
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.uniklinik-saarland.de/kinderonkologie/wilms.html>

Version 3.0: Juli 2006

Paidopathologen

Prof. Dr. D. Harms	Kiel		paido.pathol@path.uni-kiel.de
Dr. I. Leuchner	Kiel		ileuschner@path.uni-kiel.de

Molekulargenetiker

Prof. Dr. M. Gessler	Würzburg		gessler@biozentrum.uni-wuerzburg.de
----------------------	----------	-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------

BIOMETRIE FÜR DIE GESAMTSTUDIE DER GPOPH**Datenmanagement**

Dr. R. Troost	Mainz		troost@imsd.uni-mainz.de
---------------	-------	-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------

Datenanalyse

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

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

Prof. Dr. J. Tröger
 Universitätsklinikum
 Abt. f. Pädiatrische Radiologie
 Im Neuenheimer Feld 150
69120 Heidelberg
 Telefon: 06221 / 56 2329
 Telefax: 06221 / 56 2998

Pathologische Referenzbeurteilung :

Prof. Dr. D. Harms / 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 Serexuntersuchung:

Prof. Dr. N. Graf
 Univ. -klinik für Kinder- und Jugendmedizin
 Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
 Gebäude 9
 66421 Homburg / Saar
 Telefon: 06841 1628397
 Telefax: 06841 16 28302

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	Verlaufsdagnostik 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	STRALENTHERAPIE.....	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	Intermediäres Risiko, Stadium II/III, Tumolvolumen ≤ 500 ml oder epithel-, bzw. 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	Postoperative Chemotherapie für Patienten mit niedriger und intermediärer Malignität und primärer Tumoroperation:	vii
16.4	Postoperative Chemotherapie für Patienten mit 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).....	xl
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.....	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 UND ONKOLOGEN *.....	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	Organisationskomitee der SIOP 2001:.....	cix
26.4	Mitglieder des Komitees 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	Gütesiegel A der Deutschen Krebsgesellschaft.....	cxvi
28	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	CXVIII
29	STICHWORTVERZEICHNIS.....	CXX

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, Kreatininclearance
- 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 perirenenalen 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

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. 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 Tumorgewebebank ist eine positive Begutachtung des Forschungsprojektes 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 Tumorzellen 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 PD Dr. W. Scheurlen, Mannheim durchgeführt.

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 Tumorzellen, Proben von nephrogenen Resten und normalem Nierengewebe zu erhalten, um die molekulare Basis dieser Assoziation zu erforschen.

ACGT (Advancing Clinico-Genomic Trials)

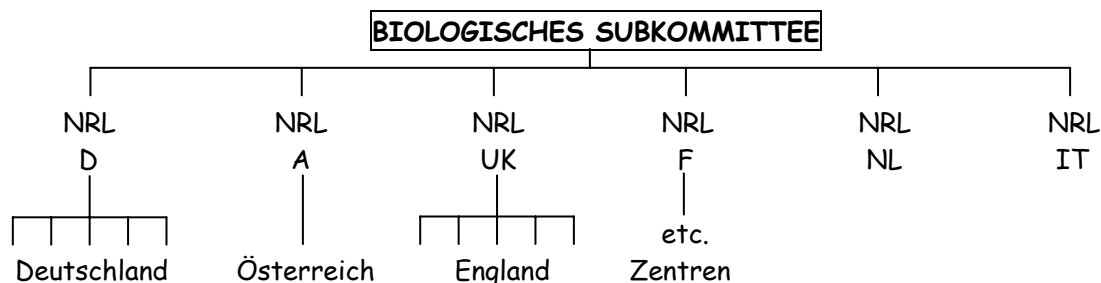
Identifizierung nephroblastomspezifischer Antigene über eine Bestimmung humoraler Antikörper im Serum mittels abgewandelter Serexmethode

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 Nationale Referenzlaboratorien

12.4.1 Deutschland

Prof. Dr. Manfred Gessler

Theodor-Boveri-Institut / Physiol. Chemie I
Biozentrum der Universität Würzburg
Am Hubland

97074 Würzburg

Tel: 49 - (0)931 - 888 4159

Fax: 49 - (0)931 - 888 7038 (alt. 4150)

E-mail: gessler@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. B. Zabel

Universitätsklinikum
Kinderklinik
Langenbeckstrasse 1

55101 Mainz

Tel: 49 - (0)6131 - 17 2112

Fax: 49 - (0)6131 - 17 6610

E-mail: zabel@wserv.kinder.klinik.uni-mainz.de

Dr. V. Schumacher & Prof. Dr. B. Royer-Pokora

Institut für Humangenetik
Heinrich-Heine Universität
Universitätsstrasse 1

40225 Düsseldorf

Tel: 49 - (0)211 - 811 2356

Fax: 49 - (0)211 - 811 2356

E-mail: schumacv@uni-duesseldorf.de

Dr. A. Eggert

Universitätsklinikum
Abt. f. Päd. Onkologie u. Hämatologie
Hufelandstr. 55

45122 Essen

Tel.: 49 - (0)201 - 723 3755

Fax: 49 - (0)201 - 723 5942

E-mail: angelika.eggert@uni-essen.de

Prof. Dr. Eckhart Meese

Institut für Humangenetik
Universitätskliniken des Saarlandes
Gebäude 60

Tel.: 49- (0)6841 - 1626004

Fax.: 49- (0)6841 - 1626185

D-66424 Homburg Saar

hgeme@uniklinikum-saarland.de

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.

