



Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

NB2004 High Risk Trial Protocol

for the Treatment of Children with High Risk Neuroblastoma

Sponsor:

University of Cologne, Albertus Magnus-Platz, 50923 Köln
Sponsor-Nr: UNI-KOELN-161

Principal investigator:

Prof. Dr. Frank Berthold; Dept. Pediatric Oncology and Hematology;
Children's Hospital, University of Cologne; Kerpener Str. 62; D-50924
Köln, GERMANY

Version: 3.00 from 01.05.2007, **Status:** final

EUDRAC number: EU - 20661

Clinical Trials. gov Identifier: NCT 00410631

supported by Deutsche Krebshilfe



CONFIDENTIAL: All information in this trial protocol is strictly confidential. It may only be used for the purposes of information of the investigator, trial management staff, the ethics committee, regulatory bodies, and the patient. This trial protocol shall not be circulated to non-involved without written permission of F Berthold.

1 OVERVIEW

HIGH RISK GROUP (HRG)

stage 4, age ≥ 1 - 21 years,
 Or
 MYCN amplification, any stage, age ≥ 6 months -21 years

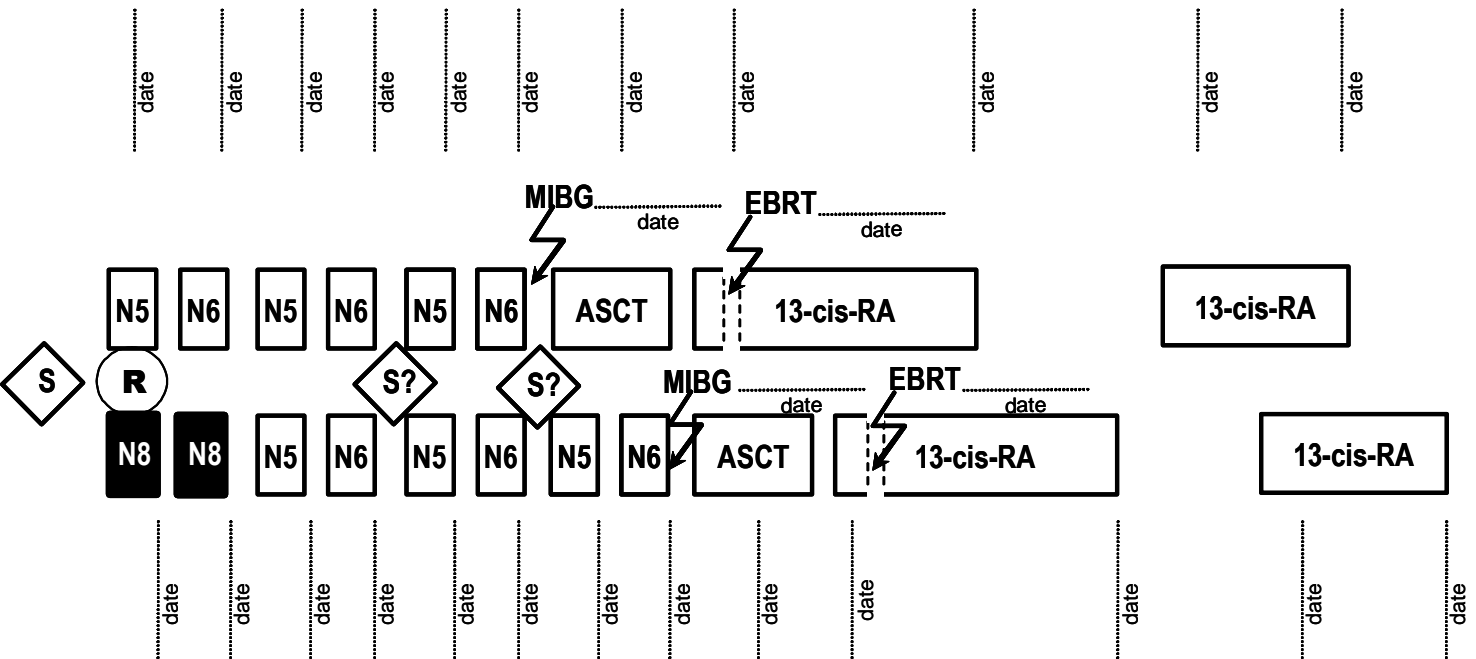


Figure 1: Overview over the NB2004-HR treatment (S=surgery, R=randomization, N5/6/8=chemotherapy cycles, MIBG=MIBG treatment, EBRT=external beam radiation therapy, 13-cis-RA=13-cis-retinoic acid)

