert wird, gehört dieser Tumortyp nach wie vor in die ‚intermediate risk‘-Gruppe. Wird die Diagnose nach einer präoperativen Chemotherapie gestellt, liegt ein ‚high risk‘-Tumor vor. Die Morphologie ist sehr ähnlich, nur das bei Tumorpräparaten nach Chemotherapie in der Regel zumindest in geringem Ausmaß Chemotherapie-typische regressiv Veränderungen vorliegen. Für die Definition dieses Tumortyps siehe ‚high risk‘-Gruppe

6.5 ‚high risk‘ - Gruppe (hohe Malignität)

6.5.1 Nephroblastom – blastemreicher Typ (nach präoperativer Chemotherapie)

Blastemreiche Nephroblastome werden heute als Tumoren der hohen Risikogruppe angesehen, wenn diese Diagnose nach vorangegangener präoperativer Chemotherapie gestellt wird. Bei primär operierten blastemreichen Wilms-Tumoren werden die Patienten nach wie vor in der Gruppe der ‚intermediate risk‘ - Tumoren (Standardrisikotyp) behandelt. Daher ist bei dieser Diagnose die klinische Information über eine mögliche präoperative Chemotherapie notwendig.

Falls diese Information nicht zugänglich sein sollte, ist ein entsprechender Kommentar neben der eigentlichen Diagnose anzumerken.

Vorangegangene SIOP-Studien haben gezeigt, dass durch die präoperative Chemotherapie ein Teil des Blastems zerstört werden kann. Wenn nach der präoperativen Chemotherapie noch ein blastemreiches Nephroblastom vorliegt, muss davon ausgegangen werden, dass dieses Tumorgewebe chemotherapieresistent ist. Die klinischen Auswertungen haben gezeigt, dass derartige Tumoren eine ähnlich ungünstige Prognose haben, wie Tumoren der hohen Risikogruppe nach alter Definition, so dass eine aggressivere Behandlung dieser Kinder als notwendig erachtet wird.

Die histologischen Kriterien für die Diagnose eines blastemreichen Nephroblastoms sind folgende:

1. Die regressiven Veränderungen im Tumor machen weniger als zwei Drittel (65%) aus.
2. Mehr als zwei Drittel (65%) des vitalen Tumorgewebes besteht aus Blastem.
3. Die anderen Tumorkomponenten können in unterschiedlichem Ausmaß vertreten sein.

Blastem in Nephroblastomen ist aus relativ kleinen undifferenzierten rundlichen bis ovoiden Zellen aufgebaut, welche gewöhnlich dicht gepackt in Nestern angeordnet sind. Teilweise finden sich zwischen den Nestern ausgeprägte breite fibröse Septen. Eine epitheliale Differenzierung ist nicht sichtbar. Auch im Retikulinfasernetz zeigen sich keine tubulären Anordnungen der Retikulinfasern.

Verschiedene Wachstumsformen des Blastems sind in Detail in dem AFIP-Tumoratlas „Tumors of kidney bladder and related urinary structures“, 3. Serie, 1994 aufgeführt. Zur Absicherung der Diagnose kann immunhistochemisch eine Koexpression von Vimentin und Zytokeratinen dargestellt werden.

6.5.2 Nephroblastom mit diffuser Anaplasie

In früheren Studien konnte bereits die Anaplasie als ein ungünstiger morphologischer Prognosemarker dargestellt werden. Die zellulären Kriterien für die Anaplasie sind sowohl für die fokale als auch diffuse Anaplasie gleich, nur das Verteilungsmuster innerhalb des Tumors ist unterschiedlich (**43, 91, 92, 93, 94**).

Die zellulären Kriterien für eine Anaplasie sind folgende:

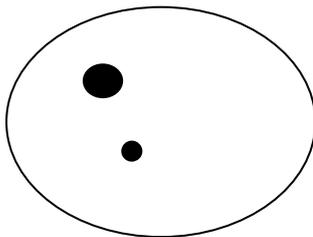
1. Nachweis von vergrößerten, atypischen tri- oder multipolaren Mitosen.
2. Ausgeprägte Kernvergrößerung, mindestens drei Mal größer als die umgebenden Tumorzellkerne.
3. Ausgeprägte Hyperchromasie der Zellkerne.

Eine Anaplasie kann in allen Komponenten des Wilms-Tumors auftreten, wobei eine Anaplasie im Blastem am häufigsten ist. Bezüglich der topographischen Verteilung im Tumor wird eine diffuse und eine fokale Anaplasie unterschieden.

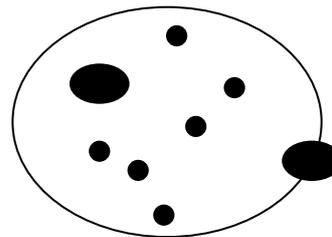
Fokale Anaplasie: In dem Tumor findet sich entweder ein, allenfalls zwei scharf begrenzte Tumorherde, die Zellen mit den oben angegebenen Kriterien aufweisen. Das umgebende Tumorgewebe weist diese Veränderungen nicht auf. Bei möglicher extrarenaler Tumorausdehnung dürfen hier keine anaplastischen Zellen nachgewiesen werden.

Diffuse Anaplasie: Zumindest eines der folgenden Kriterien müsste erfüllt sein:

1. Die oben angegebenen anaplastischen Veränderungen sind an verschiedenen Stellen des Tumors oder außerhalb der Tumorkapsel vorhanden.
2. Anaplastische Zellen finden sich in intrarenalen oder extrarenalen Gefäßen, den Nierensinus, oder in Metastasen.
3. Die eigentlichen Kriterien für eine Anaplasie sind zwar nur fokal realisiert (ein bis zwei Herde), das umgebende Tumorgewebe weist aber ausgeprägte mitotische Aktivitäten, starke Kernvergrößerungen und eine Polymorphie auf (sog. „nuclear unrest“).
4. Es liegt zwar nur ein Anaplasieherd vor, dieser ist aber nicht scharf abgegrenzt vom umgebenden Tumorgewebe.
5. Eine Anaplasie ist in einer Biopsie oder in einer inkompletten Tumorentfernung nachweisbar.



Fokale Anaplasie



Diffuse Anaplasie

Um eine fokale Anaplasie nachweisen zu können, ist es notwendig, eine topographische Bezeichnung der entsprechenden Tumorblöcke vorzunehmen. Hiermit soll ausgeschlossen werden, dass ein Herd einer fokalen Anaplasie mehrfach in verschiedenen Blöcken untersucht wird und die Zusammengehörigkeit dieser Läsion nachträglich nicht mehr nachvollziehbar ist. Andererseits kann auch die Diagnose einer diffusen Anaplasie durch eine genaue topographische Zuordnung der Paraffinblöcke im Tumordiagramm wesentlich erleichtert werden.

Eine Anaplasie ist in ungefähr 5% der Patienten mit einem Nephroblastom nachzuweisen. Die vorangegangenen Studien haben gezeigt, dass die präoperative Chemotherapie die Inzidenz der Anaplasie nicht verändert. Da die anaplastischen Tumorzellklone wohl Chemotherapie-resistent sind, ist die Identifizierung der Anaplasie nach einer vorangegangenen Chemotherapie erleichtert, da sich häufig anaplastische Tumorzellherde als einzig übrig gebliebene Tumorknoten in den regressiven Veränderungen finden.

Anaplastische Wilms-Tumoren zeigen eine relativ typische Altersverteilung: In den ersten 6 Lebensmonaten ist bisher keine Anaplasie beschrieben worden, bei Kindern zwischen 6 und 12 Monaten ist sie extrem selten. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose ist 61 Monate und mehr als 50% der Kinder sind älter als 5 Jahre.

Obwohl die Kriterien für die Anaplasie gut dokumentiert sind (91), stellt die Identifizierung eine Anaplasie nach wie vor ein Problem dar. Es ist wichtig, dass alle drei Kriterien der Definition für anaplastische Tumorzellen vorhanden sein müssen. Gerade in Tumoren mit differenzierten Stromaelementen nach präoperativer Chemotherapie finden sich häufig myogene Zellen mit deutlichen Kernatypien, jedoch sind in der Regel keine atypischen tri- oder multipolaren, vergrößerten Mitosen vorhanden, so dass hier noch keine Anaplasie vorliegt. Es treten auch verschiedene Artefakte auf, die eine Anaplasie vortäuschen können, wie verklumpte Zellkerne, Verkalkungen, zirkulierende Megakaryozyten oder Überlappung von Zellkernen bei relativ dicken Schnittpräparaten. Die Identifizierung von atypischen vergrößerten tri- oder multipolaren Mitosen sollte immer ein Grund sein, intensiv nach einer Anaplasie zu suchen und wo möglich zusätzliches Tumorgewebe einzubetten.

6.5.3 Klarzellensarkom der Niere

Ca. 5% aller Nierentumoren des Kindesalters sind Klarzellensarkome (95, 96, 97, 98, 99, 100). Sie treten extrem selten in den ersten 6 Lebensmonaten sowie auch in der Adoleszenz auf. Der Hauptteil der Patienten mit einem Klarzellensarkom hat ein Alter zwischen 2 und 3 Jahren. Das männliche Geschlecht ist deutlich häufiger betroffen. Assoziationen zu Syndromen, spezifischen genetischen Veränderungen oder anderen Missbildungen sind bisher nicht berichtet worden. Klarzellensarkome sind nahezu ausschließlich unilateral und unifokal, dies im Gegensatz zu Nephroblastomen.

Mikroskopisch zeigen Klarzellensarkome ein insgesamt ruhiges Bild, das verschiedene histologische Differenzierungsformen aufweist. Das klassische Muster hat einen sehr gleichmäßigen Aufbau aus relativ kleinen Zellen mit unauffälligen Zellkernen, kaum erkennbaren Nukleoli und blassem Zytoplasma. Die Zellmembran ist kaum erkennbar. Im Gegensatz zu der Namensgebung des Tumors findet sich ein klarzelliges Zytoplasma nur in ca. 20% der Fälle. Das Gefäßmuster in dem Tumor ist hochcharakteristisch für Klarzellensarkome, bestehend aus einem stark verzweigten teilweise sehr dichten Kapillarmuster.

Neben dem klassischen morphologischen Bild bestehen verschiedene andere Differenzierungsformen wie myxoide, sklerosierende, zelluläre, epitheloide, palisadenartige, spindelzellige, storiforme und anaplastische Wachstumsformen. Diese können im Einzelfall die Diagnose eines Klarzellensarkoms der Niere schwierig machen. In einem Teil der Fälle kann eine exzessive Hyalinisierung vorliegen und einen Wilms-Tumor nach vorangegangener Chemotherapie mit ausgeprägten regressiven Veränderungen vortäuschen. Differentialdiagnostisch kommt auch ein Rhabdoidtumor der Niere in Betracht (siehe Kapitel 6.5.4).

Immunhistochemisch sind Klarzellensarkome der Niere positiv für Vimentin. Dagegen sind Reaktionen gegen Zytokeratine, epitheliales Membranantigen, Desmin, S-100, glattemuskuläres Aktin sowie Faktor VIII-assoziiertes Antigen negativ.

Die Histogenese der Klarzellensarkome ist unklar. Ebenso ist ein typischer molekulargenetischer Marker für diese Tumoren bisher nicht bekannt.

6.5.4 Rhabdoidtumor der Niere

Rhabdoidtumoren der Niere sind selten, entsprechend ungefähr 2% der kindlichen Nierentumoren (**101, 102, 103, 104**). Sie treten typischer Weise im frühen Kindesalter auf. Ca. 80% der Patienten sind jünger als 2 Jahre, nach dem 5. Lebensjahr sind Rhabdoidtumoren der Niere extrem selten. Diese Tumoren können assoziiert sein mit synchronen oder metachronen Hirntumoren, wie Medulloblastomen, sowie auch einer Hyperkalzämie. Eine Nephroblastomatose wird bei Rhabdoidtumoren der Niere nicht gefunden.

Mikroskopisch weist der Rhabdoidtumor der Niere ausgedehnte Infiltrate aus diffus infiltrierend wachsenden rundlichen Zellen mit breitem eosinophilem Zytoplasma auf. Die häufig exzentrisch gelegen Zellkerne sind groß und haben einen prominenten großen Nukleolus sowie eine sehr prominente Kernmembran. Im Zytoplasma findet sich häufig ein wirbelliger Einschluss von Intermediärfilamenten. Die typische Anordnung in großen non-kohäsiv gewachsenen Tumorzellansammlungen kann nur fokal realisiert sein, an anderer Stelle können sklerosierte Areale vorkommen. Dennoch sollte auch in diesen Arealen die typische Zytologie der Rhabdoidtumorzellen vorhanden sein.

Eine rhabdoide Differenzierung von Tumorzellen kann in zahlreichen anderen Tumoren auftreten, wie z.B. Rhabdomyosarkomen, jedoch ist diese Differenzierung dann nur fokal realisiert (sog. ‚rhabdoid features‘), der restliche Teil des Tumors sollte die klassischen Merkmale, beispielsweise eines Rhabdomyosarkoms, aufweisen.

Immunhistochemisch findet sich in der Regel eine typische Koexpression von Vimentin (insbesondere in den Intermediärfilamentinklusionen im Zytoplasma) zusammen mit Zytokeratinen, zusätzlich ist häufig eine Positivität für Desmin, S-100, NSE sowie für weitere Antigene zu finden. Auch eine CD99-Positivität kann auftreten.

Molekulargenetisch ist kürzlich eine Mutation in dem hSNF5/INI1-Gen auf dem Chromosom 22 beschrieben worden. Diese genetische Veränderung findet sich nicht nur in renalen Rhabdoidtumoren, sondern auch in extrarenalen Tumoren, so dass wahrscheinlich eine molekulargenetische Verbindung zwischen diesen beiden Entitäten vorliegt.

6.6 Nephroblastomatose (siehe auch Anhang 3)

Eine Nephroblastomatose bzw. nephrogene Reste nach anderer Nomenklatur sind Ansammlungen aus embryonalen Zellen, welche nach der 36. Schwangerschaftswoche persistieren (**105, 106**). Diese Zellen werden als mögliche Vorläuferläsionen der Nephroblastome angesehen. Sie werden in ca. 25 - 40% der Patienten mit einem Nephroblastom gefunden. Die Inzidenz in Nieren, die bei perinatalen Autopsien untersucht wurden, liegt bei ca. 1%. Eine Nephroblastomatose wird praktisch ausschließlich bei Wilms-Tumoren gefunden. Daher ist der Nachweis einer solchen Veränderung sehr hilfreich in der Differentialdiagnose zu anderen Nierentumoren des Kindesalters.

Zwei Haupttypen der Nephroblastomatose existieren: Je nach Lage im Nierenlobulus werden perilobäre und intralobäre Nephroblastomatosen unterschieden. Diese können weiter unterteilt werden in ruhende („dormant“), sklerosierte oder hyperplastische Reste. Zusätzlich können adenomatöse Reste vorkommen. Prinzipiell können innerhalb einer Niere alle Formen der nephrogenen Reste existieren.

Die nephrogenen Reste können entweder verschwinden (Umbau zu Narbengewebe) oder progredient in einen Wilms-Tumor übergehen. Die Unterscheidung zwischen einem hyperplastischen Rest und einem kleinen Wilms-Tumor kann teilweise sehr schwierig sein. Häufig hilft die Form (hyperplastische Reste sind in der Regel ovalär) sowie die fehlende kapsuläre Begrenzung in der Unterscheidung zwischen hyperplastischem Rest und Wilms-Tumor. In Einzelfällen ist aber eine Trennung nicht möglich. Große hyperplastische Reste wurden früher als sog. Wilms-Tumorlets bezeichnet. Da sie sich biologisch wohl wie ein manifester Wilms-Tumor verhalten, werden sie ebenfalls mit einer Chemotherapie behandelt. Perilobäre Reste können mit einer Hemihypertrophie sowie auch einem Beckwith-Wiedermann-Syndrom assoziiert sein. Demgegenüber findet sich eine Assoziation zwischen intralobären Resten mit dem WAGR-, Beckwith-Wiedemann- sowie Denys-Drash-Syndrom.

6.7 Differentialdiagnose der Nierentumoren bei Kindern aus Sicht der Pathologie

Die Ergebnisse der SIOP 9- sowie SIOP 93/01-Studie haben gezeigt, dass eine bestimmte Zahl von Fällen sowohl der niedrigen Malignitätsgruppe als auch der hohen Malignitätsgruppe initial falsch klassifiziert wurden. Diese Entitäten umfassten zystisch partiell differenzierte Nephroblastome, hochdifferenzierte epithelreiche Nephroblastome, anaplastische Nephroblastome, Klarzellensarkome sowie Rhabdoidtumoren der Niere. Teilweise wurden diese Kinder nicht Risikogruppen gerecht behandelt, da die endgültige Klassifikation erst nach Abschluss der Therapie durch das Pathologie-Panel vorgenommen wurde. Da auch die Definition der Tumoren in der jetzt laufenden Studie geändert worden ist, ist es noch wichtiger geworden, dass eine korrekte Klassifizierung des Tumors vor dem Beginn der postoperativen Chemotherapie vorgenommen wird.

Im Folgenden sind einige klinische, makroskopische und histologische Merkmale von Nierentumoren des Kindesalters aufgeführt, welche hilfreich für die Diagnosestellung sein können.

Das **Alter** zum Zeitpunkt der Diagnose ist ein wichtiger und insgesamt zuverlässiger Parameter. Anaplastische Nephroblastome werden nie innerhalb der ersten 6 Lebensmonate gefunden. Ebenso sind sie in den ersten 5 Lebensjahren insgesamt selten. Nach dem 5. Lebensjahr weisen aber ca. 10% aller Nephroblastome eine Anaplasie auf. Klarzellensarkome sind extrem selten in den ersten 6 Lebensmonaten, während mesoblastische Nephrome und Rhabdoidtumoren der Niere demgegenüber extrem selten sind in Kindern, die älter als 3 Jahre sind.

Zysten können in vielen Nierentumoren auftreten. Jedoch nur das zystisch partiell differenzierte Nephroblastom sowie das zystische Nephrom sind vollständig aus dünnwandigen Zysten aufgebaut. Solide Areale dürfen in diesen Tumoren nicht auftreten. Hier ist die makroskopische Beurteilung des Tumors entscheidend.

Im Folgenden sind einige wichtige Merkmale von Nephroblastomen aufgelistet, die für die Unterscheidung von anderen Nierentumoren hilfreich sind:

1. Nephroblastome sind die einzigen typischen Nierentumoren des Kindesalters, welche bilateral (ca. 5% der Fälle) sowie multifokal sein können.

2. Eine Nephroblastomatose ist häufig in Nephroblastomen zu finden. Andere Nierentumoren des Kindesalters weisen diese Veränderungen nicht auf (es existiert jeweils lediglich ein Fallbericht mit einer Assoziation zwischen nephrogenen Resten und einem mesoblastischen Nephrom bzw. einem Klarzellensarkom der Niere).
3. Skelettmuskulatur, Fettgewebe sowie eindeutige tubuläre Tumordifferenzierungen sind nur in Nephroblastomen beschrieben worden (eine Ausnahme stellen hier Fettgewebisdifferenzierungen in den seltenen metanephrischen Stromatumoren sowie eine tubuläre Differenzierung in den Adenofibromen dar).
4. Nephroblastome können im Rahmen von Syndromen, wie dem WAGR-, Beckwith-Wiedemann- und Denys-Drash-Syndrom, auftreten. Mit Ausnahme des mesoblastischen Nephroms, welches in seltenen Fällen im Rahmen eines Beckwith-Wiedemann-Syndrom auftreten kann, wurde bisher keine Assoziation zu Syndromen bei anderen kindlichen Nierentumoren beschrieben.

6.8 Andere, in die Wilms-Tumor-Studie aufgenommene Tumoren

Zusätzlich zu den genannten häufigeren Nierentumoren des Kindesalters treten verschiedene andere Tumoren im Bereich der Niere in dieser Altersgruppe auf. Obwohl diese Tumoren eigentlich kein zentraler Aspekt der Wilms-Tumor-Studie sind, werden diese Fälle ebenfalls in der Wilms-Tumor-Studie registriert, um Informationen über diese teilweise sehr seltenen Entitäten zu sammeln.

Zu diesen Tumoren gehören:

1. Metanephrische Tumoren (metanephrischer Stromatumor, metanephrisches Adenofibrom, metanephrisches Adenom)
2. Nierenzelladenome
3. Zystisches Nephrom
4. Nierenzellkarzinom
5. Transitionalzellkarzinom
6. Neuroepitheliale Tumoren (Neuroblastome in der Niere, Tumoren der Ewing-Tumor-Familie in der Niere, Karzinoid-Tumoren)
7. Verschiedene Sarkome
8. Lymphome
9. Angiomyolipome
10. Andere Tumoren (Nebennierentumoren, Teratome) sowie nicht-tumoröse Veränderungen wie eine xanthogranulomatöse Pyelonephritis, insbesondere wenn eine präoperative Chemotherapie im Rahmen des Wilms-Tumor-Protokolls gegeben wurde.
11. Metastasen in der Niere

6.9 Handhabung der Nephrektomiepräparate

Das komplette intakte Nephrektomiepräparat ist uneröffnet und unfixiert so schnell wie möglich in das Pathologische Institut vor Ort zu bringen. Zusammen mit dem Präparat sind klinische Angaben, die ausgefüllten chirurgischen Dokumentationsbögen (F3a, F3b) und möglichst eine Kopie des Operationsberichtes dem lokalen Pathologen vorzulegen. Dies betrifft insbesondere Daten, die für die Stadieneinteilung notwendig sind.

Handhabung des unfixierten Präparates:

1. Ausmessen, Wiegen und Photographieren des unversehrten Nephrektomiepräparats. Dokumentation und Farbmarkierung mit Pigmenten von Rupturen, Fissuren und anderen suspekten Arealen. Eine Dekapsulierung darf **nicht** vorgenommen werden.
2. Untersuchung des Präparats hinsichtlich perirenaler und perihilärer Lymphknoten, falls diese nicht separat eingesandt wurden.
3. Identifizierung der Nierenvene, Nierenarterie sowie des Ureters. Präparierung der Resektionsränder mit Asservierung in separaten Blöcken.
4. Farbmarkierung der gesamten Oberfläche des Präparates (falls eine Farbmarkierung des kompletten Präparates nicht möglich ist, sollten zumindest die Hilusregion sowie alle Areale mit fraglicher radikaler Resektion farbmarkiert werden). Die Farbmarkierung sollte unbedingt **vor** Eröffnung des Präparates vorgenommen werden (die Farbmarkierung muss gut getrocknet sein, um eine artifizielle Verschleppung der Pigmente zu vermeiden). Die Farbmarkierung zumindest der wichtigen Areale, die für die Stadieneinteilung notwendig sind, ist unbedingt durchzuführen, um eine korrekte Stadieneinteilung zu ermöglichen, die später auch für das Reviewpanel nachvollziehbar ist.
5. Eröffnung des Nephrektomiepräparates durch einen sagitalen Schnitt mit Eröffnung des Nierenbeckens, Hilus sowie perirenalen Fettgewebes.
6. Fotografische Dokumentation der eröffneten Niere. Ausmessung des Tumors. Makroskopische Abschätzung des Ausmaßes der Tumorregression. Dokumentation eines möglichen makroskopischen Sinus-Hiluseinbruchs sowie einer möglichen perirenalen Infiltration.
7. **Asservierung von frischem Tumorgewebe** sowie normalen Nierengewebes für molekulargenetische Untersuchungen (Einfrieren in flüssigem Stickstoff und Lagerung bei minus 80° Celsius).
8. Fixierung des eröffneten Nephrektomiepräparates in 4%igem gepuffertem Formalin für 24 Stunden.
9. Asservierung des Gewebes für die mikroskopische Untersuchung:
 - a) Zahlreiche Blöcke von makroskopisch unterschiedlichen Tumorarealen (1 Block pro Zentimeter des maximalen Tumordurchmessers). Es ist auch nekrotisches/regressives Gewebe, anteilmäßig entsprechend den makroskopischen Regressionsangaben, zu asservieren.
 - b) Die entnommenen Gewebeproben sind jeweils mit einer speziellen topographischen Markierung zu versehen und die Entnahmestelle ist in dem angefügten Protokoll zu markieren, um insbesondere Anaplasieherde identifizieren zu können.
 - c) Der Nierensinus sowie das pelvine Fettgewebe sind entlang der Sagittalachse zu dokumentieren, insbesondere wenn bereits makroskopisch eine Infiltration in das Fettgewebe oder Tumorthromben nachweisbar sind. In diesen Fällen ist der Resektionsrand im Hilus mit Farbe zu markieren, um eine vollständige Resektion beurteilen zu können.
 - d) Alle separaten Tumorknoten außerhalb des Haupttumors werden extra dokumentiert und asserviert (ebenfalls mit einer topografischen Markierung und Einzeichnung in das entsprechende Diagramm des **Dokumentationsbogens F4**).
 - e) Dokumentation des Überganges Tumor, angrenzendes Nierengewebe.
 - f) Dokumentation Tumor-Nierenkapsel-Pseudokapsel zum perirenalen Gewebe (hier sind makroskopisch suspekta Areale gesondert zu markieren und zu dokumentieren).
 - g) Asservierung von 1 - 2 Blöcken tumorfreien Nierengewebes.

- h) Durch eine Nummerierung und topografische Zuordnung der entnommenen Präparate und entsprechender Dokumentation in dem beigefügten Schema ist sicher zu stellen, dass auch bei späterer Untersuchung der Präparate eine genaue Zuordnung der jeweils entnommenen Gewebeproben möglich ist. Daher sollte in jedem Fall das beigefügte Diagramm (evtl. auch ein Ausdruck eines Digitalfotos) für die topografische Zuordnung der Präparate verwendet werden.

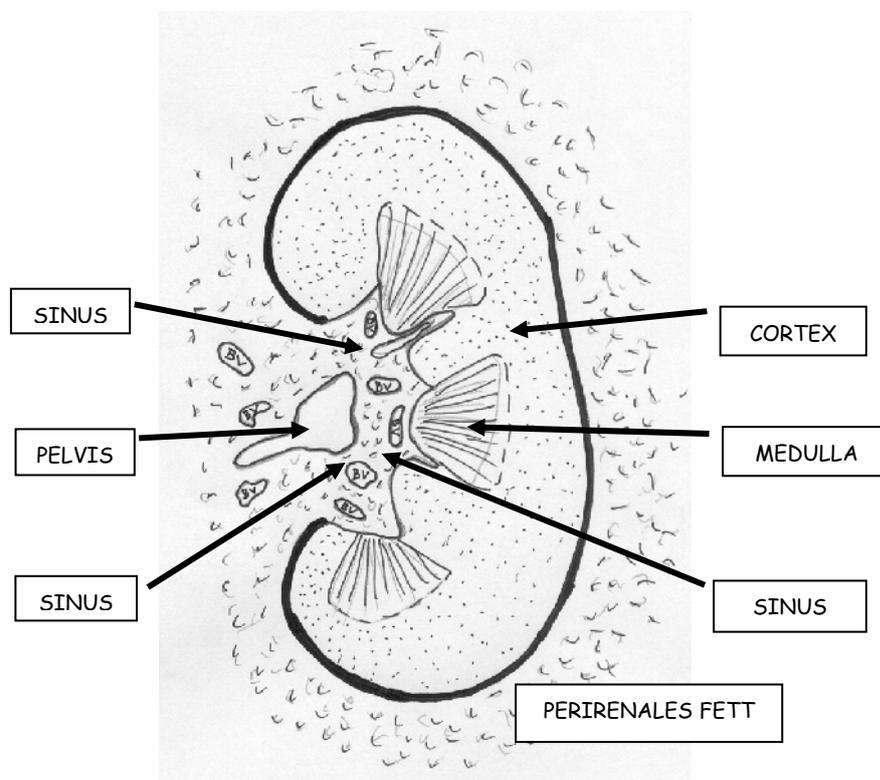
6.10 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung ist überaus wichtig für die weitere Therapie sowie die Prognose der betroffenen Patienten. In den vorangegangenen Studien zeigte sich immer wieder, dass die Stadieneinteilung in einem Teil der Fälle überaus problematisch ist. Dieses liegt daran, dass die Wilms-Tumoren teilweise zum Zeitpunkt der Nephrektomie überaus groß sind und daher die Beziehungen zu den normalen Nierenstrukturen wie Hilus und Sinus erschwert sind. Es ist daher wichtig, eine genaue Dokumentation des entnommenen Gewebes vorzunehmen, um eine adäquate Stadieneinteilung zu ermöglichen.

Die pathologische Stadieneinteilung der Nephroblastome wird im Rahmen der Studie nach der präoperativen Chemotherapie vorgenommen. Hierbei sollte immer das lokale (abdominale) Stadium des Primärtumors angegeben werden, auch in Fällen, in welchen Metastasen bekannt sind und hier abschließend ein Stadium IV vorliegt.

Es folgen die Stadiendefinitionen nach SIOP:

Abb. 6.1 Nierenanatomie zur Stadieneinteilung



Stadium I

- a) Der Tumor ist auf die Niere begrenzt oder der Tumor wölbt die normale Nierenkontur vor, ist aber von einer fibrösen Pseudokapsel umgeben. Die Nierenkapsel bzw. Pseudokapsel kann durch Tumorzellen infiltriert sein, jedoch zeigt sich kein Einbruch in das extrakapsuläre Gewebe. Der Tumor muss vollständig reseziert sein.
- b) Der Tumor kann sich in das Nierenbecken vorwölben und hierbei auch das bedeckende Urothel zerstören. (Eine Infiltration der eigentlichen Nierenbeckenwand bzw. Ureterwand von außen stellt eine Infiltration des perihilären Gewebes dar und ist **nicht** mit einem Stadium I vereinbar.)
- c) Die Gefäße des Nierensinus sind tumorfrei. Intrarenale/intratumorale Tumordinfiltrationen können vorhanden sein.

Eine Feinnadelaspiration oder eine perkutane Nadelbiopsie (.tru-cut') ist generell im diagnostischen Procedere der Studie nicht vorgesehen. Falls diese dennoch durchgeführt worden ist, bedeutet dieses nicht, dass automatisch ein höheres Tumorstadium vorliegt (wie in vorangegangenen Studien). Die Größe der verwendeten Nadel und evtl. auch der Bereich der vorangegangenen Biopsie sollte klinischerseits mitgeteilt werden.

Vollständig resezierte regressiv veränderte Tumorreste (Schaumzellen, Hämosiderin, und Fibrosierungen) im Nierensinus, perihilär, perirenal sowie auch in Form von Gefäßbeteiligungen (Tumorthromben) werden nicht als Tumordinfiltrate gewertet und sind mit einem Stadium I vereinbar, vorausgesetzt der Resektionsrand ist tumorfrei.

Stadium II

- a) Der (vitale) Tumor wächst außerhalb der Niere oder penetriert durch die Pseudokapsel bzw. Nierenkapsel in das angrenzende Gewebe, wurde aber komplett reseziert mit tumorfreien Absetzungsrändern.
- b) Der (vitale) Tumor infiltriert den Nierensinus und/oder Blut- bzw. Lymphgefäße außerhalb des Nierenparenchyms, wurde aber komplett reseziert mit tumorfreien Absetzungsrändern.
- c) Der Tumor infiltriert benachbarte Organe oder die V. cava, aber er ist komplett mit freien Absetzungsrändern reseziert.

Stadium III

- a) Inkomplette Resektion eines Tumors, der sich über die Resektatgrenzen hinaus ausdehnt (makroskopische oder mikroskopische Tumorreste nach Operation).
- b) Lymphknotenmetastasen in allen abdomino-pelvinen Lokalisationen.
- c) Pre- oder intraoperative Tumorruptur, fokal und diffus (unabhängig von anderen Kriterien für das Ausbreitungsstadium).
- d) Der Tumor wächst infiltrierend bis an die Peritonealoberfläche.
- e) Tumorthromben/-ausläufer sind an den Resektionsrändern der Gefäße bzw. des Ureters nachweisbar. Hierzu zählen auch in Teilstücken resezierte Tumoranteile im Bereich der Resektionslinie, die topographisch nicht sicher zugeordnet werden können.
- f) Offene Biopsie vor Therapiebeginn

Im Gegensatz zum Stadium I und II wird regressiv verändertes Tumorgewebe in Form von Schaumzellen und Fibrosierungen in Lymphknoten sowie auch am Resektionsrand nach wie vor als Nachweis einer Tumordinfiltration angesehen. Insbesondere bei den Lymphknoteninfiltrationen haben vorangegangene Studien gezeigt, dass auch regressiv verändertes Tumorgewebe in

Lymphknoten die Prognose der Patienten analog zu vitalen Lymphknotenmetastasen deutlich verschlechtern.

Stadium IV

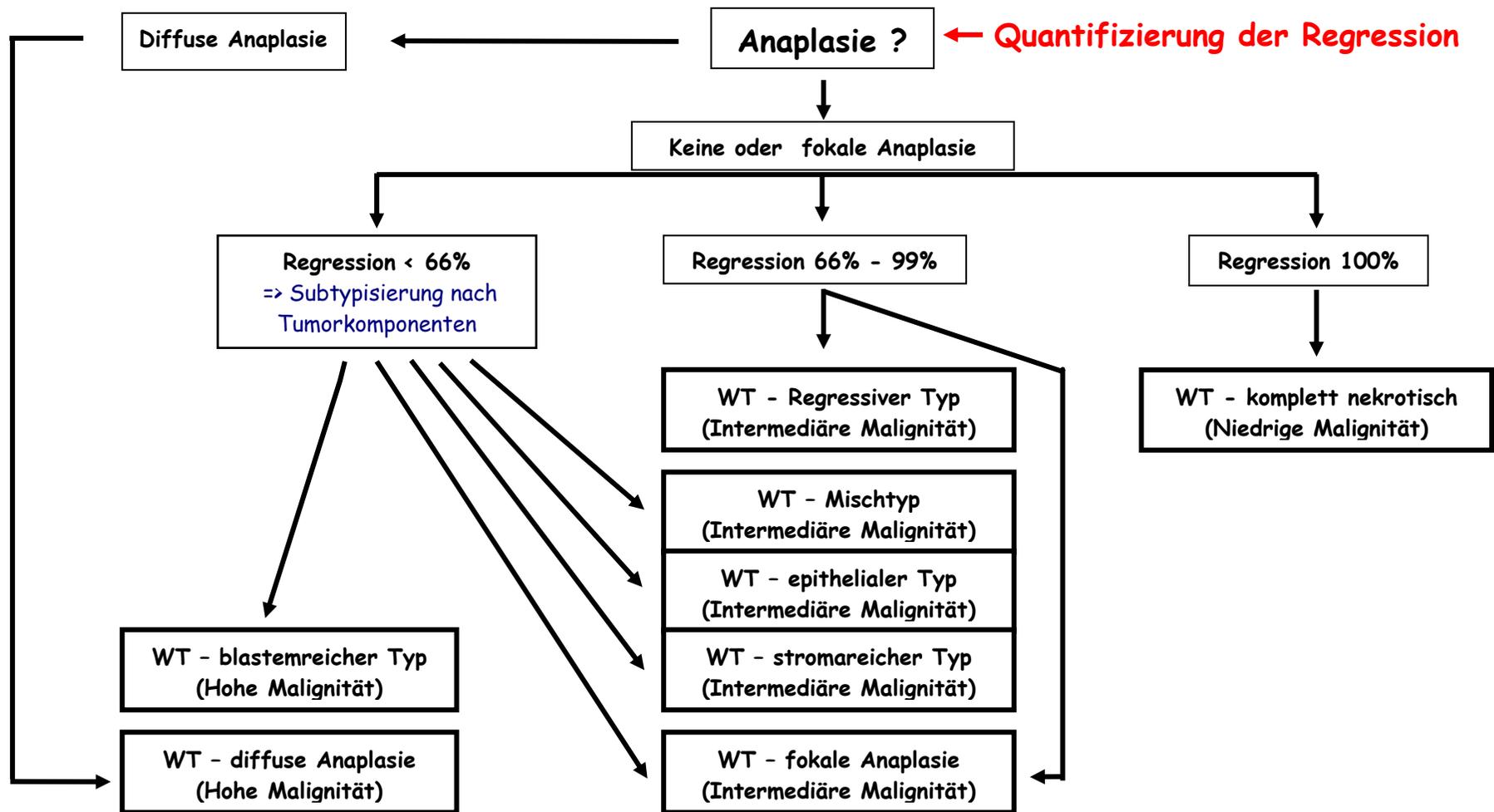
Hämatogene Metastasen (Lunge, Leber, Knochen, Gehirn etc.) oder Lymphknotenmetastasen außerhalb der abdomino-pelvinen-Region (ein lokales Tumorstadium des Nephrektomiepräparates muss immer angegeben werden).

Stadium V

Bilaterale Tumoren zum Zeitpunkt der Diagnose (ein lokales Tumorstadium muss immer für jeden Tumor angegeben werden).

Wenn das Tumorstadium nicht sicher angegeben werden kann, ist auf jeden Fall das Untersuchungsgut so schnell wie möglich zu einem der Referenzpathologen für eine weitere Beurteilung einzusenden.

POST-CHEMOTHERAPIE WILMSTUMOR-NEPHREKTOMIE-PRÄPARATE



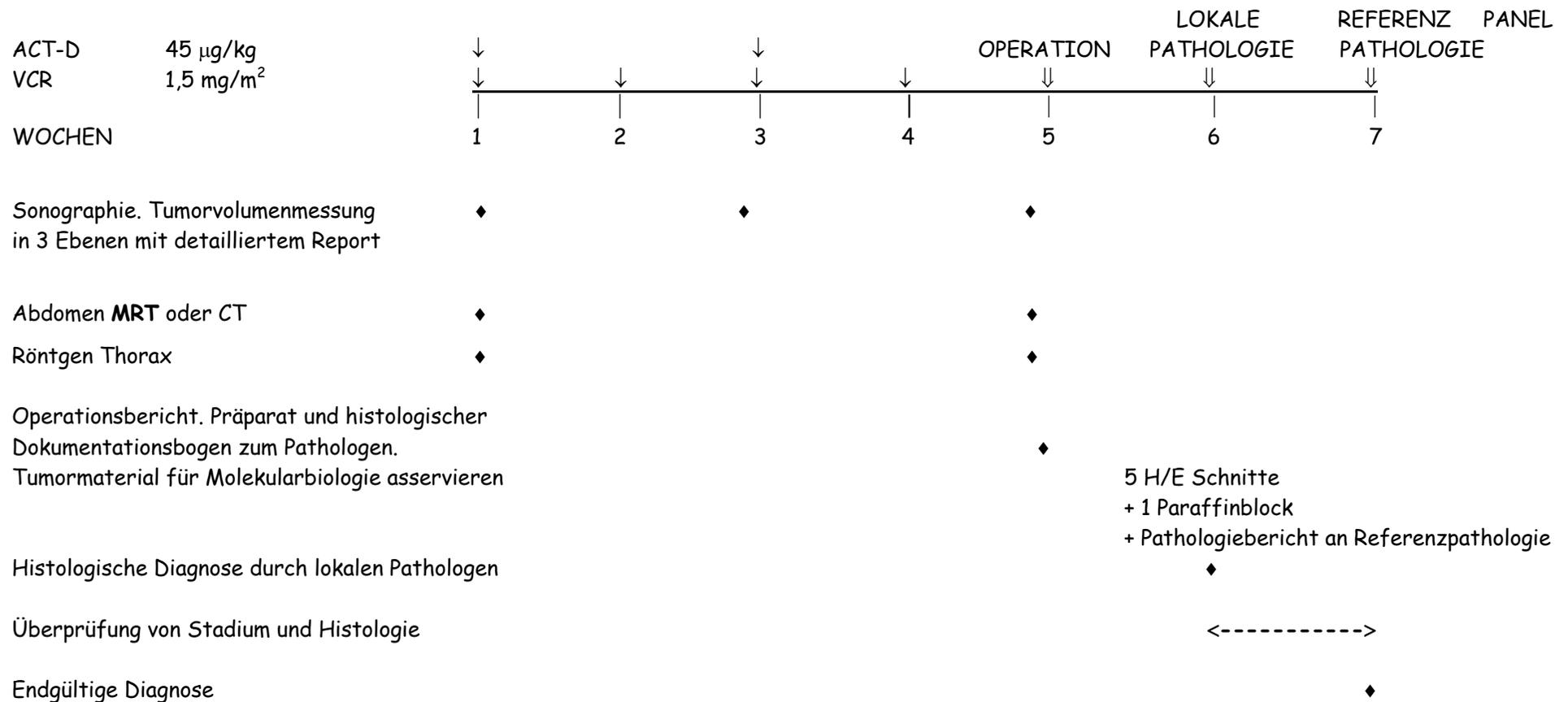
7 THERAPIEPROTOKOLLE FÜR LOKALISIERTE STADIEN

Allgemeine Übersicht der postoperativen Behandlungsstrategie für Protokollpatienten unter Berücksichtigung der Histologie (postchemotherapeutisch), dem lokalem Tumorstadium und dem postchemotherapeutischen Tumolvolumen [RT: Radiotherapie, R: Randomisation]

| | TUMORVOLUMEN | STADIUM I | STADIUM II | STADIUM III |
|--------------------------------------|--------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| NIEDRIGE MALIGNITÄT | ALLE | KEINE WEITERE THERAPIE | AV-2 | AV-2 |
| EPITHELREICH STROMAREICH | ALLE | AV-1 | DOX + R < DOX - | RT / DOX + R < RT / DOX - |
| ÜBRIGE INTERMEDIÄRE MALIGNITÄT | < 500 ml | | | |
| ÜBRIGE INTERMEDIÄRE MALIGNITÄT | ≥ 500 ml | AVD | CARBO VP 16 DOX + RT CPM | CARBO VP 16 DOX + RT CPM |
| HOHE MALIGNITÄT | ALLE | | | |

| Therapie schema | Therapie dauer | Medikamente | Anzahl Gaben | Applikation in Woche | Einzelosis | Kumulative Dosis |
|--------------------|-------------------|-----------------|-----------------|--|-------------------------|--------------------------|
| AV-1 | 4 Wochen | Vincristin | 4 | 1, 2, 3, 4 | 1.5 mg / m ² | 6 mg / m ² |
| | | Actinomycin-D | 1 | 2 | 45 µg / kg | 45 µg / kg |
| AV-2 | 27 Wochen | Vincristin | 20 | 1-8, 11,12, 14,15, 17,18, 20,21, 23,24, 26,27 | 1.5 mg / m ² | 30 mg / m ² |
| | | Actinomycin-D | 9 | 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 | 45 µg / kg | 405 µg / kg |
| AVD | 27 Wochen | Vincristin | 20 | 1-8, 11,12, 14,15, 17,18, 20,21, 23,24, 26,27 | 1.5 mg / m ² | 30 mg / m ² |
| | | Actinomycin-D | 9 | 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 | 45 µg / kg | 405 µg / kg |
| | | Doxorubicin | 5 | 2, 8, 14, 20, 26 | 50 mg / m ² | 250 mg / m ² |
| High Risk | 34 Wochen | Carboplatin | 6 x 3 | 4, 10, 16, 22, 28, 34 | 200 mg / m ² | 3600 mg / m ² |
| | | Etoposid | 6 x 3 | 4, 10, 16, 22, 28, 34 | 150 mg / m ² | 2700 mg / m ² |
| | | Doxorubicin | 6 | 1, 7, 13, 19, 25, 31 | 50 mg / m ² | 300 mg / m ² |
| | | Cyclophosphamid | 6 x 3 | 1, 7, 13, 19, 25, 31 | 450 mg / m ² | 8100 mg / m ² |

7.1 Essentielle Untersuchungen mit Zeitplan bei lokalisiertem Tumor



Der maximale protokollgerechte Abstand zwischen der letzten präoperativen Chemotherapie und der ersten postoperativen Chemotherapie darf 21 Tage nicht überschreiten !

7.2 Therapiepläne für lokalisierte Erkrankungen

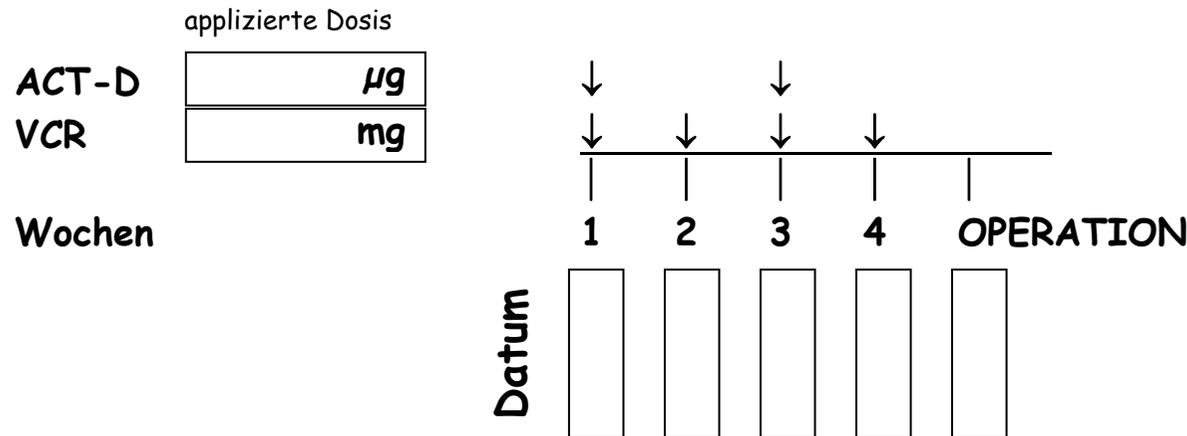
Folgende Therapiepläne für lokalisierte Erkrankungen existieren:

| | Stadium | Histologie | Tu.-Volumen | Therapieplan | | |
|------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Präoperative Chemotherapie: | I - III | | | Actinomycin D, Vincristin | | |
| Postoperative Chemotherapie: | I | niedrige Malignität | alle | keine postoperative Therapie | | |
| | | intermediäre Malignität | | | | |
| | | epithelreich, stromareich | alle | AV-1 | | |
| | | übrige | < 500 ml | AV-1 | | |
| | II | hohe Malignität | übrige | ≥ 500 ml | AVD | |
| | | | hohe Malignität | alle | AVD | |
| | | niedrige Malignität | intermediäre Malignität | alle | AV-2 | |
| | | | epithelreich, stromareich | alle | AVD randomisiert gegen AV-2 | |
| | | | übrige | < 500 ml | AVD randomisiert gegen AV-2 | |
| | | | übrige | ≥ 500 ml | CARBO, VP16, DOX, CPM | |
| | | III | hohe Malignität | hohe Malignität | alle | CARBO, VP16, DOX, CPM |
| | | | | Radiatio nicht blastemreich | | |
| niedrige Malignität | intermediäre Malignität | | alle | AV-2 | | |
| | epithelreich, stromareich | | alle | AVD randomisiert gegen AV-2 | | |
| übrige | übrige | < 500 ml | AVD randomisiert gegen AV-2 | | | |
| | übrige | ≥ 500 ml | CARBO, VP16, DOX, CPM | | | |
| hohe Malignität | hohe Malignität | alle | CARBO, VP16, DOX, CPM | | | |
| | Radiatio | | | | | |

7.2.1 Präoperative Behandlung, Stadium I, II, III

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____._____._____

Gewicht: _____ kg Körperlänge: _____ cm KOF: _____._____ m²



ACT-D = Actinomycin D = 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{i.v.}$ Bolusinjektion (max. 2000 μg !)

VCR = Vincristin = 1,5 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{i.v.}$ Bolusinjektion (max. 2,0 mg !)

Körpergewicht < 12 kg : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente

Bei schweren Nebenwirkungen : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

Unterschriften: Arzt: _____ Oberarzt: _____

7.2.2 STADIUM I, NIEDRIGE MALIGNITÄT

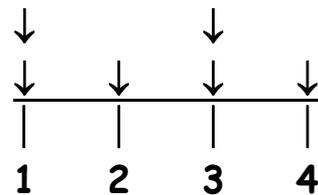
PRÄOPERATIVE BEHANDLUNG

POSTOPERATIVE BEHANDLUNG

ACT-D

VCR

Wochen



OPERATION

KEINE WEITERE THERAPIE

| | | | | |
|-------|-----------------|-------------------------------|----------------|------------------|
| ACT-D | = Actinomycin D | = 45 µg/kg/i.v. | Bolusinjektion | (max. 2000 µg !) |
| VCR | = Vincristin | = 1,5 mg/m ² /i.v. | Bolusinjektion | (max. 2,0 mg !) |

Körpergewicht < 12 kg : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente
 Bei schweren Nebenwirkungen : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

7.2.3 STADIUM I, INTERMEDIÄRE MALIGNITÄT

Tumorvolumen < 500 ml (epithelreich, stromareich auch ≥ 500 ml)

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: ____-____-____
 Gewicht: _____ kg Körperlänge: _____ cm KOF: ____-____ m²

| | | | | | |
|-------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| applizierte Dosis | | | | | |
| ACT-D | <input type="text" value="μg"/> | | | | |
| VCR | <input type="text" value="mg"/> | | | | |
| Wochen | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Datum | | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

ACT-D = Actinomycin D = 45 μg/kg/i.v. Bolusinjektion (max. 2000 μg !)
 VCR = Vincristin = 1,5 mg/m²/i.v. Bolusinjektion (max. 2,0 mg !)

Säuglinge < 6 Monate Dosisreduktion auf 50 % für alle Medikamente
 Körpergewicht < 12 kg : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente
 Bei schweren Nebenwirkungen : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

Unterschriften: Arzt: _____ Oberarzt: _____

Postoperative Behandlung - AV-1

7.2.4 STADIUM I, HOHE MALIGNITÄT alle Tumorumfängen und INTERMEDIÄRE MALIGNITÄT nur Tumorumfang ≥ 500 ml (ohne epithelreich und stromareich)

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____._____._____

Gewicht: _____ kg Körperlänge: _____ cm KOF: _____._____ m²

| | | applizierte Dosis | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-----------------|--|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| ACT-D | μg | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | |
| VCR | mg | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | ↓ | ↓ | | ↓ | ↓ | |
| DOX | mg | | ↓ | | | | | | ↓ | | | | | | ↓ | | |
| Wochen | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| Datum | | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| | | | | | | | | | | | | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 |
| ACT-D | = Actinomycin D | = 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{i.v.}$ | Bolusinjektion (max. 2000 μg !) | | | | | | | | | | | | | | |
| VCR | = Vincristin | = 1,5 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{i.v.}$ | Bolusinjektion (max. 2,0 mg !) | | | | | | | | | | | | | | |
| DOX | = Doxorubicin | = 50 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{i.v.}$ | über mindestens 6 Stunden | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
| | | | | | | | | | | | | <input type="text"/> |

Säuglinge < 6 Monate Dosisreduktion auf 50 % für alle Medikamente

Körpergewicht < 12 kg : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente

Schwere Nebenwirkungen : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

Unterschriften: Arzt: _____ Oberarzt: _____

Postoperative Behandlung - AVD

7.2.5 STADIUM II, NIEDRIGE MALIGNITÄT

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: ____ . ____ . ____
 Gewicht: _____ kg Körperlänge: _____ cm KOF: ____ . ____ m²

| | | applizierte Dosis | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-------|-------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----|
| | | μg | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | | | | | | | | | |
| | | mg | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | | | | | | |
| Wochen | Datum | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
| | | | <input type="text"/> | |

ACT-D = Actinomycin D = 45 μg/kg/i.v. Bolusinjektion (max. 2000 μg !)
 VCR = Vincristin = 1,5 mg/m²/i.v. Bolusinjektion (max. 2,0 mg !)

