



Rhabdoide Tumoren im Kindesalter

Einheitliches Konzept für die Behandlung von Tumoren des Gehirns, der Nieren und des Weichgewebes

Michael C. Frühwald, Norbert Graf

Rhabdoide Tumoren sind seltene, hoch aggressive und häufig ungünstig verlaufende Tumorerkrankungen. Auf Grund der Seltenheit dieser Tumoren gibt es in der medizinischen Fachliteratur wenig verlässliche Daten hinsichtlich Häufigkeit, Ursachen und erfolversprechender einheitlicher Behandlungsansätze. Die meisten veröffentlichten Untersuchungen zu diesen Tumoren bestehen aus kleinen Fallserien oder aus einer Zusammenfassung mehrerer Fallberichte. Vereinheitlichte Behandlungskonzepte befinden sich in verschiedenen Ländern sowohl in Europa als auch in USA in der Planung.

Eine von der deutschen GPOH unterstützte Behandlungsstudie für diese Tumoren, unabhängig von ihrer Lokalisation, gab es bislang nicht. Die Therapieoptimierungsstudie RHABDOID 2007 ist die erste Behandlungsempfehlung der GPOH für alle rhabdoide Tumoren.

Eine Tumorart – verschiedene Ursprungsorte

Die feingewebliche Diagnose eines rhabdoide Tumors kann bei Raumforderungen der Nieren, des Gehirns und Rückenmarks sowie der Leber, der Hals-, Oberschenkel-, Brustwand- und anderer Weichgewebe gestellt werden. Rhabdoide Tumoren der Nieren werden meist unter der Abkürzung RTK („rhabdoid tumor of the kidney“ = Rhabdoidtumor der Niere), solche des Gehirns unter AT/RT („atypical teratoid/rhabdoid tumor“ = atypischer teratoider Rhabdoidtumor) und solche der Weichgewebe als MRT („malignant rhabdoid tumor“ = bösartiger Rhabdoidtumor) geführt (siehe Abbildung 1).

Analysen nationaler Krebsregister wie z.B. des englischen „National Registry of Childhood Tumors“ geben (jeweils bezogen auf 10 Millionen Kinder unter 15 Jahren) Häufigkeiten von 2,4 für rhabdoide Tumoren der Nieren (RTK), 1,5 für Rhabdoidtumoren der Weichgewebe (MRT) und 1,1 für rhabdoide Tumoren des Gehirns und Rückenmarks (AT/RT) an. Aller Wahrscheinlichkeit nach handelt es sich hierbei um zu niedrig geschätzte Zahlen. So ist davon auszugehen, dass bei Säuglingen und Kleinkindern unter den bösartigen Hirntumoren die Diagnose AT/RT etwa gleich häufig ist wie die des Medulloblastoms, des insgesamt häufigsten bösartigen Hirntumors bei Kindern und Jugendlichen. Ähnlich ist bei Rhabdoidtumoren in anderer Lokalisation mit einer hohen Dunkelziffer zu rechnen. Diese Unterschätzung ist in der Tatsache begründet, dass die Diagnose Rhabdoidtumor unter Pathologen bis vor kurzem noch recht unbekannt war und die Existenz der eigenständigen Tumorart Rhabdoidtumor nicht allgemein anerkannt wurde. So wurden RTK oftmals als Wilms-tumoren, AT/RT als Medulloblastome und MRT als nicht-rhabdomyosarkomatöse Weichteilsarkome diagnostiziert.

Rhabdoide Tumoren betreffen fast ausschließlich Säuglinge und Kleinkinder. So findet man 85% der RTK in den ersten beiden Lebensjahren. Bei Patienten mit AT/RT liegt das Durchschnittsalter in den meisten Fallserien bei 20 bis 25 Monaten. Bei Rhabdoidtumoren des Weichgewebes liegt das Alter von mindestens 60% der betroffenen Patienten bei Diagnose vor dem 10. Geburtstag und hiervon der

überwiegende Teil im Kleinkindesalter. Nach dem 5. Geburtstag sind Rhabdoidtumoren der Nieren extrem selten, AT/RT findet man als Rarität auch bei Erwachsenen und der älteste Patient, bei dem die Diagnose eines Rhabdoidtumors der Weichgewebe veröffentlicht wurde, war 56 Jahre alt.

Eine genetische Ursache für verschiedene Ursprungsorte?