2 SYNOPSIS

Applicant/ Coordinating investigator	Frank Berthold, Univ.-Prof. Dr. Department of Pediatric Oncology and Hematology Children's Hospital, University of Cologne Kerpener Str. 62, D-50924 Köln phone + 49 221 478 - 4380, fax + 49 221 478 - 4689, Email: frank.berthold@uk-koeln.de
Title of the study	Trial Protocol for the Treatment of Children with High Risk Neuroblastoma (NB2004-HR)
Objectives	Improvement of event free survival of high-risk neuroblastoma patients by introduction of two additional topotecan containing chemotherapy cycles into the multimodal standard treatment (induction chemotherapy, megatherapy, radiation, surgery as indicated, and consolidation therapy).
Interventions	Experimental intervention (6 weeks + duration of the control intervention): 2 x N8 cycle (topotecan, cyclophosphamide, and etoposide) followed by standard arm treatment (i.e., control intervention) Control intervention (total duration 70-76 weeks): 3 x N5 cycle (cisplatin, etoposide, and vindesine) 3 x N6 cycle (vincristine, dacarbacin, ifosfamide, and doxorubicine), myeloablative chemotherapy with autologous stem cell transplantation (melphalan, carboplatin, etoposide) 9 x retinoic acid cycles (6 months, 3 months break, 3 months) supportive care (PCP/fungal prophylaxis, transfusions, antibiotics, G-CSF)
Key exclusion and inclusion Criteria	Inclusion criteria Neuroblastoma diagnosed according to the INSS criteria Either stage 4 neuroblastoma and age ≥ 1 - 21 years OR MYCN amplification and age ≥ 6 months - 21 years informed consent Exclusion criteria Participation in other trials, which might interfere with NB2004-HR Pregnancy, lactation, or insufficient contraception for girls in childbearing age, Any concomitant non-protocol anticancer therapy, Incomplete initial staging.
Outcomes	Primary endpoints: Event free survival (time of diagnosis to event or last follow-up for patients without event; event is defined as death from any reason, progression, relapse, or secondary malignant disease). Secondary endpoints: (i) Overall survival, (ii) impact of well established clinical and molecular risk factors on EFS and OS, (iii) early response measured after two cycles of chemotherapy, (iv) response to complete induction therapy prior to ASCT; chemotherapy toxicity observed during (v) the 1st chemotherapy cycle, (vi) the 2nd chemotherapy cycle, and (vii) the last 6 chemotherapy cycles in each patient; impact of the extent of (viii) initial and (ix) best surgery on outcome and frequency of complications, (x) acute and late toxicity of radiotherapy, (xi) correlation of MIBG activity and whole body radiation dose, (xii) prospective evaluation of gene expression signatures measured by specifically designed neuroblastoma array (partially funded by an independent project but based on the trial logistics). Assessment of safety: According to §13 of the German GCP-V, the occurrence of suspected unexpected serious adverse reactions (SUSAR's) is continuously monitored and must be reported without delay to sponsor, authorities (BfArM), ethics committee, and DMSB. Interim analyses for event rate will be performed after 1/3, 2/3 and all expected events occurred, unless the trial was stopped before. The results of the interim analysis must be evaluated by the independent DMSB. Interim analyses for toxicity are scheduled after 1.5, 2.5, 3.5, 4.5, and 5.5 years.
Study type	multi-center, non-blinded, randomized, and prospective controlled trial.
Sample size	To be analyzed n=360/6years
Trial duration	First patient in to last patient out: 6 years Duration of the entire trial 9 years (6 years + 3 years follow-up)
Participating centers	n=70


3 IMPORTANT ADDRESSES


Principal investigator and representative of the sponsor	Prof. Dr. F. Berthold	Dept. Pediatric Oncology and Hematology; Children's Hospital; University of Cologne; Kerpener Str. 62; D-50924 Köln; ☎ Tel. +49 221 478 - 4380, 📠 - 4689, frank.berthold@uk-koeln.de
Trial office	Dr. B. Hero PD Dr. T. Simon	Dept. Pediatric Oncology and Hematology; Children's Hospital; University of Cologne; Kerpener Str. 62; D-50924 Köln; ☎ Tel. +49 221 478 - 6853, 📠 - 6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de
SAE/SUSAR Report		☎ +49 221 478 - 6853, 📠 +49 221 478 - 6851
Randomization Hotlines		☎ + 49 221 – 478 6853 ☎ + 49 175 – 38 29 512 📠 + 49 221 478 - 6851
Surgery	Prof. Dr. D. v. Schweinitz	Dr. v. Hauner Children's Hospital, University of Munich Lindwurmstr. 4, D-80337 München ☎ +49 89 5160 - 3101, 📠 - 4726 dietrich.schweinitz@med.uni-muenchen.de
Radiation therapy	Dr. R. Bongartz Prof. Dr. R.-P. Müller	Dept. Radiation Therapy; University of Cologne; Kerpener Str. 62; D-50924 Köln; ☎ +49 221 478 - 6853, 📠 - 6851 rudolf.bongartz@uk-koeln.de
Nuclear medicine	PD Dr. Schmidt	Dept. Nuclear Medicine; University of Cologne; Kerpener Str. 62, D-50924 Köln; ☎ +49 221 478 – 4052 📠 - 6777 nuklearmedizin@uk-koeln.de
Diagnostic Radiology	Prof. Dr. B. Krug	Dept. Diagnostic Radiology; University of Cologne; Kerpener Str. 62, D-50924 Köln; ☎ +49 221 478 - 5661/ -5060, 📠 - 6787 barbara.krug@uk-koeln.de
Tumor box shipping	Prof. Dr. F. Berthold H. Düren	Dept. Pediatric Oncology and Hematology; Children's Hospital; University of Cologne; Kerpener Str. 62; D-50924 Köln; ☎ +49 221 478 -4390,-6843, 📠 - 4689 frank.berthold@uk-koeln.de
GCP/AMG advise	U. Harnischmacher	KKSK, University of Cologne Kerpener Str. 62, D-50924 Köln; ☎ +49 221 478 - 7979, 📠 - 7983
Statistics	Dr. A. Faldum	Institute for Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University Hospital of Mainz Obere Zahlbacher Str. 69, D-55101 Mainz ☎ +49 6131 17 - 3938, 📠 - 47 3938 faldum@imsd.uni-mainz.de