Säuglinge < 6 Monate Dosisreduktion auf 50 % für alle Medikamente
 Körpergewicht < 12 kg : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente
 Schwere Nebenwirkungen : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

Postoperative Behandlung - AV-2

Unterschriften: Arzt: _____ Oberarzt: _____

7.2.6 STADIUM II, INTERMEDIÄRE MALIGNITÄT

Tumorvolumen < 500 ml (epithelreich, stromareich auch ≥ 500 ml)

POSTOPERATIVE BEHANDLUNG

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | |
| ACT-D 45 µg/kg | | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | ↓ | ↓ | | ↓ | ↓ | | |
| VCR 1,5 mg/m ² | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | ↓ | ↓ | | ↓ | ↓ | ↓ | |
| DOX 50 mg/m ² | | ↓ | | | | | | ↓ | | | | | ↓ | | | |
| Wochen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| | | | | | | | | | | | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 |
| | | | | | | | | | | | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
| R | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | |
| ACT-D 45 µg/kg | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | |
| VCR 1,5 mg/m ² | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | ↓ | ↓ | | ↓ | ↓ | ↓ | |
| Wochen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| | | | | | | | | | | | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 |
| | | | | | | | | | | | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
| ACT-D = Actinomycin D | = 45 µg/kg/i.v. | Bolusinjektion (max. 2000 µg !) | | | | | | | | | | | | | | |
| VCR = Vincristin | = 1,5 mg/m ² /i.v. | Bolusinjektion (max. 2,0 mg !) | | | | | | | | | | | | | | |
| DOX = Doxorubicin | = 50 mg/m ² /i.v. | über 6 Stunden | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|-------------------------------|--|
| Säuglinge < 6 Monate | Dosisreduktion auf 50 % für alle Medikamente |
| Körpergewicht < 12 kg : | Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente |
| Bei schweren Nebenwirkungen : | Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus |

5.2.6a STADIUM II, INTERMEDIÄRE MALIGNITÄT

Tumorvolumen < 500 ml (epithelreich, stromareich auch ≥ 500 ml)

Randomisationszweig mit Doxorubicin

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____._____._____

Gewicht: _____ kg Körperlänge: _____ cm KOF: _____._____ m²

| | | applizierte Dosis | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|---------------------------------|--|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ACT-D | <input type="text" value="µg"/> | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ |
| VCR | <input type="text" value="mg"/> | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| DOX | <input type="text" value="mg"/> | | ↓ | | | | ↓ | | | | ↓ | | | | ↓ | | |
| Wochen | Datum | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| | | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| | | | | | | | | | | | | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 |
| ACT-D | = Actinomycin D | = 45 µg/kg/i.v. | Bolusinjektion (max. 2000 µg !) | | | | | | | | | | | | | | |
| VCR | = Vincristin | = 1,5 mg/m ² /i.v. | Bolusinjektion (max. 2,0 mg !) | | | | | | | | | | | | | | |
| DOX | = Doxorubicin | = 50 mg/m ² /i.v. | über mindestens 6 Stunden | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
| | | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Säuglinge < 6 Monate | | Dosisreduktion auf 50 % für alle Medikamente | | | | | | | | | | | | | | | |
| Körpergewicht < 12 kg : | | Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente | | | | | | | | | | | | | | | |
| Schwere Nebenwirkungen : | | Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus | | | | | | | | | | | | | | | |
| Unterschriften: | Arzt: _____ | Oberarzt: _____ | | | | | | | | | | | | | | | |

Postoperative Behandlung - AVD

5.2.6b STADIUM II, INTERMEDIÄRE MALIGNITÄT

Tumorvolumen < 500 ml (epithelreich, stromareich auch ≥ 500 ml)

Randomisationszweig ohne Doxorubicin

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: ____ . ____ . ____
 Gewicht: _____ kg Körperlänge: _____ cm KOF: ____ . ____ m²

| | | applizierte Dosis | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-----------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | μg | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | |
| ACT-D | VCR | mg | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | |
| Wochen | Datum | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| | | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| | | | | | | | | | | | | <input type="text"/> |
| | | | | | | | | | | | | <input type="text"/> |
| ACT-D | = Actinomycin D | = 45 μg/kg/i.v. | Bolusinjektion (max. 2000 μg !) | | | | | | | | | | | | | | |
| VCR | = Vincristin | = 1,5 mg/m ² /i.v. | Bolusinjektion (max. 2,0 mg !) | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | <input type="text"/> |
| | | | | | | | | | | | | <input type="text"/> |
| | | | | | | | | | | | | <input type="text"/> |

Säuglinge < 6 Monate Dosisreduktion auf 50 % für alle Medikamente
 Körpergewicht < 12 kg : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente
 Schwere Nebenwirkungen : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

Unterschriften: Arzt: _____ Oberarzt: _____

Postoperative Behandlung - AV-2

7.2.8 STADIUM III, NIEDRIGE MALIGNITÄT

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____._____._____

Gewicht: _____ kg Körperlänge: _____ cm KOF: _____._____ m²

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | applizierte Dosis | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ACT-D | <input type="text" value="µg"/> | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ |
| VCR | <input type="text" value="mg"/> | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | | ↓ | ↓ | | | ↓ | ↓ | | |
| Wochen | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | | |
| Datum | | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| | | | | | | | | | | | | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | | |
| | | | | | | | | | | | | <input type="text"/> |
| ACT-D | = Actinomycin D | = 45 µg/kg/i.v. | Bolusinjektion (max. 2000 µg !) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| VCR | = Vincristin | = 1,5 mg/m ² /i.v. | Bolusinjektion (max. 2,0 mg !) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | | |
| | | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

Säuglinge < 6 Monate Dosisreduktion auf 50 % für alle Medikamente
 Körpergewicht < 12 kg : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente
 Schwere Nebenwirkungen : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

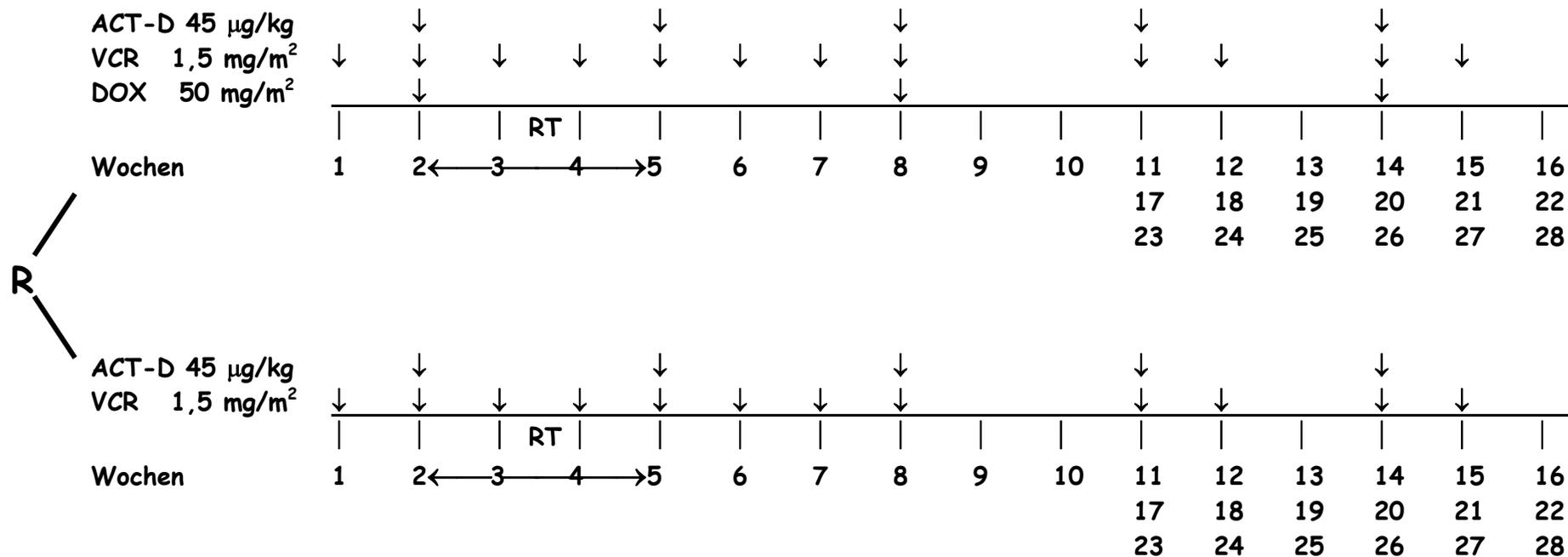
Unterschriften: Arzt: _____ Oberarzt: _____

Postoperative Behandlung - AV-2

7.2.9 STADIUM III, INTERMEDIÄRE MALIGNITÄT

Tumorvolumen < 500 ml (epithelreich, stromareich auch ≥ 500 ml)

POSTOPERATIVE BEHANDLUNG



ACT-D = Actinomycin D = 45 µg/kg/i.v. Bolusinjektion (max. 2000 µg !)
 VCR = Vincristin = 1,5 mg/m²/i.v. Bolusinjektion (max. 2,0 mg !)
 DOX = Doxorubicin = 50 mg/m²/i.v. über 6 Stunden

Unter Bestrahlung: Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente
 Körpergewicht < 12 kg : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente und. Säuglinge < 6 Monate 50 % Dosisreduktion
 Bei schweren Nebenwirkungen : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

5.2.9a STADIUM III, INTERMEDIÄRE MALIGNITÄT

Tumorvolumen < 500 ml (epithelreich, stromareich auch ≥ 500 ml)

Randomisationszweig mit Doxorubicin

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____._____._____

Gewicht: _____ kg Körperlänge: _____ cm KOF: _____._____ m²

| | | applizierte Dosis | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-----------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| ACT-D | μg | | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| VCR | mg | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| DOX | mg | | ↓ | | | | | | ↓ | | | | | | ↓ | | ↓ |
| Wochen | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| Datum | | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| | | | | | RT | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 |
| ACT-D | = Actinomycin D | = 45 μg/kg/i.v. | Bolusinjektion (max. 2000 μg !) | | | | | | | | | | | | | | |
| VCR | = Vincristin | = 1,5 mg/m ² /i.v. | Bolusinjektion (max. 2,0 mg !) | | | | | | | | | | | | | | |
| DOX | = Doxorubicin | = 50 mg/m ² /i.v. | über mindestens 6 Stunden | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
| | | | | | | | | | | | | <input type="text"/> |

Säuglinge < 6 Monate Dosisreduktion auf 50 % für alle Medikamente

Körpergewicht < 12 kg : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente

Schwere Nebenwirkungen : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

Unterschriften: Arzt: _____ Oberarzt: _____

Postoperative Behandlung - AVD

5.2.9b STADIUM III, INTERMEDIÄRE MALIGNITÄT

Tumorvolumen < 500 ml (epithelreich, stromareich auch ≥ 500 ml)

Randomisationszweig ohne Doxorubicin

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____._____._____

Gewicht: _____ kg Körperlänge: _____ cm KOF: _____._____ m²

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|----|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| applizierte Dosis | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ACT-D | μg | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | |
| VCR | mg | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | |
| Wochen | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| Datum | | <input type="text"/> |
| | | | | | | | | | | | | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 |
| | | | | | | | | | | | | <input type="text"/> |
| | | | | | | | | | | | | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |
| | | | | | | | | | | | | <input type="text"/> |

ACT-D = Actinomycin D = 45 μg/kg/i.v. Bolusinjektion (max. 2000 μg !)

VCR = Vincristin = 1,5 mg/m²/i.v. Bolusinjektion (max. 2,0 mg !)

Säuglinge < 6 Monate Dosisreduktion auf 50 % für alle Medikamente

Körpergewicht < 12 kg : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente

Schwere Nebenwirkungen : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

Unterschriften: Arzt: _____ Oberarzt: _____

Postoperative Behandlung - AV-2

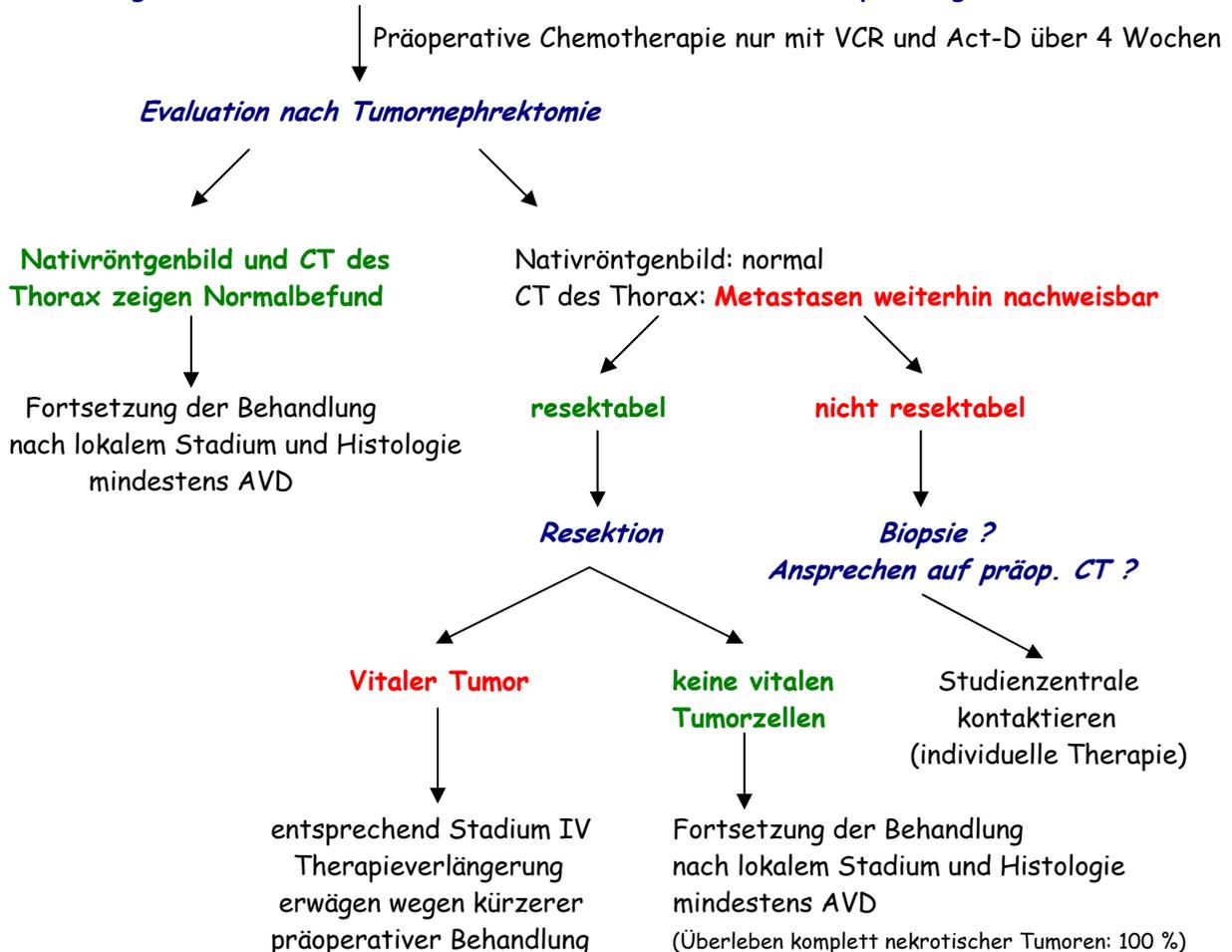
8 THERAPIEPROTOKOLL FÜR STADIUM IV

Alle Patienten mit Metastasen unabhängig von der Metastasenlokalisierung werden in dieser Therapieoptimierungsstudie behandelt. Sowohl die genaue Lokalisation und die Ausdehnung der Metastasen, als auch ihr Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie, sind zu dokumentieren.

Die Diagnose von pulmonalen Metastasen beruht in erster Linie auf einer Nativröntgenuntersuchung des Thorax in 2 Ebenen. Die Durchführung eines thorakalen CT sollte immer bei einem unklaren Befund im Nativröntgenbild erfolgen. Eine routinemäßige CT Untersuchung des Thorax wird nicht vorgeschrieben. Dies gilt insbesondere für Kinder unter zwei Jahren, da bei Ihnen Metastasen des Nephroblastoms mit niedriger oder intermediärer Malignität ausgesprochen selten sind. Metastasen an allen anderen Lokalisationen müssen mit bildgebenden Schnittverfahren (CT, MRT) dokumentiert werden. Die Skelettszintigraphie ist zum Nachweis von Knochenmetastasen indiziert.

Wichtig: Bei alleinigem Nachweis von Metastasen im CT (fehlender Metastasennachweis im Nativröntgenbild) ist der Patient als Stadium IV Patient zu führen. Präoperativ wird die Behandlung allerdings nur mit VCR und ACT-D entsprechend der präoperativen Therapie für Stadium I - III durchgeführt, um eine Übertherapie mit insbesondere Anthrazyklinen zu vermeiden. Das Ansprechen der Metastasen ist nach der präoperativen Behandlung im CT zu dokumentieren. Die postoperative Behandlung richtet sich nach folgenden Richtlinien :

Nativröntgenbild des Thorax in 2 Ebenen normal und CT-Thorax pathologisch



8.1 Behandlung

Alle Patienten mit Metastasen erhalten eine präoperative Chemotherapie. Diese erstreckt sich über 6 Wochen und beinhaltet die Medikamente Vincristin, Actinomycin D und Doxorubicin. Im Anschluss an die präoperative Chemotherapie wird der Primärtumor operiert. Zu diesem Zeitpunkt ist die Situation aller Metastasen zu evaluieren. Die postoperative Therapie richtet sich nach dem lokalen Stadium, der histologischen Typisierung des Tumors und dem Remissionsstatus der Metastasen. Bei kompletter Remission und fehlender hoher Malignität erfolgt postoperativ eine 3-Mitteltherapie mit VCR/Act-D/DOX. In allen anderen Fällen wird postoperativ die Hochrisikotherapie mit CARBO/VP16/CYC/DOX durchgeführt. In jedem Fall sollte eine komplette Remission durch Metastasektomie versucht werden, falls durch die präoperative Chemotherapie keine komplette Remission der Metastasen erzielt werden konnte. Sind nach Tumornephrektomie noch Restmetastasen nachweisbar, so wird bei Operabilität der Metastasen und fehlender hoher Malignität die postoperative Therapie mit VCR/Act-D/DOX eingeleitet. Die Metastasenchirurgie ist nach dem ersten postoperativen Chemotherapiekurs zu planen. Das Zeitintervall zwischen Tumornephrektomie und Metastasenchirurgie ist auf 3 Wochen geplant und sollte 4 Wochen möglichst nicht überschreiten. Werden die Metastasen nach Tumornephrektomie als nicht operabel eingestuft oder liegt eine hohe Malignität vor, so erfolgt die postoperative Therapie mit CARBO/VP16/DOX/CPM. Wird unter dieser Behandlung zur Woche 9 (nach 3 Therapiezyklen) eine komplette Remission der Metastasen erzielt oder können diese dann operativ in toto entfernt werden, so besteht keine Indikation zur Bestrahlung der Metastasenregion, mit Ausnahme des Vorliegens von hoher Malignität.

Grundsätzlich ergeben sich nach der präoperativen Chemotherapie drei Situationen:

- A Kein Nachweis mehr von Metastasen oder komplette chirurgische Entfernung
- B Metastasen nur inkomplett entfernbar oder inoperabel
- C Histologisch liegt eine hohe Malignität vor

Die prä- und postoperative Therapie ist auf den folgenden Seiten dargelegt. Eine Bestrahlung von Metastasen ist bei erzielter kompletter Remission mit Ausnahme von hoher Malignität nicht notwendig.

8.2.1 Präoperative Behandlung, Stadium IV

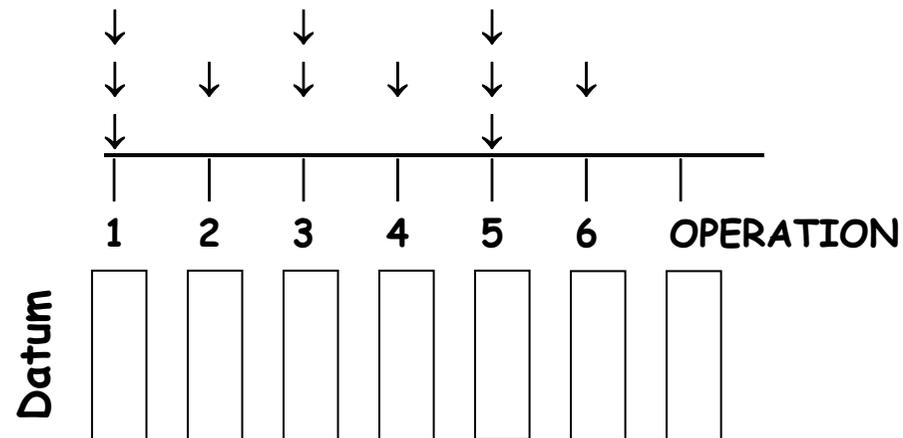
Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____._____._____

Gewicht: _____ kg Körperlänge: _____ cm KOF: _____._____ m²

applizierte Dosis

| | |
|-------|----------|
| ACT-D | _____ µg |
| VCR | _____ mg |
| DOX | _____ mg |

Wochen



ACT-D = Actinomycin D = 45 µg/kg/i.v. Bolusinjektion (max. 2000 µg !)

VCR = Vincristin = 1,5 mg/m²/i.v. Bolusinjektion (max. 2,0 mg !)

DOX = Doxorubicin = 50 mg/m²/i.v. über mindestens 6 Stunden

Säuglinge < 6 Monate Dosisreduktion auf 50 % für alle Medikamente

Körpergewicht < 12 kg : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente

Bei schweren Nebenwirkungen : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

Unterschriften: Arzt: _____ Oberarzt: _____

Postoperative Behandlung, Stadium IV, Zweig A

8.2.2 CR der Metastasen nach präoperativer Chemotherapie oder Metastasen komplett chirurgisch entfernt (ohne hohe Malignität)

LOKALES STADIUM I, II (Kein Doxorubicin in Woche 26, da kumulativ maximal 300 mg/m²!)

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|-----|----|----|
| ACT-D 45 µg/kg | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | |
| VCR 1,5 mg/m ² | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | ↓ | ↓ | | ↓ | ↓ | |
| DOX 50 mg/m ² | | ↓ | | | | | | ↓ | | | | | | ↓* | | |
| Wochen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| | | | | | | | | | | | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 |
| | | | | | | | | | | | 23 | 24 | 25 | 26* | 27 | 28 |

LOKALES STADIUM III (Kein Doxorubicin in Woche 26, da kumulativ maximal 300 mg/m²!)

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|---|---|----|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|-----|----|----|
| ACT-D 45 µg/kg | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | |
| VCR 1,5 mg/m ² | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | ↓ | ↓ | | ↓ | ↓ | |
| DOX 50 mg/m ² | | ↓ | | | | | | ↓ | | | | | | ↓* | | |
| Wochen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| | | | RT | | | | | | | | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 |
| | | | | | | | | | | | 23 | 24 | 25 | 26* | 27 | 28 |

Unter Bestrahlung:

Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente

Körpergewicht < 12 kg :

Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente u. Sgl. < 6 Monate 50 % Dosis

Bei schweren Nebenwirkungen :

Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

CR der Metastasen nach präoperativer Chemotherapie oder Metastasen komplett chirurgisch entfernt (ohne hohe Malignität)

LOKALES STADIUM I, II (Kein Doxorubicin in Woche 26, da kumulativ maximal 300 mg/m²!)

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: ____-____-____
 Gewicht: _____ kg Körperlänge: _____ cm KOF: ____-____ m²

| | | applizierte Dosis | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-----------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| ACT-D | µg | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | | ↓ | | |
| VCR | mg | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | ↓ | ↓ | | | ↓ | ↓ | ↓ |
| DOX | mg | | ↓ | | | | | | ↓ | | | | | | ↓* | | |
| Wochen | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| Datum | | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| | | | | | | | | | | | | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 |
| ACT-D | = Actinomycin D | = 45 µg/kg/i.v. | Bolusinjektion (max. 2000 µg !) | | | | | | | | | | | | | | |
| VCR | = Vincristin | = 1,5 mg/m ² /i.v. | Bolusinjektion (max. 2,0 mg !) | | | | | | | | | | | | | | |
| DOX | = Doxorubicin | = 50 mg/m ² /i.v. | über mindestens 6 Stunden | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | 23 | 24 | 25 | 26* | 27 | 28 |
| | | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

Säuglinge < 6 Monate Dosisreduktion auf 50 % für alle Medikamente
 Körpergewicht < 12 kg : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente
 Schwere Nebenwirkungen : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

Unterschriften: Arzt: _____ Oberarzt: _____

Postoperative Behandlung - AVD

Postoperative Behandlung, Stadium IV, Zweig B

8.2.3 Multiple inoperable oder inkomplett entfernte Metastasen

LOKALES STADIUM I, II KEINE ABDOMINALE RADIATIO

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-----------------------|-----|---|---|-----|----|----|-----|----|----|----|-----|----|----|----|-----|
| VP16 | 150 mg/m ² | | | | ↓↓↓ | | | | | | | ↓↓↓ | | | | ↓↓↓ |
| CARBO | 200 mg/m ² | | | | ↓↓↓ | | | | | | | ↓↓↓ | | | | ↓↓↓ |
| CYCLO | 450 mg/m ² | ↓↓↓ | | | | | | ↓↓↓ | | | | | | | | |
| DOX | 50 mg/m ² | ↓ | | | | | | ↓ | | | | | | | | |
| Wochen | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9* | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| | | | | | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
| | | | | | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | | | | | |

LOKALES STADIUM III MIT ABDOMINALER RADIATIO

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-----------------------|-----|---|---|-----|----|----|-----|----|----|----|-----|----|----|----|-----|
| VP16 | 150 mg/m ² | | | | ↓↓↓ | | | | | | | ↓↓↓ | | | | ↓↓↓ |
| CARBO | 200 mg/m ² | | | | ↓↓↓ | | | | | | | ↓↓↓ | | | | ↓↓↓ |
| CYCLO | 450 mg/m ² | ↓↓↓ | | | | | | ↓↓↓ | | | | | | | | |
| DOX | 50 mg/m ² | ↓ | | | | | | ↓ | | | | | | | | |
| Wochen | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9* | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| | | | | | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
| | | | | | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | | | | | |

* Die Bestrahlung der Lunge, bzw. anderer Metastasen ist in Woche 9 zu evaluieren. Pneumocystis carinii Prophylaxe bei Lungenbestrahlung notwendig
 Körpergewicht < 12 kg : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente u. Sgl. < 6 Monate 50 % Dosis
 Bei schweren Nebenwirkungen : Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

Multiple inoperable oder inkomplett entfernte Metastasen (nur LR und IR*)

LOKALES STADIUM I, II, KEINE ABDOMINALE RADIATIO

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____. _____. _____

Gewicht: _____ kg Körperlänge: _____ cm KOF: _____. _____. m²

| | applizierte Dosis | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| VP16 (150 mg/m ² /1h) | | | | ↓↓↓ | | | | ↓↓↓ | | | | ↓↓↓ | | | |
| CARBO (200 mg/m ² /1h) | | | | ↓↓↓ | | | | ↓↓↓ | | | | ↓↓↓ | | | |
| CYCLO (450 mg/m ² /1h) | ↓↓↓ | | | | | | ↓↓↓ | | | | | | | | |
| DOX (50 mg/m ² /6h) direkt vor 1. CPM | ↓ | | | | | | ↓ | | | | | | | | |
| Wochen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9* | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| | <input type="text"/> |
| | | | | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
| | | | | <input type="text"/> |
| | | | | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | | | | | |
| | | | | <input type="text"/> | | | | | |

Dosisreduktionen:

Säuglinge < 6 Monate: 50 % alle Medikamente
 Körpergewicht < 12 kg auf 2/3 für alle Medikamente
 Schwere Nebenwirkungen auf 2/3 für alle Medikamente
 im nächsten Zyklus
 Unter Bestrahlung auf 2/3 für alle Medikamente

* Die Bestrahlung der Lunge, bzw. anderer Metastasen ist in Woche 9 zu evaluieren. Pneumocystis carinii Prophylaxe bei Lungenbestrahlung notwendig
 * LR: niedrige Malignität, IR: intermediäre Malignität

Unterschriften: **Arzt:** _____ **Oberarzt:** _____

Postoperative Behandlung - CARBO, VP16, DOX, CPM

Multiple inoperable oder inkomplett entfernte Metastasen (nur LR und IR*)

LOKALES STADIUM III, MIT ABDOMINALER RADIATIO

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____. _____. _____

Gewicht: _____ kg Körperlänge: _____ cm KOF: _____. _____. m²

| | applizierte Dosis | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|--|----|-----|---|---|-----|---|-----|---|-----|----|----|-----|----|----|----|----|
| VP16 | (150 mg/m ² /1h) | mg | | | | ↓↓↓ | | | | ↓↓↓ | | | ↓↓↓ | | | | |
| CARBO | (200 mg/m ² /1h) | mg | | | | ↓↓↓ | | | | ↓↓↓ | | | ↓↓↓ | | | | |
| CYCLO | (450 mg/m ² /1h) | mg | ↓↓↓ | | | | | ↓↓↓ | | | | | | | | | |
| DOX | (50 mg/m ² /6h) direkt vor 1. CPM | mg | ↓ | | | | | ↓ | | | | | | | | | |
| Wochen | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9* | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| | | | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ |

Dosisreduktionen:

Säuglinge < 6 Monate: 50 % alle Medikamente
 Körpergewicht < 12 kg auf 2/3 für alle Medikamente
 Schwere Nebenwirkungen auf 2/3 für alle Medikamente
 im nächsten Zyklus
 Unter Bestrahlung auf 2/3 für alle Medikamente

| | | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
| □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ |
| 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | | | | | |
| □ | □ | □ | □ | □ | □ | □ | | | | | |

* Die Bestrahlung der Lunge, bzw. anderer Metastasen ist in Woche 9 zu evaluieren. Pneumocystis carinii Prophylaxe bei Lungenbestrahlung notwendig
 * LR: niedrige Malignität, IR: intermediäre Malignität

Unterschriften: Arzt: _____ Oberarzt: _____

Postoperative Behandlung - CARBO, VP16, DOX, CPM

Postoperative Behandlung, Stadium IV, Zweig C

8.2.4 Hohe Malignität des Primärtumors

LOKALES STADIUM I KEINE ABDOMINALE ABER PULMONALE RADIATIO

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-----------------------|-----|---|---|-----|----|----|----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|
| VP16 | 150 mg/m ² | | | | ↓↓↓ | | | | | | ↓↓↓ | | | ↓↓↓ | | |
| CARBO | 200 mg/m ² | | | | ↓↓↓ | | | | | | ↓↓↓ | | | ↓↓↓ | | |
| CYCLO | 450 mg/m ² | ↓↓↓ | | | | | | | | | | | | ↓↓↓ | | |
| DOX | 50 mg/m ² | ↓ | | | | | | | | | | | | ↓ | | |
| Wochen | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| | | | | | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
| | | | | | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | | | | | |

LOKALES STADIUM II, III MIT ABDOMINALER UND PULMONALER RADIATIO

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-----------------------|-----|---|---|-----|---|---|---|---|---|-----|----|----|-----|----|----|
| VP16 | 150 mg/m ² | | | | ↓↓↓ | | | | | | ↓↓↓ | | | ↓↓↓ | | |
| CARBO | 200 mg/m ² | | | | ↓↓↓ | | | | | | ↓↓↓ | | | ↓↓↓ | | |
| CYCLO | 450 mg/m ² | ↓↓↓ | | | | | | | | | | | | ↓↓↓ | | |
| DOX | 50 mg/m ² | ↓ | | | | | | | | | | | | ↓ | | |
| Wochen | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |

Den Bestrahlungszeitpunkt der Lunge bestimmt der lokale Strahlentherapeut. Eine Pneumocystis carinii Prophylaxe ist bei Lungenbestrahlung notwendig.

Körpergewicht < 12 kg :

Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente u. Sgl. < 6 Monate 50 % Dosis

Bei schweren Nebenwirkungen :

Dosisreduktion auf 2/3 für alle Medikamente im nächsten Zyklus

Hohe Malignität des Primärtumors

LOKALES STADIUM I KEINE ABDOMINALE ABER PULMONALE RADIATIO

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____. _____. _____

Gewicht: _____ kg Körperlänge: _____ cm KOF: _____. _____. m²

| | applizierte Dosis | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| VP16 (150 mg/m ² /1h) | | | | ↓↓↓ | | | | ↓↓↓ | | | | ↓↓↓ | | | |
| CARBO (200 mg/m ² /1h) | | | | ↓↓↓ | | | | ↓↓↓ | | | | ↓↓↓ | | | |
| CYCLO (450 mg/m ² /1h) | ↓↓↓ | | | | | | | ↓↓↓ | | | | | | | |
| DOX (50 mg/m ² /6h) direkt vor 1. CPM | ↓ | | | | | | | ↓ | | | | | | | |
| Wochen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| | <input type="checkbox"/> |
| | | | | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
| | | | | <input type="checkbox"/> |
| | | | | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | | | | | |
| | | | | <input type="checkbox"/> | | | | | |

Dosisreduktionen:

Säuglinge < 6 Monate: 50 % alle Medikamente
 Körpergewicht < 12 kg auf 2/3 für alle Medikamente
 Schwere Nebenwirkungen auf 2/3 für alle Medikamente
 im nächsten Zyklus
 Unter Bestrahlung auf 2/3 für alle Medikamente

Den Bestrahlungszeitpunkt der Lunge bestimmt der lokale Strahlentherapeut. Eine Pneumocystis carinii Prophylaxe ist bei Lungenbestrahlung notwendig.

Unterschriften: **Arzt:** _____ **Oberarzt:** _____

9 CHEMOTHERAPIE

9.1 Chemotherapiepläne (siehe Kapitel 7 und 8)

Weder Actinomycin D, Doxorubicin noch Kurse von Carboplatin, Cyclophosphamid oder Etoposid dürfen begonnen werden, wenn die absolute Neutrophilenzahl $< 1000/\mu\text{l}$ oder die Zahl der Thrombozyten $< 100.000/\mu\text{l}$ liegt.

9.1.1 Medikamente und Dosis

Actinomycin D, kurz: ACT-D oder A

- 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Einzelgabe für Kinder mit einem Körpergewicht über 12 kg
- 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Einzelgabe für Kinder mit einem Körpergewicht unter 12 kg
- Maximale Einzeldosis 2000 μg

Vincristinsulfat, kurz: VCR oder V

- 1.5 mg/m^2 Einzelgabe für Kinder mit einem Körpergewicht über 12 kg
- 1.0 mg/m^2 Einzelgabe für Kinder mit einem Körpergewicht unter 12 kg
- Maximale Einzeldosis 2 mg

Doxorubicin, kurz: DOX oder D

- 50 mg/m^2 Einzelgabe für Kinder mit einem Körpergewicht über 12 kg
- 33 mg/m^2 Einzelgabe für Kinder mit einem Körpergewicht unter 12 kg
- Kumulative Gesamtdosis maximal 300 mg/m^2

Etoposid oder Etoposidphosphat, kurz: VP16

- 150 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{d} \times 3$ [Tag 1, 2, 3] für Kinder mit einem Körpergewicht über 12 kg
- 100 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{d} \times 3$ [Tag 1, 2, 3] für Kinder mit einem Körpergewicht unter 12 kg
- Kumulative Gesamtdosis 2700 mg/m^2

Carboplatin, kurz: CARBO

- 200 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{d} \times 3$ [Tag 1, 2, 3] für Kinder mit einem Körpergewicht über 12 kg
- 133 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{d} \times 3$ [Tag 1, 2, 3] für Kinder mit einem Körpergewicht unter 12 kg
- Nephrotoxizität ist zu beachten. Eine Reduktion der Dosis ist in Abhängigkeit der Kreatinin Clearance bei eingeschränkter Nierenfunktion notwendig.
- Kumulative Gesamtdosis 3600 mg/m^2

Cyclophosphamid, kurz: CYCLO oder CPM

- 450 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{d} \times 3$ [Tag 1, 2, 3] für Kinder mit einem Körpergewicht über 12 kg
- 300 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{d} \times 3$ [Tag 1, 2, 3] für Kinder mit einem Körpergewicht unter 12 kg
- Kumulative Gesamtdosis 8100 mg/m^2

Mesna

Dosierung siehe 7.1.2

G-CSF

- 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ interventioneller Einsatz ist erlaubt
- G-CSF muss 48 Stunden vor der nächsten Chemotherapie beendet sein.

9.1.2 Applikation der Chemotherapie

Die Medikamente sind entsprechend den Angaben der Hersteller aufzubereiten. Für eine adäquate Hydrierung ist zu sorgen. Dies gilt insbesondere für Kinder < 1 Jahr und zur Vermeidung einer Venenverschlusskrankheit (VOD)

Actinomycin D, Vincristin

Beide Medikamente werden intravenös gespritzt. Auf eine korrekte Lage der Nadel ist wegen der Gefahr von Paravasaten mit nachfolgender Gewebsnekrose zu achten.

Doxorubicin

Zur Minimierung der Kardiotoxizität ist eine Infusion von Doxorubicin über mindestens 6 Stunden notwendig. Aus diesem Grund ist eine Infusionsdauer von Doxorubicin über 6 bis 48 Stunden entsprechend den lokalen Gegebenheiten protokollgerecht. Die Implantation eines zentralen venösen Zugangs wird empfohlen. Regelmäßige echokardiographische Überwachungen sind vor, unter und nach Therapie notwendig. Im Rahmen einer Begleitstudie werden Troponin, BNP (brain natriuretic protein) und Doxorubicin C_{max} bestimmt.

Etoposid

Etoposid wird in physiologischer Kochsalzlösung bis auf 0,4 mg/ml verdünnt. Konzentrationen über 0,5 mg/ml können vor der Applikation präzipitieren. Wegen der großen Volumina ist eine zusätzliche Hydrierung nicht notwendig. Die Gabe von Etoposidphosphat (Etopophos®) ist erlaubt. Die Infusionsdauer beträgt eine Stunde.

Carboplatin

Das Medikament wird in Glucose 5 % gelöst und über 1 Stunde infundiert.

Cyclophosphamid

Der Einsatz von Cyclophosphamid erfordert eine zusätzliche Uroprotektion mit Mesna, um eine hämorrhagische Cystitis zu vermeiden. Eine forcierte Diurese sollte vor Beginn der Applikation von Cyclophosphamid starten und über mindestens weitere 12 Stunden erfolgen. Cyclophosphamid wird über 1 Stunde intravenös infundiert.

Mesna

Der erste Bolus von Mesna wird 30 Minuten vor der Gabe von Cyclophosphamid gegeben. Die Dosis beträgt 20 % der Cyclophosphamiddosis. Weitere Gaben erfolgen täglich 4 und 8 Stunden nach Cyclophosphamid.

G-CSF

G-CSF wird bei Indikation täglich subkutan oder intravenös gegeben.

9.1.3 Dosismodifikationen

Dosisanpassung entsprechend dem Körpergewicht und dem Alter

Actinomycin D: Säuglinge unter 3 Monaten erhalten kein Actinomycin-D, zwischen 3 und 6 Monaten 50 % (entspricht 22,5 µg/kg KG) und danach bis zum 12 Lebensmonat 2/3 (entspricht 30 µg/kg KG) der Dosis. Kinder mit einem Körpergewicht unter 12 kg erhalten eine Dosisreduktion auf 2/3. Diese dient vorwiegend der Vermeidung einer Venenverschlusskrankheit (VOD) der Leber.

Vincristin: Säuglinge unter 6 Monaten erhalten 50 % (entspricht 0,75 mg/m² KOF) der Dosis. Ab 6 Monaten werden 100 % der Dosis (entsprechend 1,5 mg/m² KOF) gegeben.

Radiotherapie

Bei Bestrahlung der Leber, großer Felder wie das gesamte Abdomen, oder des Thorax ist die Dosis aller Medikamente für alle Patienten auf 2/3 zu reduzieren. Dies betrifft die Gaben während der Bestrahlung und die erste Folgende.

Toxizität

1. Hämatologische Toxizität

Der Hämoglobinwert, die Leukozyten- und Thrombozytenzahl sind vor jedem Chemotherapiekurs zu bestimmen.

Neutropenie: Die absolute Neutrophilenzahl muss über 1000/ μ l liegen, um einen Kurs mit Actinomycin D, Doxorubicin, Carboplatin, VP16 oder Cyclophosphamid zu beginnen. Vincristin allein kann ohne Rücksicht auf die Neutrophilenzahl gegeben werden, wenn der Patient klinisch beschwerdefrei ist.

Thrombozytopenie: Die Thrombozytenzahl muss über 100.000/ μ l liegen, um einen Kurs mit Actinomycin D, Doxorubicin, Carboplatin, VP16 oder Cyclophosphamid zu beginnen. Die Chemotherapie ist zu unterbrechen, wenn die Thrombozyten unter 50.000/ μ l sinken. Bei einer raschen Abnahme ist immer an eine Venenverschlusskrankheit (VOD) zu denken.

Anämie: Eine Anämie ist kein Grund die Therapie zu ändern.

Bei einer Leukozytenzahl unter 1500/ μ l oder einer Abnahme der Neutrophilenzahl unter 1000/ μ l, die mit einer Mukositis und/oder Fieber, einer Thrombozytenabnahme unter 50.000/ μ l, einer Lebervergrößerung oder Blutungen assoziiert ist, ist die Dosis aller Medikamente im nächsten Zyklus auf 2/3 zu reduzieren. Wenn dieser chemotherapeutische Kurs gut toleriert wird, ist in den nachfolgenden Kursen wieder die volle Dosis zu geben.

2. Isolierte gastrointestinale Toxizität

Erbrechen tritt typischerweise wenige Stunden nach der Gabe von Actinomycin D, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Carboplatin und Etoposid auf. Eine symptomatische Behandlung ist indiziert. Therapieänderungen sind nicht notwendig.

Durchfall mit oder ohne Erbrechen kann insbesondere bei kleinen Kindern unter Bestrahlung auftreten. Hierdurch kann die Bestrahlung für wenige Tage unterbrochen werden. Die Behandlung besteht in der Gabe von Spasmolytika und einer Darmdekontamination. Eine Infusionsbehandlung ist manchmal erforderlich.

Eine **Obstipation** ist unter Vincristin häufig. Im Fall eines paralytischen Ileus ist Vincristin zu unterbrechen und anschließend mit einer Dosisreduktion auf 50 % fortzufahren.

3. Lebertoxizität

Eine Lebertoxizität tritt besonders in der Behandlung von rechtseitigen Nephroblastomen unter Bestrahlung des Abdomens und unter Actinomycin D, seltener unter Doxorubicin auf. Patienten mit Zeichen einer Lebertoxizität müssen gut überwacht werden.

Patienten mit einer schweren Lebervenenverschlusskrankheit (VOD) dürfen erst wieder Actinomycin erhalten, wenn sich die Befunde normalisiert haben. Im nächsten Kurs ist die Dosis von Actinomycin D auf 2/3 zu reduzieren. Bei Wiederauftreten der Symptome unter Actinomycin D darf dieses Medikament nicht erneut verabreicht werden. Vincristin kann die Hepatotoxizität verstärken.

Bei schwerer Lebertoxizität ist die Studienleitung zu kontaktieren und der Bogen für "serious adverse events" auszufüllen. Die Gabe von Defibrotide ist zu erwägen.

4. Kapillarleck Syndrom (capillary leakage Syndrom)

Das Kapillarleck Syndrom (CLS) ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, bei dem es über Flüssigkeitsverlust aus dem Intravasalraum in das umliegende Gewebe zu generalisierten Ödemen oder einem Lungenödem, zu Ergüssen in der Pleura und dem Perikard, zu Aszites, Gewichtszunahme und einem prärenalen Nierenversagen mit Schock

kommen kann. Zytokine spielen im Pathomechanismus eine entscheidende Rolle (138, 139). Das Krankheitsbild des CLS ist von dem des VOD abzugrenzen. Bei Diagnose eines CLS ist die Gabe von C1-Inhibitor (Berinert®) zu erwägen. Es wird empfohlen mit der Studienleitung Kontakt aufzunehmen. Die Dokumentation auf dem Bogen für „serious adverse events“ ist auszufüllen und der Studienleitung unmittelbar zuzusenden.

5. Inkubation oder Infektion mit Varizellen oder Herpes

Patienten mit einer Varizellen- oder Herpesinfektion erhalten Acyclovir. Chemotherapeutische Kurse werden erst eine Woche nach Abheilung der Effloreszenzen fortgeführt. Bei Kontamination nicht immunisierter Patienten ist eine passive Immunisierung indiziert. Die prophylaktische Gabe von Acyclovir wird empfohlen.

6. Kardiotoxizität

Allgemein akzeptierte Richtlinien zur Dosismodifikation von Doxorubicin liegen nicht vor. Längere Infusionszeiten reduzieren das Risiko einer Kardiotoxizität. Echokardiographien sind vor Therapiebeginn und nach jeweils 100 mg/m² durchzuführen. Dosisänderungen müssen erfolgen, wenn die S.F. (shortening fraction, Verkürzungsfraction) unter 28 % fällt oder eine Reduktion von 10 % zwischen zwei Applikationen auftritt. Bei einem Rückgang der S.F. über 20 % gegenüber dem Ausgangswert muss auf weitere Anthracyclingaben verzichtet werden. Liegt die Reduktion zwischen 10 und 20 % muss die Echokardiographie nach 1 Woche wiederholt werden. Doxorubicin darf erst bei Normalisierung des Befundes wieder appliziert werden. Eine thorakale Bestrahlung und ein linksseitiges Nephroblastom im lokalen Stadium III erhöht das Risiko, eine Kardiomyopathie zu entwickeln (15, 141).

Es wird empfohlen nicht nur die Verkürzungs- und Ejektionsfraktion zu messen, sondern auch die endsystolische Wandspannung (EsWs), als einen Parameter einer erhöhten Nachlast. Dies ist ein wesentlicher Befund, der durch die Abnahme der Muskelwanddicke als Folge des Myozytenuntergangs hervorgerufen wird.

$$\text{EsWs} = [\text{MBPs} \times \text{LVDs} \times 1.35] / [4 \times \text{LVPWs} \times (1 + \text{LVPWs} / \text{LVDs})]$$

EsWs endsystolische Wandspannung in g/cm²

BP Blutdruck in mmHg

MBPs mittlerer systolischer Blutdruck $\text{MBPs} = [(\text{BP}_s + \text{BP}_d) / 3]$

LVDs systolischer Durchmesser des linken Ventrikels in mm

LVPWs systolische Dicke der linken hinteren Ventrikelwand in mm

EsWs kann für Kinder nach der Formel von Colan berechnet werden:

$$\text{EsWs} = 12.2 \times \text{Alter}^{0.31} + 20.4$$

Normale Werte bei Kindern liegen unter 70 g/cm².

Da die mittlere Dauer zwischen Anthracyclintherapie und schwerer Kardiomyopathie bis zu 15 Jahre beträgt, wird versucht durch eine Pilotstudie frühzeitig den Untergang von Herzmuskelzellen zu messen und als Parameter der Entwicklung einer Kardiomyopathie zu evaluieren. Hierzu werden die Isoformen I und T des kardialen Troponins und das Brain Natriuretic Peptid (BNP) zu bestimmten Zeitpunkten nach Gabe von Doxorubicin gemessen. Diese Werte werden mit dem C_{max} von Doxorubicin korreliert. Die Isoformen I und T von Troponin (cTNI und cTNT) sind 100 % kardiospezifisch. Es ist zu erwarten, dass ihre Freisetzung aus Myozyten (im pmol/ml Bereich, beim Myokardinfarkt im nmol/ml Bereich) ein Surrogat für die Histologie endokardialer Biopsien darstellt. BNP wird von Myozyten als Feedback einer Anthracyklinschädigung sezerniert, um die Natriuresis zu

erhöhen, und damit die Nachlast zu senken. Diese Untersuchungen finden in einer Begleitstudie statt, in der auch die Konzentration von Doxorubicin nach Einlauf gemessen wird (Cmax), um eine Korrelation zwischen der Freisetzung von Troponin und BNP zur Doxorubicinkonzentration zu erstellen (**Anhang 6, Seite lxxiv**).

Zur Teilnahme an der Begleitstudie ist das schriftliche Einverständnis der Eltern und/oder des Patienten notwendig. Plasma (3 ml EDTA Blut) muss als Ausgangswert, nach 24, 48 Stunden und nach 5 Tagen für Troponin und als Ausgangswert und nach 21 Tagen für BNP bei den Patienten, die Doxorubicin erhalten, gewonnen und bei -80 ° C gelagert werden. Patienten, die kein Doxorubicin im Randomisationszweig erhalten, dienen als Kontrollgruppe. Am Ende der Doxorubicin - Infusion wird die maximale Konzentration (Cmax) von Doxorubicin bestimmt, um eine mögliche Korrelation zwischen Cmax und Troponin oder BNP zu finden.

Das kardiale Monitoring der Patienten ist auf dem Dokumentationsbogen F8a dargestellt. Dieser Bogen kann kopiert und in die Krankenakte gelegt werden, damit zu den entsprechenden Zeitpunkten die kardiologischen Untersuchungen durchgeführt und dokumentiert werden. Am Ende der Behandlung ist dieser Bogen an die Studienzentrale zu senden. Zum Monitoring zählen obligatorisch die Echokardiographie mit den Parametern Verkürzungsfraction (S.F.), Ejektionsfraction (E.F.) und endsystolische Wandspannung (EsWs), sowie die Bestimmung von Troponin, BNP und Cmax. Die Zeitpunkte der Untersuchungen sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

| Zeitpunkt | |
|-------------------------------|---|
| Echokardiographie | vor der 1. Gabe DOX und nach jeweils weiteren 100 mg/m ² |
| Isoformen von Troponin | Ausgangswert und nach 24 h, 48 h, 120 h nach Doxorubicin |
| BNP | Ausgangswert und nach 21 Tagen nach Doxorubicin |
| Doxorubicin Cmax | Am Ende jeder Doxorubicin - Infusion |

6. Neurologische Toxizität

Muskelschwäche und Hyporeflexie sind typische Nebenwirkungen von Vincristin. Schmerzen im Kiefergelenk und Parästhesien können ebenfalls auftreten. Bei peripheren Nervenlähmungen oder einer schweren Neuritis sind 1 oder 2 Injektionen von Vincristin wegzulassen und die folgende Dosis auf 2/3 zu reduzieren. Die Gefahr der Neurotoxizität steigt mit dem Lebensalter an.

7. Blasen- und Nephrotoxizität

Cyclophosphamid kann eine hämorrhagische Cystitis hervorrufen.. Bei einer Makrohämaturie ist die Behandlung zu unterbrechen. Eine forcierte Diurese mit Furosemid oder Mannitol ist indiziert.

9.2 Schwere Nebenwirkungen während der präoperativen Chemotherapie

Bei folgenden Komplikationen während der präoperativen Chemotherapie ist diese abzurechnen und der **Dokumentationsbogen F8b umgehend** an die Studienleitung zu schicken:

1. Schwere Thrombozytopenie mit oder ohne Hämorrhagien **und Lebervenenverschlusskrankheit**:
 - Abdominale Schmerzen mit Diarrhöe, Aszites, Ödemen, Lebervergrößerung, Oligurie, Fieber und Ikterus
2. Kapillarleck Syndrom (capillary leakage Syndrom)
3. Kutane Erytheme mit Desquamation, Juckreiz und Epidermiolyse
4. Schwere neurologische Symptome, wie Parästhesien mit Paralyse, Krampfanfall, Koma oder Amaurose.

9.3 Supportivtherapie

Supportivmaßnahmen liegen in der Eigenverantwortung des behandelnden Arztes. Eine antimetabolische oder Immuntherapie darf nicht appliziert werden.

Eine laktose-, saccharose- und glutenfreie Diät kann während der Bestrahlung prophylaktisch gegeben werden. Bei kleinen Kindern ist zusätzlich eine enterale Sondenernährung mittels Elementardiät hilfreich.

Pneumonitisprophylaxe: Patienten im High Risk Protokoll und solche mit Lungenbestrahlung erhalten zur Prophylaxe Cotrimoxazol.

G-CSF darf interventionell im High Risk Protokoll appliziert werden. Die Indikation wird vom behandelnden Arzt unter Abwägung von Nutzen und Risiko gestellt (139). Es werden die Empfehlungen der Amerikanischen Krebsgesellschaft zugrunde gelegt (140). Danach sollte der Einsatz von G-CSF bei neutropenischem Fieber bzw. Infektionen auf solche Patienten beschränkt bleiben, bei denen die Granulozytenwerte unter $100/\mu\text{l}$ liegen und Zeichen einer schweren Infektion, wie z.B. Pneumonie, Blutdruckabfall, Multiorganversagen oder invasive Pilzinfektion vorliegen.

Transfusionen: Die Indikation zur Transfusion von Erythrozyten und Thrombozyten wird vom behandelnden Arzt in Abhängigkeit des Blutbildes und der klinischen Symptomatik gestellt.

10 STRAHLENTHERAPIE

10.1 Indikationen zur Strahlentherapie (RT)

Das Nephroblastom ist ein strahlensensibler Tumor. Die Indikation zur Strahlentherapie konnte im Lauf der SIOP Studien wegen der potentiellen Gefahr von Spätfolgen (51, 52) zunehmend eingeschränkt werden. Zum jetzigen Zeitpunkt werden noch 18 % der Patienten mit einem Nephroblastom bestrahlt, wenn sie präoperativ chemotherapeutisch behandelt werden (12). Nach primärer Operation müssen wegen des höheren Anteils von Patienten mit einem Stadium III mehr Patienten bestrahlt werden (7, 49)

10.1.1 Indikationen zur postoperativen lokalen Strahlentherapie der Flanke

- ⇒ Histologisch intermediäre Malignität, Stadium III (Lymphknotenbefall, inkomplette Tumorsektion, Tumorrupitur)
- ⇒ Hohe Malignität, Stadium II (**Ausnahme blastemreicher Subtyp**) und III
- ⇒ Stadium IV und Stadium V entsprechend dem lokalen Stadium

Da die schlechte Prognose des blastemreichen Subtyps durch das Auftreten von Metastasen und nicht durch vermehrte Lokalrezidive bedingt ist, bedarf dieser Tumor im Gegensatz zu anderen Tumoren der hohen Malignität im Stadium II keiner lokalen Bestrahlung. Gleiches gilt auch für Tumoren der intermediären Malignität und einem präoperativen Tumolvolumen ≥ 500 ml. Auch diese werden erst ab einem lokalen Stadium III bestrahlt.