Die alleinige feingewebliche (histologische) Diagnose eines Rhabdoidtumors kann Schwierigkeiten bereiten. Durch Fortschritte in der genetischen Diagnostik wurde dies wesentlich erleichtert. Allen drei Gruppen von Rhabdoidtumoren (RTK, AT/RT und MRT) ist eine Veränderung von Chromosom 22 gemeinsam. Auf dem langen Arm von Chromosom 22 befindet sich das Gen *SMARCB1* (Synonyme: *INI1*, *hSNF5*). Funktionelle Untersuchungen zeigen, dass dieses Gen eine Tumorsuppressor- (=die Tumorentstehung unterdrückende) Funktion ausübt. In Tiermodellen führt eine Inaktivierung dieses Gens zu rhabdoide Tumoren. Ausführliche genetische Analysen zeigten Veränderungen (Mutationen) von *SMARCB1* in 51 von 76 RTK und in 25 von 29 außerhalb der Nieren gelegenen Rhabdoidtumoren (AT/RT und MRT). Interessanterweise unterscheiden sich die Mutationsmuster von Patienten mit Rhabdoidtumoren der Nieren und solchen mit Tumoren des Gehirns (Exon-9-Mutationen bei AT/RT, aber nicht bei RTK). Die Diagnose eines MRT kann u.U. schwierig sein, da rhabdoide Anteile in undifferenzierten Sarkomen oder Karzinomen nicht selten beobachtet werden. Zudem

wurden Tumoren der Hirnhäute mit rhabdoiden Anteilen beschrieben. Der Nachweis einer *SMARCB1*-Mutation kann hier helfen, die Diagnose eines Rhabdoidtumors zu sichern.

Mutationen von *SMARCB1*, die nicht nur die Tumorzellen, sondern auch Zellen der Keimbahn betreffen können, erklären den gleichzeitigen Befall von Gehirn und Niere bei ein und dem selben Patienten, ein Ereignis, das mehrfach in der Literatur beschrieben wurde. Leider scheint es auch ein erhöhtes Risiko für die Geschwister betroffener Patienten zu geben. So wurden Keimbahnmutationen bei den nicht erkrankten Eltern von Kindern mit einem Rhabdoidtumor beschrieben. Solch vererbte Erkrankungen werden als Rhabdoidtumor-Prädispositions-Syndrom bezeichnet. Als Konsequenz für die Familie ergibt sich die Notwendigkeit einer humangenetischen Beratung sowie bei Nachweis einer *SMARCB1*-Mutation im Tumor die Empfehlung zur genetischen Untersuchung von Blut beider Eltern und der leiblichen Geschwisterkinder. Seit einiger Zeit kann man die Ausprägung des *SMARCB1*-Gens rasch und zuverlässig durch einen Antikörper nachweisen. Dieser erleichtert die feingewebliche Diagnose und hilft, die Diagnose Rhabdoidtumor zu sichern. Mutationen von *SMARCB1* wurden bis auf sehr seltene Ausnahmen (epitheloidzellige Sarkome und Plexuskarzinome) ausschließlich bei Rhabdoidtumoren gefunden.

Klinische Besonderheiten von Rhabdoidtumoren

Die Symptome, die bei Kindern mit Rhabdoidtumoren zur Diagnose führen, unterscheiden sich nicht von denen, die bei anderen malignen Tumoren auftreten. So präsentieren sich die meist kleinen Kinder mit Nierentumoren durch einen vorgewölbten Bauch, Schmerzen oder Blut im Urin. Bei Tumoren der Weichgewebe fällt den Eltern, oder bei einer Vorsorgeuntersuchung dem Kinderarzt, eine Schwellung auf. Kleinkinder und Säuglinge mit AT/RT präsentieren sich oftmals mit Lethargie, Erbrechen und Gedeihstörungen. Sehr oft findet

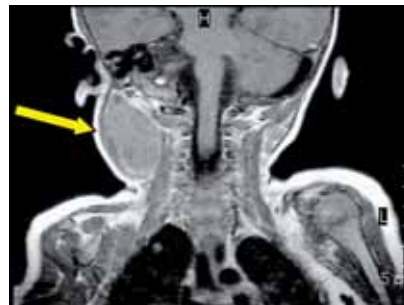


Abbildung 1
Rhabdoide Tumoren:
Von oben nach unten sind MRT-Aufnahmen von rhabdoiden Tumoren wiedergegeben. Dargestellt sind ein Rhabdoidtumor der rechten Niere (vergleiche helle, normale Darstellung der linken Niere; RTK, „rhabdoid tumor of the kidney“), der Halsweichteile rechts (oben Darstellung des Gehirns, Tumor beginnend unter dem rechten Ohr; MRT „malignant rhabdoid tumor“) und ein rhabdoider Tumor des Gehirns (AT/RT, „atypischer, teratoider/rhabdoider Tumor“).

