

## **Teil: Wilms-Tumoren**

### **Update der SIOP 2001 Studie**

**N. Nourkani**

Die GPOH bringt ca. 25 % der Patienten in die SIOP 2001 Studie ein. Ca 60% der Patienten mit lokalisierter unilateraler Erkrankung weisen nach präoperativer Chemotherapie ein Stadium I auf. Die Randomisation der Studie im Stadium II und III bei intermediärer Malignität wird bis Ende 2009 fortgeführt. Die Rate der Randomisation liegt innerhalb der GPOH nur bei ca. 50% möglicher Patienten. Danach entscheidet das IDMC wie diese Patienten zukünftig zu behandeln sind. Bislang gab es keinen Grund die Randomisation wegen Überlegenheit eines Zweiges zu beenden. Die Studie selbst soll bis Ende 2011 Patienten rekrutieren. Danach ist eine Nachfolgestudie geplant.

Die Prognose aller Patienten liegt bei Patienten ohne Metastasen nach 5-Jahren bei einem EFS von 90% und einem OS von 96 % und bei Patienten mit Metastasen bei 72 % EFS und 79 % OS. Patienten mit einem blastemreichen Subtyp haben von der Intensivierung der Behandlung im HR Zweig profitiert. Das Stadium II setzt sich jetzt bei besserer Definition vom Stadium I in der Prognose ab.

### **Bilaterale Tumoren**

**R. Furtwängler**

Es ist sinnvoll von bilateraler Erkrankung zu sprechen als von bilateralem Wilmstumor. Denn außer beidseitigen Wilmstumoren kann auch eine beidseitige Nephroblastomatose vorliegen, oder auf einer Seite ein Wilmstumor und auf der anderen Seite nephrogene Reste. In den Studien SIOP 9, SIOP 92-01 und 2001 der GPOH wurden bis Mai 2005 138 Patienten mit beidseitiger Erkrankung diagnostiziert und jetzt bei langer Nachbeobachtungszeit ausgewertet. Zusammengefasst sind folgende Punkte wesentlich: 50% der Patienten mit Nephroblastomatose entwickeln einen Wilmstumor. Patienten ohne Metastasen und ohne Vorbehandlung wegen Nephroblastomatose weisen eine exzellente Prognose von 80 % EFS und 90 % OS auf. Die wichtigsten Risikofaktoren bzgl. des Überlebens sind Metastasen, Anaplasie, Stadium III und Vorbehandlung wegen nephrogenen Resten. Die präoperative Chemotherapie sollte 12 Wochen nicht überschreiten, da es dann wieder zu einem Tumorwachstum kommen kann. Bei fehlendem Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie ist eine chirurgische Intervention notwendig. In einer solchen Situation liegt entweder ein stromareicher Subtyp vor oder eine Anaplasie. Der stromareiche Subtyp spricht typischerweise nicht auf eine Chemotherapie an und muss in toto entfernt werden. Die Patienten weisen dann eine exzellente Prognose auf. Der anaplastische Wilmstumor bedarf der Therapieintensivierung. Die Operation der beidseitigen Tumoren ist zu zentralisieren. In weitaus den meisten Patienten kann heute eine beidseitige nierenerhaltende Operation durchgeführt werden.

### **Rezidivtherapie**

**N. Graf**

Pro Jahr werden in Deutschland 12 Kinder mit einem Rezidiv diagnostiziert. Die wichtigsten Risikofaktoren, die die Prognose von Rezidivpatienten bestimmen sind: frühes Rezidiv (< 6 Monate nach Erstdiagnose), Stadium III bei Ersterkrankung, hohe Malignität, Metastasen bei Ersterkrankung und kombiniertes Rezidiv. 2/3 der Rezidivpatienten fällt in diese Hochrisikogruppe. Deren Prognose liegt bei unter 40% Überleben. Die komplementäre Gruppe weiß eine Prognose von über 70% OS nach 7 Jahren auf. Wegen der Seltenheit der Rezidive können Fortschritte in der Behandlung nur durch internationale Zusammenarbeit erzielt werden. Die mit der COG geplante Randomisationsstudie zur Frage der Effektivität der Stammzelltransplantation ist an bürokratischen Hürden letztendlich gescheitert. Zur Zeit wird eine gemeinsame COG/SIOP Studie zum Rezidiv erstellt. Hierbei wird prospektiv die Kombination von ICE und Topotecan getestet. Leider wird damit die Frage der Effektivität der

Hochdosischemotherapie mit anschließendem Stammzellsupport beim Wilmstumor nicht mehr beantwortet werden können.