4 SIGNATURES

Prof. Dr. F. Berthold


Principal investigator
and representative of
the sponsor



Signature


Date

Dr. B. Hero

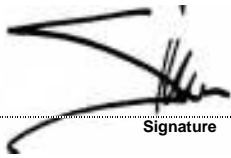
Trial coordinator

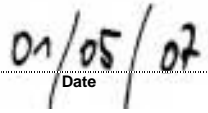

Signature


Date

PD Dr. T. Simon


Trial coordinator

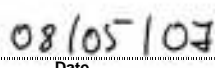

Signature


Date

Dr. A. Faldum

Statistician


Signature


Date

5 REFERENCE LABORATORIES

Tumor box shipping	Prof. Dr. F. Berthold H. Düren	Dept. Pediatric Oncology and Hematology; Children's Hospital; University of Cologne; Kerpener Str. 62; D-50924 Köln; ☎ +49 221 478 - 6843, 📠 - 6851 frank.berthold@uk-koeln.de
Bone marrow lab	Prof. Dr. F. Berthold R. Schumacher	Dept. Pediatric Oncology and Hematology; Children's Hospital; University of Cologne; Kerpener Str. 62; D-50924 Köln; ☎ +49 221 478 - 4390, 📠 - 6851 frank.berthold@uk-koeln.de
Molecular genetics labs	Dr. J. Berthold	Dept. Pediatric Oncology and Hematology; Children's Hospital; University of Cologne; Kerpener Str. 62; D-50924 Köln; ☎ +49 221 478 - 6845, 📠 - 6851 jessica.berthold@uk-koeln.de
	Prof. Dr. H. Christiansen	Dept. Pediatric Oncology and Hematology; Children's Hospital; University of Marburg; Deutschhausstr. 12, D-35055 Marburg; ☎ +49 6421 - 28 - 62671, 📠 - 66824 Holger.Christiansen@med.uni-marburg.de
	PD Dr. F. Niggli	Dept. Pediatric Oncology and Hematology; Children's Hospital; University of Zurich; Steinwiesstr. 75 CH-8032 Zurich; ☎ +41 12 66 7 - 111, 📠 - 171 felix.niggli@kispi.unizh.ch
	Dr. F. Schilling	Klinikum Stuttgart Olgahospital Children's Hospital Pädiatrie 5 (Onkologie/Hämatologie) Bismarckstrasse 8, D-70176 Stuttgart ☎ +49 711 992-2515 📠 - 2519 f.schilling@olgahospital.de
	Prof. Dr. M. Schwab	DKFZ German Cancer Research Center Division Cytogenetics Im Neuheimer Feld 280; D-69120 Heidelberg ☎ +49 6221 42 - 3220, 📠 - 3277 m.schwab@dkfz.de
Reference Pathology	Prof. I. Leuschner	Institute for Pathology, University of Schleswig-Holstein, Michaelisstraße 11, D-24105 Kiel ☎ +49 431 597 - 3450; 📠 - 3486 ileuschner@path.uni-kiel.de
Catecholamine metabolites	Dr. D. H. Hunneman	Stoffwechsel-/ Neuroblastom-Labor Ärztliche Partnerschaft wagnerstibbe Werner-von-Siemens-Str. 8-10, D-37077 Göttingen ☎ +49 551 3075 0561 📠 +49 (0) 551 3075 078 hunnemann@wagnerstibbe.de

6 TRIAL COMMITTEE MEMBERS

Prof. Dr. F.	Berthold	Köln
Dr. J.	Berthold	Köln
Dr. R.	Bongartz	Köln
Prof. Dr. J.	Boos	Münster
Prof. Dr. S.	Burdach	München-Schwabing
PD Dr. D.	Dilloo	Düsseldorf
Prof. Dr. R.	Erttmann	Hamburg
Dr. A.	Faldum	Mainz
Prof. Dr. G.	Henze	Berlin
Dr. B.	Hero	Köln
Prof. Dr. T.	Klingebiel	Frankfurt
Prof. Dr. B.	Kremens	Essen
Prof. Dr. R. P.	Müller	Köln
Dr. F. H.	Schilling	Stuttgart
PD Dr. M.	Schmidt	Köln
Prof. Dr. M.	Schrapppe	Kiel
PD Dr. T.	Simon	Köln
Prof. Dr. D.	von Schweinitz	München

7 IMPORTANT NOTE

This clinical trial protocol does not represent a guideline for standard treatment of neuroblastoma. Patients can only be treated according to the protocol in hospitals, which have signed the cooperation form. Inclusion and exclusion criteria must be met by any individual patient prior to admission. Each patient must be registered by the trial office.

The protocol has been written carefully but errors cannot entirely be discounted. Each investigator is fully responsible for the treatment. All recommendations given in this protocol, particularly drug doses, must be compared with commonly accepted guidelines. If questions arise, do not hesitate to contact the trial office.

The contents of the protocol are confidential. It can only be passed to hospitals that participate in the trial and are authorized by the trial office.

8 CONFLICT OF INTEREST

There is no conflict of interest with any other persons, organizations or industry that might impair the independence of the work and no other co-financing as defined in the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

9 CONTENTS

1	Overview	2
2	Synopsis	3
3	Important Addresses.....	4
4	Signatures.....	5
5	Reference Laboratories	6
6	Trial Committee Members.....	7
7	Important Note.....	8
8	Conflict of Interest.....	8
9	Contents.....	9
10	Glossary.....	16
11	Risk Group Definition.....	18
12	Background	19
12.1	Results of Previous Trials	19
12.2	Rationale of the Induction Chemotherapy.....	19
12.2.1	Standard Arm	19
12.2.1.1	Toxicity of NB97 Induction Chemotherapy.....	20
12.2.1.2	Response to NB97 Induction Chemotherapy	22
12.2.2	Experimental Arm with Topotecan.....	22
12.3	Megatherapy (ASCT).....	24
12.4	Radiotherapy	25
12.4.1	External Beam Radiation Therapy (EBRT)	25
12.4.2	¹³¹ I-MIBG Therapy.....	26
12.5	Consolidation Treatment	27
12.6	Differences Between NB97 and NB2004-HR.....	27
13	Trial objectives	29
13.1	Primary Objective.....	29
13.2	Secondary Objectives.....	29
13.3	Trial Design	30