man eine Kopfschiefhaltung und Lähmungen von Hirnnerven. Bei bereits zum Zeitpunkt der Diagnose bestehender Aussaat des Tumors können ein hartnäckiger Husten oder Lymphknotenschwellungen wegweisend sein. In den meisten Fällen führen die o.a. Zeichen zur Durchführung von bildgebenden Verfahren wie Ultraschall, Röntgen, CT und Magnetresonanztomografie (Kernspintomografie).

Die Darstellung von Rhabdoidtumoren in CT und Kernspintomografie ist nicht spezifisch für diese Tumorart. Deutliche, aber inhomogene Kontrastmittelaufnahme und ein Ödem (= Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe) um

den Tumor sind typische bildgebende Befunde. Wegen der Möglichkeit des zeitgleichen Auftretens von Tumoren im Gehirn und in den Nieren sollten alle Kinder mit einem Rhabdoidtumor ausführlich bildgebend untersucht werden.

Bisherige Behandlungsansätze für Kinder mit Rhabdoidtumoren

Entscheidende und größte Hindernisse für eine erfolgreiche Behandlung von Patienten mit RTK, AT/RT und MRT sind das junge Alter, oftmals ungünstige und/oder inoperable Lokalisation sowie das Vorliegen von Metastasen in bis zu 40% bei RTK und MRT und bis zu 20% bei AT/RT.

Trotz vielfacher aggressiver und experimenteller Therapieansätze sind die Heilungsaussichten v.a. von Kleinkindern und Säuglingen mit Rhabdoidtumoren äußerst ungenügend. Bis zu 80% der Kinder mit den o.a. Risikofaktoren (inkomplette Entfernung, Metastasen, junges Alter...) versterben innerhalb von zwei Jahren nach Diagnosestellung.

Nach einer eigenen Erfassung wurden zwischen 1984 und 1999 in Deutschland 70 Kinder mit einem Rhabdoidtumor diagnostiziert und behandelt. 35 waren jünger als ein Jahr, weitere 10 Kinder zwischen ein und zwei Jahren und neun Kinder zwischen zwei und drei Jahren. Nur 10 Kinder waren älter als vier Jahre. 32 Tumoren waren in der Niere, 25 in Weichgeweben und 13 im Gehirn (AT/RT) lokalisiert. 28 Patienten erhielten neben operativen Maßnahmen und Chemotherapie auch eine Strahlentherapie (zwischen 30 und 40 Gy). Von den 70 Patienten sind 46 innerhalb von 2 Jahren verstorben, zwei weitere Patienten bis zum vierten Jahr nach Diagnose.

In Deutschland wurden Patienten mit einem Nieren-Rhabdoid (RTK) bislang im Rahmen der Wilmstumor-Studien (aktuell SIOP 2001) behandelt. SIOP 2001 sieht eine intensive Block-Chemotherapie mit Operation und Bestrahlung vor.

Rhabdoidtumoren der Weichgewebe wurden bislang meist im Rahmen der CWS-Studien zu Hochrisikotumoren



aus der Gruppe der nicht-rhabdomyosarkomatösen Weichteilsarkome behandelt. Sowohl national als auch international sind die Behandlungsergebnisse dieser Therapieansätze als äußerst unbefriedigend anzusehen.

Kinder mit einem AT/RT wurden international bis vor kurzem im Rahmen von Hirntumorstudien für Säuglinge und Kleinkinder behandelt. Die überwiegende Mehrheit dieser Ansätze hat sich jedoch als unwirksam bei diesen Tumoren erwiesen, so dass Einigkeit besteht, dass AT/RT in gesonderten Studien behandelt werden müssen.

In internationalen Behandlungsansätzen spiegeln sich unterschiedliche Philosophien wider. Während manche klinische Forscher versuchen, anhaltende Erfolge durch Hochdosischemotherapie zu erzielen, legen andere ihren Schwerpunkt auf eine aggressive Kombinationschemotherapie und konsequente Lokalthherapie in Form von Operation und Bestrahlung.

Einigkeit besteht darin, dass versucht werden muss, einen Rhabdoidtumor, wann immer möglich und vertretbar (Lebensqualität!), soweit wie möglich komplett chirurgisch zu entfernen. Dies hat sich in allen bislang entworfenen Therapieansätzen niedergeschlagen.