## **Risikofaktoren beim Wilmstumor**

### **N. Graf**

Eine gemeinsame Analyse der Studien SIOP 93-01 und 2001 mit mehr als 500 Patienten ermittelt die folgenden Risikofaktoren: Alter (</> 2 Jahre), lokales Stadium, histologischer Subtyp, Tumolvolumen nach präoperativer Chemotherapie und Metastasen. Eine Analyse des Anteils an Blastem im Tumor zeigt, dass auch beim regressiven Typ die Prognose abhängig ist vom Anteil des Blastems im vitalen Tumoranteil. Es ist geplant in einer Nachfolgestudie eine Quantifizierung dieses Blastemanteils zur Stratifizierung heranzuziehen. Gute molekularbiologische Marker zur Risikostratifizierung sind noch nicht bekannt. Aus diesem Grund wird in den nächsten beiden Jahren großer Wert darauf gelegt, möglichst viele Tumoren auch molekulargenetisch zu analysieren. Die Zusendung von schockgefrorenem Tumormaterial ist hierzu dringend notwendig.

## **Diskussion einer Nachfolgestudie**

### **Plenum**

Im Rahmen dieser Diskussion wurden unterschiedliche Fragen erörtert, die auf dem nächsten Meeting der SIOP-RTSG Gruppe anstehen. Es ist geplant innerhalb der nächsten beiden Jahre Therapiekonzepte für unilaterale lokale Erkrankungen, bilaterale Erkrankungen, metastatische Erkrankungen, Rezidivpatienten und seltene Nierentumoren zu entwickeln. Eine Randomisationsfrage für eine Nachfolgestudie existiert noch nicht.

Sämtliche Vorträge können als PDF-Files über die Homepage der Wilmstumorstudie ([www.nephroblastom.de](http://www.nephroblastom.de)) nach Anmeldung heruntergeladen werden.

An dieser Stelle möchten wir uns bei allen teilnehmenden Kliniken herzlich bedanken. Nur durch Ihre Mitarbeit sind diese Ergebnisse zu erzielen. Dank auch der Deutschen Krebshilfe für die Förderung der Studie.

## **Teil: Neuroblastom**

### **Studienbericht NB2004-Studie**

**A. Faldum, A. Schneider**

Die erste Zwischenanalyse der Hochrisikogruppe nach 85 Ereignissen ergab keinen statistischen Grund für eine vorzeitige Beendigung der Studie. Die Stoppkriterien für Wirksamkeit (Efficacy), „Nutzlosigkeit“ (Utility) und Toxizität (Analysen nach 1,5, 2,5 und 3,5 und 4,5 Jahren) wurden zu keinem Zeitpunkt erreicht. Die Randomisierungscompliance war mit 84 % in befriedigendem, aber nicht optimalem Niveau. Die Rekrutierungszahlen für die Hochrisikogruppe lagen unter den Erwartungen, für die mittlere Risikogruppe und die Beobachtungsgruppe über den Erwartungen. Auch für die mittlere Risikogruppe und die Beobachtungsgruppe ergaben die ersten Zwischenanalysen keinen statistischen Hinweis für einen vorzeitigen Abbruch der Studie.

### **Antikörpertherapie bei Hochrisikoneuroblastom**

**T. Simon**

Die aktuelle Analyse der im Jahre 2004 publizierten Patientenkohorte (Simon T et al, J Clin Oncol, 2004; 22:3549-57) zeigt nun einen Vorteil von anti-GD2-Antikörper ch14.18 gegenüber „keine Konsolidierung“, aber weiterhin keinen Unterschied zwischen ch14.18 und oraler Dauertherapie in Studie NB90. Die Studie ANBL0032 der Children's Oncology Group wurde abgebrochen, weil die Kombination von ch14.18 mit Retinsäure und alternierend GM-CSF und IL2 dem Standardarm mit Retinsäure allein deutlich überlegen war. Deshalb strebt die GPOH die Wiedereinführung von ch14.18 an und wird die erforderlichen Schritte unternehmen, um ch14.18 in Deutschland verfügbar zu machen.