13.4	Selection of Subjects	30
13.4.1	Inclusion Criteria.....	30
13.4.2	Exclusion Criteria.....	31
13.5	Patient Drop-out	31
14	Patient Assessment	32
14.1	Initial (=preoperative) Staging	32
14.1.1	Basic Assessment	32
14.1.2	Tumor Marker.....	32
14.1.3	Imaging Required for Initial Diagnosis	33
14.1.3.1	Ultrasound	33
14.1.3.2	X-ray.....	33
14.1.3.3	MRI of the Involved Regions.....	33
14.1.3.4	Scintigraphy with ¹²³ I-MIBG Including SPECT Reconstruction.....	34
14.1.3.5	Bone Scan with ^{99m} Tc	36
14.1.3.6	Scintigraphy with ¹¹¹ In-Octreotide.....	36
14.1.4	Bone Marrow Assessment.....	36
14.1.4.1	Cytology	36
14.1.4.2	Immunocytology	37
14.1.5	Pathology	37
14.1.6	MYCN-Status	38
14.1.7	Tumor Tissue Dispatch Organization.....	38
14.2	Assessment During Chemotherapy	39
14.3	Follow-up Assessment After Treatment	41
14.3.1	End of Treatment Assessment.....	41
14.3.2	Long Term Follow-up.....	41
15	Treatment.....	43
15.1	Induction Chemotherapy	43
15.1.1	Randomization	43
15.1.2	Chemotherapy.....	43
15.1.2.1	High-risk Experimental Arm	44
15.1.2.2	High-risk Standard Arm	44
15.2	Myeloablative High-dose Chemotherapy (ASCT).....	44
15.2.1	Stem Cell Mobilization, Harvesting, and CD34-Selection.....	44
15.2.2	Conditioning Chemotherapy Regimen	45
15.2.3	Stem Cell Re-infusion.....	46
15.3	Radiotherapy	46
15.4	Retinoic Acid Consolidation Treatment.....	47
15.5	Surgery	48
15.5.1	Initial Surgery	48
15.5.2	Secondary Surgery.....	48
16	Treatment Elements	51
16.1	N5 Cycle.....	51

16.1.1	Criteria for the Start of N5.....	51
16.1.2	Doses in Infants and Children.....	51
16.1.3	Dose Modification.....	51
16.2	N6 Cycle.....	52
16.2.1	Criteria for the Start of N6.....	52
16.2.2	Doses in Infants and Children.....	52
16.2.3	Dose Modification.....	52
16.3	N8 Cycle.....	53
16.3.1	Criteria for the Start of N8.....	53
16.3.2	Doses in Infants and Children.....	53
16.3.3	Dose Modification.....	53
16.4	ASCT = Megatherapy	54
16.4.1	Criteria for Start of Megatherapy (ASCT).....	54
16.4.2	Doses in Infants and Children.....	54
16.5	Retinoic Acid	55
16.5.1	Criteria for Start of 13-cis-Retinoic Acid (RA).....	55
16.5.2	Monitoring During Retinoic Acid Treatment	55
16.5.3	Dose and dose modification	55
16.5.4	Warnings.....	55
16.6	Surgery	56
16.6.1	Initial Surgery	56
16.6.2	Secondary Surgery.....	56
16.6.3	Technique	57
	16.6.3.1 Access for Tumor Resection.....	57
	16.6.3.2 Lymph Node Evaluation and Collection	57
	16.6.3.3 Special Considerations.....	57
16.6.4	Complications.....	58
16.7	External Beam Radiotherapy (EBRT).....	60
16.7.1	Indication.....	60
16.7.2	Timing	60
16.7.3	Technical Requirements.....	61
16.7.4	Target Volume.....	61
16.7.5	Dose and Fractionation	61
16.7.6	Planning and Technique.....	61
16.7.7	Side Effects.....	61
16.8	131-I-MIBG Therapy.....	63
16.8.1	Indication.....	63
16.8.2	Timing	63
16.8.3	Technical Considerations	63
16.8.4	131-I-MIBG Activity	64
16.8.5	Dosimetry Protocols	64
	16.8.5.1 Whole-body Dosimetry Protocol	64
	16.8.5.2 Tumour Dosimetry Protocol.....	65
16.8.6	Important Possible Side Effects.....	67
17	Drug Information	69

17.1	Chemotherapeutic Drugs	69
17.1.1	Carboplatin (CARBO, Carboplat®, Carboplatin-GRY®, Carboplatin Mayne®, Carboplatin O.R.C.A®)	69
17.1.2	Cisplatin (CDDP, Cisplatin medac®, Cisplatin-GRY®, Cisplatin-Lösung-Ribosepharm®).....	69
17.1.3	Cyclophosphamide (CPM, Endoxan®)	70
17.1.4	Dacarbacin (DTIC, Detimedac®)	71
17.1.5	Doxorubicine (DOX, Adriblastin HL®, Adriblastin Lösung®)	71
17.1.6	Etoposide-phosphate (VP16, Etopophos®, Etoposid Mayne®)	72
17.1.7	Ifosfamide (IFO, Holoxan®, Holoxan Lösung®)	72
17.1.8	Melphalan (MEL, Alkeran®).....	73
17.1.9	Topotecan (TOPO, Hycamtin®).....	74
17.1.10	Vincristine (VCR, Vincristinsulfat-GRY®).....	74
17.1.11	Vindesine (VDS, Eldisine®).....	75
17.2	Other Important Drugs	75
17.2.1	13-cis-Retinoic Acid = Isotretionin (Roaccutan®).....	75
17.2.2	MESNA (Uromitexan®)	76
17.2.3	G-CSF (Neupogen®, Granocyte ®).....	76
18	Supportive Care	78
19	Special Situations	79
19.1	Opsomyoclonus (Kinsbourne syndrome)	79
19.2	Transverse Myelopathy.....	79
20	Patients Safety	81
20.1	Adverse Event Monitoring	81
20.2	Adverse Event Definitions	81
20.2.1	Adverse Event (AE)	81
20.2.2	Serious Adverse Event (SAE).....	81
20.2.3	Expected Adverse Events.....	82
20.2.4	Unexpected Adverse Events	82
20.2.5	Relationship to Investigational Therapy	82
20.2.6	Intensity (severity) of an Event.....	83
20.3	Adverse Event Documentation.....	84
20.4	Reporting of SAE's/SUSAR's	84
21	Statistics	86
21.1	Design of the Trial	86
21.2	Sample Size Calculation	86
21.3	End Points	87
21.4	Trial Questions	88
21.5	Statistical Analysis.....	89
21.6	Interim and Final Analysis	92
21.7	Premature Termination of Trial	92