10.1.2 Indikationen zur postoperativen Strahlentherapie des gesamten Abdomens

Die Bestrahlung des gesamten Abdomens ist bei diffusem intraabdominalem Tumorbefall und prä- oder perioperativer Tumorrupitur mit intraabdominaler Aussaat (major rupture) indiziert.

Die lokale Flankenbestrahlung oder Bestrahlung des gesamten Abdomens beginnt so schnell als möglich innerhalb von 2 - 3 Wochen nach der Tumornephrektomie. Die postoperative Chemotherapie wird entsprechend dem Therapieprotokoll fortgeführt. Auf Dosisreduktionen der Zytostatika unter der Bestrahlung ist zu achten.

10.1.3 Indikationen zur Bestrahlung der Lunge

Die Bestrahlung der Lunge ist indiziert, wenn nach präoperativer Chemotherapie und Metastasenoperation Resttumor nachweisbar ist und die postoperative Chemotherapie bei intermediärer Malignität nach 6 Wochen nicht zu einer kompletten Remission geführt hat. Zu diesem Zeitpunkt ist bei Patienten mit Metastasen der Remissionsstaus immer zu überprüfen. Bei hoher Malignität ist im Gegensatz zu intermediärer Malignität auch bei erzielter kompletter Remission die Bestrahlung der Lunge notwendig.

10.1.4 Indikationen zur Bestrahlung der Leber

Die Bestrahlung der Leber ist bei Lebermetastasen indiziert, wenn diese nicht komplett auf die Chemotherapie ansprechen und nicht mit tumorfreien Rändern reseziert werden können.

10.1.5 Indikation zur Bestrahlung anderer Metastasen

Eine Indikation zur Bestrahlung von hämatogenen Hirnmetastasen (Gesamthirn) und / oder Knochenmetastasen (fokale RT) besteht immer.

10.2 Ziele der Strahlentherapie

Die Ziele der Strahlentherapie bestehen in:

- ⇒ der **lokalen Tumorkontrolle** bei Patienten mit einem hohen Risiko des intrabdominalen Rezidivs
- ⇒ der **Kontrolle von Metastasen** bei Patienten, die keine komplette Remission durch Chemotherapie und Operation erreichen

10.3 Bestrahlungsmodalitäten

Modalität: Photonen eines Linearbeschleunigers. Falls nicht vorhanden Cobalt-60 Quelle. Energie zwischen 4-6 MV.

10.4 Zielvolumen der Strahlentherapie

Das Zielvolumen ist nach den Richtlinien der ICRU 50 und ICRU 62 definiert (45, 46).

10.4.1 Lokalisation des Primärtumors und der Niere zur lokalen Flankenbestrahlung

Zur Planung der RT ist die Tumorausdehnung entsprechend dem operativen und histologischen Befund als auch nach der präoperativen Bildgebung (abdominales CT mit Kontrastmittel) festzulegen.

Die Grenzen des Tumors und der Niere sind während der Operation mit Titan-Clips ebenso zu markieren wie auch Areale mit inkomplett reseziertem Tumor. Die Markierung der Tumor- und Nierengrenzen ist vielleicht die wichtigste Maßnahme der Festlegung der Tumorausdehnung. Einen Rand von 2 cm ist oberhalb, lateral und unterhalb dieser Clips zu wählen. Die mediale Grenze schließt immer die ganze Breite der Wirbelkörper ein.

Im Fall einer intra- oder präoperativen Tumorruptur sind die anatomische Lage und Aussaat (intra-, retroperitoneal) im Operationsbericht und in angefertigten Zeichnungen festgehalten. Infiltrationen in perirenales Fettgewebe, befallene Lymphknoten, makroskopisch inkomplette Resektionen, mikroskopische und makroskopische Tumorrupturen sind eindeutig beschrieben. Diese Berichte sind zur Strahlenplanung heranzuziehen.

10.5 Simulation

Alle Patienten werden konventionell oder mittels eines CTs simuliert. Die Bestrahlung findet in Rückenlage statt. Blöcke werden auf dem Simulatorfilm eingezeichnet und im Simulator geprüft. Alle kritischen Organe werden durch Blöcke ausgeblendet, wenn dies möglich ist.

10.6 Klinisches Zielvolumen (CTV)

10.6.1 Lokale Strahlentherapie der Flanke

CTV: Das klinische Zielvolumen richtet sich nach der **Ausdehnung des postchemotherapeutischen bzw. präoperativen Tumors** und der Niere entsprechend dem operativen und histopathologischen Bericht und der Ausdehnung in der Bildgebung (CT, MRT, Ultraschall). Der Sicherheitsabstand des CTV beträgt 2 cm.

Das bestrahlte Volumen hat sich über die Mittellinie zu erstrecken, um eine homogene Bestrahlung der ganzen Breite der Wirbelkörper zu erreichen und einer späteren Skoliose vorzubeugen.

10.6.2 Boostbestrahlung für makroskopischen Resttumor

CTV: Das klinische Zielvolumen hat die Ausdehnung des makroskopischen Resttumors nach Chirurgie mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm zu erfassen.

10.6.3 Strahlentherapie des gesamten Abdomens

CTV: Das klinische Zielvolumen umfasst das gesamte Abdomen und Peritoneum, das sich von den Zwerchfellkuppeln bis zum Beckenboden erstreckt. Die untere Begrenzung stellt das Foramen obturatorium dar.

10.6.4 Strahlentherapie der Lunge

CTV: Das klinische Zielvolumen erfasst beide Lungen mit den Spitzen und den costodiaphragmalen Rezessi. Wenn zusätzlich eine abdominale Bestrahlung notwendig ist, sind beide Felder aufeinander abzustimmen, um Überlappungen oder Lücken zu vermeiden.

10.6.5 Strahlentherapie der Leber

CTV: Das klinische Zielvolumen erfasst inkomplett resezierte und inoperable Metastasen mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm.

10.6.6 Strahlentherapie von Hirnmetastasen

CTV: Das gesamte Gehirn wird bestrahlt

10.6.7 Strahlentherapie hämatogener Knochenmetastasen

CTV: Bei Knochenmetastasen ist der gesamte Knochen zu behandeln. Unabhängig hiervon umfasst das Strahlenfeld die gesamte in der Bildgebung sichtbare Metastase mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 3 cm in jeder Richtung.

10.7 Planung des Zielvolumens (PTV)

Die Grenzen zur Planung des Zielvolumens werden von der individuellen Politik des behandelnden Zentrums beeinflusst. Grundsätzlich richten sich die Grenzen nach folgenden Kriterien:

| | |
|--------------------|--|
| Internale Grenzen: | 1 - 2 cm für Atembewegungen |
| Set-up Grenzen: | 0.5 - 1 cm zur Variation der täglichen Einstellungen |

Diese Grenzen können in der Nähe kritischer Organe reduziert werden.

10.8 Strahlendosis

Dosisangaben beziehen sich bei opponierenden Gegenfeldern auf den Referenzpunkt in Körpermitte (ICRU 50 Definition). Bei der computergestützten Bestrahlungsplanung soll eine Dosisinhomogenität von $\pm 5\%$ im Zielvolumen (Zentralstrahlebene) nicht überschritten werden. Täglich soll über zwei gleichgewichtete Felder bestrahlt werden.

10.8.1 Lokale Bestrahlung der Flanke:

Die Gesamtdosis ist vom Stadium und der Histologie abhängig. Die Fraktionierungsdosis wird vom Alter des Kindes und dem Volumen bestimmt.

Stadium III, intermediäre Malignität: 14.4 Gy

Boost auf einen makroskopischen Rest nach Operation: **10.8 Gy**. Hieraus ergibt sich eine Gesamtdosis von **25.2 Gy**.

Stadium II und III, hohe Malignität: 25.2 Gy

Boost auf einen makroskopischen Rest nach Operation: **10.8 Gy**. Hieraus ergibt sich eine Gesamtdosis von **36 Gy**.

10.8.2 Bestrahlung des gesamten Abdomens

Die gesamte Peritonealhöhle ist bis zu einer Maximaldosis von 20 Gy zu bestrahlen. Die Boostdosis auf ein limitiertes Areal entspricht der Dosis bei lokaler Flankenbestrahlung. Die Einzeldosis ist auf 1.5 Gy zu reduzieren. Eine Milch und glutenfreie Diät während der gesamten Dauer der abdominalen Bestrahlung hat sich als vorteilhaft herausgestellt. **Bei Kindern unter 1 Jahr ist die abdominale Bestrahlungsdosis auf 10-12 Gy zu reduzieren.**

10.8.3 Bestrahlung des Gehirns

Das gesamte Gehirn ist mit 25.5 Gy zu bestrahlen. Ein Boost von 4.5 Gy kann appliziert werden.

10.8.4 Bestrahlung der Leber

Eine Dosis von 20 Gy wird auf R1 resezierte und inoperable Metastasen appliziert.

10.8.5 Bestrahlung von Knochenmetastasen

Knochenmetastasen sind mit 30 Gy zu bestrahlen.

10.8.6 Bestrahlung der Lunge

Die Bestrahlung der gesamten Lunge wird mit 15 Gy auf beide Lungen unter Berücksichtigung des Lungenkorrekturfaktors durchgeführt. Die Dosis pro Fraktion beträgt 1.5 Gy. Die Bestrahlung erfolgt über 10 Tage. Ein Boost von 10 - 15 Gy auf Areale mit makroskopischem Resttumor nach Operation ist tolerabel und kurativ.

10.9 Fraktionierung der Strahlendosis

10.9.1 Einzeldosis

Die Dosis pro Fraktion wird vom behandelnden Radiologen festgelegt und richtet sich nach dem Alter des Kindes und dem Zielvolumen.

Lokale Bestrahlung der Flanke

Die Dosis pro Fraktion beträgt 1.8 Gy. Sie ist bei großen Zielvolumina (z.B. gesamtes Abdomen) zu reduzieren.

Bestrahlung des gesamten Abdomens

Die Dosis pro Fraktion beträgt 1.5 Gy. Sie kann bei Toxizität und sehr kleinen Kindern (< 2 Jahren) auf 1.25 Gy reduziert werden.

Bestrahlung der Lunge

Die Dosis pro Fraktion beträgt 1.5 Gy unter Berücksichtigung des Lungenkorrekturfaktors.

Bestrahlung des Gehirns

Die Dosis pro Fraktion beträgt 1.5 Gy.

Bestrahlung der Leber

Die Dosis pro Fraktion beträgt 1.5 Gy.

Bestrahlung von Knochenmetastasen

Die Dosis pro Fraktion beträgt 3 Gy.

Anzahl der Bestrahlungen

Tägliche Fraktionierung, 5 Tage pro Woche, Montag bis Freitag.

Pausen und Unterbrechungen

Pausen sind auf ein absolutes Minimum zu reduzieren. Unterbrechungen auf Grund von Feiertagen und Wartungen von Bestrahlungsgeräten sollten möglichst vermieden werden.

Unterbrechungen wegen Myelotoxizität

Die Strahlentherapie ist zu unterbrechen, wenn die Zahl der Granulozyten unter $0.5 \times 10^9/l$ absinken und sollte erst wieder aufgenommen werden, wenn die Granulozyten über $1.0 \times 10^9/l$ steigen. G-CSF kann appliziert werden, wenn die Granulozyten unter $0.5 \times 10^9/l$ abgesunken sind, um die Zeit bis zur Fortsetzung der Bestrahlung so kurz wie möglich zu halten.

Die Strahlentherapie ist zu unterbrechen, wenn die Zahl der Thrombozyten unter $25 \times 10^9/l$ fällt und ist erst wieder aufzunehmen, wenn sie über $50 \times 10^9/l$ steigt. Eventuell ist eine Transfusion von einem Thrombozytenkonzentrat in Erwägung zu ziehen.

Der Hämoglobinwert ist bei mindestens 10 g/dl während der Bestrahlung zu halten, um den Bestrahlungseffekt zu garantieren. Transfusionen können angezeigt sein.

10.10 Dosisuniformität und Referenzpunkte (ICRU 50)

Die Variation der Strahlendosis innerhalb des Zielvolumens sollte 5 bis 7 % der verordneten Dosis nicht übersteigen.

10.11 Technik der Behandlung

Patienten werden grundsätzlich in Rückenlage bestrahlt.

10.12 Schonung von normalen Geweben

10.12.1 Kritische Organdosen

Verbliebene Niere: Die Dosis auf die verbliebene Niere darf 12 Gy nicht überschreiten.

Leber: Die Toleranzdosis der gesamten Leber wird bei 20 Gy gesehen. Eine Dosis von mehr als 20 Gy darf nicht auf mehr als die Hälfte der Leber appliziert werden.

Lunge: Auf die gesamte Lunge dürfen nicht mehr als 15 Gy in 1.5 Gy Fraktionen unter Berücksichtigung des Lungenkorrekturfaktors appliziert werden. Eine höhere Dosis als 15 Gy soll nicht mehr als 25 % der Lunge erhalten.

10.12.2 Abschirmung

Gelenke: Bei der Bestrahlung der Lunge sind die Schultergelenke, bei Bestrahlung des gesamten Abdomens die Hüftgelenke abzuschirmen.

10.13 Qualitätssicherung und Dokumentation

Folgende Kopien zur Qualitätssicherung sind an die Studienzentrale mit dem Dokumentationsbogen zur Radiotherapie zu senden:

- Dokumentationsbogen Radiotherapie
- Simulatorfilme (initiales Volumen und Boost)
- Verifikationsfilme der Behandlung
- Tägliche Behandlungsprotokolle
- Kopien der Dosisberechnung

10.14 Beispiele für typische abdominale Bestrahlungsfelder

10.14.1 Stadium II, hohe Malignität, Stadium III, [Abb. 10.1a](#), [10.1b](#), [10.1c](#)

Beispiele für typische Zielvolumina und Strahlenfelder für das Stadium II hohe Malignität, Stadium III bezogen auf anatomische Grenzen sind in [Abb. 10.1a](#), [10.1b](#), [10.1c](#) dargestellt.

Kraniale Begrenzung:

Linksseitiges Nephroblastom: 1-2 cm oberhalb der makroskopischen Tumorgrenze
z.B. Zwerchfellkuppel

Rechtsseitiges Nephroblastom: wenn möglich 1-2 cm unterhalb der Zwerchfellkuppel
Ausblendung der Leber

Kaudale Begrenzung:

1-2 cm unterhalb der makroskopischen Tumorgrenze
d.h. innerhalb der Fossa iliaca oft einschließlich des
Darmbeinkamms

Position der Ovarien (ipsi- und kontralateral) beachten
Hüftköpfe ausblenden

Laterale Begrenzung:

Mit Einschluss der Bauchwand

Mediale Begrenzung:

Entsprechend der Tumorausdehnung mit Einschluss der
Wirbelkörper (Processus transversales)

Kontralaterale Niere beachten

Boostfeld für den makroskopischen Tumorrest:

Ausdehnung des bei der Tumoroperation verbliebenen
makroskopisch sichtbaren Tumorrests mit einem
Sicherheitsabstand von 1-2 cm

Stadium II (hohe Malignität), Stadium III mit mikroskopischen Resttumor, minor rupture

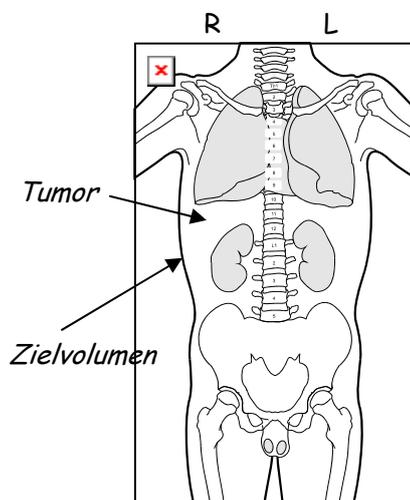


Abb. 10.1a Rechtsseitiger Tumor (Stadium III, mikroskopischer Rest und minor rupture): Das Bestrahlungsfeld umfasst die Tumorregion einschließlich der Wirbelsäule, den Darmbeinkamm und größere Teile des rechten Leberlappens. Dieselbe Art von Bestrahlungsfeld wäre notwendig bei Stadium II, hohe Malignität.

Stadium III mit makroskopischem Resttumor

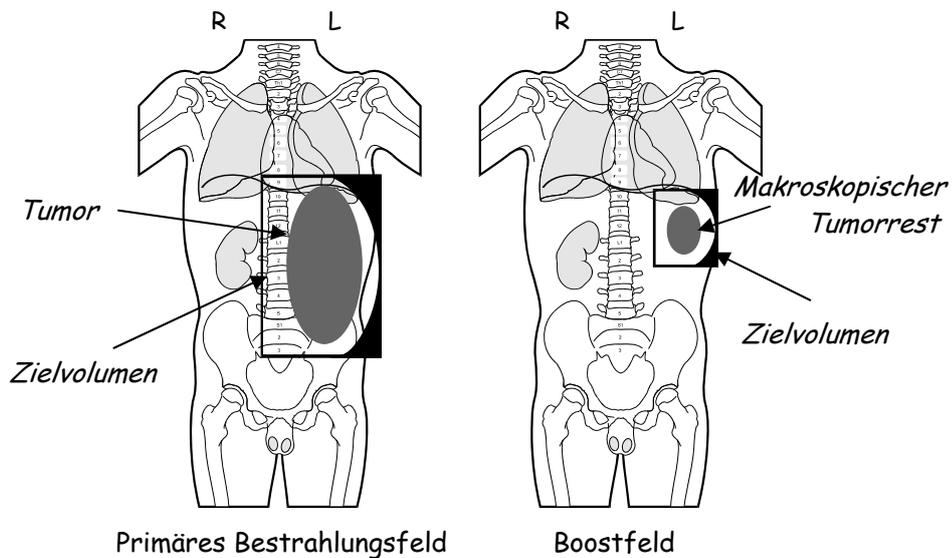


Abb. 10.1 b: Riesiger linksseitiger Tumor von der Zwerchfellkuppel bis zur Fossa iliaca mit makroskopischem Tumorrest im Bereich des Milzhilus (Stadium III): nur geringer Tumorresponse unter präoperativer Chemotherapie. Das primäre Bestrahlungsfeld enthält den größeren Teil der linken Bauchhälfte mit der Wirbelsäule, das Boostfeld nur den linken oberen Teil des Abdomens ohne die Wirbelsäule.

Stadium III, nicht vollständig resezierter Tumorthrombus in der Vena Cava inferior und paraaortaler Lymphknotenbefall

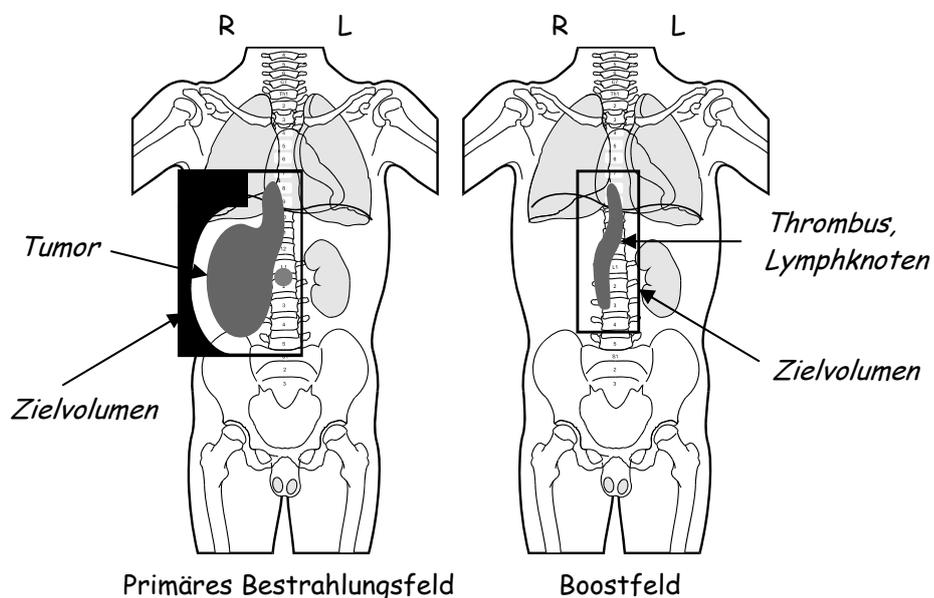


Abb. 10.1 c: Rechtsseitiger Tumor mit positiven Lymphknoten paraaortal, die die Vena cava bis zum Zwerchfell infiltrieren und Tumorthrombus der Vena cava inferior bis zum rechten Vorhof (Stadium III). Lymphknoten und Tumorthrombus waren intraoperativ makroskopisch nicht vollständig zu entfernen. Das primäre Bestrahlungsfeld enthält die Tumorregion, die paraaortale Lymphknotenkette, die Vena cava inferior und einen Teil des rechten Vorhofs. Das Boostfeld umfasst die Region des makroskopischen Tumorrestes, d.h. paraaortale Lymphknotenkette, Vena cava inferior und einen Teil des rechten Vorhofs.

10.14.2 Stadium III intermediäre und hohe Malignität, Abb. 10.2a,10.2b

(bei Lymphknotenbefall unterhalb der Nierenarterie gelten die gleichen Anweisungen)

Das Zielvolumen umfasst die gesamte paraaortale Lymphknotenkette mit Einschluss der homolateralen pararenalen Lymphknoten und der makroskopischen Tumorausdehnung zum Zeitpunkt der Operation mit einem Sicherheitsabstand von 1-2 cm. Dieser Sicherheitsabstand kann manchmal gegenüber der kontralateralen Niere nicht eingehalten werden.

Beispiele für typische Zielvolumina und Strahlenfelder für das Stadium III bezogen auf anatomische Grenzen sind in [Abb. 10.2a](#), [10.2b](#) dargestellt.

Kraniale Begrenzung:

Linksseitiges Nephroblastom: 1-2 cm oberhalb der makroskopischen Tumorgrenze
z.B. Zwerchfellkuppel

Rechtseitiges Nephroblastom: wenn möglich 1-2 cm unterhalb der Zwerchfellkuppel
Ausblendung der Leber

Lymphknotenkette : Oberkante des Wirbelkörpers Th 12

Kaudale Begrenzung:

Nephroblastom: 1-2 cm unterhalb der makroskopischen Tumorgrenze
d.h. innerhalb der Fossa iliaca oft einschließlich des
Darmbeinkamms
Position der Ovarien (ipsi- und kontralateral) beachten
Hüftköpfe ausblenden

Lymphknotenkette : Unterkante von L 4/L 5
Um eine inhomogene Bestrahlungsdosis auf die Wirbelsäule
zu vermeiden, ist das Lymphknotenfeld an die Untergrenze
des Tumorfeldes anzuschließen

Laterale Begrenzung: Mit Einschluss der Bauchwand

Mediale Begrenzung: Entsprechend der Tumorausdehnung mit Einschluss der
Wirbelkörper (Processus transversales)
Kontralaterale Niere beachten

Boostfeld für infiltrierte Lymphknoten mit makroskopischem Rest (Stadium III):

Kraniale und kaudale Begrenzung: siehe oben

Laterale Begrenzung (ipsilateral): Mit Einschluss der Wirbelkörper und des Nierenhilus

Laterale Begrenzung (kontralateral): Mit Einschluss der Processus transversales der
Wirbelkörper

Stadium III mit makroskopischem Resttumor (Fortsetzung)

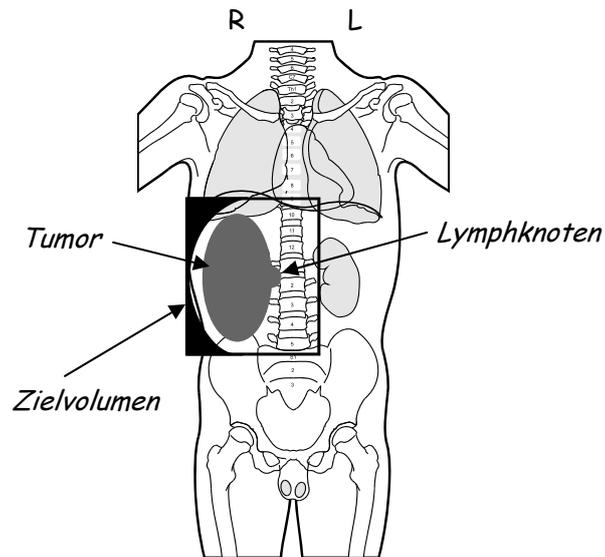


Abb. 10.2a: Rechtseitiges Nephroblastom mit einem ipsilateral infiltrierten Lymphknoten der Nierenhilusregion, der bei der Operation **komplett** entfernt wurde (**Stadium III**). Das Bestrahlungsfeld umfasst die Tumorregion unter Einschluss eines Teils der Zwerchfellkuppel und des linken Beckenkamms sowie die ganze paraaortale Lymphknotenkette.

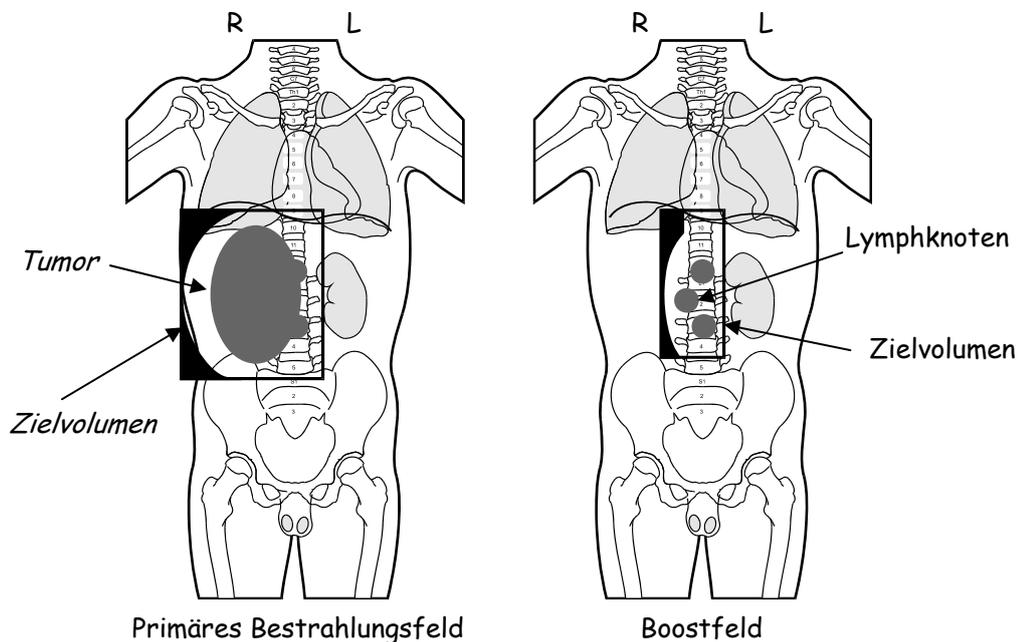


Abb. 10.2b: Rechtsseitiger Tumor mit mehreren inkomplett entfernten infiltrierten paraaortalen Lymphknoten unterhalb des Nierenarterienabgangs (**Stadium III**). Das Bestrahlungsfeld enthält die ganze paraaortale Lymphknotenregion und die Region der makroskopischen Tumorausdehnung bei der Operation mit einem Sicherheitsabstand von 1-2 cm. Möglicherweise ist der Sicherheitsabstand zur kontralateralen Niere nicht realisierbar. Das Boostfeld ist begrenzt auf die Lymphknotenkette einschließlich der Lymphknoten der ipsilateralen Nierenhilusregion.

10.14.3 Stadium III alle Histologien massive intraperitoneale Ruptur, [Abb. 10.3](#)

Das Zielvolumen umfasst die gesamte Bauchhöhle.

Ein Beispiel für ein typisches Zielvolumen und Strahlenfeld für das Stadium III massive intraperitoneale Ruptur bezogen auf anatomische Grenzen ist in [Abb. 10.3](#) dargestellt.

| | |
|---|---|
| Kraniale Begrenzung: | unter Einschluss beider Zwerchfellkuppeln |
| Kaudale Begrenzung: | Oberkante der Symphyse |
| Kaudale und laterale Begrenzung: | Linie entlang der Ligamenta inguinalia Epiphysen der Hüftköpfe ausblenden |
| Laterale Begrenzung: | Unter Einschluss der Bauchwand beidseits kontralaterale Niere beachten (max. Dosis 12 Gy) die Dosis auf die Keimdrüsen beachten |

Boostfeld für den makroskopischen Tumorrest, bzw. positive Lymphknoten (Stadium III):
Ausdehnung des bei der Tumoroperation verbliebenen makroskopisch sichtbaren Tumorrestes mit einem Sicherheitsabstand von 1-2 cm.
Bei positiven Lymphknoten entsprechend den o.g. Richtlinien.

Stadium III massive intraperitoneale Tumorruptur

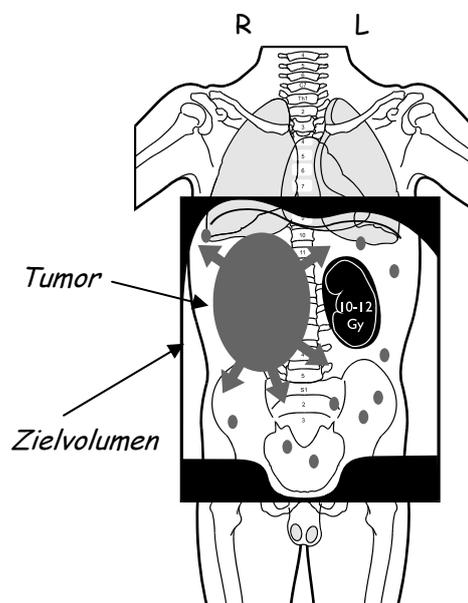


Abb. 10.3: Massive intraperitoneale Tumorruptur intraoperativ, wobei der Tumor in zahlreiche Teile zerfiel und sich über den ganzen intraperitonealen Raum verteilte (**Stadium III, major rupture**). Das Bestrahlungsfeld umfasst den gesamten intraperitonealen Raum. Es wurde kein Boost eingezeichnet, da weder makroskopischer Tumorrest noch positive Lymphknoten vorlagen.

10.14.4 Stadium III alle Histologien massive retroperitoneale Ruptur, [Abb. 10.4](#)

Das Zielvolumen umfasst den gesamten ipsilateralen Retroperitonealraum und die praeventrale Region.

Ein Beispiel für ein typisches Zielvolumen und Strahlenfeld für das Stadium III massive retroperitoneale Ruptur bezogen auf anatomische Grenzen ist in [Abb. 10.4](#) dargestellt.

Kraniale Begrenzung: unter Einschluss der ipsilateralen Zwerchfellkuppel

Kaudale Begrenzung: Oberkante der Symphyse

Kaudale und laterale Begrenzung: Linie entlang der Ligamenta inguinalia
Epiphysen der Hüftköpfe ausblenden

Laterale Begrenzung ipsilateral: Unter Einschluss der ipsilateralen Bauchwand

Laterale Begrenzung kontralateral: Unter Einschluss der Wirbelkörper, vom äußeren Rand L5 bis zur Symphyse, Dosis auf die Hoden beachten, Lokalisation des kontralateralen Ovars beachten

Boostfeld für den makroskopischen Tumorrest, bzw. positive Lymphknoten (Stadium III):
Ausdehnung des bei der Tumoroperation verbliebenen makroskopisch sichtbaren Tumorrestes mit einem Sicherheitsabstand von 1-2 cm.
Bei positiven Lymphknoten entsprechend den o.g. Richtlinien.

Stadium III massive retroperitoneale Tumorruptur

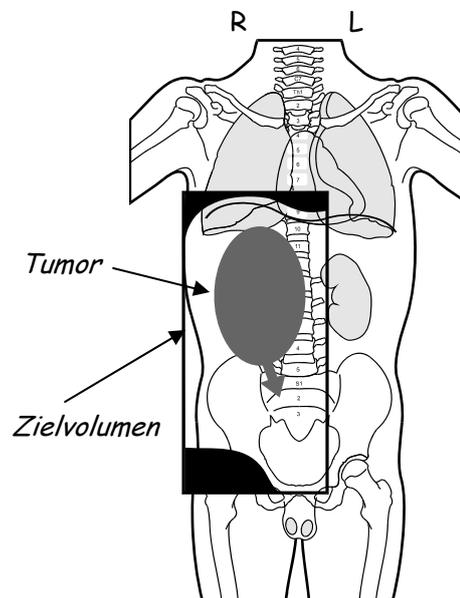


Abb. 10.4: Ausgedehnte retroperitoneale Ruptur eines riesigen rechtsseitigen Tumors intraoperativ ohne Kontamination des intraperitonealen Raumes (**Stadium III, major retroperitoneal rupture**). Das Bestrahlungsfeld umfasst den gesamten rechten retroperitonealen Raum unter Einschluss des retroperitonealen prävertebralen Raumes. Ein zusätzliches Boostfeld ist notwendig bei intraoperativ verbliebenem Tumorrest und / oder positiven Lymphknoten.

10.15 Pulmonale Bestrahlung

Die Indikation zur pulmonalen Bestrahlung besteht im Stadium IV mit **inoperablen pulmonalen Metastasenresten nach einer 6 wöchigen zytostatischen Vorbehandlung**. Das Bestrahlungsfeld schließt beide Lungen mit den costodiaphragmatischen Rezessus ein.

Ein Beispiel für ein typisches Zielvolumen und Strahlenfeld für das Stadium IV Lungenmetastasen bezogen auf anatomische Grenzen ist in **Abb. 10.5** dargestellt.

- Kraniale Begrenzung:** Unter Einschluss der Lungenspitzen beidseits einige cm oberhalb der Clavikulae
- Kraniale und laterale Begrenzung:** Unter Einschluss beider Lungen und Ausblenden der Schulterregion insbesondere der Schultergelenke
- Kaudale Begrenzung:** Unter Einschluss der kaudalen Grenze der Rezessus beidseits, d.h. 2-4 cm unter dem radiologisch sichtbaren Diaphragma. Diese Untergrenze ist in hohem Maße von der Atemphase abhängig, die man an den seitlichen Rezessus oder bei der transversalen Durchleuchtung beobachten kann.
- Laterale Begrenzung:** Unter Einschluss der Thoraxwand
- Boostfeld:** 5-10 Gy sollten auf pulmonale Metastasenreste appliziert werden, sofern diese mit bildgebenden Verfahren zu Beginn der Strahlentherapie gut abgrenzbar sind. Bei ausgedehnter Metastasierung werden 5 Gy auf die gesamte Lunge appliziert (Gesamtdosis 20 Gy). Bei sehr jungen Kindern muss soviel Lungengewebe als möglich geschützt werden

Stadium IV Lungenmetastasen

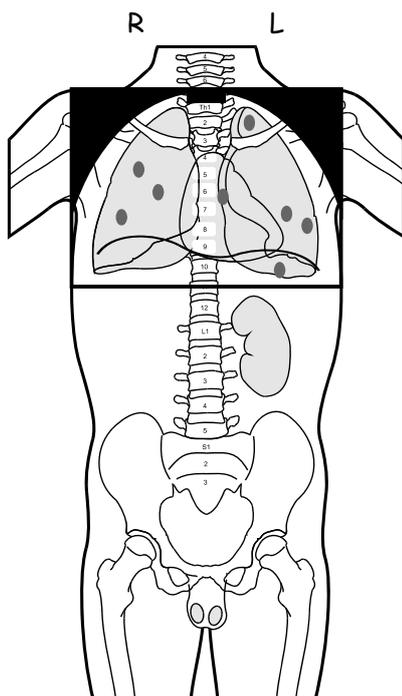


Abb. 10.5: Primäre Lungenmetastasen (Stadium IV Lunge) mit inoperablem Metastasenrest nach präoperativer Chemotherapie liegen bevorzugt im Mittelfeld der linken und rechten Lunge. Die Bestrahlungsfelder schließen beide Lungen mit ihren Rezessus ein. Beachte den Korrekturfaktor für Luft (CT). Eine seitliche Röntgenaufnahme der Lungen ist notwendig, um die kaudale Begrenzung der dorsalen Rezessus exakt zu erfassen.

Wenn zusätzlich eine abdominale Radiotherapie entsprechend dem lokalen Stadium erforderlich ist, ist **das pulmonale und das abdominale Bestrahlungsfeld auf demselben Film zu dokumentieren**. Beim Überlappen der beiden Bestrahlungsfelder hat die Bestrahlungsplanung das Zusammenfügen aneinandergrenzender Felder zu berücksichtigen. Besondere Beachtung ist allerdings der erhöhten strahleninduzierten Toxizität bei der Therapie großer Bestrahlungsfelder beizumessen.

BITTE BEACHTEN :

Wenn man die Grenzen des Bestrahlungsfeldes festlegt, ist die folgende gut bekannte Tatsache zu berücksichtigen: Die geometrischen Feldgrenzen repräsentieren per definitionem bei den meisten Megavolt-Geräten die 50% Isodosiskurve und entsprechen deshalb nicht dem adäquaten dosimetrischen Zielvolumen.

10.16 Risikoorgane

10.16.1 Skelettsystem und Weichteilgewebe

Es ist nicht sicher bekannt, in welchem Maß eine Bestrahlungsdosis von 15 Gy bei kleinen Kindern das Wachstum des Knochen- und Weichteilgewebes beeinträchtigt. Man kann aber davon ausgehen, dass nur eine diskrete Beeinträchtigung ohne wesentliche klinische Relevanz zu erwarten ist. Das Ausmaß der Beeinträchtigung ist gravierender nach einer Bestrahlungsdosis von 30 Gy.

Die Wirbelsäule sollte immer in ihrer ganzen Breite im Bestrahlungsfeld liegen, um eine Dosisinhomogenität, die bekanntlich eine Skoliose hervorruft, zu vermeiden. Allerdings darf das Bestrahlungsfeld größere Teile der kontralateralen Niere nicht einschließen (**Abb. 10.1, 10.2**).

Am Darmbeinkamm liegt die Apophyse, von der das Darmbeinwachstum bevorzugt seinen Ausgang nimmt. Um eine Asymmetrie zu vermeiden, hat die Bestrahlungsdosis an der Beckenkammapophyse nicht über 15 Gy zu liegen (**Abb. 10.1, 10.2**).

Die Epiphyse der Hüftgelenkspfanne kann bei adäquater Bestrahlung des ganzen Intraoperitonealraums ("abdominales Bad") nicht ausgeblendet werden (**Abb. 10.3, 10.4**).

Der Hüftkopf darf nicht in das Bestrahlungsfeld eingeschlossen werden, da er nicht zu den Zielorganen gehört und ein Abrutschen der Epiphyse als mögliche Spätfolge nach der Bestrahlung von kleinen Kindern beobachtet wurde (**Abb. 10.3, 10.4**).

Die Schulter ist aus dem Feld der pulmonalen Bestrahlung auszublenden (**Abb. 10.5**).

Aus technischen Gründen besteht kaum eine Möglichkeit, Weichteilgewebe aus dem Bestrahlungsfeld herauszuhalten. Die Haut wird geschont durch den Aufbaueffekt der Hochvolttherapie. Die Schonung des darunterliegenden Weichteilgewebes nimmt zu mit der Energie der hochenergetischen Strahlen.

10.16.2 Leber

Die Bestrahlungstoleranz der Leber hängt ab von der Gesamtdosis und der Größe des Bestrahlungsfeldes. Eine Bestrahlungsdosis von 15 bis 20 Gy auf die ganze Leber muss alleine noch keine schweren Nebenwirkungen hervorrufen und ist indiziert bei der Gesamtabdomenbestrahlung (15-20 Gy). Sie kann zudem bei ausgedehnten rechtsseitigen Tumoren notwendig werden. Wenn ein Boostfeld im Bereich des rechten oberen Quadranten liegt, sollte mindestens ein Viertel der Leber bei 20 Gy ausgeblendet werden. Sollte weniger als die Hälfte der Leber im Bestrahlungsfeld liegen, ist kein gezieltes Ausblenden erforderlich.

Nach Entwicklung einer Lebervenenverschlusskrankheit unter präoperativer Chemotherapie kann die Bestrahlungstoleranz der Leber herabgesetzt sein. Ein besonderes Augenmerk ist dann auf die Schonung der Leber zu legen.

10.16.3 Gastrointestinale Organe

Wegen der Strahlensensitivität der schnell proliferierenden Schleimhaut wäre ein Ausblenden anzuraten, dies ist allerdings nur möglich durch adäquate Eingrenzung des Bestrahlungsfeldes.

10.16.4 Nieren

Die Bestrahlungsdosis der nach der Operation verbliebenen Niere darf nicht über 12 Gy liegen. Eine Nierenbestrahlung bis 12 Gy wird notwendig beim abdominalen Bad und in manchen Fällen von Stadium V. Die Belastung der kontralateralen Niere durch Mitbestrahlung am Feldrand bzw. durch Streustrahlung ist bei der Wahl des Bestrahlungsfeldes zu berücksichtigen. Sie liegt bei der opponierenden Feldtechnik unter Bestrahlung des prävertebralen Raumes bei ca. 10-20% der Bestrahlungsdosis am Referenzpunkt. Sie kann etwas höher liegen im medialen Drittel der verbliebenen Niere, da diese dicht an der Wirbelsäule liegt.

10.16.5 Geschlechtsorgane

Ovar. Mindestens bei einem Ovar hat die Bestrahlungsdosis (von Streustrahlung, neben einer Satellitenblende) unter 10-15% der Dosis am Referenzpunkt (15 Gy) ([Abb. 10.1](#), [10.2](#), [10.4](#)) zu liegen. Da die notwendige Distanz zwischen der Feldgrenze und der Lage des Ovars vor der Behandlung errechnet werden kann (bei der Verwendung z. B. von 10-MV-Photonen sollte die Distanz über 2 cm liegen), muss man die Lage des Ovars im Verhältnis zu den gewählten Feldgrenzen und der erwarteten Dosisverteilung berücksichtigen. Eine Sonographie zur Lokalisation des Ovars kann dabei hilfreich sein. Beträgt die Bestrahlungsdosis 30 Gy, darf die Dosis am Ovar 5-10% der Referenzdosis nicht überschreiten. Nur beim "abdominalen Bad" werden beide Ovarien mit bis zu 15 Gy bestrahlt.

Hoden. Die Bestrahlungsdosis auf die Hoden aufgrund von Streustrahlung sollte eindeutig unter 5% der Strahlendosis am Referenzpunkt (15 Gy) liegen. Sorgfältige Vorsicht ist beim "abdominalen Bad" geboten wegen der engen Nachbarschaft der unteren Feldgrenze zu den Hoden besonders bei kleinen Jungen ([Abb. 10.3](#), [10.4](#)).

Brustknospe. Die Brustknospe, bekannt als besonders strahlensensibel selbst bei niedriger Strahlendosis, ist, wenn irgend möglich, von der Bestrahlung zu verschonen. Besonderes Augenmerk hat ihr bei Tumoren des oberen Abdomen zu gelten, wenn unter Einschluss der Zwerchfellkuppel bestrahlt wird ([Abb. 10.1b](#), [10.3](#), [10.4](#)). Bei der Lungenbestrahlung sind die Brustknospen nur durch den Aufbaueffekt der Hochvolttherapie zu schonen ([Abb. 10.5](#)).

10.17 Technische und physikalische Behandlungsplanung

Die Bestrahlungsplanung basiert auf einer adäquaten Tumorlokalisierung und Definition des Zielvolumens. Sie beinhaltet die Simulationsaufnahmen an einem speziellen Therapiesimulator, die Erstellung individuell fokussierter Satellitenblenden, und die Dosisberechnung. Eine Computertomographie innerhalb des Bestrahlungsplans und computerassistierte Dosisberechnung der Dosisverteilung auf der Basis der transversalen CT-Aufnahmen sind empfehlenswert. Die am häufigsten gewählte Anordnung der Bestrahlungsfelder beinhaltet 2 parallele gleichgewichtete opponierende Felder (von anterior und posterior).

10.17.1 Bestrahlungssimulation

Am Simulator werden die Bestrahlungsgrenzen exakt und reproduzierbar mit der Durchleuchtungstechnik festgelegt, dokumentiert auf einem Simulationsfilm (Röntgenfilm) und anschließend auf der Haut des Kindes eingezeichnet. Das Kind liegt dabei in derselben Position (gewöhnlich auf dem Rücken) wie unter der späteren Behandlung. Tumorausdehnung, Bestrahlungsfeld und Satellitenblenden, basierend auf dem Operations- und Histologiebericht bzw. Skizze und initialer Bildgebung (mit Röntgen- und CT-Technik) werden auf dem Simulationsfilm umrissen. Die Position der kontralateralen Niere kann man auf diesem Film durch Gabe von intravenösem Kontrastmittel sichtbar machen. Im Falle der CT-gestützten Bestrahlungsplanung werden die Tumorausdehnung, das Bestrahlungsvolumen und die Risikoorgane auf einem oder mehreren CT-Schichten eingezeichnet, die bei dem Kind in Bestrahlungsposition angefertigt wurden.

10.17.2 Satellitenblenden

Die Erstellung von individuell fokussierten Satellitenblenden basierend auf der Zeichnung des Simulationfilms wird mit Hand oder unter Computerhilfe ausgeführt. Die Dicke des Blocks hängt ab vom Schwächungskoeffizienten des verwendeten Materials und der Strahlenenergie und sollte mindestens 5 Halbwertsdicken (half value layers) entsprechen. Die Strahlendosis unter der Satellitenblende hat am besten unter 10% und nicht über 15% der Dosis am Referenzpunkt zu betragen. Zum Schutz der Ovarien sind dickere (6 Halbwertsdicken) Blenden zu verwenden.

10.18 Berechnung und Dokumentation der Dosis im Zielvolumen und an Risikoorganen

10.18.1 Zielvolumendosis

Die Dosis im Zielvolumen wird berechnet und dokumentiert nach den ICRU-Kriterien (45, 46). Der Referenzpunkt befindet sich im mittleren Teil des Bestrahlungsfeldes. Für die Nephroblastomtherapie wird der Referenzpunkt der Dosis im Zielvolumen folgendermaßen definiert (46, 46):

- Bei parallelen opponierenden gleichgewichteten Bestrahlungsfeldern (zumeist üblich) liegt er auf halber Strecke der Zentralstrahlebene zwischen den Strahleneintrittspunkten.
- Bei parallelen opponierenden ungleich gewichteten Bestrahlungsfeldern liegt er in der Zentralebene im Mittelpunkt des Zielvolumens.
- Bei allen anderen Anordnungen von einander kreuzenden Strahlenbündeln liegt er an der Kreuzungsstelle der Strahlenmittellachse.

Die Dosisinhomogenität im Bestrahlungsfeld sollte sich bei +/- 5% der Dosis am Referenzpunkt bewegen und +/- 10% nicht überschreiten. Die CT-gesteuerte Dosisberechnung hat denselben Regeln zu folgen wie die Beschreibung der anhand von Tabellen berechneten Referenzdosis.

Bei der Lungenbestrahlung ist die Dosis am Referenzpunkt (Mittelstrahl auf halber Strecke im Mediastinum) unter Berücksichtigung der geringeren Strahlenabsorption in den luftgefüllten Lungen zu korrigieren. Daraus resultiert eine Reduktion der Dosis am Referenzpunkt um ca. 10-15%.

10.18.2 Dosis an den Risikoorganen

Die Dosis an den Risikoorganen wird für jedes einzelne Organ getrennt berechnet und dokumentiert. Es ist empfehlenswert, das geschätzte Volumen des bestrahlten Organs neben der dokumentierten Dosis zu vermerken. Typische Risikoorgane bei der Nephroblastomtherapie sind Wirbelsäule, Beckenknochen, kontralaterale Niere, Weichteilgewebe der bestrahlten Flanke, Leber, Ovarien, Hoden und Brustknospen.

10.19 Durchführung der Bestrahlung

Die Patienten werden mit Megavolt-Therapie-Geräten mit modernstem technischem Aufwand behandelt. Linearbeschleuniger sind für diese Behandlung vorzuziehen. Co-60-Geräte (FHA \geq 80 cm) dürfen je nach verfügbarer Ausstattung auch verwendet werden. Die Patienten werden in Rückenlage behandelt mit gleichgewichteten anterioren und posterioren Bestrahlungsfeldern. Beide Felder werden täglich bestrahlt. Satellitenblenden werden auf einer speziellen Vorrichtung angebracht.

Feldkontrollfilme werden bei der Hochvolttherapie vor der ersten Behandlung und in regelmäßigen Abständen zumindest einmal pro Woche angefertigt. Die Umrisszeichnung des Bestrahlungsfeldes und der Satellitenblenden auf der Haut des Kindes ist fotografisch zu dokumentieren. Im Megavoltbereich über 10 MeV kann ein Bolus zur Minderung des Aufbaueffektes notwendig werden.

10.20 Nebenwirkungen

Akute **hämatologische Nebenwirkungen** (Neutropenie, Thrombozytopenie) werden dann beobachtet, wenn ausgedehnte Felder unter Einschluss eines großen Knochenmarksanteils parallel zur zytostatischen Therapie (ACT-D, Doxorubicin, Carboplatin) bestrahlt werden. Deshalb ist die Dosis dieser Zytostatika bei großvolumiger Bestrahlung auf 2/3 zu reduzieren.

Eine **Hepatotoxizität** (venous occlusive disease) kann bereits unter Zytostatikatherapie mit ACT-D alleine auftreten. Hat sich ein VOD unter der präoperativen Chemotherapie entwickelt, ist die Bestrahlung großer Teile der Leber zu vermeiden. Bei Leberbestrahlung (15-20 Gy) sollten die Leberfunktion und die Thrombozyten überwacht werden, da sich eine akute oder chronische Leberbeeinträchtigung entwickeln kann (47, 48, 49).

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Durchfall und Erbrechen können unter einer abdominalen insbesondere großflächigen Bestrahlung auftreten. Eine symptomatische Therapie evtl. mit intravenösen Infusionen ist dann zu erwägen. Eine lactose- und saccharosefreie Diät mit niedrigem Fettgehalt ist empfehlenswert zur Behandlung der akut und später sich entwickelnden Strahlenenteritis (50).

Eine Beeinträchtigung des **Wachstums von Skelett und Weichteilen** manifestiert sich erst Jahre nach der Bestrahlungstherapie. Zumeist wird dies während der Wachstumsschübe offenkundig. Das Ausmaß der Beeinträchtigung ist abhängig von der Bestrahlungsdosis, dem Bestrahlungsvolumen und dem Alter des Kindes bei der Bestrahlung. Manifestationsformen der Spättoxizität sind Kyphoskoliose, Hypoplasien im Bereich von Wirbelsäule, Becken, Rippen und Weichteilgewebe der Flanke sowie die Entwicklung von Osteochondromen (51, 52). Es wird erwartet, dass nach Bestrahlung mit niedrigen Dosen (15 Gy) die Beeinträchtigungen nur wenig ausgeprägt sind.

Eine Beeinträchtigung der **Nierenfunktion** ist bei Nierenbestrahlung bis 12 Gy nicht zu erwarten, da diese Bestrahlungsdosis weit unter der Dosis liegt, bei der mit einer renalen Funktionsstörung zu rechnen ist (53). Bei gleichzeitiger Therapie mit Cyclophosphamid und Carboplatin ist eine engmaschige Verlaufskontrolle der Nierenfunktion sinnvoll.

Die Entwicklung einer **Ovarialinsuffizienz** ist wahrscheinlich nach Bestrahlung mit Dosen von ca. 15 Gy, wenn das gesamte Becken im Bestrahlungsfeld lag (54). Trotzdem ist wenig über ovariale Toleranzdosen bei kleinen Mädchen bekannt. Die hormonale Funktion und Fertilität kann vermutlich erhalten werden, wenn die ovariale Dosis unter 2-3 Gy bleibt.

Eine Beeinträchtigung der **Spermatogenese** kann bereits nach Streustrahlung von 50-100 cGy auf die Hoden auftreten (55). Die Funktion der Leydig-Zellen ist viel weniger strahlensensibel und wird durch die bei Nephroblastomen eingesetzte Bestrahlungsdosis nicht beeinträchtigt.

Eine **Mammahypoplasie** tritt bereits nach Bestrahlungsdosen von 1-3 Gy bei kleinen Mädchen auf (56).

Eine Reduktion des **Lungenvolumens und der dynamischen Compliance** kann sich in gewissem Maße bereits nach Bestrahlung beider Lungen entwickeln. Diese Nebenwirkung ist bei kleinen Kindern wegen des unzureichenden Wachstums der Rippen ausgeprägter (57, 58).

Die Möglichkeit der **Kardiomyopathie** nach pulmonaler Bestrahlung kann sich bei vorheriger oder folgender Doxorubicintherapie erhöhen. Echokardiographische Kontrollen sind in regelmäßigen Abständen Inhalt der Nachsorge, um die Toxizität möglichst früh zu erkennen.