### **Europäisches Protokoll zur Diagnostik und Therapie des Opsomyklonus**

**B. Hero**

Das Studienprotokoll gibt Leitlinien zur erforderlichen Diagnostik bei Verdacht auf Opsomyklonus-Syndrom und sieht ein eskalierendes Therapieschema vor. Zum Einsatz kommen Dexamethason, Cyclophosphamid und Rituximab. Der Start der Studie verzögerte sich aus administrativen Gründen und ist nun für Anfang 2010 vorgesehen.

### **Regression beim lokalisierten Säuglingsneuroblastom**

**B. Hero**

In der Studie NB95-S/ NB97 konnte erstmals gezeigt werden, dass eine Regression beim lokalisierten Säuglingsneuroblastom regelhaft möglich ist (Hero et al, J Clin Oncol, 2008; 26:1504-9). Eine erste Zwischenanalyse der aktuellen Studie NB2004 bestätigte den hohen Anteil an Spontanregressionen in dieser Subgruppe. Der Einsatz einer Chemotherapie wurde für etwas weniger als ein Drittel der Patienten nötig, die Anzahl der Chemotherapieblöcke konnte im Vergleich zur Vorstudie weiter reduziert werden. Durch das zurückhaltende Vorgehen in den ersten drei Lebensmonaten wird einem Teil der Säuglinge jegliche invasive Diagnostik erspart, da die Tumoren bereits zuvor regredient waren.

## **Gensignatur zur Prädiktion bei nicht Hochrisikopatienten**

**M. Fischer**

Der prognostische Wert eines 144-Genexpressions-Klassifikators wurde in einem Testkollektiv von 440 Neuroblastom-Patienten evaluiert. Die Genexpressions-basierte Klassifikation verbessert die Risikovorhersage bei Neuroblastom-Patienten der niedrigen und mittleren Risikogruppe.

## **ALK als Onkogen beim Neuroblastom**

**M. Fischer**

Ein hohes mRNA-Expressionsniveau des Tyrosinkinase-Rezeptors ALK dominiert gegenüber ALK-Mutationen als determinierender Faktor eines ungünstigen Neuroblastom-Phänotyps. Der therapeutische Einsatz von ALK-Inhibitoren könnte daher nicht nur Patienten mit ALK-Mutationen, sondern auch solchen mit einer erhöhten ALK-Expression zugute kommen.

## **Minimale Resterkrankung im Knochenmark beim Neuroblastom**

**F. Berthold**

Die retrospektive Analyse der zytologischen und immunzytologischen Referenzbegutachtung zeigte bei Patienten mit Stadium 4 in 85 % eine Knochenmarkinfiltration. Nach 2-6 Chemotherapiezyklen wiesen nur noch 1/5 aller Patienten Tumorzellen im Knochenmark auf, wobei es sich dann ganz überwiegend um minimale Resterkrankung handelte. Während die Menge der nachgewiesenen Tumorzellen im Knochenmark bei Diagnose eine prognostische Bedeutung hatte, konnte aus dem Knochenmarkresponse auf die Chemotherapie keine prognostische Information gewonnen werden.

## **Rezidivbehandlung beim Neuroblastom**

**F. Berthold**

Es wurde eine Übersicht über acht aktuelle bzw. bald aktivierbare Therapieprotokolle für Rezidivpatienten gegeben. Wenn Patienten mit Neuroblastomrezidiv überhaupt behandelt werden sollen, dann möglichst nur in Studien. Die Studienleitung ist gern bei der individuellen Auswahl behilflich. Die Adressen der Ansprechpartner für bereits aktivierte Protokolle sind auf der GPOH-Homepage zu erfahren.