21.7.1	Event Rate	92
21.7.2	Unacceptable Toxicity	92
21.8	Modifications of the Protocol	93
22	Trial Organisation.....	94
22.1	Sponsor	94
22.2	Principal Investigator.....	94
22.3	Local Investigators.....	94
22.4	Patients' Information	94
22.5	Patient Insurance	95
22.6	Patient Registration	95
22.7	Data Management and Documentation.....	95
22.7.1	Initial Status.....	95
22.7.2	Treatment Elements	95
22.7.3	Follow-up Status and Late Effects	96
22.7.4	Data Quality and Confidentiality	96
22.7.5	Data Entry and Data Management	96
22.8	Monitoring and Audit	97
22.8.1	Central Monitoring	97
22.8.2	On Site Monitoring.....	97
22.8.3	Audit.....	98
22.9	Ethical, Legal, Regulatory Issues.....	98
22.9.1	Regulatory Obligations	98
22.9.2	Ethical Issues	98
23	Reporting	98
24	Amendments to the Protocol.....	99
25	References.....	100
26	Appendix.....	107
26.1	INSS Neuroblastoma Stages ^[20]	107
26.2	Response Criteria of Neuroblastoma Patients^[20]	108
26.3	Guidelines for the Preparation of Tumor Tissue During Biopsy or Resection	109
26.3.1	Handling of Tumor Tissue	109
26.3.1.1	Resectable Primary Tumor	109
26.3.1.2	Open Biopsy or Incomplete Resection.....	110
26.3.1.3	Tru Cut Biopsies (not recommended)	111
26.3.1.4	Peripheral Blood.....	111
26.3.1.5	Other Material.....	111
26.3.2	Shipping of Tumor Samples	111
26.4	Guidelines for Histology Workup.....	113
26.5	INPC Classification^[126]	114
26.6	Mitosiskaryorrhexisindex (MKI)^[126]	115

26.7 Hughes Classification (modified)	116
26.8 Grading of Regression und Differentiation	117
26.9 Definition of Molecular Markers	118
26.10 Vote of the Ethics Committee.....	119
26.11 Patients Insurance	121
27 Initiale Dokumentation (deutsch)	127
Übersicht: Initiale Diagnostik + Dokumentation	128
Übersicht Verlauf + Dokumentation (1 von 2)	129
Übersicht Verlauf + Dokumentation (2 von 2)	130
NB2004-HR Klinik-Einwilligung zur Studienteilnahme	131
NB2004-HR Patienteninformation.....	132
NB2004-HR Einwilligung zur Studienteilnahme.....	140
NB2004-HR Meldebogen des Kinderkrebsregisters	144
NB2004-HR Ersterhebungsbogen des Kinderkrebsregisters	145
NB2004-HR Randomisation.....	149
NB2004-HR Randomisation Rückmeldung an Klinik.....	150
NB2004-HR Referenzradiologie Begleitschreiben	151
28 Laboruntersuchungen (deutsch).....	152
NB2004-HR Referenzhistologie.....	153
NB2004-HR Pathologie-Bogen Teil 1	153
NB2004-HR Pathologie-Bogen Teil 1	154
NB2004-HR Pathologie-Bogen Teil 2	155
NB2004-HR Tumorbank-Einsendebogen.....	156
Anleitung zur Asservierung von Tumorgewebe	158
NB2004-HR Katecholamine in Blut und Urin.....	160
NB2004-HR Knochenmark Einsendeformular.....	161
29 Therapiedokumentation (deutsch)	162
NB2004-HR Chemotherapieplan Block N5	163
NB2004-HR Chemotherapieplan Block N6	164
NB2004-HR Chemotherapieplan Block N8	165
NB2004-HR Toxizitätsbogen Chemotherapie.....	166
NB2004-HR Megatherapieplan	167
NB2004-HR Toxizitätsbogen Megatherapie.....	168
NB2004-HR Dokumentation 2. oder folgende OP	169
NB2004-HR Dokumentation MIBG-Therapie	170
NB2004-HR Dokumentation Strahlentherapie.....	171
30 Verlaufsdokumentation (deutsch).....	172
NB2004-HR Meldung: Rezidiv, Progression, Tod	173
NB2004-HR Meldung: Schweres unerwartetes Ereignis	174
NB2004-HR Chemo-/Megatherapie Follow-up.....	175
NB2004-HR Retinsäure Follow-up 1/2	176

NB2004-HR Retinsäure Follow-up 2/2	177
NB2004-HR Follow-up nach Abschluss Protokolltherapie	178
31 Index.....	179

10 GLOSSARY

ADR	Adriamycin
AMG	Arzneimittelgesetz
ASCT	Autologous stem cell transplantation
AT III	Antithrombin III
CARBO	Carboplatin
CI	Confidence interval
CPM	Cyclophosphamide
CR	Complete remission
CRF	Case report forms (attached to the clinical trials protocol)
CT	Chemotherapy
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical target volume (radiation therapy)
DDP	Cisplatin
DMC	Data monitoring committee
DOX	Doxorubicin = Adriamycin
DTIC	Dacarbacin
EANM	European association of nuclear medicine
EBRT	External beam radiation therapy
ECG	Echocardiogram
EFS	Event free survival
FISH	Fluorescence in vitro hybridization
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
GGT	Glutamyl transpeptidase
GOT	Serum glutamic oxaloacetic transaminase
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
GPT	Serum glutamic pyruvic transaminase
Hb	Hemoglobin
HCG	Historic control group
HRG	NB2004 high-risk group
HVA	Homovanillic acid
IFO	Ifosfamide
INPC	International Neuroblastoma Pathology Committee
INSS	International Neuroblastoma Staging System
KM	Bone marrow
LDH	Lactate dehydrogenase
MACS	Magnetic-activated cell sorting = CD34 positive selection
MBq	Mega-Bequerel
MEL	Melphalan
MIBG	Meta-iodo-benzylguanidine
MKI	Mitosis karyorrhexis index
MR	Mixed response
MRI	Magnetic resonance imaging
MTD	Maximum tolerated dose