Im Rahmen europäischer Zusammenarbeiten wurde ein Konzept zur Behandlung von Rhabdoidtumoren außerhalb des Gehirns (RTK und MRT) vorgeschlagen. Dieses beinhaltet eine Chemotherapie über insgesamt 30 Wochen. Eine Strahlentherapie soll begleitend zu Beginn der Behandlung oder nach 12 Wochen Chemotherapie einsetzen. Die Strahlendosen liegen hierbei im Bereich von ca. 20 Gy bei Nierentumoren und 45 bis 50 Gy für außerhalb der Niere gelegene rhabdoide Tumoren. Ein ähnliches Vorgehen wird von amerikanischen Arbeitsgruppen vorgeschlagen. Hier werden die gleichen Medikamente wie im europäischen Protokoll über 36 Wochen verabreicht. Zusätzlich wird eine experimentelle Substanz (Irinotecan) als weiteres Element ab der 11. Therapiewoche getestet. Eine Strahlentherapie ist ebenfalls fester Bestandteil des Behandlungsansatzes.

Die Behandlung von Kindern mit einem Rhabdoidtumor des Gehirns ist durch die Existenz einer Blut-Hirn-Schranke, die das Eindringen von Chemotherapeutika in das Gehirn zumindest erschwert, kompliziert. Gerade die in Zellkulturmodellen von Rhabdoidtumoren wirksamste Substanz, Doxorubicin, kann eine intakte Blut-Hirn-Schranke kaum durchdringen. Andererseits liegt im Tumor selbst eine deutliche Störung dieser Schranke vor, so dass zumindest bei Therapiebeginn ein Effekt auch von Doxorubicin zu erwarten ist und auch in Studien dokumentiert wurde. Da die meisten AT/RT bei Kindern unter drei Jahren auftreten, findet man in der Literatur mehr Erfahrungsberichte mit Chemotherapie als mit Strahlentherapie. Einige der bislang behandelten Patienten wurden einer Hochdosischemotherapie, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation, unterzogen. Auch diese Therapieansätze waren der konventionellen Chemotherapie bislang nicht überlegen. Da einige dieser Patienten auch bestrahlt worden waren, sind die Daten nicht sicher zu verwerten. Am erfolgversprechendsten erscheint ein Schema, das sich an für Rhabdomyosarkome verwendete Protokolle anlehnt. Erste Untersuchungen einzelner Arbeitsgruppen deuten darauf hin, dass eine lokale Bestrahlung die Prognose dieser Patienten verbessern kann.

Alle aufgeführten Daten belegen, dass es dringend notwendig ist, Patienten mit einem Rhabdoidtumor in einheitlichen nationalen und multinationalen Therapiestudien unter Einschluss epidemiologischer und molekularbiologischer Daten zu erfassen und zu behandeln.

Rhabdoid 2007 – ein einheitliches Konzept für alle rhabdoiden Tumoren

Fortschritte im Verständnis um die Biologie von Rhabdoidtumoren und die Tatsache einer gemeinsamen genetischen Ursache legen eine Vereinheitlichung von Behandlungskonzepten für Rhabdoidtumoren jeglicher anatomischen Lokalisation nahe. Sowohl in Zellkulturexperimenten als auch in

einzelnen Fallbeschreibungen von Patienten erweisen sich bestimmte Chemotherapeutika als besonders effektiv. Hierunter zählen v.a. die Anthrazykline (z.B. Doxorubicin), Alkylantien (z.B. Cyclophosphamid, Ifosfamid), Vincaalkaloide (z.B. Vincristin, Vinorelbine) und Hemmstoffe von Topoisomerasen (z.B. Etoposid, Topotecan, Irinotecan). Selbst bei Rhabdoidtumoren des Gehirns (AT/RT) und einem ungünstigen Effekt der Blut-Hirn-Schranke erwiesen sich diese Substanzen als effektiv. Die bislang erfolgreichsten Protokolle für AT/RT beinhalten außer den für rhabdoide Tumoren der Nieren und Weichgewebe üblichen Protokollen lediglich zusätzliche intraventrikuläre (= direkt in das Hirnkammersystem verabreichte) Gaben von Methotrexat, Ara-C und Corticoiden.