## **Teil: Keimzelltumoren**

### **Update der MAKEI 96er Studie**

#### **G. Calaminus**

##### Extrakraniale Keimzelltumoren

Insgesamt wurden im Zeitraum vom 01.01.1996-30.09.2009 1238 Protokollpatienten in MAKEI 96 gemeldet und therapiert. 20% der Patienten 554 Patienten hatten Tumoren des Ovars, 303 des Steissbeins und 184 des Hodens um die wichtigsten Lokalisationen zu nennen. 685 dieser Tumoren waren Teratome, 315 Dottersacktumoren, 78 Germinome und 160 andere maligne Keimzelltumoren. Ohne Berücksichtigung der Lokalisation oder Histologie ist die Prognose dieser Tumoren in MAKEI 96 exzellent mit einem 5-Jahres EFS von über 80%.

##### Tumoren des Ovars

Tumoren des Ovars werden stadienmäßig nach der FIGO Klassifikation eingeordnet.

Teratome: Etwa die Hälfte der Ovarialtumoren sind reine Teratome (192/362). Die Prognose ist sehr gut (> 90%). Die Therapie besteht in der operativen Entfernung.

Lymphknotenmetastasen kommen in seltenen Fällen vor, aber keine Organmetastasen.

Metachrone Erkrankungen werden bei 2% der Patientinnen diagnostiziert. Von metachronen Erkrankungen spricht man, wenn zu einem zweiten Zeitpunkt im anderen Ovar oder an anderer Stelle ein neuer Keimzelltumor diagnostiziert wird.

Maligne Ovarialtumoren: Im Stadium FIGO Ia erfolgt eine Adnexektomie, danach werden die Patientinnen nur nachbeobachtet. Bei Tumorrupturn erfolgt nach der operativen Entfernung eine kurze Zweimittelchemotherapie. EFS FIGO I: 86%. Patientinnen mit Stadium FIGO IA stellen die größte Gruppe dar. Bei Infiltration des Umgebungsgewebes ohne Metastasen werden nach OP zwei Kurse der Dreimitteltherapie verabreicht: EFS FIGO II:92%. Bei ausgedehnten Stadien mit Lymphknotenbefall werden 4 Kurse der Dreimitteltherapie verabreicht. Die Operation erfolgt nach dem 3. Kurs, EFS FIGO III 90%. Bei Patientinnen mit Stadium FIGO IV (distante Metastasen) das nur in wenigen Fällen diagnostiziert wird, ist das ereignisfreie Überleben deutlich schlechter (EFS um 50%), wobei zwei der 6 Patientinnen mit FIGO IV unter Therapie tumorbedingt verstarben.

Besonderheit FIGO Stadium IC: Wie bereits erwähnt bilden Patientinnen mit Stadium FIGO I Ovarialtumoren die größte Gruppe. Da etwa 10% aller Ovarialtumoren bei OP schon Rupturzeichen aufweisen bzw, die intraoperative Rupturneigung bei der Größe des Tumor sehr hoch ist, wurde untersucht inwieweit bei FIGO IC ein reine Nachbeobachtung bezüglich des Progressionsrisikos vertretbar ist im Vergleich zu Patientinnen mit FIGO IA.

Die Auswertungen ergaben, das 78% der Patientinnen trotz reiner Nachbeobachtung auch im Stadium FIGO IC nach OP ohne Progression verbleiben. Bei Progression der Erkrankung konnten alle durch Chemotherapie in eine anhaltende Remission überführt werden. Damit erscheint eine watch and wait Strategie durchführbar.

##### Tumoren des Hodens

Hodentumoren werden nach der Lugano-Klassifikation stadienmäßig eingeteilt. 120 Protokollpatienten wurden in den MAHO/MAKEI Studien seit 1996 registriert. Davon hatten 78 ein Stadium Lugano I, 8 Patienten ein Luganostadium IIA/IIB und 34 ein Luganostadium IIC-IIIC. Während bei Jungen <10 Jahren die meisten Patienten reine Dottersacktumoren und Luganostadium I aufweisen sind es bei Jungen >10 Jahren hauptsächlich gemischte maligne Keimzelltumoren mit Chorioncarcinomanteilen und höheren Stadien (IIC-IIIC).