MYCN	Oncogene MYCN
NCI	National Cancer Institute
NMA	MYCN amplification
NR	Non-response
NSE	Neuron specific enolase
OS	Overall survival
PCR	Polymerase chain reaction
PD	Progressive disease
PLT	Platelets
PR	Partial remission
RA	13-cis-retinoic acid
RT	radiation therapy
SAE	Severe adverse event
SD	Stable disease
SPECT	Single photon emission computed tomography
SUSARS	Suspected unexpected severe adverse reaction
TBI	Total body irradiation
TOPO	Topotecan
VBL	Vinblastine
VCR	Vincristine
VGPR	Very good partial response
VMA	Vanillymandelic acid
VOD	Venous occlusive disease
VP-16	Etoposide
WBC	White blood cells

11 RISK GROUP DEFINITION

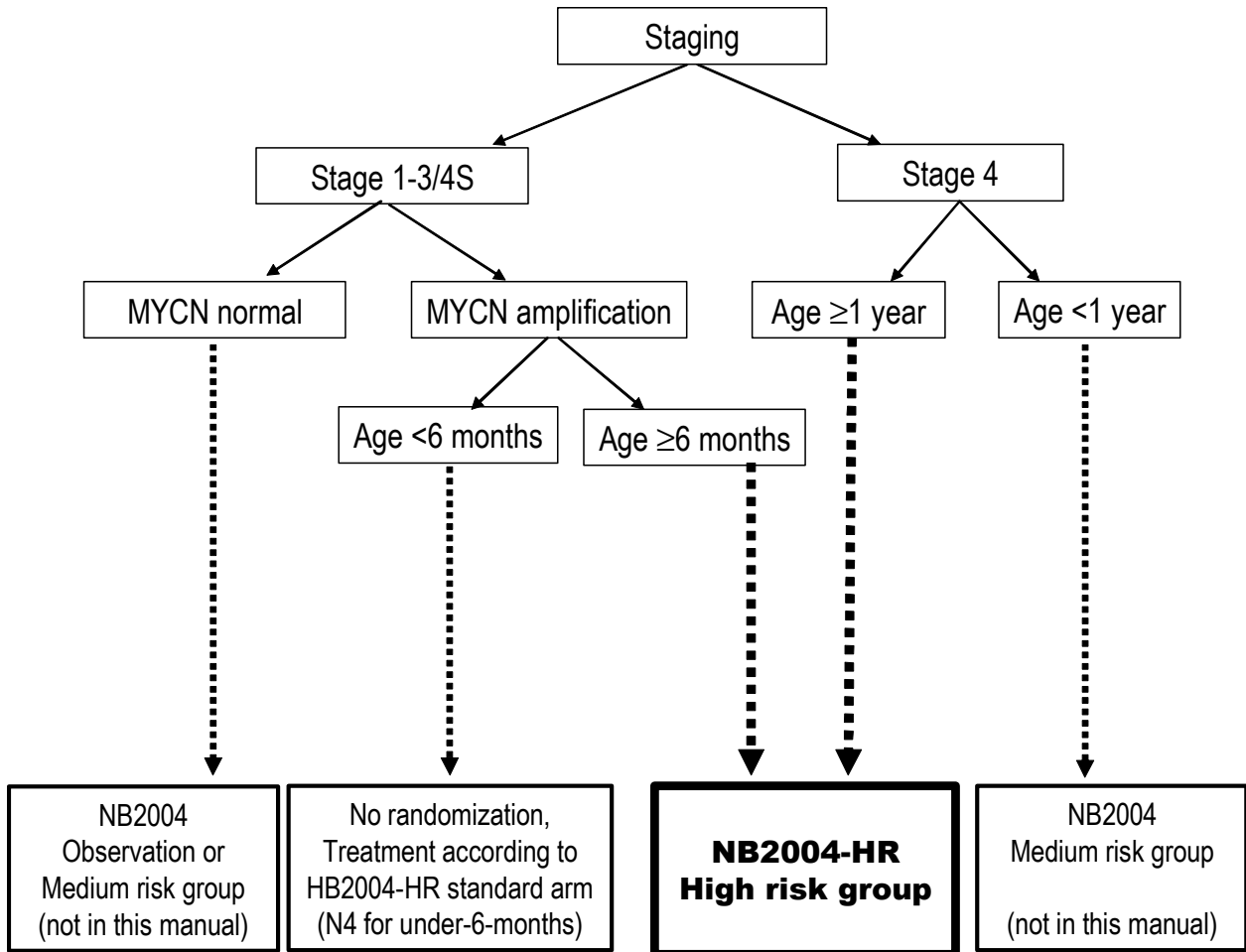


Figure 2: Risk group classification in NB2004

12 BACKGROUND

12.1 Results of Previous Trials

High-risk neuroblastoma definition may vary between different international trials. The NB2004-HR protocol defines stage 4 neuroblastoma patients 1 year and older and patients with MYCN amplification as high-risk patients. Other protocols include stage 3 or patients defined by other risk markers like ferritin and unfavorable Shimada histology.^[12] In general, high-risk neuroblastoma treatment includes induction chemotherapy, maintenance or high dose chemotherapy, and consolidation treatment. For induction treatment, several protocols have been employed but the improvement of the event free and overall survival is still unsatisfactory.^[132] Figure 3 demonstrates the progress made during the German NB trials since 1979.^[11]