10.21 Behandlungsassoziierte Spätfolgen nach Strahlentherapie

Die Spätfolgen der Radiotherapie werden in einer gesonderten Studie erfasst, die von Prof. Dr. N. Willich / Dr. A. Schuck geleitet wird. (Klinik für Strahlentherapie -Radioonkologie-, Universitätsklinik der WWU, A. Schweitzer Str. 33, 48129 Münster, Tel: 0251/8347384, E-mail: radtox@uni-muenster.de). In diesem Projekt wird unabhängig von der Tumorart das Profil von strahleninduzierten Spätfolgen bei malignen Tumoren im Kindesalter untersucht. Das Protokoll ist abrufbar unter: <http://medweb.uni-muenster.de/institute/radonk/radtox.htm>. Dort stehen auch die entsprechenden Dokumentationsbögen bereit, die von den Strahlentherapeuten ausgefüllt werden. Diese kommunizieren direkt mit Prof. Dr. Willich bzw. Dr. Schuck als Studienleiter. Zwischen der Nephroblastomstudie, den Referenzstrahlentherapeuten und dieser Spätfolgenstudie ist ein Abgleich der Daten vereinbart. Die erhobenen Daten dieser Spätfolgenstudie werden der Nephroblastomstudienleitung zur Verfügung gestellt. Von den Eltern, bzw. dem Patienten selbst ist ein Einverständnis zur Weitergabe der Daten an diese Spätfolgenstudie einzuholen (Anhang 8, Kapitel 22.3, Seite lxxxix). Zusätzlich findet ein Abgleich mit der LESS-Studienleitung statt.

11 BIOMETRIE

Wie in Kapitel 2 dargelegt werden in der SIOP 2001/GPOH Therapieoptimierungsstudie folgende Ziele verfolgt:

- Prospektive Sammlung detaillierter Daten zu Patienten- und Tumorcharakteristika und deren Analyse in Relation zur Therapie und Prognose.
- Prospektive randomisierte Prüfung einer weiteren Reduktion der adjuvanten Therapie, um akute Toxizität und Spätfolgen zu minimieren ohne das Rezidivrisiko zu erhöhen und das Überleben zu gefährden.

Die Ergebnisse und Erfahrungen vorangegangener SIOP Studien zum Nephroblastom wurden zur Therapieplanung genutzt und haben zur Erstellung der neuen Therapieoptimierungsstudie für spezifische Risikogruppen geführt.

Das folgende Schema der risikoadaptierten Therapie wird in der SIOP 2001 Studie angewandt:

| Histologie | Stadium | Präoperatives Tumolvolumen ^a | Postoperative Behandlung |
|-------------------------|--------------|--|---|
| Niedrige Malignität | I II, III | | Keine weitere Therapie AV-2 |
| Intermediäre Malignität | I | < 500 ml oder epithel-, stromareich | Kurzer Arm SIOP 93-01 (AV-1) |
| | I II, III | ≥ 500 ml < 500 ml oder epithel-, stromareich | Drei Medikamente (AVD) Randomisation +/- DOX (Stadium III + Radiatio) |
| | II, III | ≥ 500 ml | Hoch Risiko Protokoll (Stadium III + Radiatio) |
| Hohe Malignität | I II, III | | Drei Medikamente (AVD) Hoch Risiko Protokoll + Radiatio |

^a Außerhalb der GPOH wird das Tumolvolumen zur postoperativen Therapiestratifizierung nicht benutzt.

Nachfolgend sind die prozentuale Verteilung der Patienten als auch die Prognose tabellarisch für die unterschiedlichen Stratifizierungen tabellarisch aufgeführt. Diese dienen als historischer Vergleich.

| | Stadium I | Stadium II | Stadium III |
|--|---|---|--|
| Niedrige Malignität | Keine weitere Therapie 2.5 % ¹ 100 % ² | VCR / ACT-D 28 Wochen 1.0 % 100 % | VCR / ACT-D 28 Wochen 0.4 % 100 % |
| Intermediäre Malignität | VCR / ACT-D 4 Wochen 42 % 93 % | Randomisation + / - ADR 31 % 88 % | Randomisation + / - ADR + Radiatio 8.7 % 78 % |
| Hohe Malignität + ≥ 500 ml intermed. Malignität | AVA 28 Wochen 7.3 % 76 % | HR + Radiatio 4.5 % 72 % | HR + Radiatio 2.2 % 56 % |

¹ prozentuale Häufigkeit

² 2 Jahre rezidivfreies Überleben

11.1 Intermediäres Risiko, Stadium II/III, Tumorzellen ≤ 500 ml oder epithel-, bzw. stromareich

Die Randomisation der SIOP 2001 / GPOH Studie erfolgt im postoperativen Behandlungsarm für Patienten im Stadium II und III mit intermediärer Malignität und einem Tumorzellen ≤ 500 ml oder unabhängig vom Tumorzellen bei epithel-, oder stromareichem Subtyp.

Die Randomisationsfrage lautet:

Kann auf Doxorubicin in der postoperativen Chemotherapie verzichtet werden ohne das jetzige ereignisfreie Überleben (EFS) zu verschlechtern?

Patienten im Stadium II und III erhalten die gleiche chemotherapeutischen Behandlung. Patienten im Stadium III werden zusätzlich bestrahlt.

11.2 Stichprobenumfang

Der erforderliche Stichprobenumfang in dieser Studie basiert auf Ergebnissen der SIOP 93-01 Studie und wird nach der Methodologie der Gleichheit zwischen Behandlungen kalkuliert (107). Die Nullhypothese (H_0) auf Ungleichheit wird getestet (verworfen):

H_0 : Die Elimination von Doxorubicin vermindert das 2-Jahre ereignisfreie Überleben in einem nicht akzeptablen Verhältnis ($\Delta \geq 10\%$) versus der Alternativhypothese (H_a) auf Gleichheit.

Die Wahrscheinlichkeit α der falschen Schlussfolgerung (Fehler 1. Art), dass beide Arme gleich sind, wird auf 5% festgelegt. Die Wahrscheinlichkeit des Nichterkennens einer Gleichheit (Fehler 2. Art) wird auf 20% bei einer Power von 80 % festgelegt. Die geschätzte 2-Jahres Überlebenszeit in der SIOP 93-01 Studie liegt bei 85 % [2/3 Stadium II (2-Jahre EFS : 88 %), 1/3 Stadium III (2-Jahre EFS : 78 %)]. Dies bedeutet, dass in jedem Behandlungszweig 158 Patienten benötigt werden, was einer Gesamtgröße des Stichprobenumfangs von 316 Patienten entspricht. Wenn das Patientenaufkommen der SIOP-93-01 Studie zu Grunde gelegt wird, resultiert eine Laufzeit der Studie von 7 Jahren und eine anschließende Beobachtungszeit von weiteren 2 Jahren zur Analyse mit voller statistischer Power.

Eine Verschlechterung der Rate für das rezidivfreie Überleben von bis zu 10 % wird als akzeptabel angesehen, da die Kardiotoxizität nach Anthrazyklinen auch bei schon niedriger kumulativer Dosis in den meisten Publikationen zu diesem Thema höher eingeschätzt wird, als bisher vermutet wurde (141) Die kumulative Rate der schwersten Spätfolge (kongestives Herzversagen) nach Anthrazyklinen beim Wilms Tumor liegt bei 4.4 % nach 20 Jahren (15). Hinzu kommen alle leichteren klinischen und subklinischen Formen der Kardiomyopathie, die deutlich über 10 % liegen.

11.3 Randomisation

Patienten können nur innerhalb der ersten 2 Wochen nach Operation (und Bestätigung des Stadiums, der Histologie und des präoperativen Volumens) randomisiert werden. Die Randomisation erfolgt zentral computerisiert nach der Minimisationstechnik. Die Patienten werden nach Institut und pathologischem Stadium stratifiziert. Die Randomisation wird in der Studienzentrale in Amsterdam für die gesamte SIOP Studie mit Einschluss der Patienten der GPOH durchgeführt. Nach Versand des schriftlichen Einverständnisses zur Randomisation (Bogen zur Anforderung der Randomisation) durch den lokalen behandelnden Arzt an die Studienzentrale in Homburg wird die Randomisation von der Studienzentrale in Homburg angefordert. Hierzu wird der zentrale Computer über das Internet kontaktiert oder das

Niederländische Krebs Institut angerufen. Detaillierte Anweisungen finden sich im Anhang. Das Ergebnis der Randomisation wird von der Studienzentrale in Homburg an die behandelnde Klinik weitergeleitet.

11.4 Zwischenanalysen

Während der Rekrutierung von Patienten in die Therapieoptimierungsstudie werden Zwischenanalysen des ereignisfreien Überlebens nach Intention to treat durchgeführt und streng vertraulich einem Data Monitoring Komitee mit anderen Analysen, die dieses anfordert zur Verfügung gestellt. Als Ergebnis dieser Zwischenanalysen wird das Data Monitoring Komitee den Studienleiter beraten, ob nach ihrer Ansicht die Randomisation wegen Unterschieden im Überleben für alle oder einzelne Gruppen von Patienten zu stoppen ist oder fortgeführt werden kann. Eine sequentielle Analyse, welche die O'Brien-Fleming Grenzen mit einem Signifikanzniveau von 0.05 anwendet, kann benutzt werden, um den Rat statistisch zu unterstützen (108). Der Studienleiter kann dann mit der Studienkommission beschließen, ob die Patientenaufnahme in den Randomisationszweig zu ändern ist. Außer wenn dies passiert, werden der Studienleiter und die Studienkommission über die Ergebnisse der Zwischenanalyse nicht unterrichtet.

11.5 Statistische Analysen und Auswertungen

Die wichtigste Variable zur Messung der Effektivität ist das 'ereignisfreie Überleben' (EFS). Alle randomisierten Patienten werden in diese Analyse einbezogen und entsprechend der Behandlung, wie sie randomisiert wurden, ausgewertet ('intention-to-treat' Analyse (ITT)). Alle Patienten die vorzeitig und unabhängig vom Grund von der Randomisation ausgeschlossen wurden, werden aktiv nachverfolgt.

Die beiden Arten von Versagen (Rückfall oder Tod) werden mit dem normalen Approximationstest von Newcombe-Wilson (109) verglichen.

Wenn bei der endgültigen Analyse mit Einschluss der 2 Jahre Nachbeobachtungszeit die beobachtete Konfidenzgrenze der Differenzen weniger als 10 % beträgt, wird gefolgert, dass die beiden Behandlungsarme gleich sind.

Analysen des per-Protokoll-Kollektivs nach der Therapie, die sie erhalten haben, werden nur am Ende der Studienlaufzeit durchgeführt. Hierdurch soll die Sicherheit der Ergebnisse untermauert werden. Das per-Protokoll-Kollektiv umfasst alle Patienten der ITT Population, die nach Protokoll behandelt wurden. Eine Therapie nach Protokoll liegt dann vor, wenn mindestens 80 % der kumulativen Dosen der einzelnen verordneten Zytostatika appliziert wurden, keine anderen Zytostatika verabreicht wurden und die Therapie nicht um mehr als 6 Wochen verlängert wurde.

11.6 Stadium I, niedriges Risiko

Ebenso wie in der SIOP 93-01 Studie wird kein Abbruchkriterium für Patienten mit Stadium I und niedrigem Risiko festgelegt. Jedoch sind Rezidive oder Todesfälle, falls sie auftreten, sofort der Studienzentrale zu melden. Das 95 % Konfidenzintervall des EFS wird bei jedem Ereignis bestimmt und dem Data Monitoring Komitee übermittelt.

11.7 Stadium I, intermediäres Risiko

Patienten mit Stadium I, intermediäre Malignität und einem präoperativen Tumolvolumen ≤ 500 ml (Ausnahme epithel-, stromareich) erhalten den kurzen postoperativen Chemotherapiearm der SIOP 93-01 Studie. Eine Zwischenanalyse am Ende der Rekrutierungsphase der SIOP 93-01

Studie im Jahr 2000 zeigte keinen Unterschied im ereignisfreien Überleben zwischen dem kurzen und dem langen Behandlungsarm. Jedoch ist zum Zeitpunkt der Entstehung des SIOP 2001 Protokolls die endgültige Auswertung der Randomisationsfrage der SIOP 93-01 Studie mit Einschluss der 2-jährigen Nachbeobachtungsphase noch nicht verfügbar. Deshalb werden diese Patienten weiterhin sehr engmaschig verfolgt und 2002, wenn die endgültige Analyse der SIOP 93-01 Studie verfügbar ist, werden diese neu gesammelten Daten analysiert und gegenüber dem 95 % Konfidenzintervall des ereignisfreien Überlebens der korrespondierenden Patienten der SIOP 93-01 Studie evaluiert.

11.8 Andere Risikogruppen

Alle anderen Risikogruppen (Kombinationen aus Stadium, Histologie und Tumolvolumen) sind klein. Das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben mit den korrespondierenden Konfidenzintervallen wird für all diese Gruppen berechnet. Die Ergebnisse werden dargestellt und mit den vorherigen Studien und neuen Entwicklungen diskutiert.

11.9 Auswertung der Toxizitätsdaten

Akute Toxizität und Spätfolgen der Erkrankung werden über die Dokumentationsbögen F8a, F8b und F9 erfasst. Die Auswertung erfolgt deskriptiv für Protokoll- und Beobachtungspatienten und wird getrennt für Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie durchgeführt. Konfidenzintervalle werden soweit es sinnvoll ist berechnet.

Im Kollektiv der Randomisationspatienten wird die akute Kardiotoxizität vergleichend für beide Randomisationszweige mit einer logistischen Regression analysiert. Dies gilt für alle auf dem Dokumentationsbogen F8a aufgeführten Parameter. Alle randomisierten Patienten werden in diese Analyse einbezogen und entsprechend einer 'intention-to-treat' Analyse ausgewertet. Alle Patienten die vorzeitig und unabhängig vom Grund von der Randomisation ausgeschlossen wurden, werden in die Analyse einbezogen.

Analysen der ITT Population nach der Therapie, die sie erhalten haben, werden nur am Ende der Studienlaufzeit durchgeführt, um die Sicherheit der Ergebnisse zu untermauern.

Um kardiale Spätfolgen zu erfassen, wird 5, 10 und 15 Jahre nach Ende der Patientenrekrutierung eine weitere Analyse der Kardiotoxizität durchgeführt. Hierbei werden nur klinische Daten und kardiale Funktionsparameter berücksichtigt, die mit dem Bogen F8a zu diesen Zeitpunkten erfasst werden.

11.10 Remissionskriterien

Da die Auswertung die Remission des Tumors berücksichtigt, sind die Remissionskriterien nachfolgend aufgeführt:

| | | |
|---------------------|-------|--|
| Komplette Remission | [CR]: | Kein Primärtumor, keine Metastasen nachweisbar |
| Partielle Remission | [PR]: | Verkleinerung aller Tumormanifestationen um mindestens 50 % |
| Stabile Erkrankung | [SD]: | Weniger als 50 % Tumorreduktion und weniger als 25 % Größenzunahme des Primärtumors oder der Metastasen |
| Progression | [PD]: | Mehr als 25 % Größenzunahme des Primärtumors oder der Metastasen, Auftreten neuer Tumormanifestationen |

12 BIOLOGISCHE STUDIEN

12.1 Hintergrund

12.1.1 Prognostische Faktoren beim Wilmstumor

Der histologische Subtyp (Anaplasie) und das fortgeschrittene Tumorstadium stellen die beiden wichtigsten klinischen Faktoren dar, die für eine ungünstige Prognose des Wilmstumors verantwortlich sind. Obwohl viele molekulare Veränderungen gefunden wurden, die mit einer ungünstigen Prognose des Wilmstumors einhergehen, wird bis heute keine zur Stratifizierung der Therapie herangezogen. Zu diesen Markern zählen: Verlust von chromosomalen Regionen innerhalb von 16q, 1p und 22q, Mutation oder Überexprimierung von p53, Telomeraseaktivität, Gewinn von Chromosomenmaterial in 1q, Expression von TRKB und verschiedene Multidrug Resistance Gene. Eines der Ziele der jetzigen NWT5 Studie ist es, prospektiv die prognostische Bedeutung der Allelverluste von 16q, 1p und DNA Ploidie beim Wilmstumor mit günstiger Histologie zu analysieren. Diese Untersuchung läuft bis 2002. Daher werden vor 2003 keine Ergebnisse zu erwarten sein.

Anders als NWT5 hat die SIOP 2001 / GPOH Therapieoptimierungsstudie die Möglichkeit prognostische Faktoren zu finden, die mit dem Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie korrelieren. Zwei Faktoren, die in dieser Studie analysiert werden, sind der histologische Subtyp und das Tumolvolumen nach präoperativer Chemotherapie. Es ist sehr wichtig, dass der Zusammenhang dieser Faktoren mit molekularen Markern studiert wird, um die Ergebnisse der SIOP 2001 Studie mit denen der NWT5 Studie vergleichen zu können.

12.2 Ziele

A. Prospektive Testung biologischer prognostischer Faktoren

1. Allelverluste von 16q, 1p, 22q und anderer interessanter chromosomaler Regionen sowie die Expression von TRKB sollen mit dem rezidivfreien und Gesamtüberleben von Kindern mit Wilmstumor korreliert werden, die in der SIOP 2001/GPOH Therapieoptimierungsstudie behandelt werden.
2. Diese biologischen Marker sollen mit definierten klinischen Risikofaktoren nach präoperativer Chemotherapie (z.B. histologischer Subtyp, Tumolvolumen) korreliert werden.
3. Der Aufbau einer Wilmstumorgewebebank mit tiefgefrorenem Tumormaterial, normalem Nierengewebe und Blut, die bereits durch das Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie gestartet wurde, soll weiter unterstützt werden, damit zukünftig nach weiteren molekularen prognostischen Faktoren gesucht und die Biologie der Wilmstumoren besser erforscht werden kann.
4. Die Identifizierung tumorspezifischer Antigene und die humorale Antwort im Serum mittels abgewandelter SEREX Methode (142, 143, 144, 145, 146, 147). Dieses Projekt ist eingebunden in das Forschungsprojekt ACGT (Advancing Clinico-Genomic Trials), welches im Rahmen des Framework Package 6 (FP 6) von der EU (Europäische Union) gefördert wird (Project Identifier: FP6-2005-IST-026996). Hierbei handelt es sich um ein multinationales Forschungsvorhaben, das aus 16 Workpackages besteht. Ziel ist es Grundlagenforschung und klinische Forschung über eine Grid Infrastruktur zu vernetzen, um rascher neue Erkenntnisse in die Klinik umsetzen zu können. Das Nephroblastom ist über die SIOP 2001/GPOH Therapieoptimierungsstudie als ein Modellprojekt in ACGT integriert.

B. Weitere Forschungsprojekte, die auf der Struktur der SIOP Wilmstumorstudie aufbauen

Weitere Studien werden auf nationaler wie auch internationaler Basis entsprechend dem wissenschaftlichen Interesse teilnehmender Kliniken durchgeführt. Voraussetzung zum Erhalt von Tumormaterial aus der Tumorgewebekbank ist eine positive Begutachtung des Forschungsprojekts durch den Aufsichtsrat des Teilprojektes G "Embryonale Tumoren" des Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie.

Beispiele solcher Studien, die Material direkt von der zentralen Tumorbank in Würzburg erhalten, sind:

Prognostische Bedeutung von TrkB

Die Expression des Neurotrophinrezeptors TrkB wird von Frau Dr. Eggert, Essen, an allen Tumorproben von Wilmstumorpatienten untersucht. Die Bedeutung von TrkB als molekularbiologischer Prognosefaktor von Wilmstumoren wird dann durch die Korrelation mit klinischen Daten analysiert.

Mutationen von hSNF5/INI1 (Chromosom 22) bei Rhabdoidtumoren

Untersuchungen von hSNF5/INI1 auf dem Chromosom 22 werden von Herrn Prof. Dr. Schneppenheim, UKE in Hamburg durchgeführt (siehe Rhabdoidtumorprotokoll).

Familiäre Wilmstumoren

Alle Fälle von familiärem Wilmstumor sollen der Studienzentrale gemeldet werden. Weitere Studien, einschließlich eines Abstammungsbaums und Blutproben werden vom lokalen Kliniker veranlasst. Dieser informiert die Studienzentrale und das molekularbiologische Referenzzentrum über einen solchen Patienten.

Syndrome mit vermehrtem Wachstum, insbesondere Beckwith-Wiedemann Syndrom

Untersuchungen von Genen der Region 11p15 werden von Prof. Dr. Zabel, Mainz und Dr. Mannens Amsterdam durchgeführt.

Denys-Drash Syndrome und Wilmstumor mit urogenitalen Missbildungen

Drs. Jeanpierre und Fournet, Hopital Necker, Paris untersuchen alle neuen Patienten in dieser Kategorie auf WT1 Mutationen, sofern dies nicht bereits im nationalen Referenzlabor geschieht. Sie unterhalten eine WT1 Mutationsdatenbank im Internet (<http://www.umd.necker.fr>).

Bilaterale Wilmstumoren und nephrogene Reste

Drs. Jeanpierre und Fournet, Hopital Necker, Paris sind daran interessiert Tumorproben, Proben von nephrogenen Resten und normalem Nierengewebe zu erhalten, um die molekulare Basis dieser Assoziation zu erforschen.

ACGT (Advancing Clinico-Genomic Trials)

Identifizierung nephroblastomspezifischer Antigene über eine Bestimmung humoraler Antikörper im Serum mittels abgewandelter Serexmethode

12.3 Struktur

Innerhalb der SIOP-Studie gibt es ein biologisches Subkomitee. Alle verantwortlichen Personen der nationalen Referenzlaboratorien (NRL) sind Mitglieder dieses Komitees. Interessenten aus teilnehmenden Kliniken sind auf den Meetings dieses Komitees willkommen. Das Komitee wird von einem Vertreter des NRL geleitet. Dieser wird vom Subkomitee selbst gewählt. Es gibt eine zentrale biologische Datenbank, die von Dr. Richard Grundy (Birmingham) unterhalten wird.

Forschungslabore, die bestimmte Studien durchführen (Ziel B), werden eingeladen die Kooperation und Logistik mit dem Komitee zu diskutieren.

12.4.3 England

Dr. Kathy Pritchard-Jones
Institute of Cancer Research &
Royal Marsden NHS Trust
Downs Road
Sutton, Surrey, SM2 5PT
Tel: 44 - 20 - 8661 3496
Fax: 44 - 20 - 8661 3617
E-mail: kpj@icr.ac.uk

Dr. Richard Grundy
Institute of Child Health
University of Birmingham
Birmingham B4 6NH
Tel: 44 - 121 - 445 0024
Fax: 44 - 121 - 333 8241
E-mail: r.g.grundy@bham.ac.uk

12.4.4 Frankreich

Dr. Cécile Jeanpierre & Dr. Jean Christophe Fournet
INSERM U383
Hôpital Necker-Enfants Malades
Clinique Maurice Lamy
149 rue de Sèvres
75743 Paris Cedex 15
Tel: 33 - 1 - 4449 4486
Fax: 33 - 1 - 4783 3206
E-mails: jeanpierre@necker.fr / fournet@necker.fr

12.4.5 Niederlanden

Dr. F. Baas
Head of the Laboratory of Neurosciences
Academic Medical Center
Meibergdreef 15
1105 AZ Amsterdam
Tel: 31 - 20 - 566 5998
Fax: 31 - 20 - 566 4440
E-mail: f.baas@amc.uva.nl

Dr. Marcel Mannens
Head of the DNA diagnostics laboratory
Dept. of Clinical Genetics / AMC
Meibergdreef 15
1105 AZ Amsterdam
Tel: 31 - 20 - 566 5110
Fax: 31 - 20 - 691 8626
E-mail: m.a.mannens@amc.uva.nl

12.4.6 Italien

Dr. Paolo Radici & Dr. Daniela Perotti
Experimental Oncology Division
Istituto Nazionale Tumori
Via Venezian 1
20135 Milano
Tel:
Fax:
E-mail:

12.5 Erforderliches Probenmaterial

- **Tumor:** Zwei Teile (je 0.5 - 1 cm³) von morphologisch unterschiedlichen Tumorarealen sind zu entnehmen und in flüssigem Stickstoff schockzugefrieren. Bei großen Tumoren sollten 4-6 solche Stücke asserviert werden. Sollte der Tumor vor einer Chemotherapie biopsiert werden, dann sollte von der Biopsie ebenfalls eine Tumorprobe eingefroren werden, falls ausreichend Material zur histologischen Diagnose verbleibt.
- **Angrenzendes normales Nierengewebe:** Zwei Teile (je 0.5 - 1 cm³) sind zu entnehmen und in flüssigem Stickstoff schockzugefrieren.
- Falls vorhanden sollten **nephrogene Reste** in gleicher Weise entnommen und schockgefroren werden
- 5 - 10 ml **peripheres Blut in EDTA**

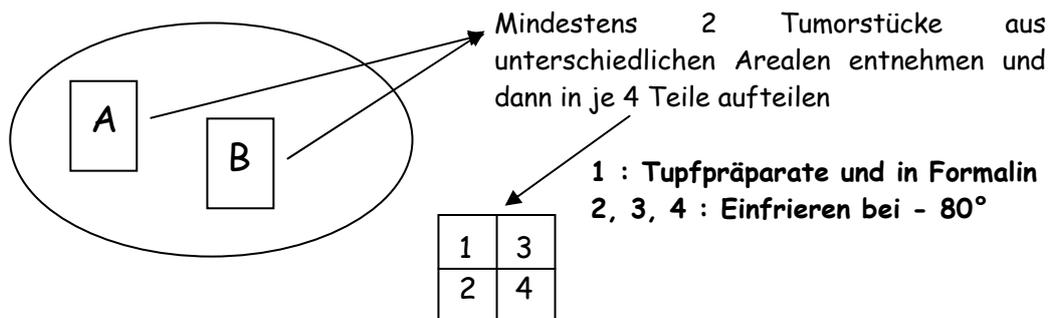
Die Proben (einschl. Blut) werden bei mindestens -80°C gelagert und auf Trockeneis an die zentrale Tumorbank in Würzburg (Prof. Gessler) versandt. Für den Versand steht den meisten Kliniken hierfür eine **TUMORBOX** zur Verfügung. Um ein Auftauen bei Zustellungsverzögerung zu vermeiden sollten die Proben möglichst nicht Donnerstags oder Freitags versandt werden.

Molekularbiologische Untersuchungen

Wann : immer, jeder Tumor bei Biopsie und bei Tumorentfernung, auch Rezidive und Metastasen

Wie : immer mit dem Pathologen den Tumor aufschneiden
CAVE : Tumorstadium

Was : 1. Tumormaterial



2. Normalgewebe der resezierten Niere : (Handling wie Tumor)

3. EDTA - Blut (5 - 10 ml)

Wohin: Prof. Dr. M. Gessler Biozentrum / PC I
 Universität Würzburg
 Am Hubland
 97074 Würzburg
 Telefon 0931 - 888 4159 / 4158

Mit ausgefülltem [Anforderungsschein](#) in der TUMORBOX versenden

12.6 Probenentnahme und Verantwortlichkeiten

Die Zeit zwischen Tumorentfernung und dem Einfrieren von Tumorproben muss so kurz wie möglich gehalten werden und darf einen Zeitraum von 30 min möglichst nicht überschreiten. Die Tumorproben sind erst vom Pathologen zu entnehmen, um am intakten Tumorpräparat zunächst das postoperative Tumorstadium bestimmen zu können.

Wilmstumoren enthalten nach präoperativer Chemotherapie z.T. ausgedehnte nekrotische Areale. Der Pathologe hat sicherzustellen, dass das einzufrierende Probenmaterial aus möglichst vitalen Tumorbereichen entnommen wird. Angrenzendes Gewebe sollte histologisch untersucht werden und als solches gesondert im histologischen Bericht erwähnt werden, damit eine Zuordnung von molekularbiologischen Befunden mit histologischen Befunden möglich ist (mirror sampling).

Operateur

- Der Operateur entfernt den Tumor
- Der Operateur füllt den chirurgischen Dokumentationsbogen aus
- Der Operateur sorgt für den raschen Transport des Tumors zur Pathologie

Pathologe

- Der Pathologe bestimmt zunächst Größe, Gewicht und vor allem das postoperative Stadium
- Der Pathologe eröffnet den Tumor und entnimmt Proben aus vitalen Tumorarealen entsprechend den Vorgaben für biologische Studien
- Das Gewebe wird nach der Entnahme sofort schockgefroren und bei - 80°C gelagert
- Der Pathologe erstellt die histologische Diagnose und füllt den pathologischen Dokumentationsbogen aus
- Der Pathologe sendet Material zur Referenzpathologie weiter

Pädiatrischer Onkologe

- Der Pädiatrische Onkologe ist verantwortlich für die Weiterleitung des Probenmaterials an die zentrale Tumorbank nach Würzburg. Hierzu steht die TUMORBOX (früher 'Biocase') zur Verfügung, die im Rahmen des Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie, Teilprojekt 'Embryonale Tumoren' allen Kliniken zur Verfügung gestellt wurde.
- Ebenso ist der Pädiatrische Onkologe verantwortlich zur Versendung der Blutproben nach Homburg zur Tumormarkerdiagnostik (siehe 12.7 und S. 109)

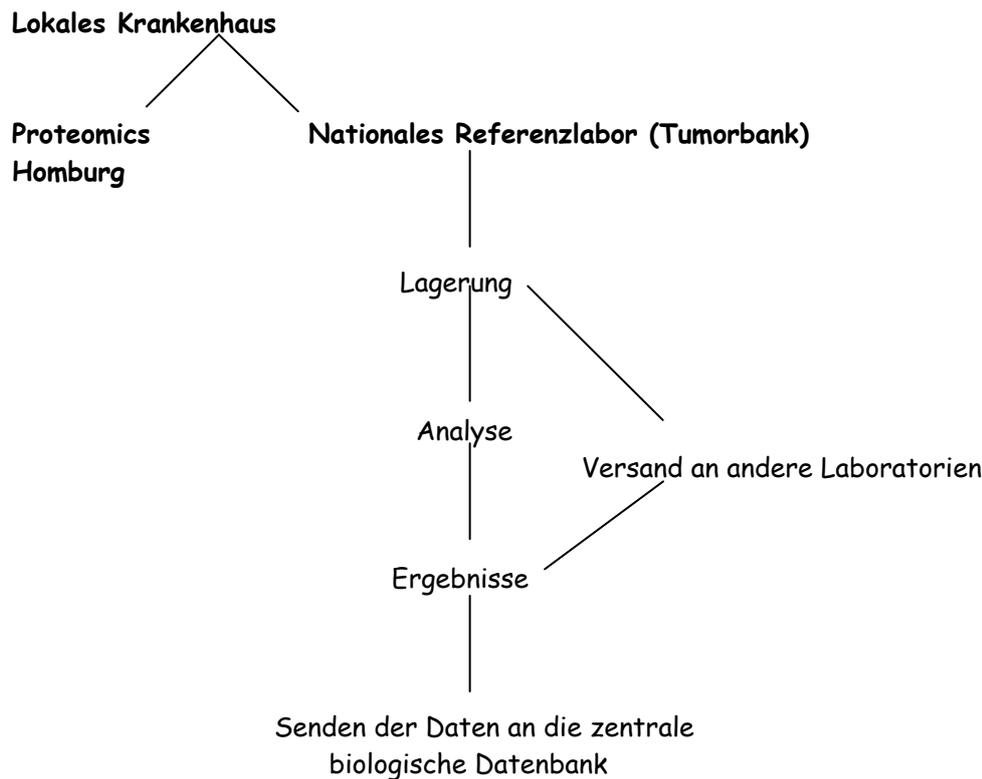
Zentrale Tumorbank

- Schockgefrorenes Material wird in der Tumorbank in Würzburg gesammelt und registriert
- Ebenso werden Blutproben des Patienten und (falls verfügbar) der Eltern in diesem Labor gesammelt und registriert
- Das weitere Handling des Tumormaterials (DNA-/RNA-Extraktion), LOH-Analyse, evtl. Weiterleitung für zusätzliche Studien) ist im Teilprojekt 'Embryonale Tumoren' des Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie festgelegt.

12.7 Erforderliches Probenmaterial Tumorantigenbestimmung (Proteomics)

Zum Zeitpunkt der Diagnose, nach präoperativer Chemotherapie, 2 Wochen nach OP, und am Ende der Therapie werden 5 ml Vollblut nativ an die Studienzentrale in Homburg gesendet.

12.8 Schematische Darstellung des Probenhandlings



12.9 Biometrie (vgl. Kapitel 11)

Der prognostische Wert jedes biologischen Markers muss innerhalb des Kontexts der bekannten prognostischen Faktoren wie des Tumorstadiums, der Histologie und der applizierten Behandlung gesehen werden. Biologische Marker können benutzt werden, um verschiedene Fragen zu beantworten, die jeweils unterschiedliche statistische Methoden erfordern. Sowohl die Prävalenz der verschiedenen biologischen Faktoren als auch deren Einfluss auf das Überleben sind zum jetzigen Zeitpunkt entweder nicht oder nur näherungsweise bekannt. Dennoch wird erwartet, dass aus dem biologischen Anteil der Wilmstumor-Studie klinisch wichtige Ergebnisse gewonnen werden können, die einen tieferen Einblick in die molekulare Ursache des Nephroblastoms geben. Aus diesem Grund ist eine der wichtigsten Aufgaben dieser Studie, die bereits von dem Kompetenznetz Kinderonkologie Teilprojekt G „Klinische Relevanz molekularbiologischer Veränderungen bei embryonalen Tumoren“ etablierte Tumorbank zu fördern, um möglichst von allen Patienten sowohl Tumorgewebe als auch weitere biologische Untersuchungsmaterialien für zukünftige Untersuchungen zu asservieren. Für die Gesamtgruppe der internationalen SIOP-Studie wird erwartet, dass von 75 - 100 Patienten jährlich komplette Tumorproben in der Tumorbank asserviert werden können, um somit von mehr als 50 % aller registrierten Patienten molekularbiologische Untersuchungen durchführen zu können.

Die wichtigste biologische Frage ist eine prognostische Faktorenanalyse spezifischer Allelverluste von 16q, 1p, 22q und evtl. weiteren Regionen, die im Rahmen der jetzigen NWTS 5-Studie als möglicherweise prognostisch wichtig definiert werden. Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht bekannt, ob diese Regionen von Allelverlust unabhängig voneinander auftreten, auch wenn vorläufige Daten erwarten lassen, dass sie miteinander korreliert sind und ihre Häufigkeit mit zunehmendem Tumorstadium steigt.

Bei Berücksichtigung der vorläufigen Daten der NWT5 wird angenommen, dass 15 bis 20 % lokalisierter Tumoren mit günstiger Histologie einen Allelverlust für 16q aufweisen. Basierend auf bereits publizierten kleinen Serien ist eine Reduktion des erkrankungsfreien Überlebens in der Größenordnung von 20 % für das Stadium I und 25 % für das Stadium II und III zu erwarten. Aus dieser Schätzung ergibt sich die Anzahl der Tumorproben, die für die Analyse notwendig sind. Im Rahmen der SIOP 93-01 Therapieoptimierungsstudie liegt die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren bei 87 % für das Stadium I, 85 % für das Stadium II und 74 % für das Stadium III. Bei einem Verhältnis von 5:1 der Patienten in jeder Risikogruppe müssen 300 Patienten in die Studie aufgenommen werden, um eine absolute Differenz im ereignisfreien Überleben von 20 % im Stadium I nachzuweisen. Um eine 25 %-ige Differenz im Stadium II und III zu erkennen, müssen 225 Stadium II und 250 Stadium III-Tumoren in der Studie analysiert werden (one sided $\alpha=0,05$; Power = 80 %). Dies entspricht einem Risiko von 2,9 für das Stadium I, 3,15 für das Stadium II und 2,4 für das Stadium III durch einen Allelverlust. Basierend auf der Rekrutierungsrate der SIOP 93-01 Therapieoptimierungsstudie, einer Sammlung von 50 % aller Tumoren in der Tumorbank und unter der Voraussetzung, dass 90 % der Tumoren informativ für den Allelverlust sind, wird eine Rekrutierungsrate von 7 Jahren für das Stadium I, 10 Jahre für das Stadium II und 25 Jahre für das Stadium III benötigt, um diese Differenzen statistisch abzusichern. Für das Stadium I kann unter diesen Voraussetzungen mit einer realistischen Antwort innerhalb der SIOP 2001-Studie gerechnet werden, insbesondere, da sich weitere Länder beteiligen. Dies unterstreicht erneut die Notwendigkeit, dass von möglichst allen Patienten Tumormaterial zur molekularbiologischen Analyse asserviert wird.

Für alle anderen Analysen, insbesondere die Korrelation von Allelverlusten mit den pathologischen Risikogruppen und der Tumolvolumenreduktion nach präoperativer Chemotherapie sind die Häufigkeiten der möglichen Assoziationen unbekannt, weshalb die statistische Berechnung einer notwendigen Fallzahl schwierig ist. Wenn die Tumorbank ausreichend groß ist, um prognostische Faktoren statistisch abzusichern, sollten aber auch klare Korrelationen dieser Molekularmarker mit klinischen Parametern nachweisbar werden.

12.10 Methodologie

Paare aus normaler und Wilmstumor DNA eines Patienten werden auf Allelverluste (LOH, loss of heterozygosity) mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) untersucht. Hierzu wird ein Panel hoch polymorpher Mikrosatellitenmarker benutzt. LOH für ein individuelles Allel wird als eine > 50 % Reduktion der durch Densitometrie bestimmten Bandenintensität definiert. Tumor LOH für eine spezifische chromosomale Region wird über den Verlust von mehr als einem angrenzenden Marker definiert. Von allen teilnehmenden Laboratorien wird ein Satz gemeinsamer Marker benutzt. Proben werden zur Qualitätskontrolle zwischen den Labors geblendet ausgetauscht. Die Art und Anzahl der benutzten Marker (initial je 2 Marker für 1p, 11q, 16q, 22q) werden laufend aktualisiert und erweitert.

Prognose der Patienten: Molekulare Untersuchungen werden ohne Wissen der Prognose des Patienten durchgeführt. Dem Untersucher ist nur die Diagnose des Patienten bekannt. Sobald molekulare Analysen komplett vorliegen, werden Korrelationen mit klinischen Daten zentral im Datenzentrum der SIOP Nephroblastomstudie durchgeführt. Die national erhobenen Daten können nach Rücksprache mit dem Biologischen Komitee auch vom Nationalen Zentrum ausgewertet werden.

13 ADMINISTRATIVE ORGANISATION

13.1 Teilnahme an der Therapieoptimierungsstudie

Um an der Therapieoptimierungsstudie teilnehmen zu können, müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Es muss einen Arzt geben, der sich für die Teilnahme an der Therapieoptimierungsstudie verantwortlich zeichnet.
- Ein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der SIOP 2001/GPOH Therapieoptimierungsstudie ([Anhang 9](#)) muss von einem pädiatrischen Onkologen, einem Kinderchirurgen oder Urologen, einem Radiotherapeuten und einem Pathologen unterschrieben werden und der Studienzentrale vorliegen.
- Mit dieser Unterschrift werden folgende Punkte anerkannt:

1. Patienten aller Stadien und jeden Alters mit einem Nephroblastom und alle Kinder mit einem Nierentumor werden in die Studie eingebracht.
2. Die Protokollrichtlinien werden eingehalten unter Berücksichtigung der ärztlichen Verantwortung im Einzelfall.
3. Die angeforderten Informationen und Präparate werden zur Verfügung gestellt.

13.2 Ethische Grundlagen

Die prospektive randomisierte Therapieoptimierungsstudie SIOP 2001/GPOH wird entsprechend der [Deklaration von Helsinki](#) durchgeführt. Sie muss das Gütesiegel A der Deutschen Krebsgesellschaft tragen und von den Gremien der GPOH verabschiedet sein. Ebenso muss sie von der Ethikkommission im Zuständigkeitsbereich der Studienzentrale positiv beschieden sein und allen lokalen Ethikkommissionen der teilnehmenden Kliniken vorgelegt werden. Sie wird dem Patienten, bzw. seinen Eltern oder Erziehungsberechtigten, erklärt und ein schriftliches Einverständnis hierüber eingeholt ([Anhang 8](#)).

13.3 Status der Studie und Registrierung

Es handelt sich um eine internationale Studie. Die nationalen kideronkologischen Gesellschaften Frankreichs, Deutschlands und Englands bilden mit allen anderen teilnehmenden Ländern die SIOP Nephroblastomstudie. Die Koordination der internationalen Studie erfolgt im SIOP Office in Amsterdam.

Nach Abschluss der prätherapeutischen Diagnostik muss jeder Patient mit einem Nierentumor der Studienzentrale gemeldet und registriert werden.

13.4 Publikationen

Die SIOP Wilmstumorstudien sind Multicenter Studien, an der Kliniken aus der ganzen Welt teilnehmen. Der Hauptanteil der Patienten wird jedoch aus den Nationalen Gruppen Frankreichs (SFOP), Deutschlands (GPOH) und Englands (UKCCSG) und anderen europäischen Ländern rekrutiert.

Alle Manuskripte und Abstracts mit Einschluss solcher zur Präsentation auf Kongressen und andere Dokumente, die auf Daten aus der zentralen SIOP Datenbank beruhen, stellen offizielle

SIOP Wilmstumor Publikationen dar. Diese müssen vor der endgültigen Einreichung an eine Zeitschrift oder mindestens 21 Tage vor der Deadline zur Einreichung für einen Kongress vom internationalen Komitee schriftlich akzeptiert sein. Hierdurch kann insbesondere die Autorenschaft festgelegt werden.

Alle Personen, die als Erstautor in Betracht kommen, müssen hierzu qualifiziert sein. Alle anderen Autoren müssen suffizient mitgearbeitet haben, um für den Inhalt auch verantwortlich zu sein. Da es sich um eine Multicenterstudie handelt, gelten die obigen Kriterien für alle Autoren.

Alle Manuskripte müssen eindeutig zeigen, dass die Publikation auf Daten einer SIOP Studie beruht. Im Anhang sind die Namen der teilnehmenden Zentren aufzuführen. An entsprechender Stelle des Manuskriptes müssen Danksagungen allgemeiner Art, zu technischer Hilfe, zur Finanzierung usw. aufgeführt werden.

13.5 Praktische Regeln der Studienadministration

13.5.1 Das Protokoll der internationalen SIOP 2001 Studie

- Für alle teilnehmenden Zentren wird ein gemeinsames Protokoll benutzt. Dieses "Masterprotokoll" liegt in englischer Sprache vor und wird im SIOP Nephroblastoma Trial and Study Office in Amsterdam aufbewahrt.
- Anhänge können von allen nationalen Gruppen entsprechend lokaler Gegebenheiten hinzugefügt werden. Die Voraussetzung ist dabei, dass die essentiellen Ziele des internationalen Protokolls eingehalten werden.
- Bis zur Beendigung der Studie müssen alle Änderungen des Protokolls von der SIOP Wilms Tumor Gruppe anerkannt werden. Änderungen des Protokolls werden den Studienteilnehmern unmittelbar zugeleitet.

13.5.2 Dokumentationsbögen

Ein einheitlicher Satz von Dokumentationsbögen steht allen teilnehmenden Kliniken zur Verfügung.

Zusätzliche Dokumentationsbögen können unabhängig von Nationalen Gruppen erstellt werden, um weitere Daten zu erheben.

F1: Ersterhebungsbogen

Der Ersterhebungsbogen ist unmittelbar nach Diagnose an die Studienzentrale zu senden. In der Studienzentrale wird dem Patienten eine Studiennummer zugeordnet, die mit den weiteren Dokumentationsbögen der behandelnden Klinik mitgeteilt wird.

F2a, F2b, F2c: Präoperative Chemotherapie

Diese Bögen werden am Ende der präoperativen Chemotherapie an die Studienzentrale gesandt.

F3a, F3b: Chirurgische Dokumentationsbögen

Diese Bögen werden unmittelbar nach der Operation vom Chirurgen ausgefüllt und mit einem Operationsbericht an die Studienzentrale weitergeleitet. Eine Kopie des Dokumentationsbogen sollte an den lokalen Pathologen mit dem Tumorpräparat gesandt werden.

F3a_K: Dokumentationsbogen operativ bedingter Komplikationen

Dieser Bogen sollte 1 Jahr nach Tumornephrektomie vom Pädiatrischen Onkologen ausgefüllt werden, um postoperative Komplikationen der Operation zu dokumentieren. Der ausgefüllte Bogen ist dann an die Studienzentrale zu senden.

F4: Histopathologischer Dokumentationsbogen

Bei allen Patienten beruht das Stadium und die histologische Diagnose auf dem Befund des lokalen Pathologen. Der lokale Pathologe verpflichtet sich entsprechende Schnitte oder Tumormaterial mit seinem histopathologischen Bericht an die Referenzpathologie weiterzuleiten. Alle Präparate aller Patienten werden zusätzlich von dem Panel der Pathologen diskutiert.

Da die postoperative Behandlung vollständig auf einem korrekten Stadium und histologischer Klassifikation beruht, ist es von allergrößter Bedeutung, dass die referenzpathologische Untersuchung innerhalb kürzester Zeit nach der Operation erfolgt.

Jeder lokale Pathologe ist verantwortlich dafür, seine Diagnose dem Referenzpathologen und der Studienzentrale weiterzuleiten.

F5: Randomisationsbogen

Mit diesem Bogen wird die Randomisation eines Patienten bei der Studienzentrale angefordert. (siehe 13.6)

F6: Dokumentationsbogen zur Radiotherapie

Dieser Bogen ist vom lokalen Strahlentherapeuten auszufüllen und mit Kopien der Simulationsfilme an die Studienzentrale zu senden. Dort werden die Daten erfasst und an die Referenzstrahlentherapeuten weitergeleitet.

F7a-h, F7x: Dokumentationsbögen der postoperativen Chemotherapie

Für jeden Patienten muss der entsprechende Dokumentationsbogen vom pädiatrischen Onkologen ausgefüllt und an die Studienzentrale gesandt werden. Auf diesen Bögen wird zusätzlich die therapiebedingte Toxizität (mit Ausnahme der kardialen Toxizität → F8a) dokumentiert.

F8a: Dokumentationsbogen zur Kardiotoxizität

Auf diesem Bogen wird die Kardiotoxizität dokumentiert und am Ende der Behandlung der Studienzentrale zugesandt. 5, 10 und 15 Jahre nach Ende der Therapie erfolgt eine erneute Messung der Kardiotoxizität, die auf diesem Bogen zu dokumentieren ist.

F8b: Dokumentationsbogen für 'serious adverse events'

Bei jedem SAE ist dieser Bogen innerhalb von 48 Stunden ausgefüllt an die Studienzentrale zu senden. (siehe 13.7)

F9: Stuserhebungsbogen

Dieser wird mindestens 1 mal / Jahr ausgefüllt der Studienzentrale zugesandt. Bei jedem Rezidiv, Todesfall oder einem Zweittumor muss dieser Bogen unmittelbar an die Studienzentrale gesandt werden.

13.5.3 Hinweise zum Ausfüllen der Erhebungsbögen

Die Bögen sind mit Tinte oder Kugelschreiber auszufüllen, Bleistifteintragen sind nicht erlaubt. Korrekturen sind wie folgt vorzunehmen: Der falsche Eintrag wird mit einer einfachen Linie durchgestrichen, die korrekte Information daneben eingetragen und vom Prüfarzt mit Datum paraphiert und ggf. mit Angabe des Grundes der Korrektur versehen. Datenfelder, die wegen fehlender Informationen nicht ausgefüllt werden können, sind zu kommentieren. Die Bögen sind zeitnah auszufüllen und anschließend vom Prüfarzt zu kontrollieren, mit Datum zu unterschreiben und der Studienzentrale zuzuleiten.

13.5.4 Datensammlung

Die internationale Datenbank der Studie wird im SIOP Nephroblastoma Trial and Study Office in Amsterdam vorgehalten.

Für Deutschland, Österreich, Frankreich und England wird die Datensammlung national durch die entsprechende nationale Nephroblastomstudie erfolgen.

- Die Nationalen Gruppen sind für die Datenqualität verantwortlich.
- Ein kompletter Datensatz wird alle 6 Monate elektronisch nach Amsterdam an die internationale Datenbank in verschlüsselter Form (PGP: pretty good privacy) transferiert.
- Die nationalen Dokumentationsbögen werden in den nationalen Studienzentralen archiviert.
- Alle Fragen des internationalen Studiensekretariats zu nationalen Problemen werden an die jeweilige nationale Studienzentrale zur Lösung weitergeleitet.

13.5.5 Vertraulichkeit der Patientendaten

Die Anonymität der Patientennamen und Daten wird gewährleistet. An die internationale Datenbank werden keine Patientennamen übermittelt.

13.5.6 Zugang zu Daten der internationalen Datenbank

Daten der internationalen Datenbank stehen bei Nachfrage zur Verfügung. Hierzu ist es erforderlich, dass die Anfrage an das SIOP Trial and Study Office in Amsterdam folgende Informationen erhält:

- Grund für die Anfrage mit Darstellung der zu untersuchenden Fragestellung
- Welche Daten benötigt werden
- Vorgesehene Methode die benutzt wird, wenn mit den Daten gearbeitet wird
- Ob ein Statistiker der SIOP Studie benötigt wird
- Welche anderen Komitees zu informieren oder zu involvieren sind
- Im Falle einer Publikation müssen alle Personen berücksichtigt werden, die an der Fragestellung gearbeitet haben

Die Anfrage muss vom Antragsteller unterschrieben sein. Die Angabe der entsprechenden Institution des Antragstellers ist erforderlich.

13.6 Randomisation (vgl. Kapitel 3.3, 3.5 und 11.3)

Die Randomisation findet statt, wenn die definitive histologische Klassifikation des Tumors (Stadium, histologischer Subtyp, und Tumolvolumen) vorliegt. Bis zu diesem Zeitpunkt haben der Patient oder seine Eltern genügend Zeit sich mit der Randomisationsfrage auseinander zu setzen.

Die Randomisation selbst wird im statistischen Zentrum der SIOP 2001 Studie in Amsterdam am Comprehensive Cancer Centre durchgeführt. **Für Deutschland, Österreich, Frankreich und England erleichtert die nationale Studienzentrale die Durchführung der Randomisation, indem sie diese für alle Zentren in Amsterdam anfordert.** Alle anderen teilnehmenden Zentren kontaktieren direkt das Comprehensive Cancer Centre in Amsterdam.

Anfragen zur Randomisation werden nur akzeptiert, wenn der entsprechende **Randomisationsbogen (F5)** ausgefüllt an die Studienzentrale gefaxt oder per Email gesendet wurde. Nach Überprüfung der Angaben auf dem Randomisationsbogen durch die Studienzentrale wird diese in Amsterdam angefordert. Das Ergebnis wird anschließend dem Behandlungszentrum schriftlich mitgeteilt (Fax, Email).

Die Randomisation kann von Montag bis Freitag zwischen 9.00 und 17:00 Uhr telefonisch, per Fax oder Email durchgeführt werden. In Deutschland müssen teilnehmende Kliniken die Studienzentrale in Homburg hierzu kontaktieren:

Studienzentrale Homburg: FAX: 06841 1628302

Von der Studienzentrale in Homburg wird dann die Randomisation in Amsterdam angefordert.

Tel: 31 - 20 - 34 62 544

Fax: 31 - 20 - 34 62 525

Email: trialbureau@ikca.nl

Patienten, die nicht randomisiert werden, erhalten als „Soll-Arm“ die bisherige Standardtherapie mit Doxorubicin (AVD). Falls der Patient oder die Eltern das Randomisationsergebnis ablehnen, wird die tatsächlich durchgeführte Therapie ebenfalls dokumentiert. Die Auswertung erfolgt auch für diese Patienten nach Intention to treat.

13.7 Serious Adverse Events

Ein 'Adverse Event' (AE) ist jedes medizinische Problem bei einem Patienten, das während oder nach der Behandlung unabhängig vom kausalen Zusammenhang auftritt. Dies kann jedes unklare und unerwartete Merkmal (wie ein Ausschlag oder eine vergrößerte Leber), ein Symptom (wie Nausea oder thorakale Schmerzen), ein abnormer Laborwert (mit Einschluss von Blutuntersuchungen, Röntgenbefunden) oder eine Krankheit sein, die vorübergehend mit der Behandlung assoziiert ist.

'Serious Adverse Event' (SAE) sind alle unerwünschten Probleme, die bei einem Patienten unabhängig vom Zusammenhang mit der Therapie auftreten und für folgendes verantwortlich sind:

- Tod
- Ein lebensbedrohliches Ereignis (z.B. anaphylaktischer Schock)
- Schwere oder permanente Behinderung

Zu beachten ist, dass jeder Todesfall, unabhängig davon, ob er als Nebenwirkung der Therapie auftritt, oder als Folge einer Tumorprogression, oder durch andere Gründe als SAE angesehen wird.