Therapeutisch werden Jungen mit Lugano Ia und Dottersacktumoren nach hoher inguinaler Orchiektomie nur nachbeobachtet. Alle anderen erhalten eine platinbasierte Chemotherapie, EFS von nahezu 100%. Bei FIGO IIC-IIIC sinkt das EFS auf 66% ab.

Bedingt ist diese schlechtere Prognose durch die jugendlichen Patienten, die mit ausgedehnteren Stadien und gemischt malignen Keimzelltumoren diagnostiziert werden. Die Gruppe der Patienten mit Stadium IIIC, also distanten Metastasen, liegt dabei bei einem EFS von 44%. Zukünftig wird diese besondere Patientengruppe eine Therapieintensivierung erhalten.

### **Keimstrangstromatumoren DT. Schneider**

Die Erfassung der Patienten mit Keimstrangstromatumoren erfolgt über MAKEI. Bei den gemeldeten Patienten sind die größte Gruppe die ovarialen Tumoren. Insgesamt sind 121 Patientinnen in MAKEIO gemeldet. Ebenso wurden 41 Patienten mit Hodentumoren erfasst. Die histologische Differenzierung stellt sich wie folgt dar: Die juvenilen Granulosazelltumoren stellen den größten Anteil dar, gefolgt von den Sertoli-Leydig Zelltumoren, die mit 19% in den letzten Jahren mit zunehmender Häufigkeit gemeldet worden sind. Ebenso sind besonders seltene Entitäten häufiger gemeldet worden. Die Melderate insgesamt ist kontinuierlich steigend (Klinische Pädiatrie Mai/ Juni 2009).

Bei der Analyse der Risikofaktoren fällt zunächst auf, dass die juvenilen Granulosazelltumoren prognostisch günstiger sind als die Sertoli-Leydigzelltumoren. Bei den juvenilen Granulosazelltumoren beträgt das EFS 86%, bei den Sertoli-Leydigzelltumoren 47%. Bei den meisten Rezidiven handelt es sich um Lokalrezidive, nur etwa 20% der Patienten mit lokalen Erkrankungen zeigten im Rezidiv Metastasen. Andererseits hatten Patienten mit ausgedehnter Primärerkrankung häufig auch Metastasen bei Rezidivdiagnose. Keimstrangstromatumoren im Stadium Ia rezidivieren nicht. Patienten mit einer hohen Mitoserate (> 20/10 HPF) haben eine schlechtere Prognose

Das Rezidivmuster ist für alle histologischen Entitäten bei Keimstrangstromatumoren vergleichbar. Die Rezidive treten (im Gegensatz zu den adulten Granulosazelltumoren, die noch nach mehr als 10 Jahren rezidivieren können) innerhalb der ersten beiden Jahre auf. Es überwiegt eine peritoneale Ausbreitung betont im kleinen Becken. Paraaortale Lymphknotenmetastasen sind seltener, hämatogene Metastasen nur in Ausnahmen (Leber) nachweisbar. Bei ausgedehnten Rezidiven können sich diese entlang der paraaortalen Lymphknoten bis in das Mediastinum erstrecken.

Zur Rezidiv Behandlung können bislang aufgrund der noch unvollständigen Daten nur vorläufige Aussagen getroffen werden. Von insgesamt 15 seit 1983 erfassten Rezidiven wurde bei insgesamt 7 eine anhaltende Remission erreicht, bei teilweise aber noch recht kurzer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr. Acht Patienten sind verstorben. Entscheidend war immer die Durchführung einer intensiven Kombinationschemotherapie, die bei zwei Patientinnen nach Erreichen einer Vollremission durch eine Hochdosis Chemotherapie ergänzt wurde. Darüber hinaus wurden soweit möglich alle residualen Tumormassen operativ entfernt. Bei einer Patientin mit einem rezidivierten Sertoli-Leydig Zelltumor wurde durch regionale Tiefenhyperthermie eine dauerhafte Zweitremission (> 3 Jahre) erreicht. Die regionale Tiefenhyperthermie blieb jedoch bei vier weiteren Patientinnen ohne dauerhaften Erfolg; bei diesen handelte es sich aber um intensiv vorbehandelte Patientinnen mit ausgedehnten Metastasen.