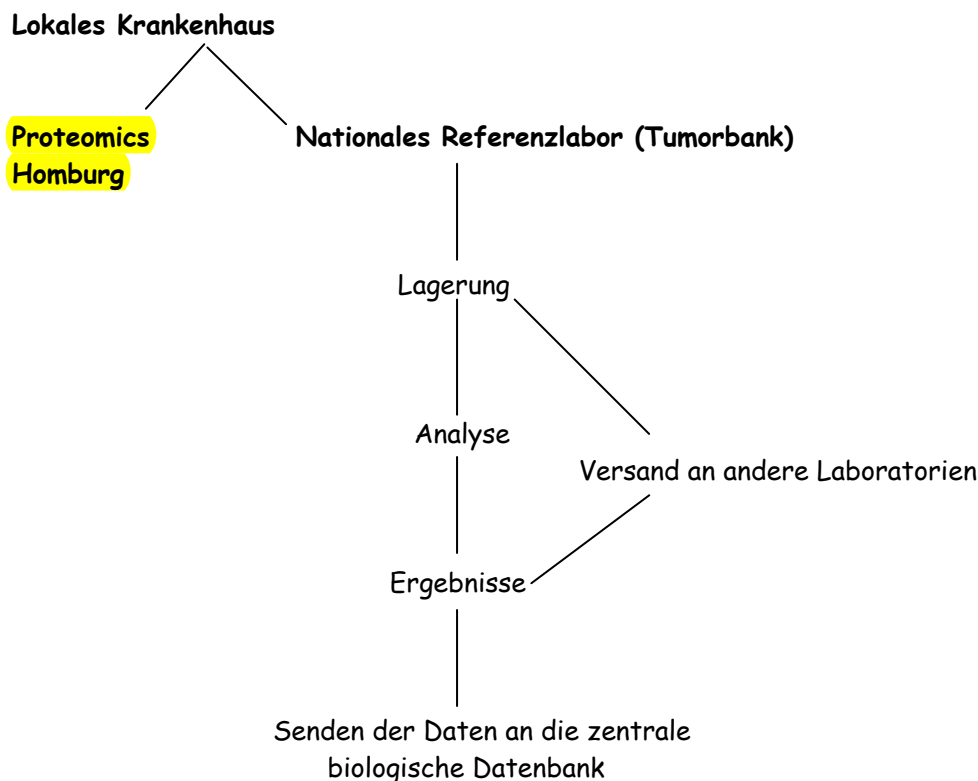
Zentrale Tumorbank

- 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.

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. Bönig 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 N, N. Hildebrandt A, Keller A, Steudel W.-J., Lenhof H.P., 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(9), 2210, 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* 10: 2006
146. Takashima M, Kuramitsu Y, Yokoyama Y, Lizuka N, Harada T, Fujimoto M, Sakaida I, Okita K, Oka M, Nakamura K. Proteomic analysis of autoantibodies in patients with hepatocellular carcinoma. *Proteomics*. 12, 2006
147. Takashima M, Kuramitsu Y, Yokoyama Y, Iizuka N, Harada T, Fujimoto M, Sakaida I, Okita K, Oka M, Nakamura K. Serological identification and bioinformatics analysis of immunogenic antigens in multiple myeloma. *Cancer Immunol Immunother*;55:910-917, 2006

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 ACGT (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				
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)				
	Lungenfunktion (bei initialen Metastasen, nach Radiatio Lunge)				
	Hausintern:				

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 Spätfolgendidiagnostik							
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 (Kap.4.3)	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)

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 Carboplatinabgabe.

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)

22.4 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. Die Messung der immunologischen Tumorreaktion erfolgt im Labor von Prof. Dr. Meese in Homburg.

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

24.5 Begleitschein Serum für SEREX - Analyse

BEGLEITSCHIN PROBENENTNAHME

Screening auf Antikörper gegen nephroblastom-spezifische Antigene

Untersuchungsmaterial senden an:

Prof. Dr. N. Graf, Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Gebäude 9, 66421 Homburg

Name, Vorname

Pat.-Nr.

Klinik

Geb.Datum

Identifikationszahl

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 Rezidiv vor Therapie	bei erneuter Remission	bei erneuter Progression	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