Unerwartete SAEs sind solche, in denen die Natur oder Schwere des Ereignisses neu ist oder nicht mit bekannten Fakten übereinstimmt.

Während der Behandlung müssen alle Todesfälle und alle SAEs, die lebensbedrohlich oder unerwartet sind, der Studienzentrale innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Beobachtung des Ereignisses gemeldet werden. Alle Details sind auf dem Dokumentationsbogen SAE (F8b) zu dokumentieren. Sollte es nicht möglich sein einen komplett ausgefüllten Bogen in dieser Zeitspanne an die Studienzentrale zu senden, so sollten zunächst die wesentlichen Daten übermittelt werden. Der ausführliche Bogen ist dann innerhalb von 14 Kalendertagen an die Studienzentrale zu schicken. Alle SAEs werden mit Datum und Unterschrift des Studienleiters versehen.

Zu jeder Zeit nach Beendigung der protokollgerechten Therapie müssen unerwartete SAEs, die möglicherweise mit der Behandlung zusammenhängen und jeder Todesfall (unabhängig von der Ursache) innerhalb von 48 Stunden an die Studienzentrale nach den oben dargestellten Vorgaben gemeldet werden.

In der behandelnden Klinik wird festgelegt, ob die SAEs im Zusammenhang mit der Therapie stehen (nein, unwahrscheinlich, möglich, vielleicht, sicher). Die Entscheidung wird auf dem SAE Dokumentationsbogen festgehalten. Die Überprüfung und endgültige Festlegung der Kausalität wird in der Studienzentrale durchgeführt, wobei folgende Punkte helfen können:

| Beziehung | Beschreibung |
|--------------------|---|
| Unabhängig | Es besteht kein Anhalt für eine kausale Beziehung. |
| Unwahrscheinlich | Es besteht wenig Anhalt für einen kausalen Zusammenhang (z.B. trat das Ereignis nicht in einer entsprechenden Zeit nach Applikation des Medikaments auf). Es gibt eine andere mögliche Erklärung für das Ereignis (z.B. der Zustand des Patienten, eine andere gleichzeitig durchgeführte Therapie). |
| Möglich | Es besteht ein gewisser kausaler Zusammenhang (z.B. trat das Ereignis in direktem zeitlichen Zusammenhang mit der Medikamentengabe auf). Jedoch kann der Einfluss anderer Faktoren zu dem Ereignis beigetragen haben (z.B. der Zustand des Patienten, eine andere gleichzeitig durchgeführte Therapie). |
| Wahrscheinlich | Es besteht ein kausaler Zusammenhang und der Einfluss andere Faktoren ist unwahrscheinlich. |
| Sicher | Es besteht ein definitiver kausaler Zusammenhang und andere Faktoren können ausgeschlossen werden. |
| Nicht entscheidbar | Es besteht keine Möglichkeit den kausalen Zusammenhang klinisch zu entscheiden. |

Die Studienzentrale wird alle SAEs innerhalb von 24 Stunden an Werktagen an den Studienkoordinator und den zentralen Datenmanager in Amsterdam senden. Zusätzlich werden so rasch als möglich alle Daten des entsprechenden Patienten mit detaillierten Informationen zur Behandlung und dem aktuellen Zustand des Patienten an den zentralen Datenmanager weitergeleitet. Es ist von allergrößter Bedeutung, dass alle SAEs und alle Todesfälle (unabhängig von der Ursache) in einem engen Zeitraster mitgeteilt werden. Patienten ohne entsprechende SAEs werden als lebend und ohne schwere vorliegende Nebenwirkungen geführt. Diese Informationen werden benutzt, um die Inzidenz von SAEs zu bestimmen, die Wahrscheinlichkeit des Überlebens und die Sicherheit der Behandlung zu überwachen.

13.8 Studienmonitoring

Ein Studienmonitoring in den Zentren ist nicht vorgesehen. Durch den Studienkoordinator wird ein zentrales Studienmonitoring durchgeführt. Dieser nimmt z.B. bei unklaren oder widersprüchlichen Angaben im Ersterhebungsbogen mit den behandelnden Ärzten vor Ort Kontakt auf. Der Studienkoordinator kontrolliert ebenfalls die Verlaufsdocumentation auf Plausibilität und Richtigkeit.

Ein „Data Monitoring Committee“ (DMC) wurde konstituiert ([Kapitel 13.9](#))

Für jeden Studienpatienten wird in der Studienzentrale eine Akte angelegt, in der alle Informationen zu dem betreffenden Patienten abgeheftet werden. Diese werden wie die Originalunterlagen in der Klinik den gesetzlichen Vorschriften entsprechend mindestens 15 Jahre sicher aufbewahrt.

13.9 Unabhängiges Data Monitoring Komitee (IDMC)

Das unabhängige Data Monitoring Komitee (IDMC) überwacht die SIOP 2001 Studie und begutachtet das Ergebnis der Randomisierungsfrage, wenn die im Protokoll festgelegte Anzahl der Patienten oder Ereignisse erreicht ist.

Aufgaben des IDMC bestehen in der Überwachung der Sicherheit der Patienten und dem wissenschaftlichen Gewinn durch die Randomisation. Das IDMC muss alle Protokolländerungen begutachten, die die Randomisierungsfrage betreffen. Das IDMC erhält **nicht geblindete** Ergebnisse während der Rekrutierung von Patienten. Das SIOP 2001 Komitee informiert den Vorsitzenden des IDMC bei jeder ungewöhnlichen Nebenwirkung. Diese Mitteilung sollte sobald als möglich erfolgen, nachdem die Situation geklärt ist, ohne auf einen weiteren Bericht zu warten.

Das IDMC soll Empfehlungen an das SIOP 2001 Komitee geben. Die Empfehlungen basieren auf einem Konsens der Komiteemitglieder. Der Bericht ist innerhalb eines Monats vom IDMC fertig zustellen.

Das SIOP 2001 Komitee ist verantwortlich für die Publikation der Ergebnisse der Studie. Wenn die Randomisation als Empfehlung des IDMC wegen einer Zwischenanalyse gestoppt wurde, muss das IDMC die entsprechenden Publikationen begutachten, um die korrekte Darstellung der Empfehlung zu garantieren.

Die Verantwortlichkeit des IDMC endet zum Zeitpunkt, wenn der letzte in die Studie aufgenommene Patient seine Therapie beendet hat. Zu diesem Zeitpunkt werden die Ergebnisse dem SIOP 2001 Komitee offengelegt.

Das IDMC überwacht das Langzeitergebnis dieser Studie. Das IDMC begutachtet ebenso die Zwischenberichte, wenn dies vom SIOP 2001 Komitee gewünscht wird.

Der Vorsitzende des IDMC verfolgt ebenso wie die Studienkommission Berichte laufender Studien anderer Gruppen, als auch Fortschritte klinischer Empfehlungen im Allgemeinen und bei ähnlichen Patientengruppen, um zu gewährleisten, dass die Patienten dieser Therapieoptimierungsstudie mindestens eine zur Zeit akzeptierte Standardtherapie erhalten. Der Vorsitzende wird Änderungen dem SIOP 2001 Komitee empfehlen, wenn er / sie der

Meinung ist, dass die weitere Teilnahme von Patienten an der Randomisation guter klinischer Praxis widerspricht.

Mitglieder des IDMC für diese Therapieoptimierungsstudie sind:

Max J. Coppes, MD, PhD, MBA
Executive Director
Center for Cancer and Blood Disorders
Children's National Medical Center
111 Michigan Avenue, NW
Washington, DC 20010 (US)
Tel: 1 - 202 - 884 - 5000
Fax: 1 -
E-mail: MCoppes@cnmc.org

Dr. O. Dalesio
Biometrics
Netherlands Cancer Institute

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam (Niederlanden)
Tel: 31 - 20 - 512 2666
Fax: 31 - 20 - 512 2679
E-mail: dalesio@nki.nl

Prof. D. Schmidt
Institut für Pathologie
A2, 2
68159 Mannheim (Deutschland)
Tel: 49 - 621 - 22779
Fax: 49 - 621 - 153 288
E-mail: dietmar.schmidt@dgn.de

14 LITERATURVERZEICHNIS

1. Lemerle J, Voûte PA, Tournade MF, Delemarre JFM, Jereb B, Ahström L, Flamant R, Gerard-Marchant R: Preoperative versus postoperative radiotherapy, single versus multiple courses of Actinomycin D in the treatment of Wilms' tumor. Preliminary results of a controlled clinical trial conducted by the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). *Cancer* 38:647-654, 1976
2. Lemerle J, Voûte PA, Tournade MF, Rodary C, Delemarre JFM, Sarrazin D, Burgers JMV, Sandstedt B, Mildenberger H, Carli M, Jereb B, Moorman-Voestermans CGM: Effectiveness of preoperative chemotherapy in Wilms' tumor: results of an International Society of Paediatric Oncology (SIOP) clinical trial. *J Clin Oncol* 10:604-609, 1983
3. Tournade MF, Com-Nougué C, Voûte PA, Lemerle J, De Kraker J, Delemarre JFM, Burgers JMV, Habrand JL, Moorman CGM, Bürger D, Rey A, Zucker JM, Carli M, Jereb B, Bey P, Gauthier B: Results of the Sixth International Society of Pediatric Oncology 6 Wilms' tumor trial and study: a risk-adapted therapeutic approach in Wilms' tumor. *J Clin Oncol* 11:1014-1023, 1993
4. Tournade MF, Com-Nougue C, de Kraker J, Ludwig R, Rey A, Burgers JM, Sandstedt B, Godzinski J, Carli M, Pötter R, Zucker JM for the International Society of Pediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee: Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol* 19:488-500, 2001
5. D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, Beckwith B, Bishop H, Feigl P, Goodwin W, Leape LL, Sinks LF, Sutow W, Tefft M, Wolff J: The treatment of Wilms' tumor: Results of the national Wilms' tumor study. *Cancer* 38:633-646, 1976
6. D'Angio GJ, Evans A, Breslow N, Beckwith B, Bishop H, Farewell V, Goodwin W, Leape L, Palmer N, Sinks L, Sutow W, Tefft M, Wolff J: The treatment of Wilms' tumor: results of the Second National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 47:2302-2311, 1981
7. D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, Evans A, Baum H, deLorimier A, Fernbach D, Hrabovsky E, Jones B, Kelalis P: Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 64:349-360, 1989
8. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Finklestein JZ, Grundy P, Thomas PR, Kim T, Shochat S, Haase G, Ritchey M, Kelalis P, D'Angio GJ: Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 16:3744-3751, 1998
9. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Finklestein JZ, Grundy PE, Thomas PR, Kim T, Shochat SJ, Haase GM, Ritchey ML, Kelalis PP, D'Angio GJ: Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 16:237-245, 1998

10. Pritchard J, Imeson J, Barnes J, Cotterill S, Gough D, Marsden HB, Morris-Jones P, Pearson D: Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group first Wilms tumour study. *J Clin Oncol* 13:124-133, 1995
11. Mitchell C, Morris Jones P, Kelsey A, Vujanic G, Marsden B, Shannon R, Gornall P, Owens C, Taylor R, Imeson J, Middleton H & Pritchard J for the UKCCSG: The treatment of Wilms tumour: results of the UKCCSG second Wilms tumour study. *Brit J Cancer* 83:602-608, 2000
12. Graf N, Tournade MF, de Kraker J: The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. *International Society of Pediatric Oncology. Urol Clin North Am* 27:443-450, 2000
13. Vujanic GM, Delemarre JFM, Sandstedt B, Harms D, Boccon-Gibod L: The New SIOP (Stockholm) Working Classification of Renal Tumours of Childhood. *Med Pediatr Oncol* 26: 145-146, 1996
14. Marx M, Langer T, Graf N, Hausdorf G, Stöhr W, Beck JD: A multicentre analysis of anthracycline-induced cardiotoxicity in children following treatment according to the nephroblastoma studies SIOP 9/GPOH and SIOP 93-01/ GPOH. *Med Pediatr Oncol* 39: 18-24
15. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, Takashima JR, Norkool PA, D'Angio GJ, Breslow NE: Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study group. *J Clin Oncol* 19:1926-1934, 2001
16. Gross RE: *The surgery of Infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1953
17. Othersen HB jr, Hebra A, Tagge EP: Nephroblastoma and other renal tumors in: Carachi R, Azmy A and Grosfeld JL: *The surgery of Childhood tumors*, Arnold 1999, 107-139
18. Mayfield WR, Wajs: Surgical management of renal cell carcinoma. In: Bland KI, Karakousis CP, Copeland EM III. *Atlas of surgical oncology*, WB Saunders 1995, 589-594
19. De Kraker J, Lemerle J, Voute PA, Zucker JM, Tournade MF, Carli M: Wilms' tumour with pulmonary metastases at diagnosis: the significance of primary chemotherapy. *J Clin Oncol* 8:1187-90, 1990
20. Tournade MF, de Kraker J, Lemerle J, Carli M, Zucker M, Burgers JM, Voûte PA: Preoperative chemotherapy of patients over 6 months of age with a nephroblastoma. A report of the SIOP Wilms' Tumour Trials and Studies. *Med Pediatr Oncol* 23:171, 1994
21. De Kraker J: Commentary on Wilms' tumour. *Eur J Cancer* 33:419-420, 1997
22. De Kraker J, Tournade MF, Graf N: The SIOP Nephroblastoma Trials and Studies. A report. *Med Pediatr Oncol* 31:241, 1998
23. Godzinski J, Tournade MF, de Kraker 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". *Eur J Pediatr Surg* 8:83-86, 1998

24. Godzinski J, Tournade MF, de Kraker J, Ludwig R, Weirich A, Voute PA, Burgers JM, Habrand JL, Sandstedt B, Ducourtieux M: The role of preoperative chemotherapy in the treatment of nephroblastoma - the SIOP experience. *Seminars in Urologic Oncology* 17:28-32, 1999
25. De Kraker J, Tournade MF, Weirich A, Ludwig R, Zucker JM, Burgers JMV, Delemarre JFM, Carli M, Godzinski J: Wilms tumour stage IV. A report from the SIOP-9 study. *Med Pediatr Oncol* 29:370, 1997
26. Godzinski J, Tournade MF, de Kraker J, Rey A, Lemerle J, Voûte PA, Zucker JM, de Jonge J, Habrand JL. For the SIOP Nephroblastoma Committee: Stage IV nephroblastoma with extrapulmonary metastatic involvement in the SIOP 6 and 9 Study. *Med Pediatr Oncol* 19:371, 1991
27. Thompson WR, Newman K, Seibel N, Bulas D, Kapur S, Anderson KD, Randolph J: A strategy for resection of Wilms' tumor with vena cava or atrial extension. *J Pediatr Surg* 27:912-915, 1992
28. Daum R, Roth H, Zachariou Z: Tumor infiltration of the vena cava in nephroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 4:16-20, 1994
29. Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey ML, Haase GM, Takashima J, Beckwith JB, D'Angio GJ, Green DM, Breslow NE: Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Ann Surg* 229:292-297, 1999
30. Leape LL, Breslow NE, Bishop HC: The surgical treatment of Wilms' tumor: results of the National Wilms Tumor Study. *Ann Surg* 187:351-356, 1978
31. Jereb B, Tournade MF, Lemerle J, Voute PA, Delemarre JF, Ahstrom L, Flamant R, Gerard-Marchant R, Sandstedt B: Lymph node invasion and prognosis in nephroblastoma. *Cancer* 45:1632-1636, 1980
32. Ritchey ML, Coppes MJ: The management of synchronous bilateral Wilms' tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 9:1303-1315, 1995
33. Herrera JM, Gauthier F, Tournade MF, Zucker JM, Gruner M, Révillon Y, Valayer J: Bilateral synchronous Wilms' tumour (WT): is it a good model of conservative surgery for unilateral WT? *Med Pediatr Oncol* 27:219, 1996
34. Godzinski J, Tournade MF, Weirich A, de Kraker J, Ludwig R, Gauthier F, Habrand JL, Rey A, Boutard P, Coze C, Karlen J, Kolmannskog S, de Lumley L, Rubie H: Prognosis for the bilateral Wilms' tumour patients after non-radical surgery: the SIOP-9 experience. *Med Pediatr Oncol* 31:241, 1998
35. Gentil Martins A, Espana M.: Partial nephrectomy for nephroblastoma - a plea for less radical surgery. *Med. Pediatr Oncol* 17:320, 1989
36. Green DM, Coppes MJ.: Future directions in clinical research in Wilms' tumour. *Hematol Oncol Clin North Am* 9:1329-1339, 1995

37. [Moorman-Voestermans CGM, Staalman CR, Delemarre JFM: Partial nephrectomy in unilateral Wilms' tumour is feasible without local recurrence. Med. Pediatr Oncol 23:218, 1994](#)
38. [Moorman-Voestermans CGM, Aronson D., Staalman CR, Delemarre JFM, De Kraker J: Is partial nephrectomy appropriate treatment for unilateral Wilms tumour? J Pediatr Surg 33:165-170, 1998.](#)
39. [Cozzi DA, Schiavetti A, Morini F, Castello MA, Cozzi F: Nephron sparing surgery for unilateral primary renal tumor in children. J Pediatr Surg 36:362-365, 2001](#)
40. [Hoellwarth ME, Urban C, Linni K, Lackner H: Partial nephrectomy in patients with unilateral Wilms tumor. 3rd International Congress of Paediatric Surgery, Brussels, 6-8.05.1999, abstract book page: 038](#)
41. [Gugliemi M, Cecchetto G, Dall'Igna P, Tchaprassian Z, d'Amore ESG, Carli M: Wilms tumor: does tumorectomy leave neoplastic tissue residual? Med. Pediatr Oncol 34:429-431, 2000](#)
42. [Grundy RG, Kempinski HM, Pritchard J et al.: Molecular genetic study of Perlman syndrome - another piece of the „Wilms' JIGSAW“, Published by the SIOP Secretariat, The Netherlands, 9th Schweisguth prize winning paper, Paris 1994](#)
43. [Vujanic GM, Harms D, Sandstedt B, Weirich A, de Kraker J, Delemarre JFM: New definitions of focal and diffuse anaplasia in Wilms' tumour: the International Society of Paediatric Oncology \(SIOP\) experience. Med Pediatr Oncol 32:317-323, 1999](#)
44. [Ritchey ML, Kellalis PP, Breslow N, Etzioni R, Evans I, Haase GM, D'Angio GJ: Surgical complications after nephrectomy for` Wilms' tumor. Surg Gynecol Obstet 175:507-514, 1992.](#)
45. [ICRU Report 29. Dose specification for reporting external beam therapy with photons and electrons. International Committee on Radiation Units and Measurements, ICRU Publications, 7910 Woodmont Avenue, suite 800, Bethesda, Maryland 20814, USA, 1978](#)
46. [ICRU Report 50 and 62. International Committee on Radiation Units and Measurements. Dose specification for reporting external beam therapy. ICRU Publications, 7910 Woodmont Avenue, suite 800, Bethesda, Maryland 20814, USA, 1993/1999](#)
47. [Peschel RE, Chen M, Seashore J: The treatment of massive hepatomegaly in stage IV-S neuroblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7:549-553, 1981](#)
48. [Tefft M, Mitus A, Das L, Vawter GF, Filler RM: Irradiation of the liver children: review of experience in the acute and chronic phases, and in the intact normal and partially resected. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 108:365-385, 1970](#)
49. [Flentje M, Weirich A, Pötter R, Ludwig R: Hepatotoxicity in irradiated Wilms' Tumor patients during postoperative therapy according to SIOP 9. Radiother Oncol 1994 31:222-228, 1994](#)
50. [Donaldson S, Jundt S, Ricour C, Sarrazin D, Lemerle J, Schweisguth O: Radiation enteritis in children. Cancer 35:1167-1178, 1975](#)

51. Pfeil J, Niethard FV, Oppermann HC, Scheibel P, Willich E: Strahlenschäden der Wirbelsäule nach Radiatio wegen eines Wilms-Tumors im Kleinkindesalter. Verlaufsuntersuchung bei 82 Kindern. *Orthopäd Praxis* 22:863-870, 1986
52. Thomas PRM, Griffith KD, Fineberg BB, Perez CA, Land VJ: Late effects of Treatment for Wilms Tumour. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9:651-657, 1983
53. Mitus A, Tefft M, Fellers, FX: Long term follow up of renal function of 108 children who underwent nephrectomy for malignant disease. *Pediatrics* 44:912-921, 1969
54. Shalet SM, Beardwell CG, Morris JPH, Pearson D, Orrell DH: Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood. *British Journal of Cancer* 33:655-658, 1976
55. Shalet SM, Beardwell CG, Jacobs HG, Pearson D: Testicular function following irradiation of the human prepubertal testis. *Clinical Endocrinology* 9:483-490, 1978
56. Kolar J, Bek V, Vrabec R: Hypoplasia of the growing breast. *Arch Derm* 96:427, 1967
57. Benoist MR, Lemerle J, Jean R, Rufin P, Scheinmann P, Paupe J: Effects on pulmonary function of whole lung irradiation for Wilms' tumor in children. *Thorax* 37:175-180, 1982
58. Littmann P, Meadows AT, Polgar G, Borns PF, Rubin E: Pulmonary function in survivors of Wilms' tumors: Patterns of impairment. *Cancer* 37:2773-2776, 1976
59. Beckwith JB: Renal neoplasms of childhood. In: Sternberg S ed. *Diagnostic Surgical Pathology*. 2nd ed, Vol 2. New York, Raven Press Ltd, p 1741-66, 1994
60. Beckwith JB, Palmer NF: Histopathology and prognosis of Wilms' tumor. Results from the first National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 41:1937-1948, 1978
61. Schmidt D, Harms D, Leuschner I: Malignant renal tumors of childhood. *Path Res Pract* 188:1-15, 1992
62. Delemarre JFM, Sandstedt B, Gerard-Marchant R, Tournade MF: SIOP Nephroblastoma trials and studies, morphological aspects. *Excerpta Medica*, Amsterdam, 261-272, 1982
63. Zuppan CW: Handling and evaluation of pediatric renal tumors. *Am J Clin Pathol* 109 (Suppl 1): S31-S37, 1998
64. Weeks DA, Beckwith JB, Mierau GW: Benigne nodal lesions mimicking metastases from pediatric renal neoplasms: A report of the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Hum Pathol* 21:1239-1244, 1990
65. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Takashima J, Kelalis P, D'Angio GJ: Treatment outcomes in patients less than 2 years of age with small, stage I, favourable histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 11:91-95, 1993
66. Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey ML, Haase GM, Takashima J, Beckwith JB, D'Angio GJ, Green DM, Breslow NE: Surgery-related factors and local recurrences of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study-4. *Ann Surg* 229:292-297, 1999

67. Beckwith JB: National Wilms Tumor Study: An update for pathologists. *Pediatr Dev Pathol* 1:79-84, 1998
68. Delemarre JFM, Sandstedt B, Tournade MF: Nephroblastoma with fibroadenomatous-like structures. *Histopathology* 8:55-62, 1984
69. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Delemarre JFM: Nephroblastoma with fibroadenomatous structures revisited. *Med Pediatr Oncol* 32:433-435, 1999
70. Sandstedt B, Delemarre JFM, Krul EJ, Tournade MF: Mesoblastic nephroma: A study of 29 tumours from the SIOP nephroblastoma file. *Histopathology* 9:741-750, 1985
71. Vujanic GM, Delemarre JFM, Moeslichan S, Lam J, Harms D, Sandstedt B, Voute PA: Mesoblastic nephroma metastatic to the lungs and heart - another face of this peculiar lesion. Case report and review of the literature. *Pediatr Pathol* 13:143-153, 1993
72. Vujanic GM, Sandstedt B, Dijoud F, Harms D, Delemarre JFM: Nephrogenic rest associated with a mesoblastic nephroma - what does it tell us? *Pediatr Pathol Lab Med* 15:469-475, 1995
73. Brough AJ: Mesoblastic nephroma (letter to editor) *Pediatr Pathol* 13:885-887, 1993
74. Argani P, Beckwith JB: Metanephric stromal tumor: Report of 31 cases of a distinctive pediatric renal neoplasm. *Am J Surg Pathol* 24:917-926, 2000
75. Bourgeois JM, Knezevich SR, Mathers JA, Sorensen PHB: Molecular detection of the ETV6-NTRK3 gene fusion differentiates congenital fibrosarcoma from other childhood spindle cell tumors. *Am J Surg Pathol* 24:937-946, 2000
76. Eble JN, Bonsib SM: Extensively cystic renal neoplasms: cystic nephroma, cystic partially differentiated nephroblastoma, multilocular cystic renal cell carcinoma, and cystic hamartoma of renal pelvis. *Sem Diagn Pathol* 15:2-20, 1998
77. Joshi VV, Beckwith JB: Multilocular cyst of the kidney (cystic nephroma) and cystic, partially differentiated nephroblastoma: terminology and criteria for diagnosis. *Cancer* 64:466-479, 1989
78. Domizio P, Risdon RA: Cystic renal neoplasms of infancy and childhood: a light microscopical, lectin histochemical and immunohistochemical study. *Histopathology* 19:199-209, 1991
79. Zuppan CW, Beckwith JB, Weeks DA, Luckey DW, Pringle KC: The effects of preoperative therapy on the histologic features of Wilms' tumor. An analysis of cases from the Third National Wilms' Tumour Study. *Cancer* 68:385-394, 1991
80. Beckwith JB, Zuppan CE, Browning NG, Moksness J, Breslow NE: Histological analysis of aggressiveness and responsiveness in Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 27:422-428, 1996
81. Boccon-Gibod L, Rey A, Sandstedt B, Delemarre J, Harms D, Vujanic G, De Kraker J, Weirich A, Tournade MF: Complete necrosis induced by preoperative chemotherapy in Wilms tumor as an indicator of low risk: Report of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Nephroblastoma Trial and Study 9. *Med Pediatr Oncol* 34:183-100, 2000

82. Guarda LA, Ayala AG, Jaffe N, Sutow WW, Bracken RB: Chemotherapy-induced histologic changes in Wilms' tumor. *Pediatr Pathol* 2:197-206, 1984
83. Weirich A, Leuschner I, Harms D, Vujanic GM, Troger J, Abel U, Graf N, Schmidt D, Ludwig R, Voute PA: Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH. *Ann Oncol* 12:311-319, 2001
84. Delemarre JFM, Rey A, Harms D, Sandstedt B, Vujanic G, Tournade MF: The epithelial type of nephroblastoma to be considered as a nephroblastoma with favourable histology? *Med Pediatr Oncol* 20:435, 1992
85. Chatten J: Epithelial differentiation in Wilms' tumor: a clinicopathologic appraisal. *Perspect Pediatr Pathol* 3:225-254, 1976
86. Jereb B, Sandstedt B: Structure and size versus prognosis in nephroblastoma. *Cancer* 31:1473-1481, 1973
87. Lawler W, Marsden HB, Palmer MK: Wilms tumor - histologic variation and prognosis. *Cancer* 36:1122-1126, 1975
88. Breslow N, Sharples K, Beckwith JB, Takashima J, Kelalis PP, Green DM, D'Angio GJ: Prognostic factors in nonmetastatic, favorable histology Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 68:2345-2353, 1991
89. Maes P, Delemarre J, de Kraker J, Ninane J: Fetal rhabdomyomatous nephroblastoma: a tumor of good prognosis but resistant to chemotherapy. *Eur J Cancer* 35:1356-1360, 1999
90. Wigger HJ: Fetal rhabdomyomatous nephroblastoma - a variant of Wilms tumor. *Hum Pathol* 7:613-623, 1976
91. Faria P, Beckwith JB, Mishra K, et al.: Focal versus diffuse anaplasia in Wilms' tumor. New definitions with prognostic significance. A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Am J Surg Pathol* 20:909-920, 1996
92. Bonadio JF, Storer B, Norkool P, Farewell VT, Beckwith JB, D'Angio GJ: Anaplastic Wilms' tumor. Clinical and pathological studies. *J Clin Oncol* 3:513-520, 1985
93. Zuppan CW, Beckwith JB, Luckey DW: Anaplasia in unilateral Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Hum Pathol* 19:1199-1209, 1988
94. Green DM, Beckwith JB, Breslow NE, Faria P, Moksness J, Finklestein JZ, Grundy P, Thomas PR, Kim T, Shochat S, et al.: The treatment of children with stage II-IV anaplastic Wilms' tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 12:2126-2131, 1994
95. Sandstedt BE, Delemarre JFM, Harms D, Tournade MF: Sarcomatous Wilms tumour with clear cells and hyalinization. A study of 38 tumours from the SIOP nephroblastoma file. *Histopathology* 11:273-285, 1987

96. Argani P, Perlman EJ, Breslow NE, Browning NG, Green DM, D'Angio GJ, Beckwith JB: Clear cell sarcoma of the kidney. A review of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 24:4-18, 2000
97. Beckwith JB: Renal tumors in children. In: Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM (eds). *Tumors of the Kidney, Bladder and Related Urinary Structures. AFIP Fascicle*, Washington D.C, 1-192, 1994
98. Marsden HB, Lawler W, Kumar PM: Bone metastasizing renal tumor of childhood: morphological and clinical features, and difference from Wilms tumor. *Cancer* 42:1922-1928, 1978
99. Morgan E, Kidd JM: Undifferentiated sarcoma of kidney. A tumor of childhood with histopathologic and clinical pathologic characteristics distinct from Wilms tumor. *Cancer* 42:1916-1921, 1978
100. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Moksness J, Finklestein JZ, D'Angio GJ: The treatment of children with clear cell sarcoma of the kidney. A report from the National Wilms Tumor Study. *J Clin Oncol* 12:2132-2137, 1994
101. Weeks DA, Beckwith JB, Mierau GW, Luckey DW: Rhabdoid tumor of kidney: a report of 111 cases from the National Wilms Tumor Study Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 13:439-458, 1989
102. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Boccon-Gibod LA, Delemarre JFM: Rhabdoid tumour of the kidney - a clinicopathological study of 22 patients from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) nephroblastoma file. *Histopathology* 28:333-340, 1996
103. Berry PJ, Vujanic GM: Malignant rhabdoid tumour. *Histopathology* 20:189-193, 1992
104. Weeks DA, Beckwith JB, Mierau G, Zuppan CW: Renal neoplasms mimicking rhabdoid tumor of kidney. *Am J Surg Pathol* 15:1042-1054, 1991
105. Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF: Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms tumor. *Pediatr Pathol* 10:1-36, 1990
106. Beckwith JB: Precursor lesions of Wilms tumor: clinical and biological implications. *Med Pediatr Oncol* 21:158-168, 1993
107. Rodary C, Com-Nougue C, Tournade MF: How to establish equivalence between treatments: a one-sided clinical trial in paediatric oncology. *Statistics in Medicine* 8:593-598, 1989
108. O'Brien PC, Fleming TR: A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 35:549-556, 1979
109. Newcombe RG: Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statistics in Medicine* 17:891-908, 1998
110. Bishop HC, Tefft M, Evans AE, D'Angio GJ: Survival in bilateral Wilms'tumor - Review of 30 National Wilms'Tumor Study cases. *J Pediatr Surg* 12:631-638, 1977

111. Montgomery BT, Kelalis PP, Blute ML, Bergstralh EJ, Beckwith JB, Norkool P, Green DM, D'Angio GJ: Extended follow-up of bilateral Wilms tumor: results of the National Wilms Tumor Study. *J Urol* 146:514-518, 1991
112. Horwitz JR, Ritchey ML, Moksness J, Breslow NE, Smith GR, Thomas PR, Haase G, Shamberger RC, Beckwith JB: Renal salvage procedures in patients with synchronous bilateral Wilms' Tumors: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Pediatr Surg* 31:1020-1025, 1996
113. Coppes MJ, de Kraker J, van Dijken PJ, Perry HJ, Delemarre JF, Tournade MF, Lemerle J, Voûte PA: Bilateral Wilms' tumor: long term survival and some epidemiological features. *J Clin Oncol* 7:310-315, 1989
114. Ritchey ML, Coppes MJ: The management of synchronous bilateral Wilms' tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 9:1303-1315, 1995
115. Herrera JM, Gauthier F, Tournade MF, Zucker JM, Gruner M, Révillon Y, Valayer J, Le Jkremelin Bicêtre: Bilateral synchronous Wilms' tumour (WT): Is it a good model of conservative surgery for unilateral WT? *Med Pediatr Oncol* 27:219, 1996
116. Godzinski J, Tournade MF, Weirich A, de Krtaker j, Ludwig, R, Gauthier F, Habrand JL, Rey A, Boutard P, Core C, Karten J, Kolmannskog S, de Lumley L, Rubie H for the SIOP Wilms' Tumour Committee: Prognosis for the bilateral Wilms' tumour patients after non-radical surgery: the SIOP-9 experience. *Med Pediatr Oncol* 31:241, 1998
117. Lemerle J, Tournade MF: Nephroblastoma (Wilms' tumor). *Rev Prat* 43:2192-2196, 1993
118. Coppes MJ, Arnold M, Beckwith JB et al.: Factors affecting the risk of contralateral Wilms tumor development. A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Cancer* 85:1616-1625, 1999
119. Lonergan GJ, Martinez-Leon MI, Agrons GA, Montemarano H, Suarez ES: Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and associated lesions of the kidney. *Radiographics* 18:947-968, 1998
120. Rohrschneider WT, Weirich A, Rieden K, Darge K, Tröger J, Graf N: US, CT and MR imaging characteristics of nephroblastomatosis. *Pediatr Radiol* 28:435-443, 1998
121. Bandlow P, Kopka L, Pekrun A, Lakomek M: Die Nephroblastomatose: Eine Präkanzerose des Wilms-Tumors. *Aktuelle Radiol* 4:195-197, 1994
122. Papadopoulou F, Efremidis SC, Gombakis N, Tsouris J, Kehagia T: Nephroblastomatosis: the whole spectrum of abnormalities in one case. *Pediatr Radiol* 22:598-599, 1992
123. Javadpour N, Bush IM: Induction and treatment of Wilms tumor by transplantation of renal blastema in a new experimental model. *J Urol* 107:931-937, 1972
124. Mankad VN, Gray GF, Miller DR: Bilateral nephroblastomatosis and Klippel-Trenaunay syndrome. *Cancer* 33:1462-1467, 1974

125. Bove KE , McAdams AJ: The nephroblastomatosis complex and its relationship to Wilms' tumor: A clinicopathologic treatise. *Perspect Pediatr Pathol* 3:185-223, 1976
126. Kumar AP, Pratt CB, Coburn TP, Johnson WW: Treatment strategy for nodular renal blastema and nephroblastomatosis associated with Wilms' tumour. *J Pediatr Surg* 13:281-285, 1978
127. De Chadarevian JP, Fletcher BD, Chatten J, Rabinovitch HH: Massive infantile nephroblastomatosis: a clinical, radiological and pathological analysis of four cases. *Cancer* 39:2294-2305, 1977
128. Haddy TB, Bailie MD, Berstein J, Kauflan DB, Rous SN: Bilateral, diffuse nephroblastomatosis: report of a case managed with chemotherapy. *J Pediatr* 90:784-786, 1977
129. Telander RL, Gilchrist GS, Burgert EO Jr, Kelalis PP, Goellner JR: Bilateral massive nephroblastomatosis in infancy. *J Pediatr Surg* 13:163-166, 1978
130. Prasil P, Laberge JM, Bond M, Bernstein M, Pippi-Salle JL, Bernard C, Patenaude Y: Management decisions in children with nephroblastomatosis. *Med Pediatr Oncol* 35:429-432, 2000
131. Perlman EJ: Children with nephroblastomatosis registered in the NWTSG studies. NWTSG Meeting, Seattle, 10.06.2001
132. Graf N, Aliani S, Weirich A, Harms D, Rohrschneider W, Bürger D for the GPOH nephroblastoma study committee 2001: Treatment and follow-up of 30 children with nephroblastomatosis registered in the SIOP 93-01 / GPOH study, *Med Pediatr Oncol* 37:237 (P115) 2001
133. Pein F, Michon J, Valteau-Couanet D, Quintana E, Frappaz D, Vannier JP, Philip T, Bergeron C, Baranzelli MC, Thyss A, Stephan JL, Boutard P, Gentet JC, Zucker MZ, Tourande MF, Hartmann O: High-Dose Melphalan, Etoposide, and Carboplatin followed by autologous Stem-Cell Rescue in Pediatric High-Risk Recurrent Wilms' Tumor: A French Society of Pediatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 16:3295-3301, 1998
134. Hempel L, Kremens B, Weirich A, Graf N, Zintl F, Ludwig R: High dose consolidation with autologous stem cell rescue (ASCR) for nephroblastoma initially treated according to the SIOP 9/GPOH trial and study. *Klin Pädiatr* 208:186-189, 1996
135. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, Swift P, Shimada H, Black CT, Brodeur GM, Gerbing RB, Reynolds CP: Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 341:1165-1173, 1999
136. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, Siddik ZH, Judson IR, Gore ME, Wiltshaw E: Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 7:1748-1756, 1989

137. Newell DR, Pearson AD, Balmanno K, Price L, Wyllie RA, Keir M, Calvert AH, Lewis IJ, Pinkerton CR, Stevens MC: Carboplatin pharmacokinetics in children: the development of a pediatric dosing formula. The United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 11:2314-2323, 1993
138. Nürnberger W, Holthausen S, Michelmann I, Jürgens H, Burdach S, Göbel U: Generation of the complement activation product C5a precedes Interleukin-2-Induced capillary leakage syndrome. *J Immunother* 19:45-49, 1996
139. Böning HB, Hannen M, Lex Ch, Wölfel S, Banning U, Nürnberger W, Körholz D, Göbel U: Additive effects of infection and neutropenia on the induction of granulocytopoietic activity in vivo. *Cancer* 86:340-348, 1999
140. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, Schiffer CA, Smith TJ, Somlo G, Wade JC, Wade JL 3rd, Winn RJ, Wozniak AJ, Somerfield MR for the American Society of Clinical Oncology: 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 18:3558-3585, 2000
141. Agarwala S, Kumar R, Bhatnagar V, Bajpai M, Gupta DK, Mitra DK: High incidence of adriamycin cardiotoxicity in children even at low cumulative doses: role of radionuclide cardiac angiography. *J Pediatr Surg* 35:1786-1789, 2000
142. Comtesse N, Zippel A, Walle S, Monz D, Backes C, Fischer N, Mayer J, Ludwig NN, Hildebrandt A, Keller A, Steudel WJ, Lenhof HP, Meese E: Complex humoral immune response against a benign tumor: Frequent antibody response against specific antigens as diagnostic targets. *PNAS* 102:9601-9606, 2005
143. Backes C, Kuentzer J, Lenhof HP, Comtesse N, Meese E: GraBCas: a bioinformatics tool for score-based prediction of Caspase- and Granzyme B-cleavage sites in protein sequences. *Nucleic Acids Research* 33: W208-W213, 2005
144. Devitt G, Meyer C, Wiedemann N, Eichmüller S, Kopp-Schneider A, Haferkamp A, Hautmann R, Zoller M: Serological analysis of human renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 118: 2210-2219, 2006
145. Heubeck B, Wendler O, Bumm K, Schafer R, Müller-Vogt U, Hausler M, Meese E, Iro H, Steinhart H: Tumor-associated antigenic pattern in squamous cell carcinomas of the head and neck - Analysed by SEREX. *Eur J Cancer* in press, 2006
146. Takashima M, Kuramitsu Y, Yokoyama Y, Iizuka N, Harada T, Fujimoto M, Sakaida I, Okita K, Oka M, Nakamura K: Proteomic analysis of autoantibodies in patients with hepatocellular carcinoma. *Proteomics* 6:3894-3900, 2006
147. Zhou FL, Zhang WG, Chen G, Zhao WH, Cao XM, Chen YX, Tian W, Liu J, LIU SH: Serological identification and bioinformatics analysis of immunogenic antigens in multiple myeloma. *Cancer Immunol Immunother* 55:910-917, 2006

15 ANHANG 1: BEHANDLUNG BILATERALER WILMSTUMOREN

Ungefähr 5 % aller Patienten werden mit einem bilateralem Nephroblastom diagnostiziert. Das Gesamtüberleben dieser Patienten liegt bei ca. 80 % nach 4 Jahren. Auf komplette Nephrektomien kann bei mehr als 70 % der Nieren verzichtet werden (112). Das Ziel der Behandlung dieser Patienten ist die Heilung bei Erhalt möglichst viel funktionstüchtigen Nierengewebes durch Parenchym schonende Operationen. Sowohl die SIOP als auch die NWTs verfolgen die gleiche Strategie: Beginn der Behandlung mit Chemotherapie, um das Tumolvolumen so weit wie möglich zu reduzieren, und um damit die maximale Menge an Nierengewebe während der Operation erhalten zu können (2, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117).

15.1 Allgemeine Bemerkungen

Um die besten Ergebnisse in der Behandlung von Patienten mit bilateralen Tumoren zu erhalten, sind folgende Punkte zu beachten:

1. Eine ausführliche bildgebende Diagnostik von hoher Qualität ist notwendig, die die Anzahl der Tumoren, deren Größe und Aspekt, als auch deren Ausdehnung zum Zeitpunkt der Diagnose und im Verlauf genau darstellt.
2. Eine enge Kooperation zwischen Onkologen, Radiologen und Operateuren ist unabdingbar, um den besten Zeitpunkt für die Operation festzulegen.
3. Der Operateur muss in nierenerhaltenden Operationen sehr erfahren sein.

Jeder Patient mit einem bilateralem Nephroblastom muss immer individuell behandelt werden, wobei sich die Therapie an den Richtlinien dieses Protokolls zu orientieren hat. Ein solcher Patient gehört immer in ein Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung bilateraler Nephroblastome.

15.2 Vorgehen bei simultanen bilateralen Tumoren

Folgender zeitlicher Ablauf ergibt sich in der Behandlung von Patienten mit bilateralen Nephroblastomen:

1. Durchführung einer Bildgebung zur Diagnose der bilateralen Erkrankung
2. Beginn mit einer präoperativen Chemotherapie
3. Verzögerte Operation zum Erhalt von möglichst viel funktionstüchtigem Nierengewebe
4. Postoperative Chemotherapie entsprechend dem höchsten lokalen Stadium und dem histologischen Subtyp
5. Verlängerte bildgebende Nachuntersuchungen

15.2.1 Bildgebung

Die Bildgebung zur Diagnostik und im Verlauf bilateraler Nephroblastome muss von hoher Qualität sein. Sie muss folgendes sicher zeigen können:

- Anzahl, Größe, Aspekt und Ausdehnung aller Tumoren in beiden Nieren
- Funktion der Restnieren
- Schwierigkeiten in nierenerhaltenden operativen Maßnahmen

Die wichtigsten Untersuchungen sind die Sonographie mit Doppleruntersuchung und die Computer- oder Kernspintomographie. Zur endgültigen Operationsplanung ist die wichtigste Information unmittelbar vor Operation durch die Bildgebung zu erhalten. Die Sonographie sollte zu diesem Zeitpunkt im Beisein des Operateurs erfolgen.

15.2.2 Präoperative Chemotherapie

Die empfohlene Chemotherapie nach Durchführung einer adäquaten Bildgebung ist die präoperative Standardtherapie für die Stadien I, II und III bestehend aus Vincristin und Actinomycin D. Die Ergebnisse der SIOP 9 Studie zeigten bei Verlängerung der präoperativen Therapie auf 8 Wochen keine Verbesserung zu Gunsten niedriger postoperativer Stadien. Jedoch nahm das Tumolvolumen während der längeren präoperativen Chemotherapie weiter ab (62 % gegenüber 48 %) (117). Aus diesem Grund sollte die Chemotherapie so lange fortgesetzt werden, solange der Tumor anspricht und nierenerhaltende Operationen möglich werden.

Bildgebende Verlaufskontrollen sollten sonographisch oder mittels MRT erfolgen, um die Strahlenbelastung durch CT-Untersuchungen zu minimieren. Der erste Zeitpunkt einer Responsebeurteilung sollte zur Woche 5 nach 4 Gaben Vincristin und 2 Gaben Actinomycin-D erfolgen. Im Falle eines guten Ansprechens sollte die Therapie über weitere 4 Wochen fortgeführt werden. Die nächste Evaluation des Tumors findet dann zur Woche 9 statt. Bei unverändertem Ansprechen wird die Chemotherapie mit VCR und ACT-D alle 2 Wochen ohne intermittierende Vincristingaben solange fortgeführt, bis ein optimaler Zeitpunkt zur Operation erreicht ist. Eine Evaluation findet alle 4 Wochen statt. Demnach richtet sich die Dauer der Chemotherapie nach dem Ansprechen und der Möglichkeit nierenerhaltend zu operieren.

15.2.3 Empfehlungen zur Operation

Das Ziel chirurgischer Maßnahmen liegt in einer beidseitigen partiellen Nephrektomie oder weiten Exzisionen von Tumoren, um möglichst viel funktionstüchtiges Nierengewebe zu erhalten. Eine CT- oder MRT-Untersuchung sollte durchgeführt werden, um die Möglichkeit der partiellen Nephrektomie beurteilen zu können. Eine Operation ist nur indiziert, wenn eine komplette Tumorresektion mit tumorfreien Rändern möglich erscheint.

Folgende Punkte sind bei der ersten Operation zu beachten:

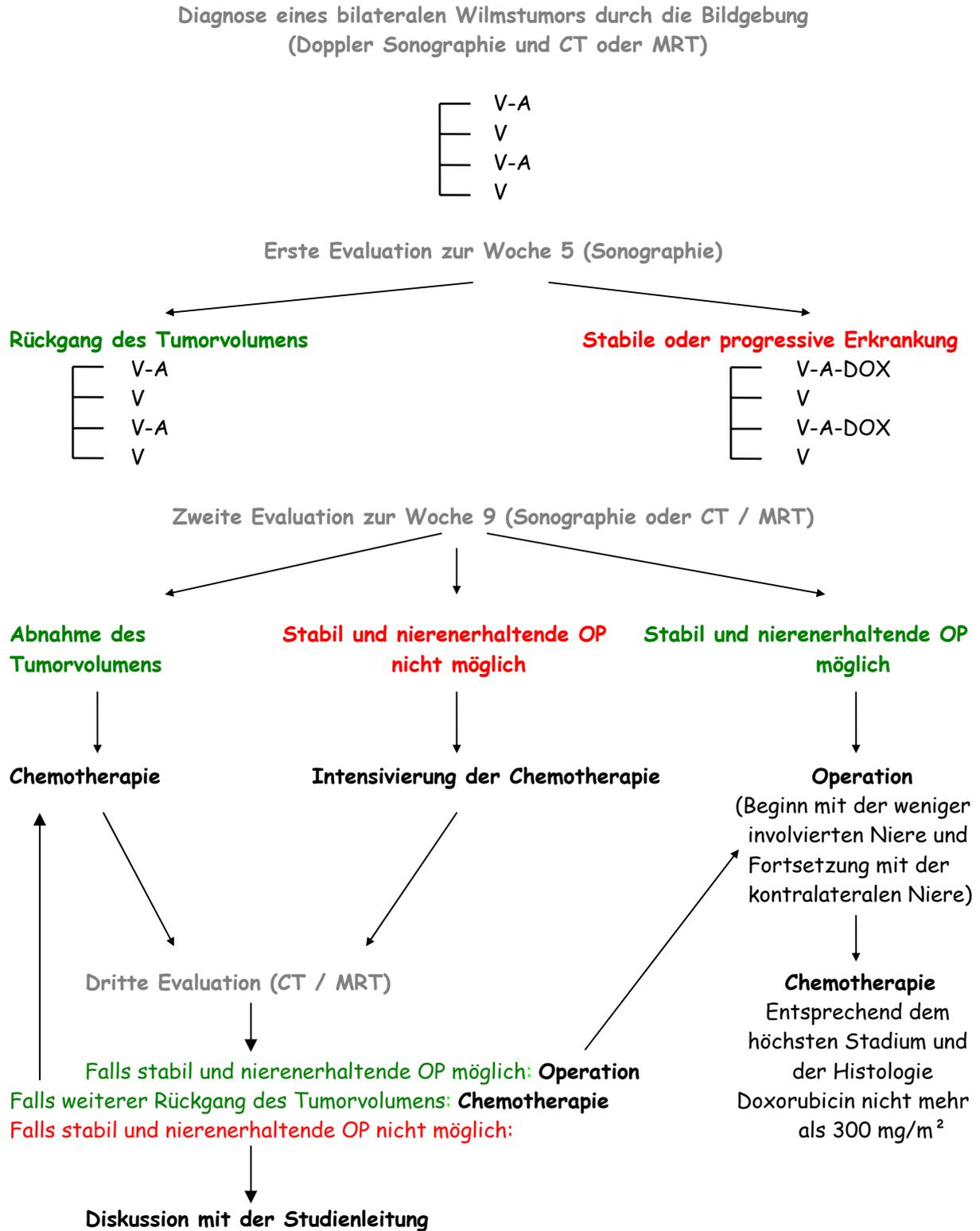
Es sollte zunächst die Seite operiert werden, auf der eine nierenerhaltende Operation (partielle Nephrektomie oder Tumorexzision mit Erreichen von negativen Tumorrändern) möglich erscheint. Die kontralaterale Seite sollte dann nicht operiert werden. Das weitere Vorgehen richtet sich postoperativ zum einen nach der Histologie, den Tumorrändern und der Funktion der operierten Restniere und zum anderen danach ob kontralateral eine partielle oder nur eine radikale Nephrektomie möglich ist. In Abhängigkeit der vorausgegangenen Chemotherapie kann dann die Operation der kontralateralen Niere oder die Fortsetzung der Chemotherapie erwogen werden. Eventuell ist diese durch Doxorubicin zu intensivieren.

Wenn eine nierenerhaltende Operation nicht möglich ist, sollte nur eine Biopsie erfolgen, um die exakte Histologie zu bekommen. Die anschließende Chemotherapie wird dann mit Doxorubicin intensiviert oder im Fall von hoher Malignität auf CARBO/VP16 und CYC/DOX umgestellt. Hiernach ist eine erneute Evaluation notwendig, um die Möglichkeit einer nierenerhaltenden Operation zu erwägen.

15.2.4 Postoperative Chemotherapie

Die postoperative Chemotherapie richtet sich nach dem höchsten Stadium beider Seiten und nach der Histologie. Das Chemotherapieprotokoll entspricht der postoperativen Chemotherapie für unilaterale Nephroblastome des entsprechenden Stadiums und der Histologie. Die Dosis von Doxorubicin wird angepasst. Höhere kumulative Dosen als 300 mg/m² (prä- plus postoperativ) sind zu vermeiden.

15.2.5 Schematischer Ablauf der Behandlung bilateraler Nephroblastome



15.2.6 Nachsorge

Für bilaterale Tumoren wird folgende Nachsorge empfohlen (siehe auch Anhang 5):

Klinische Untersuchung, Urinstatus, Blutdruck, abdominale Sonographie:

- alle 2 Monate während der beiden ersten Jahre
- alle 3 Monate im 3. und 4. Jahr
- alle 4 Monate bis zum 10. Jahr nach Diagnose

Nativröntgenbild des Thorax:

- Alle 3 Monate während der beiden ersten Jahre
- Alle 6 Monate im 3., 4. und 5. Jahr
- Jährlich bis zum 10. Jahr nach Diagnose

Nierenfunktion:

- 3 Monate, 1 Jahr und 3 Jahre nach Operation

Bei Auftreten einer Proteinurie, einer Nierenfunktionseinschränkung oder eines arteriellen Hypertonus ist die weitere Nachsorge mit einem pädiatrischen Nephrologen durchzuführen. Der frühzeitige Einsatz von ACE-Hemmern ist in dieser Situation zu diskutieren.

15.3 Vorgehen bei metachronen bilateralen Tumoren

Entsprechend der Definition der SIOP spricht man von einem metachronen Wilmstumor, wenn dieser nach Behandlung eines unilateralen Tumors in der verbliebenen Niere auftritt. Einige Patienten mit einem unilateralem Wilmstumor haben ein erhöhtes Risiko einen metachronen Tumor zu entwickeln. Hierzu zählen Patienten mit einem Alter unter 1 Jahr und solche mit perilobulären nephrogenen Resten (PLNR) (118). Diese Patienten sind daher sehr sorgfältig mit regelmäßigen abdominalen Sonographien zu untersuchen.

Eine Chemotherapie mit Vincristin und Actinomycin D stellt in der Regel den ersten Schritt in der Behandlung eines metachronen Wilmstums dar. Die Dauer der Behandlung richtet sich wie beim synchronen bilateralen Tumor nach dem Ansprechen auf die Chemotherapie und der Möglichkeit der Durchführung einer nierenerhaltenden Operation. Diese sollte nur erfolgen, wenn der Tumor in toto mit tumorfreien Resektionsrändern entfernt werden kann. Ist dies nur möglich, ohne ausreichend funktionstüchtiges Nierengewebe zu erhalten, ist zuvor die Studienleitung zu kontaktieren. Die postoperative Chemotherapie orientiert sich am postoperativen Stadium und der Histologie sowie an der bereits durchgeführten Chemotherapie (cave kumulative Dosis von Doxorubicin).