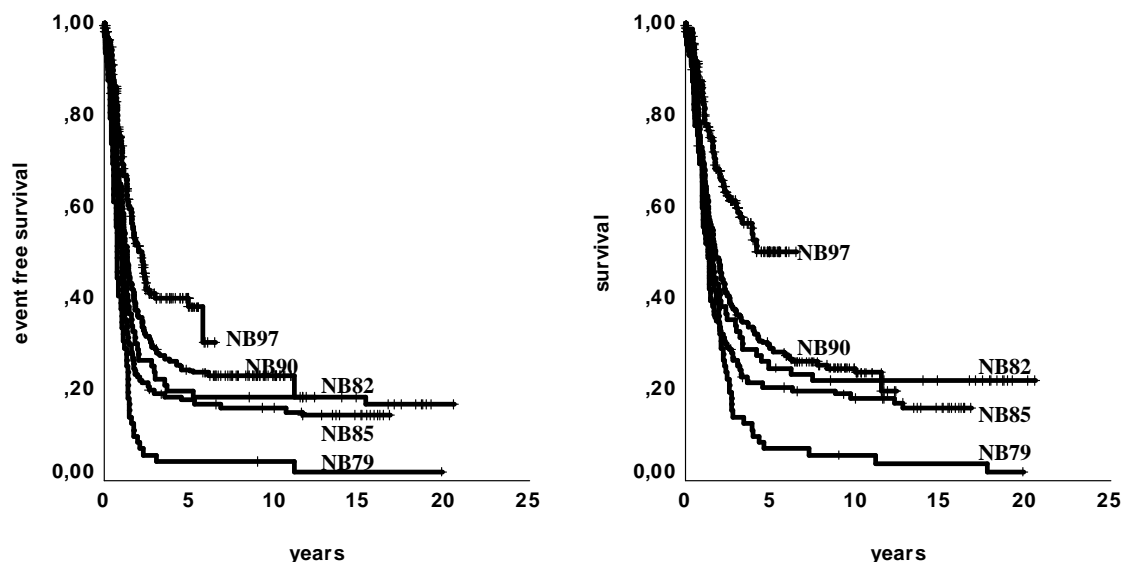


Figure 3: EFS and OS of 746 stage 4 protocol patients by trial. German trial NB79 n=72, NB82 n=79, NB85 n=141, NB89 n=228, NB97 n=226. LEFT EFS, logrank $p < 0.001$, RIGHT OS, logrank $p < 0.001$.

12.2 Rationale of the Induction Chemotherapy

12.2.1 Standard Arm

The number of drugs available and effective in neuroblastoma is limited. Induction therapy of the most international protocols contains combinations of cisplatin, carboplatin, cyclophosphamide, ifosfamide, doxorubicine, etoposide, teniposide, vincristine, and/or vinblastine.^[10, 22, 28, 38, 85, 96, 114, 142] Table 1 gives an overview over the drugs and the cumulative doses of selected induction protocols. The EFS rates must be interpreted with

great caution since the treatment following induction chemotherapy differs substantially between all these protocols, and selection of patients does play a role not only in small pilot protocols.

Table 1: Overview over different induction chemotherapy regimens [22, 25, 28, 38, 75, 85, 96, 113, 142]

	Castel 2001	Coze 1997 NB87	DeBernardi 2003 ICGNB-89	DeBernardi 2003 ICGNB-92	Frappaz 2002 LMCE5	Kaneko 2002 MYCN <10	Kaneko 2002 MYCN ≥10	Kushner 1994 N6	Matthay 1999 CCG389 1	Pearson 1992	Tweddle 2001 OPEC/OJEC	HR-NBL-1 Protocol Rapid COJEC	NB04 HR standard arm	NB04 HR N8 arm
ADR		120			180 ^{my-PR}	240	240	300	150				180	180
CDDP	400	400	400		400	540	715	600	300	360	320	320	480	480
CADDP	4,000			4,000	1,600						1,500	1,500		
CYC	8,400	3,000	1,200	2,400	12,000	7,200	13,200	16,800	10,000	1,000	4,200	4,200		1,400
IFO													22,500	22,500
DTIC													3,000	3,000
Peptichemio			1,000											
Thiotepa				120										
VCR	4	6	3					18		6	10.5	12	9	9
VDS													9	9
VM26	450													
VP16	300	1,000		1,200	2,500	3,000	3,000	1,800	1,000	800	1,400	1,400	1,200	1,800
topotecan														14
deferoxamine				2,000										
No. of patients	81	183	65	159	24	133	88	24	434	12	95			
CR/VGPR/PR after induction	79%	74%	69%	69%	87%	93%	95%	96%	73%	75%	n.rep.		87%	
Toxic deaths	3.7%	2.7%	4.6%	3.1%	0%	3.0%	1.1%	0%	n.rep.	0%	1%		1%	
General EFS	4y 33%	n.rep.	5y 17%	5y 17%	6y 8%	5y 32%	5y 36%	n.rep.	3y 30%	n.rep.	2y 46%		3y 45%	

12.2.1.1 Toxicity of NB97 Induction Chemotherapy

Chemotherapy has been detoxified from NB90 to NB97 by reduction of the total number of cycles from 8 to 6, by reduction of the etoposide dose from 125 mg/m²xd to 100 mg/m²xd, by reduction of doxorubicine infusion time from 48 hours continuous infusion to 4 hours infusion on 2 consecutive days, and by application of G-CSF to all high risk patients.

The toxicities registered after N5/N6 cycles are outlined in table 2. The rate of myelodepression grade ≥3 was considerably high. Fever and infection grade 1-2 were frequent but fever or infection grade ≥3 were rare (4.1% and 7.3% for fever and infection, respectively). Moderate mucositis was observed in 25.2% but severe grade ≥3 mucositis was only seen in 3.9%. No severe unexpected toxicity occurred.

The median interval between the chemotherapy cycles was 32 days (range 9 to 46 days) in NB90, and 27 days (range 17 to 64) in NB97 (Mann-Whitney-U-test p<0.001). This treatment intensification may be one reason for better outcome of NB97 high-risk patients compared to the previous trials.