**Zum hyperkalzämischen Ovarialkarzinom siehe:** Ovarian small cell carcinoma of the hypercalcemic type in children and adolescents: a prognostically unfavorable but curable disease. Distelmaier F, Calaminus G, Harms D, Sträter R, Kordes U, Fleischhack G, Göbel U, Schneider DT. Cancer. 2006 Nov 1;107(9):2298-306.

## **Mediastinale Tumoren**

### **DT. Schneider**

Bei den mediastinalen Keimzelltumoren ist entsprechend den Beobachtungen bei den Steissbeintumoren die lokale Tumorkontrolle von größter Wichtigkeit. Unabhängig vom Stadium beträgt das EFS 86%. Patienten mit kompletter Resektion haben ein EFS von 100%, bei inkompletter Resektion ein EFS von 82%. Histologisch handelt es sich am häufigsten um Teratome und um Dottersacktumoren, die dritte Gruppe bilden gemischt maligne Tumoren mit Chorioncarcinom, EC und Teratomkomponenten.

Rezidive fanden sich nur nach inkompletter Resektion und/oder bei anderer maligner Histologie, sowie metastatischer Erkrankung. Kinder <10 Jahre hatten ein besseres Outcome (EFS 91%) als Jugendliche (EFS 79%). Dies ist auch bedingt durch die andere Zusammensetzung der Tumoren in den Altersgruppen (siehe dazu auch testikuläre Tumoren).

## **Tumoren des Steissbeins**

### **G. Calaminus**

Teratome: Steißbeinteratome bilden bei den Keimzelltumoren des Steissbeins die größte Gruppe. Die Analysen zeigen, dass unabhängig vom Ausreifungsgrad der Teratome (Immaturität), bei Rezidiven in 50% maligne Rückfälle zu erwarten sind. Dies beruht auf dem Auftreten sogenannter maligner Mikrofoci, die in Teratomen häufig zu finden sind und aus Dottersacktumorzellen bestehen. Deshalb ist die komplette Resektion zur lokalen Tumorkontrolle essentiell und auch die Nachbeobachtung von Kindern mit Steissbeinteratomen innerhalb einer regulären Nachsorge mit Messung des AFP und Bildgebung (wenn möglich Ultraschall) wichtig.

Maligne Steissbeintumoren: haben insgesamt eine exzellente Prognose: mit einem EFS unabhängig von der Ausbreitung von 86%. Auch bei den malignen Steissbeintumoren ist die lokale Tumorkontrolle der wichtigste prognostische Faktor. Bei allen Patienten mit Ereignis war die Tumorentfernung postchemo nicht mikroskopisch komplett. Im Falle eines Rezidivs konnten jedoch mit Hilfe der lokalen Tiefenhyperthermie und Chemotherapie die meisten Patienten in eine erneute anhaltende Remission gebracht werden.

## **Nachfolgestudie MAKEI V**

Keimzelltumoren und Keimstrangstromatumoren (ebenso Hyperkalzämisches Ovarialkarzinom) werden in der Studienzentrale in Münster registriert.

## **Keimzelltumoren**

### **G. Calaminus**

In der Nachfolgestudie ist geplant über alle Stadien ausser den POOR RISK groups (Hodentumoren Lugano IIIC und Ovarialtumoren FIGO IV, extragonadale Tumoren mit Metastasen > 10 Jahre) Cisplatin gegen Carboplatin zu randomisieren. Der Grund für diese Entscheidung ist die Fragestellung, ob für die Standardrisikogruppen das vom Handling her einfachere Carboplatin mit geringerer Nephrotoxizität in gleicher Weise wie Cisplatin einzusetzen ist. Bezogen auf die Therapie Stratifizierung werden in MAKEI V alle Patientinnen mit Ovarialtumoren FIGO Stadium 1 nach OP engmaschig nachbeobachtet. Bei den Hodentumoren betrifft dies nur das Stadium Lugano Ia und nur die Dottersacktumoren.