Im Rahmen der Therapieoptimierungsstudie RHABDOID 2007 wird ein Schema, bestehend aus wechselnden Blöcken von einerseits Vincristin, Cyclophosphamid und Doxorubicin (VCD) und andererseits Vincristin, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid (VICE), als Standardtherapie mit nachgewiesener Wirksamkeit definiert (siehe Abbildung 2). Darüber hinaus sieht RHABDOID 2007 eine Serie von Strategien vor, die in einer gesonderten Studie die Wirksamkeit von experimentellen Substanzen eruieren soll (Window-Therapie = vorgeschobener experimenteller Therapieteil mit Arzneimittelprüfung). In Planung befindet sich ein Protokoll, nach dem jeweils 10 bis 20 Patienten eine einheitliche Therapie mit einer liposomalen Zubereitung (= speziell verkapselte Darreichungsform mit verbessertem Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil) des Anthrazyklins Doxorubicin zusammen mit Vinorelbine über insgesamt 6 Wochen erhalten. In einer nächsten Phase erhalten erneut 10 bis 20 Patienten diese Kombination plus eine zu testende Prüfsubstanz. Auf diese Weise sollen neue Wege in der Therapie dieser ausgeprägt chemoresistenten Tumoren gefunden und systematisch untersucht werden. So soll es gelingen, die Therapie spezifischer und hoffentlich effektiver zu machen. Der Start der Studie ist für Anfang des Jahres 2007 vorgesehen.

Bei einem Therapieerfolg der Standardtherapie, aber auch bei einem verbleibenden Resttumor kann es sinnvoll sein, die Behandlung in Form einer Dauertherapie z.B. mit VP 16 und Trofosamid fortzusetzen. Konkrete Daten zur Wirksamkeit einer Dauertherapie bei rhabdoiden Tumoren gibt es bislang nicht. Untersuchungen zu Weichgewebssarkomen deuten aber darauf hin, dass einer solchen Dauertherapie u.U. ein höherer Stellenwert zukommt als einer Hochdosistherapie. In der Palliativsituation kann eine solche milde Form der Therapie helfen, Zeit zu gewinnen. In jedem Fall ist eine Entscheidung für oder gegen eine Dauertherapie stets individuell zu treffen.

Neben der offensichtlichen Notwendigkeit, die Heilungschancen von Kindern mit rhabdoiden Tumoren drastisch zu verbessern, soll RHABDOID 2007 zum besseren Verständnis der zu Grunde liegenden Erkrankung beitragen. So empfiehlt die Studienleitung, jeden Rhabdoidtumor genetisch auf Veränderungen des Gens *SMARCB1* zu analysieren. Jede betroffene Familie muss genetisch beraten werden. Da gerade Kinder vor dem dritten Geburtstag betroffen sind, ist die Wahrscheinlichkeit eines weiteren Kinderwunsches der Eltern recht hoch. Bei Vorliegen von Mutationen des Gens *SMARCB1* wird empfohlen, Blut der Eltern und der Geschwister zu analysieren. Einzelne Arbeitsgruppen berichten aber auch von Familien, die mehrere erkrankte Familienmitglieder ohne Nachweis einer *SMARCB1*-Mutation aufweisen. Es ist damit zu rechnen, dass in Zukunft mehrere Genveränderungen nachweisbar werden und das Spektrum der möglichen genetischen Analysen erweitern. Es steht zu hoffen, dass die Aufdeckung molekularer Veränderungen hilft, neue Therapiekonzepte zu entwickeln.

Neben den genetischen Aspekten soll RHABDOID 2007 helfen, erstmals verlässliche epidemiologische Daten zu Kindern und Jugendlichen mit Rhabdoidtumoren in Deutschland einheitlich zu sammeln und auszuwerten. Auf diese Art und Weise sollen Risikofaktoren aufgedeckt werden. Die wahre Häufigkeit dieser Tumoren ist