15.4 Radiotherapie

Frühe Berichte einer erfolgreichen Behandlung von Kindern mit bilateralen Wilmstumoren enthielten stets eine Strahlenbehandlung. Die Radiotherapie sollte heute nur bei den Patienten angewandt werden, bei denen nach der Operation Resttumor nachweisbar ist. In der Analyse von Horwitz (112) lag die Inzidenz des lokalen Rezidivs bei Kindern mit einem bilateralen höher als bei solchen mit einem unilateralem Tumor (8.5 % vs 1.5-2.5 %). Jedoch war das Gesamtüberleben weder mit makroskopischem oder mikroskopischem Resttumor assoziiert. Der Grund hierfür liegt in der exzellenten Wirksamkeit der Chemo- und Radiotherapie bei diesen Tumoren, die zu einem 4 Jahresüberleben von 80 % führt. Im Fall eines Stadium III darf die Strahlendosis auf die Restniere 12 Gy nicht überschreiten.

15.5 Beidseitige Nephrektomie und Nierentransplantation

Die beidseitige Nephrektomie ist nur selten indiziert. Sie beschränkt sich auf Patienten, bei denen alle konservativen Maßnahmen fehlschlagen, oder beim Denys-Drash Syndrom, wenn der Tumor oder der Blutdruck eine bilaterale Nephrektomie unausweichlich machen. Eine Nierentransplantation kann nach 2 Jahren rezidivfreien Überlebens erwogen werden.

16 ANHANG 2: BEHANDLUNG NACH PRIMÄRER OPERATION

Die folgenden Empfehlungen zur Behandlung des Nephroblastoms nach primärer Operation basieren auf den Erfahrungen der United Kingdom UKW 1 und 2 Studien (10, 11). Modifikation der Therapielänge, der kumulativen Dosis der Anthrazykline und der Behandlung der fokalen Anaplasie basieren auf publizierten Daten der NWT5 4-Studie (8, 9). Zu beachten ist, dass die Behandlung von Säuglingen jünger als 6 Monate mit einem primären intrarenalen Tumor mit der Tumornephrektomie beginnt. Die Dosismodifikationen der Chemotherapie berücksichtigen deswegen insbesondere diese junge Altersgruppe.

Die Risikoeinteilung nach primärer Tumornephrektomie basiert lediglich auf dem Tumorstadium und dem Vorhandensein einer hohen Malignität, hier insbesondere der Anaplasie.

16.1 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung unterscheidet sich nicht von der Stadieneinteilung nach primärer Chemotherapie. Lediglich der Punkt des regressiv oder nekrotischen Tumors entfällt in der Stadieneinteilung. Es ist besonders wichtig, zwischen Stadium I und II korrekt zu trennen, da die Patienten im Stadium I eine deutlich reduzierte Chemotherapie im Vergleich zu vorausgegangenen SIOP-Studien erhalten. Die Lymphknoten müssen zum Zeitpunkt der Operation entsprechend den chirurgischen Richtlinien entfernt werden.

16.2 Histologische Klassifikation

Die pathologische Risikogruppeneinteilung der SIOP für primär operierte Tumoren unterscheidet sich von denen nach präoperativer Chemotherapie. Insbesondere wichtig ist, dass der blastemreiche Subtyp bei primärer Operation im Gegensatz zum Z. n. präoperativer Chemotherapie keine ungünstige prognostische Bedeutung besitzt.

Histologische Klassifikation primär operierter Nephroblastome

- I** Niedrige Malignität
 - *Mesoblastisches Nephrom*
 - Cystisch partiell differenziertes Nephroblastom

- II** Intermediäre Malignität
 - Nicht-anaplastisches Nephroblastom und seine Varianten
 - Nephroblastom - fokale Anaplasie

- III** Hohe Malignität
 - Nephroblastom - diffuse Anaplasie
 - *Klarzellensarkom*
 - *Rhabdoidtumor der Niere*

16.3 Postoperative Chemotherapie für Patienten mit niedriger und intermediärer Malignität und primärer Tumoroperation:

16.3.1 Patienten mit Stadium I, II, III

Regime 1 (intensives VCR):

Stadium I, intermediäre Malignität (Ausnahme: fokale Anaplasie)

Vincristin 1.5 mg/m^2 (Maximaldosis 2 mg) wöchentlich für 10 Wochen (insgesamt 10 Dosen). Die erste Dosis wird appliziert sobald nach der Operation die Darmperistaltik eingesetzt hat.

Beachte: Säuglinge und Kleinkinder mit einem Körpergewicht < 12 Kg erhalten die Gesamtdosis von Vincristin, wenn das Medikament alleine gegeben wird und keine Toxizität vorliegt. Ansonsten wird die Dosis auf 50 % reduziert und anschließend in Abhängigkeit der Nebenwirkungen wieder sukzessive erhöht.

Die Gesamtdauer der Behandlung beträgt 10 Wochen.

Regime 2 (AV):

Stadium II, niedrige u. intermediäre Malignität (einschließlich fokale Anaplasie).

Stadium I, fokale Anaplasie

Vincristin 1.5 mg/m^2 (Maximaldosis 2 mg) wöchentlich für 11 Wochen und dann 3-wöchentlich zur Woche 14, 17, 20, 23 und 26 (insgesamt 16 Dosen)

und:

Actinomycin D $45 \mu\text{g/kg}$ (Maximaldosis 2 mg) zur Woche 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 und 26 (insgesamt 9 Dosen)

Beachte: Säuglinge und Kleinkinder mit einem Körpergewicht < 12 Kg erhalten 2/3 der Dosis, wenn beide Medikamente zusammen appliziert werden. Säuglinge unter 6 Monate erhalten grundsätzlich nur 50 % der Dosis.

Die Gesamtdauer der Behandlung beträgt 26 Wochen.

Regime 3 (sequential AVD):

Stadium III, intermediäre Malignität (einschließlich fokale Anaplasie).

Vincristin 1.5 mg/m^2 (Maximaldosis 2 mg) wöchentlich für 10 Wochen und dann 3-wöchentlich zur Woche 13, 16, 19, 22, 25 und 28 (insgesamt 16 Dosen)

und:

Actinomycin D $45 \mu\text{g/kg}$ (Maximaldosis 2 mg), 50% Dosis zur Woche 2, danach volle Dosis zur Woche 10, 16, 22, 28 (insgesamt 5 Dosen)

und:

Doxorubicin 50 mg/m^2 zur Woche 7, 13, 19, 25 (insgesamt 4 Dosen, kumulative Dosis 200 mg/m^2). Die Infusionsdauer beträgt mindestens 6 Stunden

Beachte: Säuglinge und Kleinkinder mit einem Körpergewicht < 12 Kg erhalten 2/3 der Dosis, wenn die Medikamente zusammen appliziert werden. Säuglinge unter 6 Monate erhalten grundsätzlich nur 50 % der Dosis.

Eine lokale abdominale Bestrahlung erfolgt mit 15 Gy in Woche 2 - 4. Die Gesamtdauer der Behandlung beträgt 28 Wochen.

16.3.2 Patienten im Stadium IV

Patienten mit Metastasen erhalten grundsätzlich eine präoperative Chemotherapie. Nur wenige Patienten werden primär operiert werden. Sie sollten vorwiegend in der Gruppe der Patienten mit chirurgischer Notfallsituation oder mit unerkannten Lungen- oder Lebermetastasen zu finden sein. Sollten diese Patienten primär operiert werden, so erhalten sie nach der Operation zunächst die präoperative Chemotherapie für Stadium IV bestehend aus Vincristin, Actinomycin D und Doxorubicin. Das Ansprechen der Metastasen soll nach 6 Wochen mittels bildgebender Diagnostik beurteilt werden. Die weitere Chemotherapie richtet sich dann nach dem Befund der Metastasen zu diesem Zeitpunkt. Kann eine komplette Remission durch Chemotherapie ± Operation erzielt werden, so wird die Behandlung mit der Dreimitteltherapie fortgesetzt. Patienten mit inkompletter Remission wechseln in den Hochrisikotherapiearm. Somit besteht die Behandlung dieser Patienten aus denselben Therapieelementen wie für Patienten, die eine präoperative Chemotherapie erhalten haben.

16.4 Postoperative Chemotherapie für Patienten mit hoher Malignität und primärer Tumoroperation

16.4.1 Diffuse Anaplasie Stadium I - IV

Diese Patienten erhalten die postoperative Chemotherapie entsprechend der Hochrisikogruppe (Stadium I: AVD, Stadium II, III: CARBO/VP16/CYC/DOX). Eine abdominale Strahlenbehandlung wird im lokalen abdominalen Stadium II und III durchgeführt. Eine Bestrahlung der Lunge erhalten alle Patienten im Stadium IV mit Lungenmetastasen unabhängig vom Ansprechen auf die Chemotherapie und der Operation.

16.4.2 Klarzellensarkom Stadium I - IV

Diese Patienten erhalten die postoperative Chemotherapie entsprechend der Hochrisikogruppe (Stadium I: AVD, Stadium II, III: CARBO/VP16/CYC/DOX). Eine abdominale Radiotherapie wird im lokalen Stadium II und III durchgeführt.

16.4.3 Rhabdoidtumor der Niere

Die Behandlung dieser Patienten orientiert sich am Hochrisikoprotokoll dieser Therapieoptimierungsstudie. Es wird aber ein eigenes Studienprotokoll entwickelt. Bei Erzielen einer kompletten Remission ist die Durchführung einer Hochdosischemotherapie mit Stammzellrescue zu diskutieren.

16.5 Flussdiagramme der Chemotherapie für primär operierte Nephroblastompatienten

Regime 1 (intensives VCR): Stadium I, intermediäre Malignität (Ausnahme: fokale Anaplasie)
10 wöchentliche Injektionen von Vincristin 1.5 mg/m² als Einzelmedikament

| | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| VCR 1.5 mg/m² | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Wochen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

16.6.2 Indikation zur postoperativen Radiotherapie des gesamten Abdomens

Eine Bestrahlung des gesamten Abdomens ist mit einem erhöhten Risiko früher und später Morbidität verbunden. Sie ist notwendig bei einem diffusen intraabdominalen Tumor und einer prä- oder perioperativen Ruptur.

16.6.3 Indikation zur postoperativen Radiotherapie der Lunge

Intermediäre Malignität

Eine Radiotherapie ist indiziert, wenn nach 6-wöchiger Chemotherapie mit AVD (präoperatives Schema für Stadium IV) weiterhin Metastasen im Thoraxröntgenbild zu sehen sind und diese nicht komplett operativ entfernt werden können.

Hohe Malignität

Eine Bestrahlung der Lunge ist bei allen Patienten im Stadium IV mit hoher Malignität indiziert. Das Ansprechen auf die Chemotherapie wird zur Indikationsstellung nicht berücksichtigt.

16.6.4 Indikation zur postoperativen Radiotherapie der Leber

Lebermetastasen werden bestrahlt, wenn keine komplette Remission nach Chemotherapie auftritt und durch eine Operation keine komplette Resektion mit tumorfreien Rändern möglich ist.

16.6.5 Indikation zur postoperativen Radiotherapie anderer Lokalisationen

Hirnmetastasen und Knochenmetastasen werden immer bestrahlt. Bei Hirnmetastasen ist die Bestrahlung des gesamten Schädels notwendig. Knochenmetastasen erhalten eine lokale Strahlentherapie.

16.7 Dosis und Strahlenfeld der postoperativen Radiotherapie

Dosis und Strahlenfeld entsprechen denen wie bei Patienten, die nach präoperativer Chemotherapie bestrahlt werden ([Kapitel 10](#)).

16.8 Ziele der Radiotherapie

- Kontrolle des abdominalen Tumors bei Patienten mit einem hohen Risiko eines intraabdominalen Rückfalls.
- Verbesserung der Kontrolle von Lungen- und Lebermetastasen bei Patienten, die durch Chemotherapie und Operation keine komplette Remission erreichen.

16.9 Dosismodifikation für Säuglinge und Kinder mit < 12 kg Körpergewicht

Alle Patienten mit einem Körpergewicht unter 12 kg erhalten 2/3 der Dosis aller Chemotherapeutika. Bei Säuglingen unter 6 Monate wird die Dosis aller Chemotherapeutika auf 50 % reduziert.

17 ANHANG 3: BEHANDLUNG DER NEPHROBLASTOMATOSE

Das Vorliegen multifokaler oder diffuser nephrogener Reste (NRs) in einer oder beiden Nieren wird als Nephroblastomatose bezeichnet (NBM) (105). Beckwith schlägt eine dynamische Subklassifikation der NRs vor: dormant, sklerosierend, hyperplastisch, neoplastisch (106). Hierbei handelt es sich um eine histologische Diagnose, während die Unterscheidung zwischen Nephroblastom und NRs histologisch nicht allein zu treffen ist. Hierzu ist die Kenntnis des makroskopischen Aspektes der Läsion notwendig. Eine kugelige Form spricht für einen Wilmstumor, während elliptoide Läsionen mit NRs vereinbar sind.

Klinisch sind zwei Formen der NRs zu unterscheiden:

- NRs oder eine mikroskopische Nephroblastomatose entsprechend der Definition von Beckwith, die mit einem Wilmstumor assoziiert ist
- Läsionen, die in der Bildgebung der Niere entdeckt werden (makroskopische Nephroblastomatose, die hyperplastischen NRs entspricht).

Typische bildgebende Charakteristika erlauben eine Spezifizierung der Nephroblastomatose. Hyperplastische NRs finden sich im Ultraschall und CT / MRT. Sie tendieren dazu die Form im Verlauf beizubehalten. Der diffuse Typ der NBM zeigt eine dicke, gleichmäßige und homogene Schicht abnormen Gewebes, das die Peripherie der Niere umgibt. In der Sonographie stellt sich die NBM hypoechogen dar. Der multifokale Typ der NBM ist hypodens in CT und hypointens im MRT. Das wichtigste und charakteristischste Merkmal der NBM ist ihre typische und gleichmäßige Homogenität in allen bildgebenden Verfahren vor und nach Kontrastmittelgabe und ohne Kontrastenhancement. Im Vergleich dazu stellt sich der Wilmstumor heterogen dar. Diese Heterogenität nimmt nach Kontrastmittelgabe beim Wilmstumor sogar noch weiter zu (119, 120). Die Größe der Läsion ist kein Kriterium der Unterscheidung zwischen Wilmstumor und Nephroblastomatose. Die typische Form der NBM ist linsenförmig, wenngleich sphärische Läsionen bis zu 12 cm Durchmesser bei der NBM beschrieben sind (121, 122).

Die zytologische Dokumentation mittels Feinnadelbiopsie ist zu erwägen. Hierdurch ist zwar keine Unterscheidung zwischen Wilmstumor und Nephroblastomatose möglich, aber die Proliferation eines Blastems lässt sich beweisen. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn die Nephroblastomatose unter Behandlung vollständig verschwindet. Die Molekularbiologie stellt einen weiteren Grund zur Feinnadelbiopsie dar. Die Bildgebung und die Ergebnisse der Zytologie erlauben die Diagnosestellung einer Nephroblastomatose. Eine wichtige Differentialdiagnose stellt das intrarenale Lymphom dar.

Um die Nephroblastomatose besser zu verstehen, werden Richtlinien für ein einheitliches Vorgehen in der Behandlung dieser Erkrankung im folgenden gegeben:

17.1 Hintergrund

Vincristin und Actinomycin D sind effektive Medikamente in der Behandlung der Nephroblastomatose im Mausmodell (123) und bei Kindern (124, 125, 126).

Nur wenige Publikationen mit einer begrenzten Zahl von Kindern zur Behandlung der Nephroblastomatose sind verfügbar. Chadarevian berichtet über die Behandlung von 4 Kindern mit einer Nephroblastomatose (127). Hierbei handelte es sich um 1 Neugeborenes und 3 Kinder von 10, 13 und 22 Monaten. Die Behandlung beinhaltete Vincristin und Actinomycin D über 2 Jahre bei 3 Kindern und für 8 Wochen bei einem Kind. Zusätzlich wurde bei einem Kind

Doxorubicin gegeben. Zwei Patienten wurden bestrahlt. Nur bei einem Kind erfolgte eine Operation. Die Autoren betonen die sofortige und dramatische Regression der Nephroblastomatose durch Actinomycin D und Vincristin. Alle 3 Kinder, die nicht operiert wurden, erreichten eine komplette Remission, die für 10, 20 bzw. 44 Monate anhielt.

Haddy berichtet von einem Fall einer beidseitigen bilateralen Nephroblastomatose bei einem Kind von 14 Monaten, das über 15 Monate mit Vincristin und Actinomycin D behandelt wurde (128). Durch diese Behandlung wurde eine komplette Remission erzielt, die ohne weitere Therapie 10 Monate später anhielt.

Telander berichtet von einer ähnlichen Erfahrung bei einem Kind mit NBM, das für 6 Monate mit Actinomycin D und Vincristin behandelt und nachfolgend bestrahlt wurde. 10 Monate nach Therapieende wurde eine offene Nierenbiopsie durchgeführt, die normales Nierengewebe zeigte (129).

Coppes untersuchte die metachronen bilateralen Wilmstumoren der NWTs. Dabei fand er, dass Kinder jünger als 1 Jahr mit einem initialen Stadium I nach primärer Operation eine höhere Inzidenz eines metachronen Tumors aufwiesen, als solche mit weiter fortgeschrittenen Tumorstadien zum Zeitpunkt der Diagnose. Als Ursache fand er einen Zusammenhang zur initialen Behandlung und der Assoziation zu NRs. Univariate Analysen zeigten, dass die dreier Kombination von VCR, ACT-D und DOX effektiver die Entwicklung von NR zu Wilmstumoren verhindert als die alleinige Kombination von VCR und ACT-D. Die alleinige Chemotherapie mit Vincristin oder ACT-D ist noch ineffektiver (118).

Die Analyse von Prasil über 3 Patienten unterstreicht die Bedeutung der Dauer der Chemotherapie und das Risiko eine Läsion in einer Niere zu belassen (130).

Im Rahmen der NWTs Studien sind 62 Patienten mit hyperplastischen perilobären Nephroblastomatosen dokumentiert (131). Das mittlere Alter dieser Patienten liegt bei 17 Monaten. Fünf der Kinder hatten ein Wiedemann-Beckwith Syndrom und bei zweien lag eine Hemihypertrophie vor. Bei insgesamt 5 Kindern fand sich nur eine unilaterale Erkrankung. 32 Kinder wurden biopsiert und erhielten eine Chemotherapie und/oder Radiatio. Von diesen entwickelten 16 Kinder bei einer mittleren Beobachtungszeit von 125 Monaten keinen weiteren Tumor. Bei 16 Kindern entwickelte sich jedoch ein Wilmstumor, der im Mittel 36 Monate nach Diagnose der Nephroblastomatose auftrat. Von 16 Kindern, die nephrektomiert wurden, erhielt keiner eine Strahlenbehandlung. 12 dieser Kinder entwickelten niemals einen anderen Tumor. Bei 4 dieser Kinder trat dagegen ein Wilmstumor auf. Zwei der Kinder, die außer einer Biopsie keine weitere Behandlung erhielten, rezidierten nach 6 bzw. 11 Monaten. Von der Gesamtgruppe verstarben insgesamt 3 Kinder. 1 Patient lebt zur Zeit mit Lungenmetastasen. Hervorgehoben werden muss, dass bei 7 von 17 (41 %) diagnostizierten Nephroblastomen eine Anaplasie histologisch nachweisbar war, wobei diese fast ausschließlich bei älteren Kindern anzutreffen war. Deshalb wird von Perlman und Beckwith empfohlen, bei allen älteren Kindern (über 3 bis 4 Jahre) immer eine histologische Untersuchung einer sich neu entwickelnden sphärischen Läsion durchzuführen, bevor mit der Chemotherapie fortgefahren wird.

In der SIOP 93-01/GPOH werden 30 Kinder (12 Jungen, 18 Mädchen) mit einer Nephroblastomatose (22 bilateral, 8 unilateral) behandelt (132). Das Alter bei Diagnose der Kinder reicht von Geburt bis zu 70 Monate (Median 19 Monate). 40 % weisen eine Begleiterkrankung oder ein Syndrom auf (2 WAGR, 4 Beckwith-Wiedemann Syndrom, 3 Hemihypertrophie, 1 Neurokutane Phakomatose, 1 Willebrand-Jürgens Syndrom, 1

Hypercalcämie). Bei 15 Kindern wurde die initiale Diagnose allein durch bildgebende Verfahren gestellt. Bei 11 Patienten erfolgte hierzu eine Biopsie und 4 Kinder wurden primär tumornephrektomiert. Alle Patienten mit einer bilateralen Erkrankung erhielten eine Chemotherapie, hauptsächlich Vincristin und Actinomycin D. 1 Patient mit unilateraler Erkrankung wurde nur operiert. Alle Kinder mit unilateraler Erkrankung befinden sich zwischen 2 und 6,5 Jahren in anhaltender erster Remission. Von den 22 Kindern mit bilateraler Erkrankung sind 12 im Mittel 2,5 Jahre aus Therapie. 6 dieser Kinder zeigen in der Bildgebung jedoch noch narbige Veränderungen. 10 Kinder stehen weiterhin unter Behandlung. 5 der 22 Kinder entwickelten unter und 4 nach Ende der Behandlung einen Wilmstumor (1 mal mit Anaplasie). Trotz intensiver Therapie ist der Patient mit anaplastischem Wilmstumor verstorben, Alle anderen 21 Patienten leben im Median 3,5 Jahre nach Diagnose.

17.2 Empfehlungen

Patienten mit einer Nephroblastomatose sollten mit einer Kombination von Vincristin und Actinomycin D behandelt werden. Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Ansprechen, das durch bildgebende Untersuchungen zu messen ist. Solange die NBM anspricht ist die Behandlung fortzusetzen.

Chirurgische Maßnahmen sind indiziert wenn:

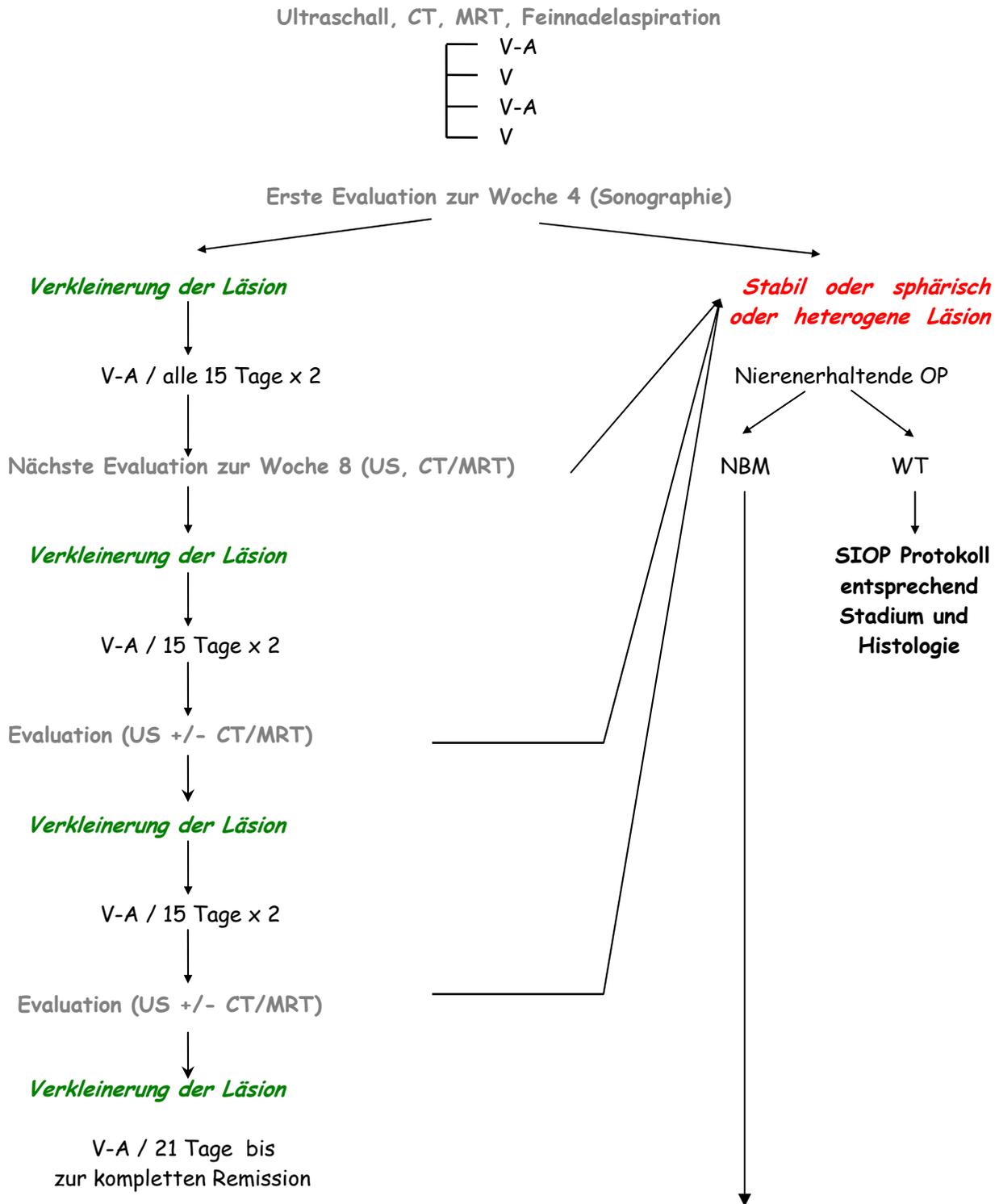
- eine Stabilisierung oder Progression der Läsion trotz Chemotherapie eintritt
- eine sphärische Läsion innerhalb einer initialen Läsion auftritt
- die Läsion heterogen wird

Eine partielle Nephrektomie oder weite Exzision der Läsion sollten dann erfolgen

Sollte die Läsion unter der Chemotherapie vollständig verschwinden (sklerotische Läsionen persistieren manchmal), so ist die Behandlung bis zu insgesamt 1 Jahr fortzusetzen. Ein entsprechendes Schema ist im folgenden dargelegt.

| | | | | | | | | |
|--------------|---------------------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|----------------------|
| ACT-D | 45 µg/kg KG | I | I | I | I | I | I | I |
| VCR | 1,5 mg/m² KOF | I | I | I | I | I | I | I |
| | Woche | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 19 |
| | | | | | | 10 | 12 | alle 3 Wochen |
| | | | | | | 14 | 16 | bis CR, dann |
| | | | | | | | | alle 4 Wochen |
| | | | | | | | | bis zu 1 Jahr |

17.3 Schema der Behandlung der Nephroblastomatose



Bei kompletter Remission der Läsion (mit Operation oder Chemotherapie oder beidem)
Ist die Therapie mit V-A / 28 Tage bis zu 1 Jahr Gesamttherapiedauer fortzusetzen !

**Kommt es zu einem erneuten Wachstum der Läsion ist eine erneute
Therapieintensivierung mit V-A / 15 Tage notwendig !**

18 ANHANG 4: BEHANDLUNG VON REZIDIVEN

18.1 Behandlungsstrategie

Die in diesem Anhang dargestellte Behandlung ist nur als Orientierung anzusehen und ersetzt kein eigentliches Protokoll zur Behandlung von Patienten mit einem Rezidiv eines Nephroblastoms. Da die Zahl der Patienten mit einem Rezidiv gering sein wird, sollte jeder dieser Patienten in eine Rezidivstudie aufgenommen werden. Nur so können neue Erkenntnisse gewonnen werden. Eine entsprechende Therapieoptimierungsstudie für Hochrisikopatienten stellt die prospektive, randomisierte, multizentrische Rezidivstudie dar, die von F. Pein, Villejuif, Paris geleitet wird. Hierbei handelt es sich um eine internationale Studie, in die Patienten aus der NTWS und der SIOP eingebracht werden. Alle Rezidivpatienten, die für diese Studie qualifizieren, sollen entsprechend behandelt werden, wodurch u.a. die Frage des Stellenwerts der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation randomisiert geprüft wird.

Die Behandlungsstrategie hängt von der Art der Erstbehandlung und weiteren prognostischen Faktoren ab, zu denen die Lokalisation des Rezidivs, die Ausdehnung, die Histologie und der Zeitpunkt des Rezidivs zählen (**133, 134**).

18.2 Diagnostik

Zur Rezidivdiagnostik gehört eine komplette bildgebende Untersuchung des Abdomens mit exakter Darstellung der verbliebenen Niere mittels Ultraschall und einem weiteren bildgebenden Schnittverfahren (CT, MRT). Ein thorakales CT muss immer durchgeführt werden. Die Bestimmung der Nierenfunktion (GFR) ist erforderlich (Szintigraphie oder Clearance). Andere Untersuchungen sind manchmal zusätzlich notwendig, wie die Knochenszintigraphie bei CCSK oder in allen Fällen von Knochenschmerzen. Seltener ist ein MRT oder CT des Schädels notwendig (Rhabdoidtumor, ausgeprägt disseminierter Erkrankung oder bei Krampfanfällen oder anderen neurologischen Symptomen).

18.3 Prognose

Entsprechend ihrer Prognose können Rezidive in zwei Kategorien unterteilt werden

1. Patienten mit einer realen Chance (50 %) durch konventionelle Therapie zu überleben (Standardrisiko)

- Erster Rückfall und
- niedrige oder intermediäre Malignität und
- **später als 6 Monate nach Therapieende**
- und nur in einem Gewebe oder Organ, vorwiegend Lunge und Leber, selten Knochen,
- oder im Abdomen in nicht bestrahlten Arealen
- und keine Lymphknotenmetastasierung aufweist.

2. Patienten mit einer Chance unter 30 % zu überleben (Hochrisiko)

- Fortgeschrittenes initiales Stadium (III und IV)
- Anzahl der Medikamente in der Erstbehandlung ≥ 3 (+ DOXO, High risk Protokoll)
- Hohe Malignität (Anaplasie, blastemreicher Subtyp) und Klarzellensarkom
- Ungewöhnliche Rezidivorte (Gehirn, multiple Knochen)
- **Frühes Rezidiv (weniger als 6 Monate nach Therapieende)**
- Metastasen in mehreren Organen oder multipel in beiden Lungen (≥ 5 in jeder Lunge)
- Lymphknotenmetastasierung (insbesondere distal: Mediastinum, Leiste)
- In zuvor bestrahlten Arealen

Patienten mit multiplen Metastasen

Patienten mit multiplen Metastasen in einem einzigen Organ, egal ob sie einfach operabel oder inoperabel sind (Pneumonektomie oder rechtsseitige Hepatektomie) werden zunächst chemotherapeutisch behandelt, um den Tumor präoperativ zu verkleinern und um die Sensitivität auf Chemotherapie in allen Rezidivorten zu messen.

Präoperative Chemotherapie:

| | | | | | | | | | | |
|--------|-----------------------|---------|---|---|---|---|---|---|---|--|
| ACT | 45 µg/kg | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | |
| VCR | 1,5 mg/m ² | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | |
| DOX | 50 mg/m ² | ↓—————↓ | | | | | | | | |
| Wochen | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | | |

Nach Tumorreduktion sollte in chemosensitiven Fällen dann operiert werden, wenn eine radikale **Operation** möglich ist, oder wenn es bei stabiler Erkrankung sinnvoll ist, die Histologie zu evaluieren.

Eine **Strahlentherapie** sollte bei minimaler residualer Erkrankung erfolgen (z.B. nach maximaler Reduktion des Tumors durch Chemotherapie und weitgehend kompletter Tumorentfernung)

Die **Erhaltungskemotherapie** sollte entsprechend dem Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie gewählt werden. Die kumulative Dosis von Anthracyclinen ist zu beachten, insbesondere in Kombination mit einer Lungenbestrahlung. Daneben ist bei Gabe von Carboplatin und Ifosfamid die potentielle Nephrotoxizität in der verbliebenen Niere zu berücksichtigen.

Die Wahl der postoperativen Rezidivchemotherapie richtet sich nach folgenden Punkten:

Eine **3-Mitteltherapie** ist nur bei initialem Stadium II und gutem Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie mit CR nach Operation oder nur kurzer postoperativer Behandlung in der Primärtherapie bei Stadium I und intermediäre Malignität indiziert. In der Erstbehandlung wurde zudem kein Anthracyclin gegeben.

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|---------------------------|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|
| AVD | ACT 45 µg/kg | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | |
| | VCR 1.5 mg/m ² | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | |
| | DOX 50 mg/m ² | ↓—————↓ | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wochen | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| | | | | | | | | | | | | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 |
| | | | | | | | | | | | | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |

Eine **4-Mitteltherapie** (Etoposid, Carboplatin, Cyclophosphamid, Vincristin) ist in allen anderen Situationen beim Standardrisiko indiziert. Insbesondere auch bei initialem Stadium II mit postoperativer Behandlung über 27 Wochen mit Doxorubicin.

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-----------------------------|-----|---|---|-----|----|----|-----|----|----|-----|----|-----|----|----|----|
| CCEV | VP16 150 mg/m ² | | | | ↓↓↓ | | | | | | ↓↓↓ | | | | | |
| | CARBO 200 mg/m ² | | | | ↓↓↓ | | | | | | ↓↓↓ | | | | | |
| | CYCLO 450 mg/m ² | ↓↓↓ | | | | | | ↓↓↓ | | | | | ↓↓↓ | | | |
| | VCR 1.5 mg/m ² | ↓ | ↓ | | | | | ↓ | ↓ | | | | ↓ | ↓ | | |
| Wochen | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| | | | | | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 |
| | | | | | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | | | | | |

18.4.2 Patienten mit einer Chance unter 30 % zu überleben

Die Möglichkeiten der **Strahlenbehandlung** werden durch eine vorangegangene Radiotherapie eingeschränkt. Die zu wählende **Chemotherapie** sollte sich von der der Erstbehandlung unterscheiden. **Chirurgische Maßnahmen** sind immer sinnvoll, wenn hierdurch eine radikale Tumorexzision möglich ist, oder um den Tumor nach Chemotherapie zu evaluieren und Areale zu definieren, die bestrahlt werden müssen.

Eine intensive konventionelle Chemotherapie muss als Induktionsbehandlung gewählt werden. Die Induktion besteht aus 2 Zyklen von 'CCE' oder 'ICE'. Alle Zyklen sollen immer am Tag 21 des vorangegangenen Zyklus beginnen oder erst dann, wenn die Granulozyten $\geq 1.000/\mu\text{l}$ und die Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$ liegen. Zwischen der letzten G-CSF Gabe und dem Beginn einer Chemotherapie müssen aber mindestens 48 Stunden liegen.

Folgende Medikamente werden eingesetzt:

Carboplatin (CARBO)

200 mg/m²/Tag als Kurzinfusion über 1 Stunde am Tag 1, 2 und 3.

Gesamtdosis pro Zyklus: 600 mg/m²

Etoposid (VP 16)

100 mg/m²/Tag als eine intravenöse Infusion über 1 Stunde am Tag 1, 2 und 3.

Gesamtdosis pro Zyklus 300 mg/m²

entweder **Cyclophosphamid (CYCLO)**

1 g/m²/Tag als Kurzinfusion über 1 Stunde am Tag 1, 2 und 3.

Gesamtdosis pro Zyklus 3 g/m².

Mesna sollte mit 120 % der Cyclophosphamiddosis täglich gegeben werden.

oder **Ifosfamid (IFO)**

3 g/m²/Tag als Kurzinfusion über 3 Stunden am Tag 1, 2 und 3.

Gesamtdosis pro Zyklus 9 g/m².

Mesna sollte mit 120 % der Ifosfamiddosis täglich gegeben werden.

G-CSF

5 µg/Kg/Tag subkutan am Tag 5 - 15.

G-CSF sollte beendet werden, wenn über 48 Stunden die Granulozyten $> 500/\mu\text{l}$ liegen.

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|------------|----------------------------|-----|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|
| ICE | CARBO | 200 mg/m ² / 1h | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Etoposid | 100 mg/m ² / 1h | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Ifosfamid | 3 g/m ² / 3 h | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | G-CSF | 5 µg/m ² s.c. | | | | | | | | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | |
| | | | Tag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | | | | | | | | | | 15 | |
| | | | | 21 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CCE | Carbo | 200 mg/m ² / 1h | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Etoposid | 100 mg/m ² / 1h | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Cyclophos. | 1 g/m ² / 3 h | ↓ | ↓ | ↓ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | G-CSF | 5 µg/m ² s.c. | | | | | | | | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | |
| | | | Tag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | | | | | | | | | | | 15 |
| | | | | 21 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

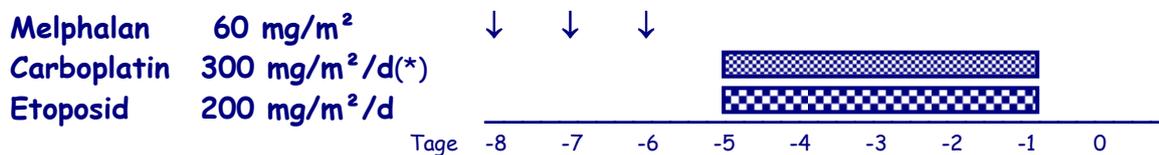
Ob "CCE" oder "ICE" gegeben wird, hängt davon ab, welches der beiden Medikamente der Patient in der Erstbehandlung erhalten hat. Patienten der SIOP 93-01/GPOH Studie und der Gabe von Ifosfamid erhalten Cyclophosphamid, alle anderen Patienten Ifosfamid. Für eine randomisierte Prüfung dieser Frage ist die Patientenzahl zu gering. Nach internationalen Erfahrungen (SIOP,

NWTS) sind auf Ifosfamid basierte Phase II Studien gleich effektiv wie auf Cyclophosphamid basierte Protokolle, falls das Dosisverhältnis von Ifosfamid zu Cyclophosphamid bei 3 zu 1 liegt.

18.4.3 Hochdosischemotherapie

Der Stellenwert der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation in der Behandlung von Rezidiven des Wilms Tumors ist bis heute nicht geklärt und kann daher nicht generell empfohlen werden. Beantwortet werden kann diese Frage ebenfalls nur im Rahmen einer internationalen Rezidivstudie durch prospektive randomisierte Prüfung. Jede einzelne Gruppe (SIOP oder NWTS) wird diese Frage in angemessener Zeit nie alleine beantworten können, da die Anzahl der Rezidivpatienten, die in eine solche Studie aufgenommen werden müssen, bei 140 pro Randomisationsarm liegt. International liegt Einigung bezüglich der Konsolidierung vor, die aus Carboplatin, Etoposid und Melphalan in hohen Dosen ohne Ganzkörperbestrahlung besteht (135). Mit diesem "CEM" Regime wurden bisher weltweit die meisten Patienten beim Nephroblastom vor ABMT konditioniert. Entsprechend unpublizierter Toxizitätsdaten von Judith Villablanca bei Patienten mit nur einer Niere, muss die Dosis von Melphalan auf $60 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ während 3 aufeinanderfolgender Tage reduziert werden (Kurzinfusion an den Tagen -8, -7, -6). Carboplatin wird in einer Gesamtdosis von ca. 1200 mg/m^2 über 96 Stunden durch kontinuierliche Infusion verabreicht, wobei die Dosis an die glomeruläre Filtrationsrate adaptiert werden sollte (Calvert Formel (136), bzw. Modifikation nach Newell (137)). Etoposid wird in einer kumulativen Dosis von 800 mg/m^2 ebenfalls über 96 Stunden kontinuierlich infundiert. Stammzellen sollen über Apherese aus peripherem Blut gewonnen werden. Eine CD34 Anreicherung ist nicht indiziert.

18.4.4 Konditionierungsschema CEM:



(*) Calvert Formel:

Die gewünschte AUC für Carboplatin wird auf $4 \text{ mg} \times \text{min/ml}$ pro Tag festgelegt. Hieraus ergibt sich nach der Calvert Formel (136) eine tägliche Carboplatindosis von :

$$\text{Dosis [mg]} = 4 \times (\text{GFR [ml/min]} + 15 \times \text{KOF [m}^2\text{)})$$

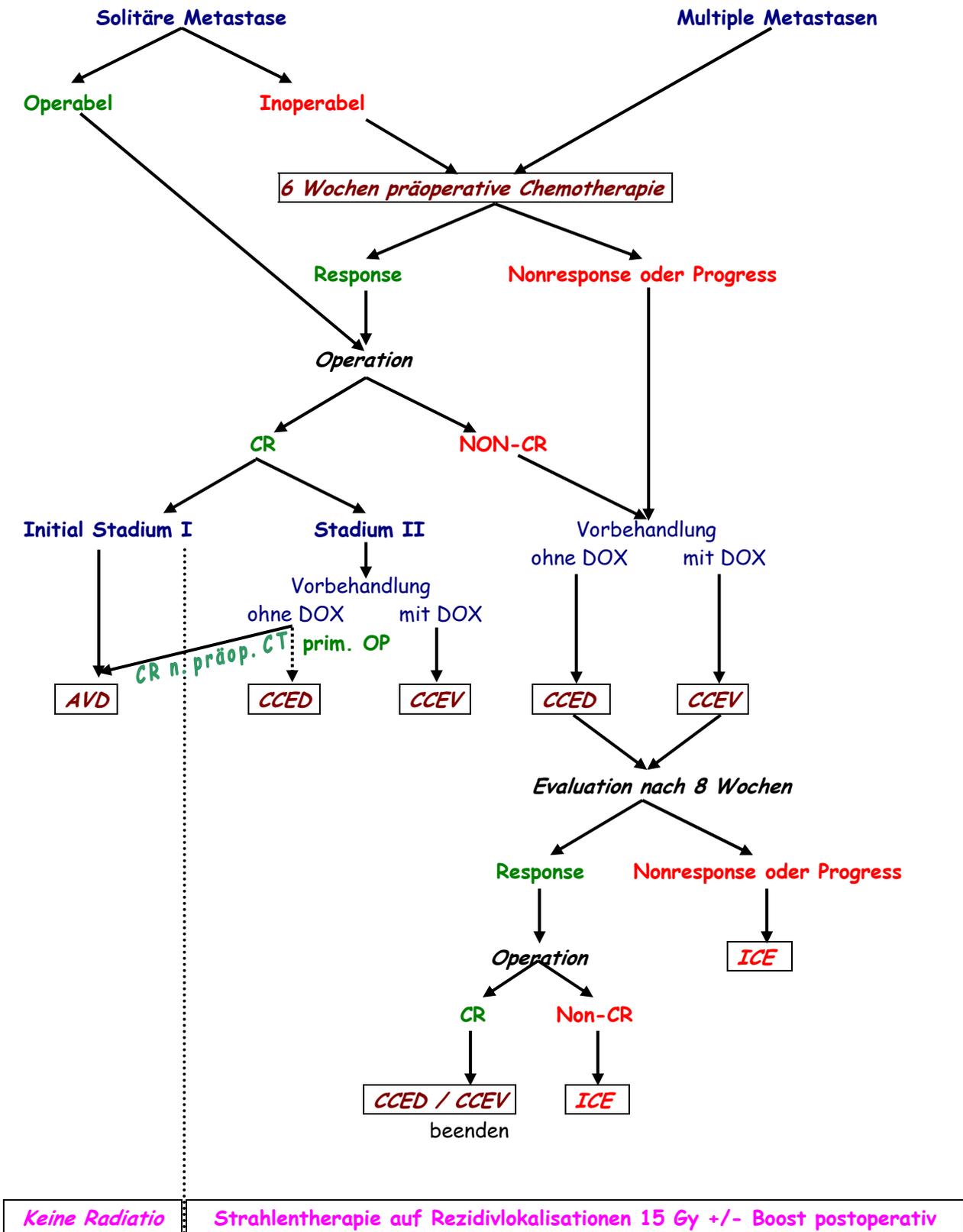
(*) Pädiatrische Dosierungsformel:

Bei jungen Kindern ist entsprechend eine Modifikation nach Newell, 1993 (137) zu verwenden. Hieraus ergibt sich bei gleicher gewünschter AUC folgende Carboplatindosis :

$$\text{Dosis [mg]} = 4 \times (\text{GFR [ml/min]} + 0.36 \times \text{KG [kg]})$$

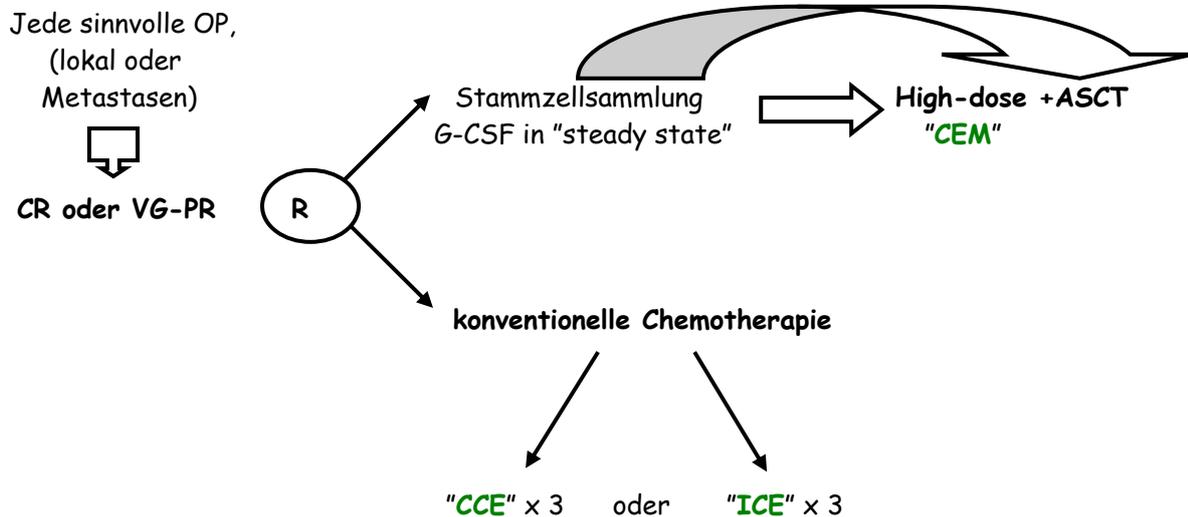
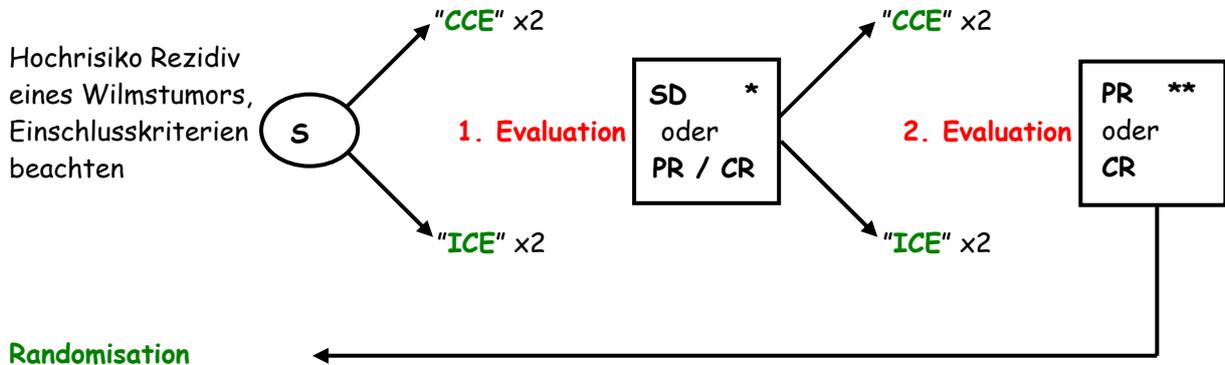
GFR entspricht in beiden Formeln der unkorrigierten EDTA Clearance in ml/min.

18.5 Rezidivtherapie bei Standardrisikopatienten



18.6 Randomisierte Rezidivtherapie bei Hochrisikopatienten

Stratifikation Cyclophosphamid oder Ifosfamid



Jede zusätzliche sinnvolle und mögliche Tumorresektion und /oder Strahlentherapie ist indiziert

* Progressive Erkrankung bei 1. oder 2. Evaluation oder **SD bei 2. Evaluation muss aus der Studie genommen werden → Phase 2 oder 1 ist dann indiziert.

Zu beachten:

Für Rezidivpatienten wird ein eigenes Protokoll erstellt. Dieser Anhang dient lediglich als Anhalt. Im endgültigen Rezidivprotokoll können sich Abweichungen zu dieser Zusammenfassung ergeben. In jedem Fall ist das Rezidivprotokoll maßgebend. Es wird teilnehmenden Kliniken auf Anfrage zugesandt, sobald es fertiggestellt ist.