Eine Therapieintensivierung mit einer Erhöhung der Etoposid und Ifosfamidosis im 3. und 4. Kurs erhalten alle Patienten, die der POOR Risk Gruppe zuzuordnen sind, dies sind: Hodentumoren Lugano IIIC und Ovarialtumoren FIGO IV, extragonadale Tumoren mit Metastasen > 10 Jahre.

## **Keimstrangstromatumoren**

### **DT. Schneider**

Testikuläre und Ovariale Tumoren erhalten im Stadium Ia, Ib eine reine Nachbeobachtung nach OP. Testikuläre Tumoren Lugano-Stadium > Lugano IB erhalten nach Orchiektomie 4 Kurse PEI, eine 2nd Look surgery und 2 Kurse PEI.

Patientinnen mit ovariellen Tumoren Stadium FIGO IC und intraoperativer Tumorrupturn erhalten ebenso nur eine Nachbeobachtung, während bei Patientinnen mit präoperativer Ruptur oder malignem Aszites eine Chemotherapie mit 4xPEI verabfolgt wird.

Patientinnen mit FIGO IC, präoperativer Ruptur oder malignem Aszites oder Stadium FIGO II-IV erhalten eine intensiviertere Behandlung mit Hyper-PEI nach Initiierung der Chemo mit PEI.

Kleinzellige Ovarialkarzinome werden wegen der schlechten Prognose intensivst therapiert (Patienten sollten immer mit der Studienleitung beraten werden).

Gute molekularbiologische Marker zur Risiko Stratifizierung sind bisher für Keimzelltumoren und Keimstrangstromatumoren noch nicht bekannt. Es gibt erste Ergebnisse deren Validierung im Rahmen der neuen Studie geplant ist, deshalb wird großer Wert darauf gelegt, möglichst viele Tumoren analysieren. Die Zusendung von schockgefrorenem Tumormaterial ist hierzu dringend notwendig.

Die Vorträge können als PDF-Files über [makei@uni-muenster.de](mailto:makei@uni-muenster.de) angefordert werden.

An dieser Stelle möchten wir uns bei allen teilnehmenden Kliniken herzlich bedanken. Nur durch Ihre Mitarbeit sind diese Ergebnisse zu erzielen. Dank auch der Deutschen Krebshilfe und der Barbara und Hubertus Trettner Stiftung für die Förderung der Studie.

## **Teil: Hepatoblastom**

### **ErbB2 beim Hepatoblastom**

**T. Pietsch**

Der in verschiedenen Neoplasien mutierte und in der embryonalen Entwicklung der Leber aktive Tyrosinkinase-Rezeptor erbB2 fand sich in der Überzahl untersuchter Hepatoblastome stark exprimiert und aktiviert. Funktionelle Studien in vitro an Hepatoblastomzelllinien mittels Aktivierung durch den Liganden HRG1 $\beta$ , Überexpression und siRNA Knock-down belegen eine ErbB2-vermittelte Aktivierung des AKT-mTOR-Signalweges und Proliferationsinduktion. Dies lässt ErbB2 als ein neues, interessantes Therapietarget in der Behandlung von Hepatoblastomen erscheinen.

### **Molekulare Therapieansätze**

**R. Kappler**

Beim Hepatoblastom kommt es infolge einer autokrinen Stimulierung der Tumorzellen durch Liganden der Hedgehog-Familie und/oder des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktors 2 zur aberranten Aktivierung der entsprechenden Signalwege. Die Blockierung selbiger durch derzeit in klinischen Studien in Erprobung befindliche Inhibitoren wie GDC 0449 und Rapamycin-derivate könnte einen vielversprechenden Ansatz zur Rezidivprophylaxe bei Hochrisikopatienten nach neoadjuvanter Chemotherapie und Tumoresektion darstellen.