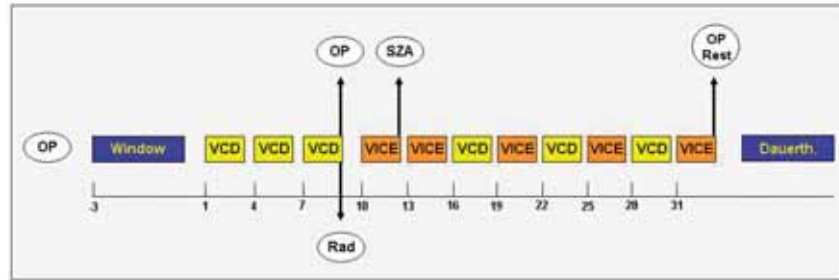


Abbildung 2
Therapieübersicht der Studie RHABDOID 2007

Das Studienprotokoll sieht vor, Patienten nach einer Operation (OP) im Rahmen eines Windows mit experimentellen Substanzen zu behandeln. Daran schließt sich eine Standardtherapie, bestehend aus Blöcken von Vincristin, Cyclophosphamid und Doxorubicin (VCD) sowie Vincristin, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid (VICE), an. Nach drei Blöcken VCD soll versucht werden, den Tumor chirurgisch komplett zu entfernen (OP). Falls dies nicht möglich ist, erfolgt eine Strahlentherapie (Rad). Im Anschluss an die Bestrahlung oder auch währenddessen können Stammzellen für eventuelle Hochdosistherapien gesammelt werden (SZA). Ein nach 11 Blöcken Chemotherapie verbliebener Resttumor sollte am Ende der Standardtherapie entfernt werden. Bei fortbestehendem Resttumor oder verbliebenen Metastasen oder im Rahmen palliativer Ansätze kann es sinnvoll sein, eine Dauertherapie anzuschließen.

nach wie vor nicht klar. Zudem werden viele Patienten keiner onkologischen Behandlung zugeführt, so dass auch keine Meldung an das Kinderkrebsregister erfolgt. Auch diese Missstände soll RHABDOID 2007 beheben helfen. So stehen die Studienleiter und ein assoziiertes Expertenteam Familien und Ärzten auch in der Rezidiv- oder Palliativsituation zur Beratung zur Verfügung (siehe Textbox).

Durch eine einheitliche Sammlung von Befunden (Basisdaten, Histologie, Bildgebung, Liquorbefunde...) wird es gelingen, Risikogruppen zu identifizieren, die u.U. individualisierter Therapieansätze bedürfen.

Bei der Seltenheit der Erkrankung wird man letztlich nur über eine Internationalisierung von Studien genügend Daten über Risikofaktoren und die Wirksamkeit von Therapieansätzen erhalten. RHABDOID 2007 stellt einen ersten Schritt in diese wichtige Richtung dar.

Ansprechpartner für rhabdoide Tumoren der Nieren (RTK)
Prof. Dr. Norbert Graf
Univ.-Klinik für Päd. Onkologie u. Hämatologie
Gebäude 9; 66421 Homburg/Saar
06841 16 28397, 606841 16 28302
Norbert.Graf@uniklinikum-saarland.de

Ansprechpartner für rhabdoide Tumoren der Weichgewebe (MRT)
Prof. Dr. Ewa Koscielniak
Olgahospital Stuttgart
Bismarckstr. 8; 70176 Stuttgart
0711 992 3870, 60711 992 2461
e.koscielniak@olghospital.de

Ansprechpartner für rhabdoide Tumoren des Gehirns (AT/RT)
Priv. Doz. Dr. M. Frühwald,
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
– Pädiatrische Hämatologie und Onkologie;
Albert-Schweitzer-Str. 33; 48149 Münster
0251 83 45644/47742, 6 0251 83 47828
fruhwald@uni-muenster.de

- Literatur:
- Oda, Y. and M. Tsuneyoshi, Extrarenal rhabdoid tumors of soft tissue: clinicopathological and molecular genetic review and distinction from other soft-tissue sarcomas with rhabdoid features. *Pathol Int*, 2006. 56(6): p. 287-95.
 - Brennan, B.M., et al., Where to next with extracranial rhabdoid tumours in children. *Eur J Cancer*, 2004. 40(4): p. 624-6.
 - Frühwald, M.C., Atypical Teratoid, Rhabdoid Tumors (AT/RT), in *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*, G. Gadner, Niemeyer, Ritter, Editor. 2005, Springer: Heidelberg. p. 806-808.
 - Luo, C.C., et al., Malignant rhabdoid tumour of the kidney occurring simultaneously with a brain tumour: a report of two cases and review of the literature. *Eur J Pediatr*, 2002. 161(6): p. 340-2. Epub 2002 Apr 16.
 - Frühwald, M.C., et al., Non-linkage of familial rhabdoid tumors to *SMARCB1* implies a second locus for the rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Blood Cancer*, 2006. 47(3):273-8
 - Strother, D., Atypical teratoid rhabdoid tumors of childhood: diagnosis, treatment and challenges. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2005. 5(5): p. 907-15.
 - Reinhard, H., et al., Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor. *Klin Padiatr*, 2004. 216(3): p. 132-40.