19 ANHANG 5: INITIALDIAGNOSTIK, VERLAUF, NACHSORGE

| SIOP 2001/GPOH Nephroblastom Checkliste Initiale Maßnahmen | | | | |
|--|-------------------|--------------|----------------|------|
| Name: | Vorname: | Geb.-Datum: | | |
| Stationäre Aufnahme: | Diagnose-Datum: | Abteilung: | | |
| | Datum/Handzeichen | | | |
| Labor- und klinische Diagnostik | geplant | durchgeführt | Befund gesehen | CAVE |
| 1) Anamnese | | | | |
| 2) Aufklärungsgespräch (Anhang 8.1) | | | | |
| 3) Einverständniserklärungen (Anhang 8.2-4) | | | | |
| 4) Psychosoziale Anamnese | | | | |
| 5) Klinische Untersuchung (Kapitel 4.2) | | | | |
| 6) Blutentnahmen, Urin (Kapitel 4.3) | | | | |
| 7) Katecholamine im Urin | | | | |
| 8) Hausintern: | | | | |
| Bildgebende + apparative Diagnostik obligat (Protokoll S. 19/20) | geplant | durchgeführt | Befund gesehen | CAVE |
| 1) Abdomen Sonographie | | | | |
| 2) Abdomen MRT oder CT | | | | |
| 3) Thorax-Röntgen in 2 Ebenen | | | | |
| 4) EKG | | | | |
| 5) Echokardiographie | | | | |
| 6) Nierenfunktion | | | | |
| Fakultative Diagnostik in Abhängigkeit von der Verdachtsdiagnose und dem Stadium | | | | |
| 1) Thorax-CT | | | | |
| 2) MIBG-Szintigraphie | | | | |
| 3) Skelettszintigraphie | | | | |
| 4) Lungenfunktion | | | | |
| 5) Cerebrales MRT oder CCT | | | | |
| 6) Augenhintergrund | | | | |
| 7) Audiometrie | | | | |
| 8) Hausintern: | | | | |
| Invasive Diagnostik | geplant | durchgeführt | Befund gesehen | CAVE |
| Feinnadelbiopsie (Protokoll S. 21) | | | | |
| Dokumentation | geplant | durchgeführt | Befund gesehen | CAVE |
| Bildgebung an Referenzradiologie | | | | |
| Meldung an IMBEI / Landeskrebsregister | | | | |
| Generierung GPOH-PID | | | | |
| Ersterhebungsbogen an Studienzentrale (F1) | | | | |

| SIOP 2001/GPOH Nephroblastom Checkliste Verlaufsdagnostik (Seite 1) | | | | | |
|--|--|--------------------------|---------------------|-----------------------|-------------|
| Name: | | Vorname: | | Geb.-Datum: | |
| | | Datum/Handzeichen | | | |
| Zeitpunkt | Maßnahmen | geplant | durchgeführt | Befund gesehen | CAVE |
| Woche 2 | Klinische Untersuchung | | | | |
| | Abdomen Sonographie mit Tumolvolumenmessung | | | | |
| Datum: | | | | | |
| Woche 4 bei Stadium I – III bzw. Woche 6 bei Stadium IV | Klinische Untersuchung | | | | |
| | Abdomen Sonographie mit Tumolvolumenmessung | | | | |
| | Abdomen MRT oder CT (fakultativ) | | | | |
| | Thorax-Röntgen bei pulm. Metast. | | | | |
| | CT / MRT der Metastasenregion bei Patienten mit Stadium IV | | | | |
| | Präoperative Blutentnahmen, Urin (Kapitel 4.3) | | | | |
| | Hausintern: | | | | |
| | Dokumentation | Geplant | durchgeführt | Befund gesehen | CAVE |
| | Planung der OP mit Weiterleitung des Dokumentationsbogen (F3a) | | | | |
| | Informieren der Pathologie und Weiterleitung des Dokumentationsbogens (F4) | | | | |
| Dokumentation der präoperativen Chemotherapie (F2a oder F2b) | | | | | |
| Datum: | | | | | |
| Zeitpunkt | Maßnahmen | geplant | durchgeführt | Befund gesehen | CAVE |
| Woche 5 (St. I – III) bzw. Woche 7 (St. IV) | Blutentnahme (Kap. 4.3) | | | | |
| | Tumoroperation | | | | |
| | Versenden repräsentativen Materials Referenzpathologen nach Kiel Molekulargenetik nach Würzburg | | | | |
| Datum: | | | | | |
| Woche 6 bei Stadium I – III bzw. Woche 8 bei Stadium IV | Klinische Untersuchung | | | | |
| | Versenden der Dokumentationsbögen (OP und Pathologie) mit Berichten (OP-Bericht und Histologie und Referenzhistologie) | | | | |
| | Anforderung zur Randomisation bei Stadium II und III bei intermediärer Malignität (cave Tumolvolumen) | | | | |
| | Sonographie Abdomen | | | | |
| | Knochenszintigraphie bei CCSK | | | | |
| | MRT Schädel bei CCSK und Rhabdoidtumor | | | | |
| | Beginn postoperative Chemotherapie | | | | |
| | Ggf. Planung der Bestrahlung und Konsultation des Referenzstrahlentherapeuten; Weiterleiten des Dokumentationsbogen (F6) | | | | |
| | Hausintern: | | | | |
| Datum: | | | | | |

| SIOP 2001/GPOH Nephroblastom Checkliste Verlaufsdagnostik (Seite 2) | | | | | |
|--|---------------|---|--------------|-------------------|------|
| Name: | | Vorname: | | Geb.-Datum: | |
| Zeitpunkt | | Maßnahmen | | Datum/Handzeichen | |
| | | geplant | durchgeführt | Befund gesehen | CAVE |
| Woche 6 der postoperativen Chemotherapie | | Blutentnahme Proteomics (Kap. 4.3) | | | |
| | | Thorax-Röntgen | | | |
| | | CT-Thorax bei persistierenden pulmonalen Metastasen | | | |
| | Datum: | MRT oder CT der Metastasenregion bei persistierenden sonstigen Metastasen | | | |
| Woche 9 der postoperativen Chemotherapie | | Ggf. Operation der Metastasen (F3b) | | | |
| | | Ggf. Planung der Bestrahlung der Metastasen (F6) | | | |
| Während postoperativer Chemotherapie | | Echokardiographie nach je 100 mg / m ² Doxorubicin | | | |
| | | Blutentnahmen zur Kardiotoxizität (Protokoll S. xcv) | | | |
| | | nach 100 mg / m ² Doxorubicin | | | |
| | | nach 200 mg / m ² Doxorubicin | | | |
| | | nach 300 mg / m ² Doxorubicin | | | |
| | | Klinische Untersuchung wöchentlich | | | |
| | | Sonographie Abdomen alle 4 Wochen | | | |
| | | Röntgen Thorax alle 6 Wochen | | | |
| | | weitere Bildgebung in Abhängigkeit der Remission | | | |
| | | Blutentnahmen, Urin (Kapitel 4.3) wöchentlich | | | |
| Datum: | Hausintern: | | | | |
| Therapieabschluß | | Körperliche Untersuchung; RR | | | |
| | | Blutentnahmen, Urin (Kapitel 4.3) | | | |
| | | Sonographie Abdomen | | | |
| | | Röntgen Thorax | | | |
| | | CT Thorax bei initialen Metastasen | | | |
| | | MRT / CT anderer Metastasenorte | | | |
| | | MRT oder CT Abdomen | | | |
| | | Perzentilenkurve, ggf. Tannerstadien | | | |
| | | EKG und Echokardiographie | | | |
| | | Sonographie Schilddrüse (nach Lungenbestrahlung) | | | |
| | | ggf. Audiometrie (nach Carboplatin) | | | |
| | Datum: | Lungenfunktion (bei initialen Metastasen, nach Radiatio Lunge) | | | |
| | Hausintern: | | | | |

| SIOP 2001/GPOH Nephroblastom Checkliste Dokumentation | | | | | |
|--|--|-----------------|--------------------------|----------------|------|
| Name: | | Vorname: | | Geb.-Datum: | |
| Stationäre Aufnahme: | | Diagnose-Datum: | | Abteilung: | |
| | | | Datum/Handzeichen | | |
| Zeitpunkt | Maßnahmen | geplant | durchgeführt | Befund gesehen | CAVE |
| Aufnahme Datum: | Bildgebung an Referenzradiologie Hardcopies --> Heidelberg Digital --> Homburg | | | | |
| Diagnose Datum: | Meldung an Kinderkrebsregister --> Kinderkrebsregister (KKR) | | | | |
| Vom KKR an Klinik Datum: | Ersterhebungsbogen (F1) --> Studienzentrale | | | | |
| Präoperativ: Datum: | präoperative Chemotherapie [F2a, F2b, F2c] --> Studienzentrale Bildgebung an Referenzradiologie | | | | |
| Postoperativ: Datum: | Operateur : [F3a, F3b, F3a_K] und Kopie des OP-Berichtes --> Studienzentrale | | | | |
| Postoperativ: Datum: | Pathologe [F4] und Bericht des lokalen und Referenzpathologen --> Studienzentrale | | | | |
| 2 Wochen nach OP Datum: | Ggf. Durchführen der Randomisation [F5] (Kapitel 3.3, 3.5, 11.3, 13.6) | | | | |
| Bestrahlungsende Datum: | Strahlentherapeut [F6] : --> Studienzentrale --> Spätfolgenstudie Radiotherapie | | | | |
| Therapieende Datum: | postoperative Chemotherapie [F7a, b, c, c4, d, d4, e, f, g, h, x] --> Studienzentrale | | | | |
| Bei jeder SAE Datum: | Ggf. Dokumentation der SAE [F8b]: --> Studienzentrale | | | | |
| Therapieende Datum: | Ggf. Dokumentation der Kardiotoxizität [F8a] --> Studienzentrale | | | | |
| Therapieende Datum: | Zusammenfassender Arztbrief --> Studienzentrale | | | | |
| 12 Monate nach Therapieende Datum: | Dokumentation der operativen Spätfolgen (Bogen F3_K) --> Studienzentrale | | | | |
| Jährlich Datum: | Statuserhebungsbogen [F9] Im 5. 10. und 15. Jahr [F8a] --> Studienzentrale | | | | |

| SIOP 2001/GPOH Nephroblastom Checkliste | | | | | | | |
|---|---|---|-------------|----------|----------|----------|------------|
| Nachsorge | | | | | | | |
| Name: | Vorname: | | Geb.-Datum: | | | | |
| Diagnose-Datum: | | | | | | | |
| | Therapieende | nach Therapieende | | | | | |
| | Datum | 1. Jahr * | 2. Jahr * | 3. Jahr | 4. Jahr | 5. Jahr | - 10. Jahr |
| | ____.20__ | 20__ | 20__ | 20__ | 20__ | 20__ | - 20__ |
| Rezidivdiagnostik | | | | | | | |
| allgemeine körperliche Untersuchung + RR | 1-malig | 3 mtl. | 3 mtl. | 3 mtl. | 6 mtl. | 6 mtl. | jährlich |
| Sonographie Abdomen | 1-malig | 3 mtl. | 3 mtl. | 6 mtl. | 6 mtl. | 6 mtl. | jährlich |
| Röntgen-Thorax | 1-malig | 3 mtl. | 3 mtl. | 6 mtl. | 6 mtl. | 6 mtl. | jährlich |
| MRT-/CT-Niere (nativ und mit Kontrastmittel) | 1-malig | - | - | - | - | - | - |
| Knochenszintigraphie | Beim Klarzellensarkom, primären Knochenmetastasen oder bei Knochenschmerzen | | | | | | |
| Verlaufs- und Spätfolgediagnostik | | | | | | | |
| Urinuntersuchung ¹ | 1-malig | 3 mtl. | 3 mtl. | 6 mtl. | 6 mtl. | jährlich | jährlich |
| Blutbild | 1-malig | 3 mtl. | 3 mtl. | 3 mtl. | 6 mtl. | 6 mtl. | jährlich |
| Blutentnahme-Niere ² | 1-malig | 6 mtl. | 6 mtl. | 6 mtl. | 6 mtl. | jährlich | jährlich |
| Blutentnahme Proteomics | 1-malig | - | - | - | - | - | - |
| allgemeine Blutentnahme ³ | 1-malig | 6 mtl. | jährlich | jährlich | jährlich | jährlich | jährlich |
| Virusserologie ⁴ / Impftiter ⁵ | 1-malig | - | - | - | - | - | - |
| Blutentnahme- Endokrinologie ⁶ | 1-malig | bei Auffälligkeiten in der Pubertätsentwicklung u./o. nach Bestrahlung jährlich | | | | | |
| Perzentilen ⁷ | 1-malig | jährlich | jährlich | jährlich | jährlich | jährlich | jährlich |
| Tannerstadien/Hodenvol. | 1-malig | jährlich | jährlich | jährlich | jährlich | jährlich | jährlich |
| Spermiogramm | bei Auffälligkeiten in der Pubertätsentwicklung | | | | | | |
| Sonographie-Schilddrüse | 1-malig | nach Bestrahlung jährlich | | | | | |
| EKG/Echokardiogramm | 1-malig | nach Gabe von Anthracyclinen oder nach Bestrahlung jährlich | | | | | |
| Audiometrie | 1-malig nach Gabe von Platinderivaten, Kontrolle bei pathologischem Befund | | | | | | |
| Lungenfunktion ⁸ | 1-malig | 3 mtl. | 6 mtl. | 6 mtl. | 6 mtl. | jährlich | jährlich |
| Neuropsych. Testung (Motorik, Koordination, Kognition) ab 4. LJ. | 1-malig | - | 1-malig | - | - | - | 1-malig |
| Lebensqualität ⁹ | 1-malig | - | 1-malig | - | - | - | 1-malig |
| Zweitmalignome | | | | | | | |
| solide Tumore 1% innerhalb der ersten 10 Jahre (Hirntumore, Sarkome, Leukämien (extrem selten)) | | | | | | | |

¹ **Urinuntersuchung:** Urinstatus, Eiweiß, Glucose, Phosphat, Kreatinin, Calcium

² **Blutentnahme-Niere:** Kreatinin, Phosphat, Calcium, Magnesium, Na, K, Bicarbonat..

³ **allgemeine Blutentnahme:** CRP, BSG, Bili, GOT, GPT, GGt, AP, LDH, Amylase, Ferritin, Phosphat, Mg, Na, K, Ca.

⁴ **Virusserologie:** Virus- und Antikörper-Nachweis für HBV, HCV, HIV, CMV, EBV.

⁵ **Impfungen:** 6 Monate nach Ende der Therapie bei Pat. mit abgeschl. Grundimmunisierung Auffrischungsimpfung mit folgenden Totimpfstoffen: Td, HBV, Polio-Salk. Weiterführende Impfungen bei nicht abgeschl. Grundimmunisierung. Lebendimpfstoffe gemäß STIKO-Empfehlungen nach 12 Monaten.

⁶ **Blutentnahme-Endokrinologie: Sexualhormone:** 1-malig oder bei pathol. Befund in der Pubertätsentwicklung o. den Perzentilen LH, FSH, Prolaktin, bei Jungen zusätzlich Testosteron, bei Mädchen Östradiol (cave Zyklusabhängigkeit), ggf. Stimulationstests. **Schilddrüsenhormone** (nach Bestrahlung im Thorax-/Halsbereich jährlich): gT3, fT4, TSH.

⁷ incl. Sitzhöhebestimmung bei bestrahlten Patienten. Röntgen-Linke-Hand zur Knochenalterbestimmung bei Auffälligkeiten.

⁸ nur bei primären Lungenmetastasen entsprechend den o.g. Empfehlungen oder jährlich bei bestrahlten Patienten

⁹ Methoden zur Lebensqualität werden noch definiert

* **Untersuchungsintervalle auf zweimonatig verkürzen bei:** initialen Metastasen (bildgebende Kontrolle des initialen Metastasenortes) **und bei:** bilateralem Tumor und / oder Nephroblastomatose, sowie nierenerhaltenden Operationen bei unilateralem Tumor (abdomineller US)

20 ANHANG 6: DOKUMENTATIONSÜBERSICHT

| | |
|------------|---|
| | Meldebogen |
| F1 | Ersterhebung |
| F2 a, b, c | Präoperative Chemotherapie und Toxizität |
| F3 a, b | Operationsbögen |
| F3 a_K | Operative Komplikationen |
| F4 | Pathologiebogen |
| F5 | Randomisationsbogen |
| F6 | Postoperative Radiotherapie |
| F7 | Postoperative Chemotherapie und Toxizität |
| F7a | Therapie AV-1 |
| F7b | Randomisationspatienten |
| F7c | AVD und AV-2 |
| F7d | VP16/CARBO/CYCLO/DOX |
| F7c4 | AVD, Stadium IV |
| F7d4 | VP16/CARBO/CYCLO/DOX, Stad. IV |
| F7e | Regime 1, primäre OP |
| F7f | Regime 2, primäre OP |
| F7g | Regime 3, primäre OP |
| F7h | Regime 4, primäre OP |
| F7x | individuelle Therapie |
| F8 a, b | Kardiotoxizität, serious adverse events |
| F9 | Statuserhebung (follow up) |

20.1 Meldebogen

20.2 Ersterhebung (F1)

20.3 Präoperative Chemotherapie und Toxizität

20.3.1 Stadium I, II, III, V (F2a)

20.3.2 Stadium IV (F2b)

20.3.3 Bilateraler Wilmstumor (F2c)

20.4 Operationsbögen

20.4.1 Primärtumor (F3a)

20.4.2 Operative Komplikationen (F3a_K)

20.4.3 Metastasen (F3b)

20.5 Pathologiebogen (F4)

20.6 Anforderung zur Randomisation (F5)

Bitte dieses Formular zur Randomisation an die Studienleitung senden, sobald die Referenzhistologie und das Einverständnis zur Randomisation vorliegt

| Notwendige Kriterien zur Randomisation | Ja | Nein |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Alter > 6 Monate und < 16 Jahre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Unilateraler Tumor | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Keine Metastasen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Präoperative Chemotherapie nach Protokoll erhalten | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Stadium II oder III, epithelreicher, stromareicher Subtyp oder sonstige intermediäre Malignität und < 500 ml Tumolvolumen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Normaler echokardiographischer Befund | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Postoperative Therapiedurchführung möglich | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nachbeobachtung für zwei Jahre möglich | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Einverständnis der Eltern oder des Patienten liegt vor | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Identifikation des Patienten | | |
| Name (5 erste Buchstaben) | _ _ _ _ _ _ _ | |
| Geburtsdatum | _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ | |
| Operationsdatum | _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ | |
| Pat.-Nr. / I-Zahl in der Studie | _ _ _ _ _ _ _ | |
| Behandlungszentrum | | |
| Behandelnder Arzt | | |
| Klinik | | |
| Ort | | |
| Strasse | | |
| Telefon | | |
| Fax | | |
| E-mail | | |

Studienleitung:

Prof. Dr. Norbert Graf
 Uni.-Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
 Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
 66421 Homburg / Saar
 Tel. Nr.: 06841/16 28047, 28399
 Fax. Nr.: 06841/16 28302
 Email: norbert.graf@uniklinik-saarland.de

für Österreich:

Prof. Dr. F.M. Fink
 Uni.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde
 A-6020 Innsbruck
 Tel.Nr.: 0512 504 3500
 Fax.Nr.: 0512 504 5888
 Email: franz-martin.fink@uibk.ac.at

20.7 Ergebnisübermittlung der Randomisation

Behandlungszentrum

Behandelnder Arzt

Klinik

Ort

Strasse

Telefon

Fax

E-mail

Identifikation des Patienten

Name

Geburtsdatum

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Pat.-Nr./I-Zahl in der Studie

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

Randomisationsergebnis:

*Postoperative Chemotherapie für
Stadium II oder III, epithelreicher, stromareicher Subtyp oder
übrige intermediäre Malignität und Tumolvolumen < 500 ml:*

kein Doxorubicin

mit Doxorubicin

Datum der Randomisation : ____ . ____ . ____

Prof. Dr. Norbert Graf
Studienleiter

Prof. Dr. Franz-Martin Fink
Studienleiter für Österreich:

20.8 Radiotherapiebogen (F6)

20.9 Postoperative Chemotherapiebogen

20.9.1 Therapie AV-1 (F7a)

20.9.2 Randomisationspatienten (F7b)

20.9.3 AVD und AV-2 (F7c)

20.9.4 VP16/CARBO/CYCLO/DOX (F7d)

20.9.5 AVD, Stadium IV (F7c4)

20.9.6 VP16/CARBO/CYCLO/DOX, Stadium IV (F7d4)

20.9.7 Primäre Operation, Regime 1 (F7e)

20.9.8 Primäre Operation, Regime 2 (F7f)

20.9.9 Primäre Operation, Regime 3 (F7g)

20.9.10 Primäre Operation, Regime 4 (F7h)

20.9.11 Individuelle Therapie (F7x)

20.10 Toxizitätsbögen

20.10.1 Kardiotoxizität (F8a)

20.10.2 Adverse and serious adverse events (F8b)

20.11 Stuserhebung und follow up (F9)

20.12 Common Toxicity Criteria Version 2.0 des NCI

| Toxizität | Grad 0 | Grad I | Grad II | Grad III | Grad IV |
|---|--|---|---|--|---|
| Hämatologie | | | | | |
| Hämoglobin g/dl | Altersnorm [N] | > 10.0 g/dl | 8.0 - 10.0 g/dl | 6.5 - 7.9 g/dl | < 6.5 g/dl |
| Leukozyten: $10^9/l$ | ≥ 4.0 | 3.0 - 3.9 | 2.0 - 2.9 | 1.0 - 1.9 | < 1.0 |
| Granulozyten: $10^9/l$ | ≥ 2.0 | 1.5 - 1.9 | 1.0 - 1.4 | 0.5 - 0.9 | < 0.5 |
| Thrombozyten: $10^9/l$ | ≥ 100 | 75 - 100 | 50 - 74.9 | 25 - 49.9 | < 25 |
| Blutung | keine | Mild, keine Transfusion | stark, 1 - 2 Transf./Episode | stark, 3 - 4 u Transf./Episode | Massive > 4u Transf./Episode |
| Infektion | keine | leicht | mäßig; ohne Erregernachweis; i.v.-Antibiotika | schwer; mit Erregernachweis; i.v.-Antibiotika | Lebensbedrohlich mit Hypotonie |
| Fieber ohne Infektion | kein | 37.1 - 38° C | 38.1 - 40° C | > 40° C für < 24 Stunden | > 40° C für 24 h oder mit RR ↓ |
| Haut | normal | Erythem | trockene Desquamation, Vaskulitis, Pruritus | feuchte Desquamationen, Ulzerationen | Exfoliative Dermatitis, Nekrosen |
| Gastroenterologie | | | | | |
| Bilirubin | Altersnorm [N] | > N - 1.5 x N | > 1.5 - 3.0 x N | > 3.0 - 10.0 x N | > 10.0 x N |
| SGOT / SGPT | Altersnorm [N] | > N - 2.5 x N | > 2.5 - 5.0 x N | > 5.0 - 20.0 x N | > 20.0 x N |
| Alk. Phosphatase | Altersnorm [N] | > N - 2.5 x N | > 2.5 - 5.0 x N | > 5.0 - 20.0 x N | > 20.0 x N |
| Stomatitis | keine | schmerzlose Ulcera, Erythem | schmerzhafte Ulcera, Essen möglich | schmerzhafte Ulcera, Essen nicht möglich | erfordert totale parenterale Ernährung |
| Kardiologie SF = Verkürzungsfraktion EF = Ejektionsfraktion (linksventrikulär) | normal (siehe Colan Formel für SF bei Kindern) | asymptomatisch Abfall der SF oder EF (Ruhe) $\geq 10\%$ bis < 20%, Kontrolle 1 Woche später | asymptomatisch Abfall der SF oder EF (Ruhe) $\geq 20\%$ bis < 25% , Nächstes DOXO vermeiden | Kardiomyopathie, Abfall der SF oder EF (Ruhe) $\geq 25\%$ Therapie erforderlich, DOXO ist zu stoppen | schwere Kardiomyopathie, Intensivbehandlung g notwendig |
| ECHO (SF) | $\geq 30\%$ | $\geq 25\% - 30\%$ | $\geq 20\% - 25\%$ | > 15% - 20% | $\leq 15\%$ |
| Niere | | | | | |
| Kreatininclearance [ml/min/1.73 m ²] | ≥ 90 | 60 - 89 | 40 - 59 | 20 - 39 | < 20 |
| Tubulustoxizität | keine | Erhöhung von β_2 Mikroglobulin und Lysozym im Urin, milde Hyperaminoacidurie (HAA) | Abfall Phosphat-reabsorption (TRT 75-85%), Glucosurie < 10 mmol/l, moderate HAA | Debre de Toni Fanconi Syndrom, Rachitis, Tetanie, Hyperchlorämische metabolische Azidose, Polyurie | verlängerte (≥ 5 Jahre) oder definitive Substitution oder progressives Nierenversagen |
| Neurologie | | | | | |
| Neurokortikal | normal | milde Somnolenz oder Agitation | moderate Somnolenz oder Agitation | milde Somnolenz, Agitation, Konfusion, Desorientiertheit, Halluzinationen | Koma, Krampfanfall, toxische Psychose |
| VCR-Obstipation | keine | mild | moderat | schwer | Ileus > 96 h |
| Sensibilität | normal | milde Parästhesie, Verlust Muskel-eigenreflexe | moderater sensorischer Verlust oder Parästhesien | schwerer sensorischer Verlust oder Parästhesien | |
| Motorik | normal | subjektive Schwäche | milde objektive Schwäche | objektive Schwäche mit Funktionsverlust | Paralyse |

21 ANHANG 7: ETHISCHE GRUNDLAGEN

21.1 Deklaration von Helsinki (letzte revidierte Fassung von 2000)

Die Durchführung der Studie geschieht in Übereinstimmung mit der letzten Revision der Deklaration von Helsinki (2000 Edinburgh, Schottland):

Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki

Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen

Verabschiedet von der 18. Generalversammlung des Weltärztebundes Helsinki, Finnland, Juni 1964 und revidiert von der

29. Generalversammlung des Weltärztebundes Tokio, Japan, Oktober 1975

35. Generalversammlung des Weltärztebundes Venedig, Italien, Oktober 1983,

41. Generalversammlung des Weltärztebundes Hong Kong, September 1989

48. Generalversammlung des Weltärztebundes Somerset West, Republik Südafrika, Oktober 1996

52. Generalversammlung des Weltärztebundes Edinburgh, Schottland, Oktober 2000

A. Einleitung

1. Mit der Deklaration von Helsinki hat der Weltärztebund eine Erklärung ethischer Grundsätze als Leitlinie für Ärzte und andere Personen entwickelt, die in der medizinischen Forschung am Menschen tätig sind. Medizinische Forschung am Menschen schließt die Forschung an identifizierbarem menschlichen Material oder identifizierbaren Daten ein.
2. Es ist die Pflicht des Arztes, die Gesundheit der Menschen zu fördern und zu erhalten. Der Erfüllung dieser Pflicht dient der Arzt mit seinem Wissen und Gewissen.
3. Die Genfer Deklaration des Weltärztebundes verpflichtet den Arzt mit den Worten: "Die Gesundheit meines Patienten soll mein vornehmstes Anliegen sein", und der internationale Kodex für ärztliche Ethik legt fest: "Der Arzt soll bei der Ausübung seiner ärztlichen Tätigkeit ausschließlich im Interesse des Patienten handeln, wenn die Therapie eine Schwächung des physischen und psychischen Zustandes des Patienten zur Folge haben kann".
4. Medizinischer Fortschritt beruht auf Forschung, die sich letztlich zum Teil auch auf Versuche am Menschen stützen muß.
5. In der medizinischen Forschung am Menschen haben Überlegungen, die das Wohlergehen der Versuchsperson (die von der Forschung betroffene Person) betreffen, Vorrang vor den Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft.
6. Oberstes Ziel der medizinischen Forschung am Menschen muß es sein, prophylaktische, diagnostische und therapeutische Verfahren sowie das Verständnis für die Aetiologie und Pathogenese der Krankheit zu verbessern. Selbst die am besten erprobten prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Methoden müssen fortwährend durch Forschung auf ihre Effektivität, Effizienz, Verfügbarkeit und Qualität geprüft werden.
7. In der medizinischen Praxis und in der medizinischen Forschung sind die meisten prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Verfahren mit Risiken und Belastungen verbunden.
8. Medizinische Forschung unterliegt ethischen Standards, die die Achtung vor den Menschen fördern und ihre Gesundheit und Rechte schützen. Einige Forschungspopulationen sind vulnerabel und benötigen besonderen Schutz. Die besonderen Schutzbedürfnisse der wirtschaftlich und gesundheitlich Benachteiligten müssen gewahrt werden. Besondere Aufmerksamkeit muß außerdem denjenigen entgegengebracht werden, die nicht in der Lage sind, ihre Zustimmung zu erteilen oder zu verweigern, denjenigen, die ihre Zustimmung

möglicherweise unter Ausübung von Zwang abgegeben haben, denjenigen, die keinen persönlichen Vorteil von dem Forschungsvorhaben haben und denjenigen, bei denen das Forschungsvorhaben mit einer Behandlung verbunden ist.

9. Forscher sollten sich der in ihren eigenen Ländern sowie der auf internationaler Ebene für die Forschung am Menschen geltenden ethischen, gesetzlichen und verwaltungstechnischen Vorschriften bewußt sein. Landesspezifische, ethische, gesetzliche oder verwaltungstechnische Vorschriften dürfen jedoch die in der vorliegenden Deklaration genannten Bestimmungen zum Schutz der Menschen in keiner Weise abschwächen oder aufheben.

B. Allgemeine Grundsätze für jede Art von medizinischer Forschung

10. Bei der medizinischen Forschung am Menschen ist es die Pflicht des Arztes, das Leben, die Gesundheit, die Privatsphäre und die Würde der Versuchsperson zu schützen.
11. Medizinische Forschung am Menschen muß den allgemein anerkannten wissenschaftlichen Grundsätzen entsprechen, auf einer umfassenden Kenntnis der wissenschaftlichen Literatur, auf anderen relevanten Informationsquellen sowie auf ausreichenden Laborversuchen und gegebenenfalls Tierversuchen basieren.
12. Besondere Sorgfalt muß bei der Durchführung von Versuchen walten, die die Umwelt in Mitleidenschaft ziehen können. Auf das Wohl der Versuchstiere muß Rücksicht genommen werden.
13. Die Planung und Durchführung eines jeden Versuches am Menschen ist eindeutig in einem Versuchsprotokoll niederzulegen. Dieses Protokoll ist einer besonders berufenen Ethikkommission zur Beratung, Stellungnahme, Orientierung und gegebenenfalls zur Genehmigung vorzulegen, die unabhängig vom Forschungsteam, vom Sponsor oder von anderen unangemessenen Einflußfaktoren sein muß. Diese unabhängige Kommission muß mit den Gesetzen und Bestimmungen des Landes, in dem das Forschungsvorhaben durchgeführt wird, im Einklang sein. Die Kommission hat das Recht, laufende Versuche zu überwachen. Der Forscher hat die Pflicht, die Kommission über den Versuchsablauf zu informieren, insbesondere über alle während des Versuchs auftretenden ernststen Zwischenfälle. Der Forscher hat der Kommission außerdem zur Prüfung Informationen über Finanzierung, Sponsoren, institutionelle Verbindungen, potentielle Interessenkonflikte und Anreize für die Versuchspersonen vorzulegen.
14. Das Forschungsprotokoll muß stets die ethischen Überlegungen im Zusammenhang mit der Durchführung des Versuchs darlegen und aufzeigen, daß die Einhaltung der in dieser Deklaration genannten Grundsätze gewährleistet ist.
15. Medizinische Forschung am Menschen darf nur von wissenschaftlich qualifizierten Personen und unter Aufsicht einer klinisch kompetenten, medizinisch ausgebildeten Person durchgeführt werden. Die Verantwortung für die Versuchsperson trägt stets eine medizinisch qualifizierte Person und nie die Versuchsperson selbst, auch dann nicht, wenn sie ihr Einverständnis gegeben hat.
16. Jedem medizinischen Forschungsvorhaben am Menschen hat eine sorgfältige Abschätzung der voraussehbaren Risiken und Belastungen im Vergleich zu dem voraussichtlichen Nutzen für die Versuchsperson oder andere voranzugehen. Dies schließt nicht die Mitwirkung von gesunden Freiwilligen in der medizinischen Forschung aus. Die Pläne aller Studien sind der Öffentlichkeit zugänglich zu machen.
17. Ärzte dürfen nicht bei Versuchen am Menschen tätig werden, wenn sie nicht überzeugt sind, daß die mit dem Versuch verbundenen Risiken entsprechend eingeschätzt worden sind und in zufriedenstellender Weise beherrscht werden können. Ärzte müssen den Versuch abbrechen, sobald sich herausstellt, daß das Risiko den möglichen Nutzen übersteigt oder wenn es einen schlüssigen Beweis für positive und günstige Ergebnisse gibt.

18. Medizinische Forschung am Menschen darf nur durchgeführt werden, wenn die Bedeutung des Versuchsziels die Risiken und Belastungen für die Versuchsperson überwiegt. Dies ist besonders wichtig, wenn es sich bei den Versuchspersonen um gesunde Freiwillige handelt.
19. Medizinische Forschung ist nur gerechtfertigt, wenn es eine große Wahrscheinlichkeit gibt, daß die Populationen, an denen die Forschung durchgeführt wird, von den Ergebnissen der Forschung profitieren.
20. Die Versuchspersonen müssen Freiwillige sein und über das Forschungsvorhaben aufgeklärt sein.
21. Das Recht der Versuchspersonen auf Wahrung ihrer Unversehrtheit muß stets geachtet werden. Es müssen alle Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um die Privatsphäre der Versuchsperson und die Vertraulichkeit der Informationen über den Patienten zu wahren und die Auswirkungen des Versuchs auf die körperliche und geistige Unversehrtheit sowie die Persönlichkeit der Versuchsperson so gering wie möglich zu halten.
22. Bei jeder Forschung am Menschen muß jede Versuchsperson ausreichend über die Ziele, Methoden, Geldquellen, eventuelle Interessenkonflikte, institutionelle Verbindungen des Forschers, erwarteten Nutzen und Risiken des Versuchs sowie über möglicherweise damit verbundene Störungen des Wohlbefindens unterrichtet werden. Die Versuchsperson ist darauf hinzuweisen, daß sie das Recht hat, die Teilnahme am Versuch zu verweigern oder eine einmal gegebene Einwilligung jederzeit zu widerrufen, ohne daß ihr irgendwelche Nachteile entstehen. Nachdem er sich vergewissert hat, daß die Versuchsperson diese Informationen verstanden hat, hat der Arzt die freiwillige Einwilligung nach Aufklärung ("informed consent") der Versuchsperson einzuholen; die Erklärung sollte vorzugsweise schriftlich abgegeben werden. Falls die Einwilligung nicht in schriftlicher Form eingeholt werden kann, muß die nichtschriftliche Einwilligung formell dokumentiert und bezeugt werden.
23. Beim Einholen der Einwilligung nach Aufklärung für das Forschungsvorhaben muß der Arzt besonders zurückhaltend sein, wenn die Person in einem Abhängigkeitsverhältnis zu dem Arzt steht oder die Einwilligung möglicherweise unter Druck erfolgt. In einem solchen Fall muß die Einwilligung nach Aufklärung durch einen gutunterrichteten Arzt eingeholt werden, der mit diesem Forschungsvorhaben nicht befaßt ist und der keine Beziehung zu den Personen hat, die in diesem Abhängigkeitsverhältnis zueinander stehen.
24. Im Falle einer Versuchsperson, die nicht voll geschäftsfähig ist, infolge körperlicher oder geistiger Behinderung ihre Einwilligung nicht erteilen kann oder minderjährig ist, muß die Einwilligung nach Aufklärung vom gesetzlich ermächtigten Vertreter entsprechend dem geltenden Recht eingeholt werden. Diese Personengruppen sollten nicht in die Forschung einbezogen werden, es sei denn, die Forschung ist für die Förderung der Gesundheit der Population, der sie angehören, erforderlich und kann nicht mit voll geschäftsfähigen Personen durchgeführt werden.
25. Wenn die nicht voll geschäftsfähige Person, wie beispielsweise ein minderjähriges Kind, fähig ist, seine Zustimmung zur Mitwirkung an einem Forschungsvorhaben zu erteilen, so muß neben der Einwilligung des gesetzlich ermächtigten Vertreters auch die Zustimmung des Minderjährigen eingeholt werden.
26. Forschung an Menschen, bei denen die Einwilligung, einschließlich der Einwilligung des ermächtigten Vertreters oder der vorherigen Einwilligung, nicht eingeholt werden kann, darf nur dann erfolgen, wenn der physische/geistige Zustand, der die Einholung der Einwilligung nach Aufklärung verhindert, ein notwendiger charakteristischer Faktor für die Forschungspopulation ist. Die konkreten Gründe für die Einbeziehung von Versuchspersonen, deren Zustand die Einholung der Einwilligung nach Aufklärung nicht erlaubt, ist in dem Forschungsprotokoll festzuhalten und der Ethikkommission zur Prüfung und Genehmigung vorzulegen. In dem Protokoll ist festzuhalten, daß die Einwilligung zur weiteren Teilnahme an

dem Forschungsvorhaben so bald wie möglich von der Versuchsperson oder dem gesetzlich ermächtigten Vertreter eingeholt werden muß.

27. Sowohl die Verfasser als auch die Herausgeber von Veröffentlichungen haben ethische Verpflichtungen. Der Forscher ist bei der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse verpflichtet, die Ergebnisse genau wiederzugeben. Positive, aber auch negative Ergebnisse müssen veröffentlicht oder der Öffentlichkeit anderweitig zugänglich gemacht werden. In der Veröffentlichung müssen die Finanzierungsquellen, institutionelle Verbindungen und eventuelle Interessenkonflikte dargelegt werden. Berichte über Versuche, die nicht in Übereinstimmung mit den in dieser Deklaration niedergelagten Grundsätzen durchgeführt wurden, sollten nicht zur Veröffentlichung angenommen werden.

C. Weitere Grundsätze für die medizinische Forschung in Verbindung mit ärztlicher Versorgung

28. Der Arzt darf medizinische Forschung mit der ärztlichen Betreuung nur soweit verbinden, als dies durch den möglichen prophylaktischen, diagnostischen oder therapeutischen Wert der Forschung gerechtfertigt ist. Wenn medizinische Forschung mit ärztlicher Versorgung verbunden ist, dann sind für den Schutz der Patienten, die gleichzeitig Versuchspersonen sind, zusätzliche Standards anzuwenden.
29. Vorteile, Risiken Belastungen und die Effektivität eines neuen Verfahrens sind gegenüber denjenigen der gegenwärtig besten prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Methoden abzuwägen. Dies schließt nicht die Verwendung von Placebos, oder die Nichtbehandlung, bei Versuchen aus, für die es kein erprobtes prophylaktisches, diagnostisches oder therapeutisches Verfahren gibt.
30. Am Ende des Versuchs sollten alle Patienten, die an dem Versuch teilgenommen haben, die sich in der Erprobung als am wirksamsten erwiesenen prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Verfahren erhalten.
31. Der Arzt hat den Patienten ausführlich über die forschungsbezogenen Aspekte der Behandlung zu informieren. Die Weigerung eines Patienten, an einem Versuch teilzunehmen, darf niemals die Beziehung zwischen Patient und Arzt beeinträchtigen.
32. Bei der Behandlung eines Patienten, für die es keine erwiesene prophylaktische, diagnostische und therapeutische Methoden gibt oder diese keine Wirkung zeigten, muß der Arzt mit der Einwilligung des Patienten nach Aufklärung die Freiheit haben, nicht erprobte neue prophylaktische, diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden, wenn sie nach dem Urteil des Arztes die Hoffnung bieten, das Leben des Patienten zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder seine Leiden zu lindern. Gegebenenfalls sollten diese Maßnahmen zur Evaluierung ihrer Sicherheit und Wirksamkeit zum Gegenstand von Forschungsvorhaben gemacht werden. In allen Fällen sollten neue Informationen aufgezeichnet und gegebenenfalls veröffentlicht werden. Die anderen relevanten Leitlinien dieser Deklaration sollten befolgt werden.

(Übersetzung Bundesärztekammer Auslandsdienst)

21.2 Votum der Ethikkommission

Studienprotokoll, Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurden der zuständigen Ethikkommission im Saarland zur Begutachtung vorgelegt. Mit Schreiben vom 16.11.2001 erging folgender Beschluss der Ethikkommission : Unter Bezugnahme auf §2 des Status der Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes bestehen gegen die Durchführung des beabsichtigten Forschungsvorhabens keine Bedenken bei Beachtung folgender Punkte :

- der Arm ohne Anthrazyklintherapie muss abgebrochen werden, wenn das Risiko der Kardiotoxizität geringer als angenommen ist,
- Nachreichung der Versicherungspolice

In einem zweiten Schreiben der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes vom 30.09.2002 wurde nach erneuter Prüfung mitgeteilt, dass **"gegen die Version 2 des Studienprotokolls seitens der Ethikkommission keine Bedenken bestehen"**.

Die Ethikkommission wird vom Studienleiter über alle Änderungen im Studienprotokoll, die die Sicherheit der Patienten beeinträchtigen können, umgehend informiert. Ferner wird die Kommission über alle dem Studienleiter gemeldeten schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse sowie über das reguläre oder vorzeitige Ende der Studie unterrichtet.

21.3 Aufklärung des Patienten oder der Erziehungsberechtigten

Jeder Patient, bzw. sein Erziehungsberechtigter muss seine schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Therapieoptimierungsstudie erklären. Dem Patienten, bzw. den Erziehungsberechtigten, muss dabei ausreichend Zeit und Gelegenheit gegeben werden, um vor der Einleitung von Studienmaßnahmen über die Teilnahme an der Therapieoptimierungsstudie zu entscheiden und offene Fragen zu klären.

Die Einwilligungserklärung wird vom Patienten, bzw. seinen Erziehungsberechtigten und vom behandelnden Arzt unterzeichnet. Bei entsprechender Einsichtsfähigkeit unterschreibt der Jugendliche selbst.

Das Muster der Patienteninformation und Einwilligungserklärungen sind als Anhang 12 beigelegt. Patienteninformation und Einwilligungserklärungen liegen in zweifacher Ausfertigung vor. Ein Exemplar verbleibt beim behandelnden Arzt, das andere ist dem Patienten auszuhändigen.

Über die einzelnen Therapieelemente (Chemotherapie, Operation, Strahlenbehandlung) erfolgt jeweils ein gesondertes Einverständnis, das vom jeweiligen behandelnden Arzt durchzuführen ist.

21.4 Verwendung, Speicherung und Weitergabe von Daten

Die Patienten, bzw. seine Erziehungsberechtigten werden darüber informiert, dass ihre krankheitsbezogenen Daten in anonymer Form gespeichert und für wissenschaftliche Auswertungen verwendet werden. Die Patienten haben das Recht, über die gespeicherten Daten informiert zu werden.

Die Zustimmung zur Dateneinsicht und -weitergabe wird getrennt von der Einwilligung zur Teilnahme an der Therapieoptimierungsstudie eingeholt.

22 ANHANG 8: MUSTERPROTOKOLLE

22.1 Dokumentation der Aufklärung

Behandlung des Nephroblastoms entsprechend der Therapiestudie SIOP 2001 / GPOH

| | | | |
|--------------------------|---------------------------|-----------|--------|
| Patient : | | | |
| | (Name) | (Vorname) | (geb.) |
| Aufklärungsgespräch am : |200.... | | |
| Gesprächspartner : | | | |
| Sorgeberechtigte : | | | |
| | (Name, Vorname) | | |
| Patient: | | | |
| Arzt: | | | |
| | (Name, Vorname, Funktion) | | |
| Zeuge: | | | |
| | (Name, Vorname, Funktion) | | |

Die Aufklärung erstreckte sich auf:

- Diagnose Krankheitsverlauf und Prognose ohne geeignete Therapie
- erwartete Prognose mit Therapie SIOP 2001 / GPOH
- Prognose mit alternativen Therapien (z.B. SIOP 93-01 / GPOH)
- Chemotherapie - Wirkung
(Tumorverkleinerung, Vernichtung von Metastasen, Mikrometastasen, Kombinationschemotherapie zur Vermeidung von Resistenzen)
- Chemotherapie - Nebenwirkungen
(Übelkeit, Erbrechen, vorübergehender Haarausfall, Auswirkungen auf Knochenmark und Blutbild, erhöhte Infektionsneigung, mögliche Organschäden z.B. auf Herz, Leber, Niere, Darm, evtl. Auswirkungen auf Fertilität, Risiko einer späteren Entstehung von Tumoren, Gewebeschaden bei Fehlinfusion)
- Operation - Bedeutung
(möglichst vollständige Entfernung des Tumors, Gewinnung von Gewebe zur mikroskopischen Untersuchung und Molekulargenetik)
- Operation - Nebenwirkungen
operatives Risiko wird durch den Operateur getrennt erläutert
- Strahlentherapie - Wirkung
(Devitalisierung noch zurückgebliebener Tumorzellen)
- Strahlentherapie - Nebenwirkungen
(Wachstumsstörungen im Bestrahlungsareal bei Skelett und Weichteilen, Lungenfunktionsstörung bei Lungenbestrahlung)

Studienordnung

- Sinn der Studie
Vermeidung von kardialen Spätfolgen bei Patienten im Stadium II und III mit einem unilateralen Tumor mit intermediärer Malignität durch randomisierte Prüfung der Frage, ob auf die Gabe von Anthracyclinen verzichtet werden kann.
- Probleme der präoperativen Chemotherapie ohne histologisch gesicherte Diagnose.
- Verminderung des Risikos der Tumorruptur.
- Erniedrigung des für die weitere Behandlung entscheidenden Tumorstadiums zum Zeitpunkt der Operation.
- Sinn der Randomisation der postoperativen Chemotherapie bei Patienten mit dem histologischen Befund der intermediären Malignität, die sich im klinischen Stadium II oder III befinden und ein Tumolvolumen unter 500 ml zum Zeitpunkt der Operation aufweisen.
- Zuordnung der Patienten nach Zufallsgesichtspunkten zu den Therapiegruppen mit oder ohne Anthracycline in der postoperativen Chemotherapie mit ACT-D und VCR.
- Blutentnahme zur Virusdiagnostik auf HIV, EBV, Hepatitis-A, -B, -C, Zytomegalie.
- Möglichkeit, die Einwilligung zur Studientherapie und/oder zur Randomisation zu verweigern ohne Nachteile für Patient und Sorgeberechtigten.

Über die nicht angekreuzten Punkte wurde nicht gesprochen.

- Grund:**
- Patientenverzicht
 - Patientengefährdung
 - Verzicht der Sorgeberechtigten

- Entscheidung:**
- | | | |
|--|---|----------------------------|
| <input type="radio"/> Studienteilnahme | <input type="radio"/> ja | <input type="radio"/> nein |
| <input type="radio"/> Randomisation | <input type="radio"/> ja | |
| <input type="radio"/> Wahlentscheidung | <input type="radio"/> mit Anthracyclin | |
| | <input type="radio"/> ohne Anthracyclin | |

Aufklärender Arzt:

(Unterschrift, Datum)

Zeuge:

(Unterschrift, Datum)

22.2 Patienteninformation und Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

Patienteninformation zur Behandlung des Nephroblastoms entsprechend der Therapiestudie SIOP 2001 / GPOH und Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

Betr.: Behandlung eines Nephroblastoms
 bei :
 geb. :

Ich bestätige hiermit, dass ich heute durch den unten aufgeführten Arzt ausführlich über die bei mir bzw. bei meinem o.g. Kind bestehende Erkrankung und deren natürlichen Verlauf und Prognose ohne Behandlung unterrichtet wurde.

Zur Sicherung der Diagnose und im Verlauf der Erkrankung sind bildgebende Untersuchungen (Ultraschall, Kernspintomographie oder Computertomographie), Blutuntersuchungen und Funktionstests verschiedener Organe (Niere, Herz, Gehör) notwendig. Diese Untersuchungen reduzieren die Gefahr der Fehldiagnose und dienen dem frühzeitigen Erkennen von möglichen Gefahren durch den Tumor oder die notwendige Behandlung. Auf die Risiken von Kontrastmitteluntersuchungen bei der Bildgebung wurde ich hingewiesen.

Über mögliche Therapien der Erkrankung wurde ich ausreichend informiert. Die Behandlung soll im Rahmen der Wilms-Tumor-Therapieoptimierungsstudie SIOP 2001 / GPOH entsprechend einem Plan (Protokoll) erfolgen, nach dem über 100 deutsche und europäische Kinderkliniken vorgehen. Die Gesamtbehandlung besteht aus einer der Operation vorgeschalteten Medikamententherapie (präoperative Chemotherapie) über 4 Wochen, bzw. 6 Wochen bei vorliegenden Metastasen zur Tumorverkleinerung. Im Anschluss an die Vortherapie erfolgt die operative Entfernung des Tumors und eventuell von Metastasen.

Je nach Befund bei der Operation und dem Ausmaß, wie weit dieser Tumor entfernt werden konnte, schließt sich nach der Operation nochmals eine Medikamententherapie an (postoperative Chemotherapie).

War der Tumor ganz auf die Niere begrenzt und konnte bei der Operation der gesamte Tumor vollständig im Gesunden entfernt werden, liegt ein Stadium I der Erkrankung vor. In diesem Stadium und bei gleichzeitiger feingeweblich festgestellter mittlerer Bösartigkeit (intermediäre Malignität) des Tumors erhalten die Patienten nur einen weiteren Block Chemotherapie, wenn das Tumolvolumen zum Zeitpunkt der Operation kleiner als 500 ml war. In höheren Tumorstadien (Stadium II und III, nicht bei Patienten mit Metastasen), mittlerer Bösartigkeit (intermediäre Malignität) und kleinem Tumolvolumen vor Operation (< 500 ml) wird die bislang routinemäßige Gabe eines Medikamentes (Doxorubicin) auf Wirksamkeit überprüft. Diese Prüfung ist sinnvoll, da dieses Medikament bei geheilten Patienten zu Spätfolgen am Herzen führen kann (Einschränkung der Herzmuskelleistung). Die Zuordnung, ob dieses Medikament gegeben wird, wird zufällig getroffen (Randomisation). Auf diesem Weg soll herausgefunden werden, ob der Verzicht auf dieses Medikament nach der Operation und damit Verminderung der Nebenwirkungen am Herzen zur gleichen Heilungsrate führt wie, wenn dieses Medikament verabreicht wird.

Konnte bei der Operation nicht das ganze Tumorgewebe entfernt werden, muss zusätzlich zur Chemotherapie eine lokale Bestrahlung erfolgen. Im Falle von Fernmetastasen ist auch eine operative Entfernung dieser Metastasen zu erwägen. Bei hoher Bösartigkeit (hohe Malignität) muss eine intensive Chemotherapie mit 4 Medikamenten gegeben werden.

Ein Schema der Therapie, die durchgeführt wird, habe ich erhalten.

In Abhängigkeit des Tumorstadiums und der Histologie werden folgende zytostatische Medikamente eingesetzt: Vincristin, Actinomycin-D, Doxorubicin, Carboplatin, Etoposid, Cyclophosphamid. Auf die Nebenwirkungen und die möglichen Spätfolgen der Chemotherapie wurde ich ausführlich hingewiesen. Dabei wurde u.a. besprochen:

Erbrechen, vorübergehender Haarausfall, Auswirkungen auf Knochenmark und Blutbild, erhöhte Infektionsneigung, evtl. Auswirkungen auf die Fertilität (Fruchtbarkeit), Risiko einer späteren Entstehung von Tumoren, örtliche Gewebsschädigung bei Fehlinfusion, verminderte Herzmuskelleistung bei Doxorubicintherapie, Störungen der Leber-, Nieren- und Darmfunktion, Innenohrschwerhörigkeit bei Carboplatin-gabe.

Über Risiken und Probleme der Operation sowie über die Nebenwirkungen und möglichen Spätfolgen der Bestrahlung werde ich noch ausführlich durch den Operateur bzw. den Strahlentherapeuten informiert.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung und der Histologie und liegt nach Tumoroperation bei maximal 34 Wochen. Da die meisten Rezidive in den ersten beiden Jahren nach Therapieende auftreten, sind regelmäßige Untersuchungen mindestens über diesen Zeitraum notwendig. Patienten, die Doxorubicin erhalten haben, können auch noch nach Jahren eine Einschränkung der Herzfunktion erleiden. Sie müssen bis zu 10 Jahren nach Therapieende diesbezüglich nachuntersucht werden.

Mir wurde mitgeteilt, dass für die Therapieoptimierungsstudie SIOP 2001/GPOH ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes vorliegt.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass nach dem Behandlungsplan der Nephroblastom-Therapieoptimierungsstudie SIOP 2001 / GPOH, der mir im einzelnen erläutert wurde, vorgegangen wird. Bezüglich der Therapie wurde ich auf folgende Punkte aufmerksam gemacht:

- Probleme der präoperativen Chemotherapie ohne histologisch gesicherte Diagnose.
- Verminderung des Risikos der Tumorruptur durch eine präoperative Chemotherapie.
- Erniedrigung des für die weitere Behandlung entscheidenden Tumorstadiums zum Zeitpunkt der Operation.
- Sinn der Randomisation der postoperativen Chemotherapie im klinischen Stadium II und III bei histologischem Befund eines Nephroblastoms von mittlerer Bösartigkeit (intermediär Malignität) und kleinem Tumolvolumen (< 500 ml)
- Die Zuordnung der Patienten nach Zufallsgesichtspunkten zu den Therapiegruppen mit oder ohne Doxorubicin.
- In die Behandlung der Erkrankung sind wissenschaftliche Untersuchungen eingebaut, über die ich gesondert aufgeklärt wurde, und zu denen ein gesondertes Einverständnis notwendig ist.

Zu Beginn und im Verlauf der Behandlung werden bei allen Kindern Blutuntersuchungen durchgeführt u.a. zum Ausschluss einer infektiösen Gelbsucht, einer Zytomegalie-Virusinfektion, einer Epstein-Barr-Virusinfektion und einer Infektion durch das HIV-Virus. Diese Infektionen könnten durch Bluttransfusionen übertragen werden. Das Risiko einer Übertragung ist allerdings sehr gering, da alle Blutkonserven vor Gabe eingehend untersucht werden.

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich selbstverständlich die Möglichkeit habe, die Einwilligung zu verweigern und eine andere bereits bewährte Therapie durchführen zu lassen. Außerdem kann ich die Einwilligung jederzeit formlos widerrufen. Daraus entsteht für Patient und Sorgeberechtigten kein Nachteil.

Ich fühle mich genügend informiert. Im Fall einer Randomisation bin ich mit der Randomisation

einverstanden.

nicht einverstanden. Ich wünsche dann die Standardtherapie, die die Gabe von Doxorubicin vorsieht.

Für weitergehende Fragen steht mir folgender Arzt in der Klinik zur Verfügung:

..... Telefon:

Eine Kopie dieser Einverständniserklärung wurde mir ausgehändigt.

Ich habe zum jetzigen Zeitpunkt keine weiteren Fragen.

....., den

.....
(Sorgeberechtigte,
Patient selbst ab 16 Jahren oder bei
vorhandener Einsichtsfähigkeit früher)

.....
(Datum)

.....
(gesprächsführender Arzt)

.....
(Datum)

.....
(Zeuge)

.....
(Datum)

22.3 Muster der Einwilligung in die Weitergabe der Patientendaten

Behandlung des Nephroblastoms entsprechend der Therapiestudie SIOP 2001 / GPOH

Einwilligungserklärung zur Speicherung und Auswertung personenbezogener medizinischer Daten

(zum Verbleib in der Krankenakte)

In dem Bemühen, die Behandlungsmethoden ständig zu verbessern, hat sich unsere Klinik mit anderen zusammengeschlossen, um möglichst viele und genaue medizinische Befunde aus den einzelnen Krankheitsverläufen zu dokumentieren, zu speichern und auszuwerten. Eine solche Dokumentation ist ein wichtiges Hilfsmittel einer zeitgemäßen Behandlung. Ziel ist es, die erkannten Verbesserungen in der Behandlung der Krankheit möglichst schnell vielen Kindern zugute kommen zu lassen. Ein wichtiger Bestandteil der Dokumentation kindlicher Krebserkrankungen ist das Deutsche Kinderkrebsregister am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz. Mit diesem arbeiten die behandelnden Kliniken eng zusammen. Darum ist es notwendig, dass personenbezogene und medizinische Daten auch an das Kinderkrebsregister übermittelt und dort elektronisch verarbeitet werden.