### **Hepatoblastom-Update**

**B. Häberle**

Die Ergebnisse für Standard Risiko Hepatoblastome sind mit der aktueller Therapie gut, HR Hepatoblastome haben weiterhin ein schlechte Prognose, wobei die HD Therapie der Studie HB99 zwar vergleichbare Ergebnisse erzielte aber keinen Vorteil gegenüber z. B. der SIOPEL3 Studie bietet. Neue Studien für beide Gruppen sind zusammen mit der SIOPEL geplant. Zwischenzeitlich sollten die Patienten auf Grund der Seltenheit der Erkrankung in dem demnächst startenden Lebertumorregister erfasst werden.

### **Erste Erfahrungen mit Sorafenib (Nexavar®) in Kombination mit Doxorubicin und Cisplatin bei Kindern und Jugendlichen mit Hepatozellulärem Karzinom.**

**I. Schmid**

Mit dem HB99-Therapieoptimierungsprotokoll lag das 3-Jahres Ereignisfreie Überleben für Kinder und Jugendliche mit primär resezierbarem HCC bei 75%, jedoch für Patienten mit primär nicht resezierbarem HCC bei nur 12%. Es wurden 9 Patienten (Alter 7-16 Jahre) in verschiedenen GPOH-Kliniken (LMU-München, Giessen, Freiburg, Bad Homburg, Essen, Regensburg, Datteln) mit einer Kombination aus Cisplatin/Doxorubicin und Sorafenib behandelt und die Daten gesammelt. Eine Internationale Kooperation mit oben genanntem Protokoll unserer Gesellschaft (der GPOH) mit SIOPEL (Europa), COG (USA) und JPLT (Japan) ist in Vorbereitung

### **GPOH-Lebertumorregister**

**D. von Schweinitz**

Für eine Interimsphase bis zum Beginn jeweils einer gemeinsamen SIOPEL-GPOH Therapiestudie für Standardrisiko-Hepatoblastome, Hochrisiko-Hepatoblastome und hepatozelluläre Karzinome solle die kindlichen Lebertumoren in einem GPOH-Lebertumorregister erfasst werden. Das Protokoll ist derzeit in Begutachtung durch die Ethikkommission des Klinikums der LMU München und durch den Bayerischen Landesbeauftragten für den Datenschutz und wird nach einer Genehmigung an die teilnehmenden Kliniken verschickt.

## **Teil: Maligne endokrine Tumoren**

### **P. Vorwerk, A. Redlich**

Die GPOH-MET Studie erfasst und betreut Kinder und Jugendliche mit Neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes, Schilddrüsenkarzinomen, Phäochromozytomen und Nebennierenrindentumoren.

In der aktuellen Zwischenauswertung wurden die Daten der bisher registrierten 576 Patienten vorgestellt. Patienten mit Neuroendokrinen Tumoren (NET) der Appendix (Appendixkarzinoide) und differenzierten Schilddrüsenkarzinomen weisen eine exzellente Prognose auf. Die neuen Therapieempfehlungen für die NET der Appendix wurden nochmals vorgestellt (siehe GPOH-Mitteilungen Mai 2009).

Bei Nebennierenrindenkarzinomen ist das 5-Jahres-Gesamtüberleben mit 67% im internationalen Vergleich exzellent. Jedoch wurde eine dramatische Verschlechterung der Prognose bei Durchführung einer Tumorbiopsie oder bei intraoperativer Ruptur des Tumors festgestellt. Neben der konsequenten chemotherapeutischen Behandlung der Patienten in den Tumorstadien III und IV inklusive Mitotane, ist die präoperative Kontaktaufnahme zur Studienleitung bei diesen Tumoren zur Planung von Diagnostik und Therapie von zentraler Bedeutung. Bei primär inoperablen Tumoren sollte eine neoadjuvante Chemotherapie individuell überlegt werden. Rupturierte und primär punktierte Tumoren sollten wie Stadium III-Tumoren chemotherapeutisch behandelt werden. Durch dieses Vorgehen wird eine weitere Verbesserung der Prognose erwartet.

Auf die Nutzung der Referenzeinrichtungen (Referenzlabore, Referenzpathologie) und die Asservierung von Urin und Tumormaterial (Tumorbox nach Köln) wurde ausdrücklich hingewiesen.