Um den Verlauf der Erkrankung erfassen zu können, ist es notwendig, die medizinischen Daten in personenbezogener Form zu speichern. Die Auswertungen erfolgen unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Nach den gesetzlichen Bestimmungen ist es erforderlich, dass zur Übermittlung und Speicherung personenbezogener Daten eine schriftliche Einwilligung gegeben wird. Ihr Einverständnis ist freiwillig. Selbstverständlich entstehen Ihnen für den Fall, dass Sie ihre Mitwirkung versagen, keinerlei Nachteile. Sie können Ihre Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen. Bitte geben Sie uns durch Ihre Unterschrift im folgenden Ihre Einwilligung. Die Daten werden an folgende Zentren übermittelt:

Studienleitung:

Prof. Dr. Norbert Graf

Uni.-klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
66421 Homburg / Saar

für Österreich:

Doz. Dr. Andreas Zoubek

St. Anna Kinderspital
Kinderspitalgasse 6
A-1090 Wien

Deutsches Kinderkrebsregister

Langenbeckstraße 1
55101 Mainz

Im Rahmen notwendiger spezieller Maßnahmen werden Daten auch weitergegeben an:

Referenzradiologe SIOP 2001/GPOH

PD Dr. J.P. Schenk

Universitätskinderklinik Heidelberg
Abteilung Pädiatrische Radiologie
Im Neuenheimer Feld 150
69120 Heidelberg

für Österreich

Dr. P. Wiesbauer

St. Anna Kinderspital
Kinderradiologie
Kinderspitalgasse 6
A-1090 Wien

Referenzstrahlentherapie SIOP 2001/GPOH

Prof. Dr. Ch. Rube

Universitätsklinik für Strahlentherapie

Gebäude 49
66421 Homburg

für Österreich

Prof. Dr. K. Dieckmann /Prof. Dr. R. Pötter

Universitätsklinik für Strahlentherapie und
Strahlenbiologie

Währinger Guertel 18-20
A-1090 Wien

Spätfolgenstudie LESS der GPOH**PD. Dr. Langer**

Abt. f. Päd. Hämatologie u. Onkologie
 Universitätsklinik f. Kinder- u. Jugendl.
 Loschgestr. 15
 91054 Erlangen

Referenzpathologie SIOP 2001/GPOH**Prof. Dr. I. Leuschner**

Institut für Pathologie, Universität Kiel
 Abteilung Paidopathologie
 Michaelisstraße 11
 24105 Kiel

Molekulargenetik des Nephroblastoms**Prof. Dr. M. Gessler**

Physiologische Chemie I
 Universität Würzburg
 Am Hubland
 97074 Würzburg

Spätfolgen Strahlentherapie**Prof. Dr. N. Willich**

Klinik Radioonkologie
 Universitätsklinik der WWU
 A. Schweitzer Str. 33
 48129 Münster

für Österreich**Prof. Dr. Gabriele Amann**

Klinisches Institut für Pathologie
 Währinger Guertel 18-20, 8B
 A-1090 Wien

für Österreich**Dr. Peter F. Ambros**

Forschungsinstitut/CCRI
 St. Anna Kinderspital
 Kinderspitalgasse 6
 1090 Wien

Im Rahmen der länderübergreifenden Zusammenarbeit der Behandlung kindlicher Tumoren werden die anonymisierten Daten (die Namen werden nicht übermittelt) an die Europäische Studienleitung der Nephroblastomstudie übermittelt:

Dr. Jan de Kraker

SIOP Nephroblastoma Trial & Study Office
 Emma-Kinderziekenhuis / Het Kinder Academisch Medisch Centrum
 Meibergdreef 9, room A3-273, P.O. Box 22660
 NL-1105 AZ Amsterdam

Alle Personen, die Einblick in die gespeicherten Daten haben, sind zur Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet. Die Auswertungen erfolgen unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Mein Einverständnis zu der Datenverarbeitung ist freiwillig. Für den Fall, dass ich meine Mitwirkung versage, entsteht mir hieraus kein Nachteil. Ich kann mein Einverständnis jederzeit widerrufen.

Ich erteile hiermit die Zustimmung zu der oben beschriebenen Datenübermittlung, Speicherung und Auswertung personenbezogener Daten. Ich habe diesbezüglich keine weiteren Fragen.

.....
 Vor- und Nachname des Patienten

....., den

.....
 Unterschrift der Sorgeberechtigten

.....
 Unterschrift des Patienten*

*zwingend ab 16 Jahren oder vorhandener
 Einsichtsfähigkeit jüngerer Patienten

.....
 gesprächsführender Arzt

.....
 Zeuge

22.4 Muster der Einwilligung zur Asservierung von Tumorgewebe

Behandlung des Nephroblastoms entsprechend der Therapiestudie SIOP 2001 / GPOH

Einwilligungserklärung zur Asservierung von Tumorgewebe

(zum Verbleib in der Krankenakte)

Ich bin damit einverstanden, dass Tumorgewebe meines Kindes zur Erforschung des Nephroblastoms in ihren molekularen, genetischen, immunologischen und anderen, mit der Krankheit direkt verbundenen Merkmalen untersucht und gegebenenfalls für die Entwicklung neuer Behandlungsverfahren eingesetzt wird. Die Entnahme des Tumorgewebes erfolgt schmerzlos im Rahmen der für mein Kind notwendigen operativen Tumorentfernung bzw. während der zur Diagnosestellung erforderlichen Probenentnahme aus dem Tumor. Falls bei der Tumorentfernung aus medizinisch chirurgischen Notwendigkeiten gesundes Gewebe mitentfernt werden muss, darf dieses als Vergleichsgewebe für die Tumoreigenschaften eingesetzt werden. Eine medizinisch nicht notwendige Erweiterung des operativen Eingriffes erfolgt dazu nicht. Zugestimmt wird der Entnahme von Blutproben (je nach Alter 2 - 10 ml) als Vergleichsmaterial für die Eigenschaften des Tumors, als auch zum Nachweis einer immunologischen Antwort gegen den Tumor. Hierzu sind insgesamt 4 Blutentnahmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten notwendig. Zum Zeitpunkt der Operation werden Tumor, Vergleichsgewebe und Vergleichsblut entnommen, zentral in einer Tumorbank der GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) gelagert und kostenfrei und anonymisiert Wissenschaftlern, die in universitären Einrichtungen oder in Krankenhäusern tätig sind und in GPOH-Studien kooperativ eingebunden sind, für die obengenannten krankheitsbezogenen Untersuchungen zur Verfügung gestellt. Für die Nephroblastomstudie erfolgt die Lagerung in der Physiologischen Chemie I (Direktor: Prof. Dr. M. Gessler) an der Universität Würzburg, für Blutproben auch im Universitätsklinikum Homburg (Prof. Dr. N. Graf).

Auf diese Weise sollen die Diagnosestellung sicherer gemacht werden, das biologische Verständnis der Erkrankung verbessert und neue therapeutische Ansätze gefunden werden.

.....
Vor- und Nachname des Patienten

....., den

.....
Unterschrift der Sorgeberechtigten

.....
Unterschrift des Patienten*
*zwingend ab 16 Jahren oder vorhandener
Einsichtsfähigkeit jüngerer Patienten

.....
gesprächsführender Arzt

.....
Zeuge

24 ANHANG 10: VERSANDFORMULARE

24.1 Versandformular zur referenzradiologischen Beurteilung

Behandlung des Nephroblastoms entsprechend der Therapiestudie SIOP 2001 / GPOH

Absender (Stempel)

.....200...
(Datum)

BILDGEBENDE DIAGNOSTIK FÜR DIE REFERENZRADIOLOGISCHE BEURTEILUNG

| | | | |
|------------------|-------|-------|-------|
| Patient | | geb.: | |
| SIOP Nr. : | _____ | PID : | _____ |
| Unsere Diagnose: | | | |

Sehr geehrter Herr Kollege,

bei o.g. Patient/in besteht der dringende V.a. ein Nephroblastom. Beiliegend übersenden wir Ihnen die bildgebende Diagnostik und unseren Befundbericht und bitten Sie als Referenzradiologe der Studie um die Mitbeurteilung.

Mit freundlichen Grüßen

Versand an: PD. Dr. J.-P. Schenk
Abt. für Pädiatrische Radiologie
Im Neuenheimer Feld 150
69120 Heidelberg

bzw.: Dr. P. Ambros
Forschungsinstitut / CCRI
Kinderspitalgasse 6
A-1090 Wien

[→ 2. Seite, Anhang mit notwendigen Informationen zur und für Referenzradiologie](#)

Anhang zum Formular Referenzradiologie

Die Referenzradiologie bittet um Zusendung der Schnittbildgebung des Abdomens **und** der Sonographie incl. schriftlicher Befunde (zumindest Kurzbefund der Sonographie), sowie um eine kurze Beantwortung des folgenden Fragebogens.

Zur wissenschaftlichen Auswertung bitten wir ferner um die Zusendung der **schriftlichen Befunde** der Thoraxbildgebung.

Welche Bildgebung wurde durchgeführt?

Wird sie vollständig oder als Auswahl zugesandt?

| Durchgeführte Bildgebung | davon zur Referenzbeurteilung gesandt | | |
|--|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Ultraschall Abdomen | <input type="checkbox"/> vollst. | <input type="checkbox"/> Auswahl | |
| <input type="checkbox"/> MRT Abdomen | <input type="checkbox"/> vollst. | <input type="checkbox"/> Auswahl | |
| <input type="checkbox"/> CT Abdomen | <input type="checkbox"/> vollst. | <input type="checkbox"/> Auswahl | |
| <input type="checkbox"/> Röntgen Thorax | <input type="checkbox"/> vollst. | <input type="checkbox"/> Auswahl | <input type="checkbox"/> nein |
| <input type="checkbox"/> CT Thorax | <input type="checkbox"/> vollst. | <input type="checkbox"/> Auswahl | <input type="checkbox"/> nein |
| <input type="checkbox"/> MIBG Szintigraphie | <input type="checkbox"/> vollst. | <input type="checkbox"/> Auswahl | <input type="checkbox"/> nein |

Anamnese und klinische Symptomatik

Fieber Harnwegsinfekt Zufallsbefund Trauma tastbarer Tumor

Sonst :

.....

.....

Relevante Laborwerte

Katecholamine : normal erhöht nicht untersucht

Leukozytose : ja nein nicht untersucht

Leukozyturie : ja nein nicht untersucht

Anämie : ja nein nicht untersucht

Sonst :

.....

Fragestellung / Zeitpunkt :

Diagnose Tumolvolumen vor OP Verlauf von Metastasen Verdacht auf Rezidiv

Sonst :

Besonderheiten (z.B. Metastasen, Cavathrombus)

.....

.....

Wurde die Chemotherapie bereits begonnen? ja, am ___.___200__ nein

24.2 Versandformular zur molekularbiologischen Untersuchung

Behandlung des Nephroblastoms entsprechend der Therapiestudie SIOP 2001 / GPOH

Absender (Stempel)

.....200...
(Datum)**Material zur molekularbiologischen Untersuchung bei Nephroblastomen von:**

Patient geb.:

SIOP Nr. : _____ PID : _____

Operationsdatum200.....

Verdachtsdiagnose

| | | | | | |
|---|--------------------------|---|---|---|---------------------------|
| 0 | Erstuntersuchung | 0 | rechts | 0 | links |
| 0 | unilateral | 0 | bilateral | 0 | Nephroblastomatose |
| 0 | Syndrom | | | | |
| 0 | Beckwith-Wiedemann | 0 | Hemihypertrophie | 0 | Perlman |
| 0 | Simpson-Golabi-Behmel | 0 | Sotos Syndrom | | |
| 0 | Denys-Drash | 0 | Aniridie | 0 | WAGR |
| 0 | urogenitale Missbildung | 0 | sonst : _____ | | |
| 0 | Familiarität | | | | |
| 0 | primäre Operation | 0 | nach präoperativer Chemotherapie | | |
| 0 | Ersterkrankung | 0 | Rezidiv | | |
| 0 | Tumormaterial | 0 | Metastase | 0 | Normalgewebe |
| 0 | - 70 ° | 0 | - 70 ° | 0 | - 70 ° |
| 0 | _____ | 0 | _____ | 0 | _____ |
| — | Proben | — | Proben | — | Proben |

Bemerkungen :

Klinikstempel

Name

Unterschrift

Versand an: Prof. Dr. M. Gessler, Physiologische Chemie I, Universität Würzburg, Am Hubland
97074 Würzburg, Telefon : 0931 888 4159, Telefax : 0931 888 4150

bzw.: Dr. P.F. Ambros, Forschungsinstitut/CCRI, St. Anna Kinderspital, Kinderspital-
gasse 6, A-1090 Wien, Telefon: +43 1 40170 4110, Telefax: +43 1 40170 7150

24.3 Versandformular zur referenzpathologischen Beurteilung**Behandlung des Nephroblastoms entsprechend der
Therapiestudie SIOP 2001 / GPOH**

Absender (Stempel)

.....200...
(Datum)**HISTOLOGISCHE PRÄPARATE
FÜR DIE REFERENZPATHOLOGISCHE BEURTEILUNG**

| | | | |
|-----------------|---------------|-------|-------|
| Patient | | geb.: | |
| Operationsdatum |200..... | | |
| unsere E.- Nr.: | | | |
| Diagnose | | | |

Sehr geehrter Herr Kollege,

o.g. Patient/in wird im Rahmen der Nephroblastomstudie SIOP 2001 / GPOH behandelt. Beiliegend übersenden wir Ihnen die histologischen Präparate und unseren Befundbericht und bitten Sie als Referenzpathologen der Studie um die Mitbeurteilung.

Mit freundlichen Grüßen

Versand an:
PD Dr. I. Leuschner
Institut für Pathologie, Universität Kiel
Abteilung Paidopathologie
Michaelisstraße 11
24105 Kiel

für Österreich:
Prof. Dr. G. Amann

Klinisches Institut für Pathologie
Am Währinger Gürtel 18-20, 8B
A-1090 Wien

24.4 Begleitschein für Troponin, BNP und Doxorubicin Cmax

BEGLEITSCHHEIN BLUTENTNAHME

Troponin, Brain Natriuretic Peptid (BNP) und Doxorubicin Cmax

Nephroblastomstudie SIOP 2001/GPOH

| | | | |
|---------------|----------|--------|---------------------|
| Name, Vorname | Pat.-Nr. | Klinik | Identifikationszahl |
| | | | |
| | | | Geb.-Datum |
| | GPOH-PID | | |

Gewicht: , kg Größe: cm Körperoberfläche: , m²Datum der Doxorubicingabe: Wievielte Doxorubicingabe: 1. 2. 3. 4. 5. 6.

Dosis: _____ mg Infusionsdauer : _____ Stunden

Bisherige kumulative Dosis: _____ mg

| | Vor DOX | Ende DOX | 24 h | 48 h | Tag 5 | Tag 21 |
|----------------|--|--|--|--|--|--|
| Blutentnahme * | <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/> Ja |
| Doxorubicin | | | | | | |
| Troponin | | | | | | |
| BNP | | | | | | |

* 5 – 10 ml EDTA Blut, Plasma sofort bei -70° tiefrieren und an die Studienleitung senden:

Versand an:**Prof. Dr. Norbert Graf**

Uni.-Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Gebäude 9

66421 Homburg / Saar

für Österreich:**Doz. Dr. A. Zoubek**

St. Anna Kinderspital

Kinderspitalgasse 6

A-1090 Wien

Einsendende Klinik

Stempel

Klinik

Name

Datum

24.5 Begleitschein Serum für SEREX - Analyse

BEGLEITSCHHEIN BLUTENTNAHME

Screening auf Antikörper gegen Nephroblastom-spezifische Antigene

Untersuchungsmaterial senden an:

Prof. Dr. N. Graf, Universitätsklinikum, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Gebäude 9, 66421 Homburg

| | | | |
|---------------|----------|--------|---------------------|
| Name, Vorname | Pat.-Nr. | Klinik | Identifikationszahl |
| | | | |
| | | | Geb.-Datum |
| | GPOH-PID | | |

Blutentnahme (bitte Datum eintragen !)

| | bei Diagnose vor Therapie | vor Operation nach präop. CT | 2 Wochen nach Operation | nach Therapieabschluß | anderer Zeitpunkt |
|-------|------------------------------|---------------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------|
| Datum | | | | | |
| | bei Diagnose vor Therapie | vor Operation nach präop. CT | 2 Wochen nach Operation | nach Therapieabschluß | anderer Zeitpunkt |
| Datum | | | | | |

ResultateDatum Lagerungsbeginn: Untersuchungsdatum: Lagerung: Raumtemperatur Kühlschrank < 0° C -80° C

Labornummer: _____

Resultate: **Gefundene Nephroblastom-spezifische Antigene**

Serum

Einsendende Klinik

Stempel

Klinik

Name

Datum

25 ANHANG 11: TEILNEHMENDE KLINIKEN UND VERANTWORTLICHE ONKOLOGEN *

25.1 Deutschland

| Code | Klinik | Verantwortlicher Arzt | Adresse | Fax | Telefon | Email |
|------|-------------|---|--|-----------------|---------------------------------|--|
| 41 | Aachen | Prof. Dr. R. Mertens | Kinderklinik der Medizinischen Fakultät der RWTH Pauwelsstr. 30 52057 Aachen | 0241/8082481 | 0241/8089902 | rmertens@ukaachen.de |
| 1 | Augsburg | Dr. A. Gnekow | I. Kinderklinik der KZVA Onkologie / Hämatologie Stenglinstr. 2 86156 Augsburg | 0821/400-3642 | 0821/400-3615 | gnekow.hit-igg@klinikum-augsburg.de |
| 16 | Berlin | Prof. Dr. G. Henze, Dr. R. Fengler | Univ.-Kinderklinik Abt. Hämatologie / Onkologie Augustenburger Platz 1 13353 Berlin | 030/4505-66906 | 030/452-566 032 -66031(Sekr) | guenter.henze@charite.de |
| 110 | Berlin-Buch | Prof. Dr. L. Schweigerer, Dr. A.-K. Liebeskind | Helios Klinikum - II. Kinderklinik Wiltbergstr. 50 13125 Berlin-Buch | 030/9401-4327 | 030/9401-2345 | lschweigerer@berlin.helios-kliniken.de |
| 33 | Bielefeld | Dr. N. Jorch | Kinderklinik Gilead Grenzweg 10 33617 Bielefeld | 0521/144-6032 | 0521/144-2730 | norbert.jorch@evbk.de |
| 85 | Bonn | Prof. Dr. U. Bode, Dr. C. Hasan | Univ.-Kinderklinik Abt. Hämatologie / Onkologie Adenauer Allee 119 53113 Bonn | 0228/287-332200 | 0228/287-33215 | Carola.Hasan@ukb.uni-bonn.de |
| 4 | Bremen | Prof. Dr. A. Pekrun | Prof. Hess-Kinderklinik / ZKH St. Jürgen Strasse 84 28205 Bremen | 0421/497-3155 | 0421/497-5411 -5410 -3656 | kinderonkologie@zkh-bremen-mitte.de |

| Code | Klinik | Verantwortlicher Arzt | Adresse | Fax | Telefon | Email |
|------|------------|---------------------------------------|---|----------------|---------------------|--|
| 111 | Chemnitz | Fr. Dr. I. Krause | Klinikum Chemnitz GmbH Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Flemmingstr. 4 - PF 948 09116 Chemnitz | 0371/333-24125 | 0371/333-24122 | ingrid.krause@skc.de |
| 24 | Datteln | Prof. Dr. W. Andler Dr. Th. Wiesel | Vestische Kinderklinik Universität Witten-Herdecke Dr. Friedrich-Steiner-Str. 5 47511 Datteln | 02363/64211 | 02363/975-223 | w.andler@kinderklinik-datteln.de |
| 76 | Dortmund | Fr. Dr. H. Olschweski | Kinderklinik Städtische Kliniken Beurhausstr. 40 44137 Dortmund | 0231/953 20106 | 0231/953 21 721 | heidi.olschweski-burkhardt@klinikumdo.de |
| 113 | Dresden | Prof. Dr. M. Suttorp | Uni.-Klinikum Carl Gustav Carus Klinik u. Poliklinik f. Kinderheilkunde Fetzer Str. 74 01307 Dresden | 0351/458-5864 | 0351/458-0 -3522 | suttorp@ukd80.med.tu-dresden.de |
| 40 | Düsseldorf | Prof. Dr. A. Borkhardt | Univ.-Kinderklinik Abt. Hämatologie / Onkologie Moorenstr. 5 40225 Düsseldorf | 0211/811-6206 | 0211/811-7680 | Arndt.Borkhardt@med.uni-duesseldorf.de |
| 115 | Erfurt | Dr. A. Lemmer | Helios Klinikum Erfurt GmbH Klinik f. Kinder- und Jugendmedizin Am Schwemmbach 32 a 99099 Erfurt | 0361/781-4502 | 0361/781-4603 | alemmer@erfurth.helios-kliniken.de |
| 59 | Erlangen | Prof. Dr. J.D. Beck | Univ.-Kinderklinik Abt. für Immunologie und Onkologie Loschgestr. 15 91054 Erlangen | 09131/853-5742 | 09131/853-3113 | joern.beck@kinder.imed.uni-erlangen.de |
| 12 | Essen | Prof. Dr. B. Kremens | Univ.-Kinderklinik Abt. Hämatologie / Onkologie Hufelandstr. 55 45122 Essen | 0201/723-5942 | 0201/723-2503 | bernhard.kremens@uni-essen.de |

| Code | Klinik | Verantwortlicher Arzt | Adresse | Fax | Telefon | Email |
|------|------------|----------------------------|--|----------------|------------------------------------|--|
| 9 | Frankfurt | Prof. Dr. T. Klingebiel | Klinik für Kinderheilkunde III Pädiatrische Hämatologie / Onkologie Theodor-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt | 069/6301-6700 | 069/6301-5094 | tklingebiel@zki.uni-frankfurt.de |
| 19 | Freiburg | Prof. Dr. Ch. Niemeyer | Universitäts-Kinderklinik Abt. Päd. Onkologie / Hämatologie Mathildenstr. 1 79106 Freiburg | 0761/270-4518 | 0761/270-4506 | zkj-onkpaed@uniklinik-freiburg.de |
| 8 | Giessen | Prof. Dr. A. Reiter | Universitäts-Kinderpoliklinik Abt. Päd. Onkologie / Hämatologie Feulgenstr. 12 35390 Giessen | 0641/994-3429 | 0641/994-3420 | alfred.reiter@paediat.med.uni-giessen.de |
| 54 | Göttingen | Prof. Dr. M. Lakomek, | Universitätskinderklinik Robert-Koch-Str. 40 37070 Göttingen | 0551/39-6231 | 0551/39-6259 | lakomek@med.uni-goettingen.de |
| 116 | Greifswald | Prof. Dr. J.F. Beck | Abt. f. Päd. Onkologie u. Hämatologie Univ.-Klinik f. Kinder- u. Jugendmed. Soldtmannstr. 15 17487 Greifswald | 03834/86-6323 | 03834/86-6301 | beck@uni-greifswald.de |
| 126 | Halle | Prof. Dr. D. Körholz | Uniklinik für Kinder- u. Jugendmedizin Ernst-Grube-Str. 40 06120 Halle | 0345/557 2389 | 0345/557 23 88 | paediatric@medizin.uni-halle.de |
| 52 | Hamburg | Prof. Dr. R. Schneppenheim | Universitäts-Kinderklinik Abt. Hämatologie / Onkologie Martinistr. 52 20246 Hamburg | 040/42803-4369 | 040/42803-4601 | schneppenheim@uke.uni-hamburg.de |
| 45 | Hannover | Prof. Dr. K. Welte | Kinderklinik der MHH Abt. Hämatologie / Onkologie Carl Neuberg Str. 1 30625 Hannover | 0511/532-9120 | 0511/532-6710 -3220 (Pforte) | welte.karl@mh-hannover.de |

| Code | Klinik | Verantwortlicher Arzt | Adresse | Fax | Telefon | Email |
|------|------------|---------------------------------------|--|----------------|------------------------------------|--|
| 5 | Heidelberg | Prof. Dr. Dr. A. Kulozik | Universitäts-Kinderklinik Abt. III Im Neuenheimer Feld 150 69120 Heidelberg | 06221/56-4559 | 06221/56-8378 | Andreas.Kulozik@med.uni-heidelberg.de |
| 81 | Herdecke | Dr. A. Längler | Gemeinschafts - Krankenhaus Gerhard-Kienle-Weg 4 58313 Herdecke | 02330/62-4301 | 02330/62-3893 | a.Laengler@gemeinschaftskrankenhaus.de |
| 17 | Homburg | Prof. Dr. N. Graf | Univ.-Klinik f. Kinder- u. Jugendmed. Hämatologie / Onkologie Gebäude 9 66421 Homburg | 06841/16-28302 | 06841/16-28397 -28047 -28000 | norbert.graf@uniklinikum-saarland.de |
| 118 | Jena | Prof. Dr. F. Zintl | Univ.-klinik f. Kinder- u. Jugendmed. Kochstr. 2 07745 Jena | 03641/9-38470 | 03641/9-38270 | Felix.Zintl@med.uni-jena.de |
| 11 | Karlsruhe | Prof. Dr. A. Leipold Dr. W. Dupuis | Städtische Kinderklinik Karl-Wilhelm-Str. 1 76131 Karlsruhe | 0721/974-3269 | 0721/974-3236 | alfred.leipold@klinikum-karlsruhe.com |
| 23 | Kassel | Prof. Dr. Tegtmeyer | Städt. Kinderklinik Mönchebergstr. 41-43 34125 Kassel | 0561/928-6951 | 0561/928 5220 | fk.tegtmeyer@park-schoenfeld.de |
| 26 | Kiel | Prof. Dr. M. Schrappe | Univ.-Kinderklinik Klinik für Allgemeine Pädiatrie Schwanenweg 20 24105 Kiel | 0431/597-1816 | 0431/597-1622 | m.schrappe@pediatrics.uni-kiel.de |
| 21 | Koblenz | Prof. Dr. M. Rister | Kinderklinik Kemperhof Koblenzer Str. 115-155 56065 Koblenz | 0261/499-2600 | 0261/499-2602 | bcm.rister@t-online.de |
| 58 | Köln | Prof. Dr. F. Berthold | Universitäts-Kinderklinik Joseph-Stelzmann-Str. 9 50924 Köln | 0221/478-4371 | 0221/478 4375 | frank.berthold@uk-koeln.de |

| Code | Klinik | Verantwortlicher Arzt | Adresse | Fax | Telefon | Email |
|------|-----------|---------------------------------------|--|---------------|-----------------------|--|
| 13 | Krefeld | Dr. S. Völpel | Städt. Krankenanstalt Krefeld Kinderklinik Lutherplatz 40 47805 Krefeld | 02151/32 2391 | 02151/32 2373 | K5rzt@klinikum-krefeld.de |
| 31 | Lübeck | Prof. Dr. P. Bucsky OA Dr. Schultz | Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Lübeck Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck | 0451/500-3767 | 0451/500-2644 | Bucsky@paedia.ukl.mu-luebeck.de |
| 120 | Magdeburg | Prof. Dr. U. Mittler | Kinderklinik der Med. Akademie Emanouel-Larisch-Weg 17-19 39112 Magdeburg | 0391/671-7204 | 0391/6717-217 -210 | Uwe.mittler@medizin.uni-magdeburg.de |
| 2 | Mainz | Prof. Dr. P. Gutjahr | Univ.-Kinderklinik Onkologie / Hämatologie Langenbeckstr. 1 55101 Mainz | 06131/17-6686 | 06131/17-2642 | gutjahr@kinder.klinik.uni-mainz.de |
| 28 | Mannheim | Dr. M. Dürken | Päd. Onkologie der Universitäts- Kinderklinik Theodor-Kutzer-Ufer 1-3 68259 Mannheim | 0621/383-2003 | 0621/383-5550 | matthias.duerken@kikl.ma.uni-heidelberg.de |
| 132 | Minden | Prof. DR. B. Erdlenbruch | Kinderklinik Klinikum Minden Portastr. 7-9 32423 Minden | 0571/801-4606 | 0571/801-4601 | bernhard.erdenbruch@klinikum-minden.de |
| 39 | München | Fr. Dr. M. Schmitt | Dr. v. Hauner'sches Kinderspital der Universität München Lindwurmstr. 4 80337 München | 089/5160-4719 | 089/5160-2759 | Melanie.Schmitt@med.uni-muenchen.de |
| 36 | München | Prof. Dr. Burdach | Kinderklinik u. Poliklinik d. TU Kölner Platz 1 80804 München | 089/3068-3954 | 089/3068-2261 | Kinderklinik@lrz.tum.de |

| Code | Klinik | Verantwortlicher Arzt | Adresse | Fax | Telefon | Email |
|------|----------------|---|--|---------------|------------------------|--|
| 34 | Münster | Prof. Dr. H. Jürgens OÄ Dr. N. Kuhn | Univ.-Klinik u. Poliklinik für Päd. Hämatologie und Onkologie Albert-Schweitzer-Str. 33 48149 Münster | 0251/83-47828 | 0251/83-47742 | paedonc@uni-muenster.de |
| 63 | Nürnberg | Prof. Dr. W. Scheurlen PD Dr. A. Jobke | Cnopf'sche Kinderklinik St. Johannis-Mühlgasse 19 90419 Nürnberg | 0911/3340458 | 0911/3340254 | Jobke.cnopf.KK@web.de |
| 102 | Oldenburg | PD Dr. H. Müller | Zentrum f. Kinder- u. Jugendmedizin Cloppenburger Str. 363 26133 Oldenburg | 0441/403-2887 | 0441/403-2013 | mueller.hermann@kliniken-oldenburg.de |
| 72 | Osnabrück | Dr. H. Rickers | Marienhospital Kinderabteilung Johannesfreiheit 2-4 49074 Osnabrück | 0541/326257 | 0541/3263741 | |
| 61 | Regensburg | Fr. Dr. M. Volz-Fleckenstein | Kinderklinik St. Hedwig Steinmetzstr. 1-3 93049 Regensburg | | 0941/41240 | kinderonkologie@barmherzige-regensburg.de |
| 121 | Rostock | Prof. Dr. C.F. Classen | Universitäts-Kinderklinik Rembrandt-Str. 16-18 18057 Rostock | 0381/494 7262 | 0381/494 7104 | cfclassen@gmx.de |
| 30 | Sankt Augustin | Dr. R. Dickerhoff | Johanniter Kinderklinik Arnold Janssen Str.29 53754 Sankt Augustin | 02241/249-272 | 02241/921679 | R.Dickerhoff@asklepios.com |
| 78 | Siegen | Dr. M. Cremer | DRK - Kinderklinik Wellersbergstr. 60 57072 Siegen | 0271/21955 | 0271/2345-230 | manfred.cremer@drk-kinderklinik.de |
| 65 | Stuttgart | Prof. Dr. S. Bielack | Olgahospital Pädiatrische Onkologie u. Hämatologie Bismarckstr. 8 70176 Stuttgart | 0711/992-2462 | 0711/992-2460 -2461 | st.bielack@olghospital.de |

| Code | Klinik | Verantwortlicher Arzt | Adresse | Fax | Telefon | Email |
|------|----------|----------------------------------|---|---------------|------------------------|--|
| 86 | Trier | Prof. Dr. W. Rauh | Kinderklinik Mutterhaus der Borromäerinnen Feldstr. 16 54290 Trier | 0651/947-2587 | 0651/947-0 -2620 | rauh@mutterhaus.de |
| 32 | Tübingen | Prof. Dr. H.-G. Scheel-Walter | Universitätsklinik f. Kinder- und Jugendmedizin Hoppe-Seyler-Str. 1 72076 Tübingen | 07071/29-4713 | 07071/293781 | hans-gerhard.scheel-walter@med.uni-tuebingen.de |
| 71 | Ulm | Prof. Dr. K.M. Debatin | Universitäts-Kinderklinik Prittwitzstr. 43 89075 Ulm | 0731/502-6681 | 0731/502-7700 -7731 | klaus-michael.debatin@medizin.uni-ulm.de |
| 18 | Würzburg | Prof. Dr. Paul-Gerhardt Schlegel | Universitäts-Kinderklinik Josef-Schneider-Str. 2 97080 Würzburg | 0931/201-2242 | 0931/201-3772 | schlegel_p@kinderklinik.uni-wuerzburg.de |

25.2 Österreich

| Code | Klinik | Verantwortlicher Arzt | Adresse | Fax | Telefon | Email |
|------|------------|-------------------------------------|---|-----------------------|-----------------------|--|
| 559 | Graz | Prof. Dr. Ch. Urban | Klin. Abt. Päd. Hämatologie/Onkologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Augenbruggerplatz 18 A-8036 Graz | 0043 316 385 3450 | 0043 316 385 2630 | christian.urban@unigraz.ac.at |
| 560 | Innsbruck | Univ.-Prof. Dr. Bernhard Meister | Universitätskinderklinik Innsbruck Anichstr. 35 A-6020 Innsbruck | 0043 512 504 24934 | 0043 512 504 23524 | bernhard.meister@uibk.ac.at |
| 558 | Klagenfurt | Prof. Dr. W. Kaulfersch | Abt. für Kinder- und Jugendheilkunde LKH Klagenfurt St. Veiterstr. 47 A-9026 Klagenfurt | 0043 463 538 23017 | 0043 463 538 24000 | Wilhelm.kaulfersch@lkh-klu.at |
| 561 | Linz | Doz. Dr. Schmidt | Landes-Kinderklinik Krankenhausstr. 26 A-4020 Linz | 0043 732 6923 2312 | 0043 732 6923 2100 | schmidt@kk.lkh.ooe.gv.at |
| 562 | Salzburg | Dr. R. Jones | Landesklinik für Kinder- und Jugendheilkunde LKH Salzburg Müllner Hauptstraße 48 A-5020 Salzburg | 0043 662 4482 2604 | 0043 662 4482 2600 | n.jones@lks.at |
| 500 | Wien | Prof. Dr. H. Gadner | St. Anna Kinderspital Kinderspitalgasse 6 A-1090 Wien IX | 0043 1 40170 70 | 0043 1 40170 250 | gadner@stanna.at |

25.3 Schweiz

| Code | Klinik | Verantwortlicher Arzt | Adresse | Fax | Telefon | Email |
|------|------------|-----------------------|---|-----------------|-----------------|--|
| 604 | Basel | PD Dr. Thomas Kühne | Abt. Hämatologie / Onkologie UKBB Kinderspital Römergasse 8 Ch-4005 Basel | 0041-61-6856566 | 0041-61-6856733 | pedhemonc@ubaclu.unibas.ch |
| 604 | Luzern | Dr. U. Caflisch | Kinderspital und Kantonsspital CH-6000 Luzern | 0041-41-2053190 | 0041-41-2051111 | ueli.caflisch@ksl.ch |
| 600 | St. Gallen | Dr. Jeanette Greiner | Ostschweizerisches Kinderspital St. Gallen Claudiusstr. 6 CH-9006 St. Gallen | 0041-71 2437699 | 0041-71 2431360 | jeanette.greiner@gd-kispi.sg.ch |
| 601 | Zürich | PD Dr. F. Niggli | Universitätskinderspital - Onkologie Steinwiesstrasse 75 CH-8032 Zürich | 0041-1-2667171 | 0041-1-2667111 | felix.niggli@kispi.unizh.ch |

* In dieser Liste sind nur Kliniken aufgeführt, die in die SIOP 93-01 / GPOH Studie mehr als 5 Patienten eingebracht haben.

26 ANHANG 12: ADMINISTRATION DER SIOP 2001

26.1 Sekretariat Amsterdam:

Das Sekretariat der Internationalen SIOP 2001 Studie ist verantwortlich für die Koordination der aktuellen und vorangegangener Studien. Die GPOH Studienleitung sendet ihre Daten an folgende Adresse.

SIOP Nephroblastoma Trial & Study Office
Emma Kinderziekenhuis / Het Kinder AMC
Meibergdreef 9, room A3-273, P.O. Box 22660
1105 AZ Amsterdam (The Netherlands)
Tel: 31 - 20 - 566 5697
Fax: 31 - 20 - 566 9021
E-mail: siop-wilms@amc.uva.nl
Office secretaries: T. Hoogendoorn and J. de Jonge

26.2 Sekretariat England:

Dr S.E. Ablett, UKCCSG Administrator
UKCCSG
22-28 Princess Road West
Leicester LE1 6TP (United Kingdom)
Tel: 44 - 116 - 252 3286
Fax: 44 - 116 - 252 3281
E-mail: sea4@le.ac.uk
www.ukccsg.org

26.3 Organisationskomitee der SIOP 2001:

Die folgenden Personen sind in dieser Therapieoptimierungsstudie involviert und sind für die Organisation und die Information der teilnehmenden Kliniken verantwortlich. Daneben publizieren Sie die Ergebnisse dieser Therapieoptimierungsstudie.

Executive committee:

| | |
|-----------------------|----------------|
| Norbert Graf | (Deutschland) |
| Christophe Begeron | (Frankreich) |
| Kathy Pritchard-Jones | (England) |
| Jan de Kraker | (Niederlanden) |

Study chair der SIOP 2001:

| | |
|---------------|----------------|
| Jan de Kraker | (Niederlanden) |
|---------------|----------------|

Statistiker der SIOP 2001:

| | |
|-------------------|----------------|
| Harm van Tinteren | (Niederlanden) |
|-------------------|----------------|

26.4 Mitglieder des Komitees der SIOP 2001

26.4.1 Pathologen:

| | | |
|-----------------|------------|------------------------------------|
| B. Sandstedt | Stockholm | Vorsitzender |
| L. Boccon-Gibod | Paris | Nationaler Koordinator Frankreich |
| D. Harms | Kiel | Nationaler Koordinator Deutschland |
| A. Kelsey | Manchester | Mitglied des Panel |
| G. Vujanic | Cardiff | Nationaler Koordinator England |
| A. Kreczy | Innsbruck | Nationaler Koordinator Österreich |

26.4.2 Radiotherapeuten:

| | |
|---------------------|-----------------|
| C. Carrie | Lyon |
| A. DeVries | Innsbruck |
| M. Flentje | Würzburg |
| J.L. Habrand | Villejuif/Paris |
| F. Oldenburger | Amsterdam |
| Ch. Rübe | Homburg |
| R.E. Taylor | Leeds |
| L. Zadravec Zaletel | Grosuplje |

26.4.3 Chirurgen:

| | | |
|--------------|-----------|---------------------|
| J. Godzinski | Warschau | Vorsitzender |
| R. van Baren | Amsterdam | |
| D. Bürger | Siegen | |
| F. Gauthier | Paris | |
| J. Walker | Sheffield | |
| G. Cecchetto | Padua | |
| J. Hager | Innsbruck | |

26.4.4 Pädiatrische Onkologen:

| | |
|------------------------|-----------------|
| C. Bergeron | Lyon |
| G. Bisogno | Padua |
| J. Bökkerink | Nijmegen |
| M. Carli | Padua |
| F.M. Fink | Innsbruck |
| N. Graf | Homburg/Saar |
| R. Grundy | Birmingham |
| M. v.d. Heuvel-Eibrink | Rotterdam |
| J. de Kraker | Amsterdam |
| F. Pein | Villejuif/Paris |
| K. Pritchard-Jones | Sutton |
| J.M. Zucker | Paris Curie |

26.4.5 Biologen:

| | |
|--------------------|--------------|
| P.F. Ambros | Wien |
| J. Fournet | Paris Necker |
| M. Gessler | Würzburg |
| R. Grundy | Birmingham |
| C. Jeanpierre | Paris Necker |
| M.A.M.M. Mannens | Amsterdam |
| K. Pritchard-Jones | Sutton |

26.4.6 Anschriften:**J. Godzinski** (Vorsitzender des Panels der Chirurgen)

Department of Paediatric Surgery

Marciniak Hospital

Ul. Traugutta 116

50-420 Wroclaw (Polen)

Tel: 48 - 71 - 342 7021

Fax: 48 - 71 - 343 6747

E-mail: jgodzin@dilnet.wroc.pl**N. Graf** (executive committee)

Universitätsklinik für Kinder- und

Jugendmedizin

66421 Homburg/Saar (Deutschland)

Tel: 49 - 6841 - 162 8397

Fax: 49 - 6841 - 162 8302

E-mail: norbert.graf@uniklinikum-saarland.de**J. de Kraker** (executive committee)

SIOP Nephroblastoma Trial & Study Office

Emma Kinderziekenhuis / Het Kinder AMC

Meibergdreef 9, room A3-273, P.O. Box 22660

1100 DD Amsterdam (Niederlanden)

Tel: 31 - 20 - 566 5661

Fax: 31 - 20 - 691 2231

E-mail: j.de.kraker@amc.uva.nl**C. Bergeron** (executive committee)

Oncologie Pédiatrique

Centre Léon bérard

28 rue Laennec

69373 Lyon Cedex / France

Tel: 33 - 4 - 78 78 26 06

Fax: 33 - 4 -

E-mail: bergeron@lyon.fnclcc.fr

K. Pritchard-Jones (executive committee)

Royal Marsden Hospital
Downs Road
Sutton, Surrey, SM2 5PT (United Kingdom)
Tel: 44 - 20 - 8661 3496
Fax: 44 - 20 - 8661 3617
E-mail: kpj@icr.ac.uk

B. Sandstedt (Vorsitzender des Panels der Pathologen)

Children's Cancer Research Unit/ALB
Karolinska Hospital
171 76 Stockholm (Schweden)
Tel: 46 - 8 - 5177 2870
Fax: 46 - 8 - 5177 3184
E-mail: Bengt.Sandstedt@pat.ds.sll.se

H. van Tinteren (Statistiker)

Integraal Kankercentrum Amsterdam
Plesmanlaan 125
1066 CX Amsterdam (Niederlanden)
Tel: 31 - 20 - 346 2548
Fax: 31 - 20 - 346 2525
E-mail: ht@ikca.nl

27 ANLAGEN

27.1 Votum Ethikkommission vom 16.11.2001

27.2 Votum Ethikkommission vom 30.09.2002

27.3 Votum Ethikkommission vom 18.10.2006

27.4 Gütesiegel A der Deutschen Krebsgesellschaft

28 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**A**

ACT-D Actinomycin D
 ADR Adriblastin
 AE adverse event
 AV Actinomycin D, Vincristin
 AVD.. Actinomycin D, Vincristin, Doxorubicin

B

BNP brain natriuretic protein

C

CARBO Carboplatin
 CCED Cyclophosphamid, Carboplatin,
 Etoposid, Doxorubicin
 CCEV.....Cyclophosphamid, Carboplatin,
 Etoposid, Vincristin
 CCG childrens cancer group
 CCSK Klarzellensarkom
 CEM Carboplatin, Etoposid, Melphalan
 cGy.....Centigray
 CLS capillary leakage syndrome
 Cmax..... maximale Konzentration
 CMN congenitales mesoblastisches Nephrom
 CPM Cyclophosphamid
 CR komplette Remission
 CT Computertomographie
 CTV..... clinical target volume
 CYCLO..... Cyclophosphamid

D

DFS disease free survival
 DNA Desoxyribonukleinsäure
 DOX Doxorubicin
 DOXO Doxorubicin

E

EFS event free survival
 EKG Elektrokardiogramm
 EsWs end systolic wall stress

F

FH favorable histology

G

G-CSF Granulozytenstimulationsfaktor
 GFR..... Glomeruläre Filtrationsrate

GPOH Gesellschaft für Pädiatrische
 Onkologie und Hämatologie
 Gy Gray

I

ICE Ifosfamid, Carboplatin., Etoposid
 ICRU Internatiional Committee on
 Radiation Units
 IDMC . Independend Data Monitoring Center
 IFO.....Ifosfamid
 ITT.....intention to treat

L

LK.....Lymphknoten
 LOH..... Loss of Heterocygosity
 LVDs.....systolic left ventricular diameter

M

MEC..... Melphalan, Etoposid, Carboplatin
 MIBG Methyl-Jod-Benzylguanidin
 MRT..... Magnetresonanztomographie
 MV Megavolt

N

N+Lymphknoten positiv
 N-Lymphknoten negativ
 NBM Nephroblastomose
 NCI..... National Cancer Institute (USA)
 NMR Magnetresonanztomographie
 NR..... nephrogenic rest
 NRL Nationales Referenzlabor
 NWTs... National Wilms Tumor Study (USA)

P

PCR Polymerasekettenreaktion
 PLNR perilobulärer Nephrogener Rest
 PR..... partielle Remission
 PTV planned target volume

R

RFS..... relapse free survival
 RT Radiotherapie

S

S survival
 SAE serious adverse events
 SD..... stable disease

SF shortening fraction
SIOP International Society of Paediatric
.....Oncology

T

TRKBNeurotrophinrezeptor B

U

UFH.....unfavorable histology
UKCCSG..... United Kingdom Childrens
Cancer Study Group

UKW....United Kingdom Wilms Tumour Study

V

VA..... Vincristin, Actinomycin D
VCR.....Vincristin
VG-PR.....very good partial response
VOD..... Venenverschlusskrankheit
VP16 Vepesid

W

WT1.....Wilmstumorsuppressorgen

29 STICHWORTVERZEICHNIS

A

| | |
|--|---|
| ACT-D | |
| Actinomycin D..... | 13, 82, 83 |
| Adriblastin..... | 82, 83 |
| AE | |
| adverse event | 121 |
| Anaplasie..... | 32, 39, 40 |
| Anschriften | |
| Studienkommission | |
| GPOH..... | IV |
| Österreich | VI |
| Referenzzentren | |
| Radiodiagnostik..... | IV, VI |
| Strahlentherapie | IV, VI |
| Kinderchirurgie..... | IV, VI |
| Urologie | IV, VI |
| Pathologie..... | V, VI |
| Molekulargenetik | V, VI |
| Asservierung Tumormaterial..... | 113, xC |
| Aufklärungsgespräch | lxxxiii, lxxxviii |
| AV | |
| Actinomycin D, Vincristin..... | |
| | 51, 54, 82, vii, xi, xxviii, lii, liii, lv, lxiv |
| AVD | |
| Actinomycin D, Vincristin, Doxorubicin | 51, 54, vii, ix, xvi, xx, xxviii, lv, lxvi |

B

| | |
|--------------------------------|------------------------|
| Bildgebung | 19, 24 |
| Biometrie | 105, 115 |
| Blastemreich | |
| nach präop. Chemotherapie..... | 39 |
| nach primärer Operation..... | 39 |
| BNP | |
| brain natriuretic protein..... | 85, lxxii, xcvi |

C

| | |
|--|---------------|
| Capillary leakage syndrome..... | 84 |
| CARBO | |
| Carboplatin | 82, 83 |
| Carboplatindosierung nach GFR..... | xix |
| CCED | |
| Cyclophosphamid, Carboplatin, Etoposid, Doxorubicin | xvi |

CCEV

Cyclophosphamid, Carboplatin, Etoposid,
Vincristin..... **xvi**

CCSK

Klarzellensarkom..... **42, viii**

Chemotherapie..... **siehe Therapiepläne**

Checklisten..... **xxiii**

Clinical Target Volume
 89 |

CLS

capillary leakage syndrome
 84 |

CPDN..... **34**

CPM

Cyclophosphamid
 82, 83 |

Common toxicity criteria (NCI)..... **lxxvii**

CYCLO

Cyclophosphamid
 82, 83 |

D

| | |
|--------------------------|---------------------------|
| Datenweitergabe..... | lxxxviii |
| Diffuse Anaplasie | 40 |
| Dosismodifikation | 83, 85, x |
| Dokumentationsbögen..... | 119, xxviii-lxxvii |
| DOX | |
| Doxorubicin | 82, 83 |
| DOXO | |
| Doxorubicin | 82, 83 |

E

| | |
|---------------------------------|-----------------------|
| Einverständnisse | |
| Asservierung Tumormaterial..... | xC |
| Datenweitergabe..... | lxxxviii |
| Patientenaufklärung | lxxxiii, lxxxv |
| Epithelreich..... | 37 |
| EsWs | |
| end systolic wall stress | 85 |
| Ethikkommission - Votum..... | lxxxix |
| Votum vom 16.11.2001..... | cxix |
| Votum vom 30.09.2002..... | cxiii |

F

| | |
|-----------------------|-----------|
| Feinnadelbiopsie..... | 21 |
| Fokale Anaplasie..... | 39 |

G

| | |
|-----------------------------------|----------------|
| GFR | |
| Glomeruläre Filtrationsrate | 86, xix |
| Gütesiegel A..... | cxiv |

Version 3.0: Januar 2007

H

| | |
|--------------------------------|-----------------|
| Hepatotoxizität..... | 84 |
| Histologie..... | 32 |
| Anaplasie | |
| diffus..... | 40, viii |
| fokal..... | 39 |
| blastemreich | |
| nach präop. Chemotherapie..... | 39 |
| nach primärer Operation..... | 39 |
| CPDN..... | 34 |
| epithelreich..... | 37 |
| Hohe Malignität..... | 32, 39 |
| Intermediäre Malignität..... | 32, 36 |
| Klarzellensarkom..... | 42, viii |
| Mesoblastisches Nephrom..... | 34 |
| Mischtyp..... | 38 |
| Niedrige Malignität..... | 32, 34 |
| Rhabdoidtumor..... | 43, viii |
| regressiv verändert..... | 38 |
| stromareich..... | 37 |
| Hohe Malignität..... | 32, 39 |

I

| | |
|--|---------------|
| ICE | |
| Ifosfamid, Carboplatin., Etoposid..... | xviii |
| ICRU..... | 39 |
| IDMC | |
| Independend Data monitoring Center.. | 123 |
| Mitglieder..... | 124 |
| IFO | |
| Ifosfamid..... | 82, 83 |
| Intention to treat..... | 107 |
| Intermediäre Malignität..... | 33, 36 |

K

| | |
|-----------------------|-----------------|
| Kardiotoxizität..... | 13, 85 |
| Klarzellensarkom..... | 42, viii |

L

| | |
|---|-------------------------------------|
| LOH | |
| Loss of Heterocycosity..... | 8, 116 |
| Lungenmetastasen..... | 26, 49, 69, 90, 91, 99, viii |
| LVDs | |
| systolic left ventricular diameter..... | 85 |
| Lymphknotenbefall..... | 26, 48, 94, 96 |

M

| | |
|---------------------------------------|----------------------|
| Melphalan, Etoposid, Carboplatin..... | xix, xxi |
| Mesoblastisches Nephrom..... | 34 |
| Mischtyp..... | 38 |
| MRT | |
| Magnetresonanztomographie..... | 20, 24, i, xi |

N

| | |
|--------------------------------|------------------------------|
| Nachsorgeplan..... | xxiii |
| Nationales Referenz Labor..... | 111 |
| NBM | |
| Nephroblastomatose..... | xi |
| Nebenwirkungen..... | 84, 86, 100, 103, 121 |
| Nephroblastomatose..... | xi |
| Nephrotoxizität..... | 86 |
| Niedrige Malignität..... | 32, 34 |
| NR | |
| nephrogenic rest..... | xi |
| NWTS Studien | |
| NWTS 1..... | 3 |
| NWTS 2..... | 3 |
| NWTS 3..... | 3, 30 |
| NWTS 4..... | 3, 13, vi |
| NWTS 5..... | 109 |

O

| | |
|----------------|----------------------------------|
| Operation..... | 24, ii, vi, xiii, xxxviii |
|----------------|----------------------------------|

P

| | |
|-------------------------------|-----------------------|
| Patientenaufklärung..... | lxxxiii, lxxxv |
| PCR | |
| Polymerasekettenreaktion..... | 116 |
| Planned Target Volume..... | 90 |
| Prognose..... | 10-14, 107, xv |

R

| | |
|--------------------------|---------------------------------|
| Randomisation..... | 16, 106, 120, xlvi, xlix |
| Randomisationsfrage..... | 51, 106, 121 |
| Referenzzentrum | |
| Radiodiagnostik..... | IV, VI |
| Strahlentherapie..... | IV, VI |
| Kinderchirurgie..... | IV, VI |
| Urologie..... | IV, VI |
| Pathologie..... | V, VI |
| Molekulargenetik..... | V, VI |
| regressiv verändert..... | 38 |
| Rezidiv..... | 28, xv |
| Rhabdoidtumor..... | 43, viii |
| Radiotherapie..... | 88, ix |

S

SAE

serious adverse events 121

SF

shortening fraction 85

SIOP Studien

SIOP 1 1

SIOP 2 1

SIOP 5 2

SIOP 6 2

SIOP 9 3

SIOP 93-01 3

Spätfolgen 85, 104

Stadieneinteilung 47

Stadium IV 27, 49, 69, 99, viii

Stadium V 27, i

Stammzelltransplantation xix, xxi

Strahlendosis 90, x

Strahlenfeld 89, x

Stratifizierung 10, 51

stromareich 37

Studienkommission III, V

Studienleitung

GPOH III

Österreich V

Supportivtherapie 87

T

Teilnahmeerklärung Klinik xc

Therapiepläne

nach Protokoll, Stadium I-III 51-68

nach Protokoll, Stadium IV 69-81

primäre Operation vii-ix

Rezidiv xv-xxii

Toxizität 84, 86, 100, 103, 121

Toxizitätsskala lxxvi

Tumorruptur 9, 24, 30, 97, 98, x

Tumolvolumen 12, 20, 51, 105

U

UKW Studien

UKW 1 6

UKW 2 6

V

VCR

Vincristin 82, 83

Versandformulare

Molekularbiologie xciii

Pathologie xciv

Referenzradiologie xci

Troponin xcv

VOD

Venenschlusskrankheit 84, 103

VP16

Vepesid 82, 83

Votum der Ethikkommission lxxxii

Votum vom 16.11.2001 cxi

Votum vom 30.09.2002 cxiii

W

WT1

Wilmstumorsuppressorgen 1 109