In NB90, 21 deaths (5.4%) were clearly treatment related and 8 deaths (2.1%) were possibly related to the treatment. Thirteen deaths occurred during induction chemotherapy. In NB97,

10 deaths (2.7%) were clearly related to and 2 deaths (0.5%) were possibly related to treatment (table 8). Only 2 deaths occurred during induction chemotherapy.

Table 2: Toxicities according to the WHO grading observed during 683 cycles N5/N6 given in the induction chemotherapy of the NB97 high-risk group.

	grade 1-2 reported in % of N5/N6 cycles	grade 3-4 reported in % of N5/N6 cycles
anemia	25.3	71.8
leukopenia	13.9	81.7
infection	39.7	7.3
fever	54.8	4.1
thrombopenia	12.5	71.2
abnormal GOT/GPT	46.7	3.9
bilirubin	4.7	1.4
creatinine	5.8	0
cardiac toxicity	2.8	1.1
general condition	68.9	11.6
diarrhea	26.4	2.4
mucositis	25.2	3.9
peripheral neurotoxicity	7.1	0.9

Table 3: Causes of death among 759 stage 4 patients of the trials NB90 and NB97

	NB90		NB97	
	n	%	n	%
tumor	211	54.2	123	33.2
initial treatment	21	5.4	10	2.7
ASCT	4	1.0	6	1.6
chemotherapy	13	3.3	4	1.1
maintenance therapy	2	0.5	0	0.0
surgery	2	0.5	0	0.0
relapse treatment	5	1.3	2	0.5
tumor & treatment	8	2.1	2	0.5
secondary malignant disease	11	2.8	1	0.3
not known/not to decide	5	1.3	4	1.1
total patients	389		370	

12.2.1.2 Response to NB97 Induction Chemotherapy

In NB90, 230 high-risk patients were strictly treated according to the protocol and evaluable for response analysis. After 4 chemotherapy cycles, 31% were in CR and 44% PR. Prior to ASCT/Maintenance therapy (i.e. after 8 chemotherapy cycles) 58% were in CR and 11% PR (table 4). In NB97, 204 high-risk patients were evaluable for analysis. After 4 chemotherapy cycles 26% were in CR and 62% in PR. ASCT/maintenance therapy was started after 6 chemotherapy cycles. Therefore, assessment prior to ASCT/maintenance therapy was done about 6 weeks earlier in NB97. 63% CR and 24% PR were observed (table 4).

There was a better response rate (CR+PR) in NB97 of 87% compared to 69% in NB90 despite the fact, that NB97 assessment was done earlier missing further CR/PR achievements for about 6 weeks. Of course, some relapses might be missed as well.

Table 4: Response to induction treatment comparing per protocol treated patients of NB90 (n=230) and NB97 (n=204)

		NB90	NB97
after 4 chemotherapy cycles	CR	31%	26%
	PR	44%	62%
	MR	9%	5%
	SD	4%	1%
	Relapse/progression	1%	1%
	alive, status not reported	2%	3%
	died	9%	2%
	prior to ASCT/maintenance	CR	58%
PR		11%	24%
MR		2%	2%
SD		0%	0%
Relapse/progression		4%	4%
alive, status not reported		2%	3%
died		23%	4%

In conclusion, dose reduction of NB97 compared to NB90 resulted in less treatment related deaths but response was not compromised. Therefore, the NB97 induction treatment was chosen as the standard induction therapy for the randomized trial to assess the additional impact of Topotecan containing chemotherapy in NB2004.

12.2.2 Experimental Arm with Topotecan

The NB2004-HRtrial will assess the value of additional Topotecan, Cyclophosphamide, and Etoposide (N8) cycles in the induction treatment of high-risk neuroblastoma in a randomized window trial design.

Topotecan (SK&F 104864, 9-dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptotecin, Hycamtin[®] GlaxoSmithKline) is a derivate of the alkaloid camptothecin, which has not been used in the first line treatment of neuroblastoma so far. The compound is a potent inhibitor of topoisomerase I.^[44, 93, 119]

Clinical response seems to be correlated to the formation of topoisomerase-DNA-complexes.^[1, 74] Glycoprotein p expression can mediate resistance to topotecan but this effect is smaller than observed in other drugs.^[57, 70, 92]

Topotecan proved to be effective in neuroblastoma xenografts in mice^[148, 156] and in phase I-II trials. In vitro data with rhabdomyosarcoma xenografts suggest higher efficiency of prolonged administration.^[66]

In untreated pediatric rhabdomyosarcoma patients, 4% CR and 42% PR was seen after 2 cycles topotecan 2.0 – 2.4 mg/m²xday intravenous push for 5 days.^[110] In a phase II trial with 37 relapsed or progressing neuroblastoma patients treated with topotecan (2.0 mg/m²xd 30-min-infusion day 1 to 5), 2 CR, 5 MR and 8 SD were observed.^[104] In 13 neuroblastoma patients 2 PR were seen.^[87] With 72-hour continuous topotecan infusion (dose escalation 1.0 to 1.3 mg/m²xd) one CR was observed in 26 children with relapsed or resistant neuroblastoma.^[15]

The toxicity of topotecan monotherapy regardless of the application schedule was grade 3-4 myelotoxicity, mild to moderate nausea and vomiting, and in higher doses mucositis, and diarrhea after oral application.^[1, 15, 16, 19, 37, 65, 73, 83, 87, 104, 141]

Topoisomerase I and II are expressed reciprocally, suggesting enhanced sensitivity to topoisomerase II inhibitor after treatment with topoisomerase I inhibitor.^[18, 78, 134-136, 152] This up regulation of topoisomerase II by pretreatment with topoisomerase I inhibitors was demonstrated in humans.^[46, 49]

The sequential combination of topotecan (0.5 – 1.25 mg/m²/day for 5 days or 0.68 mg/m²/day continuous infusion for 72 hours) followed by etoposide (40-100 mg/m²/day orally for 3 - 12 days or 60 – 75 mg/m²/day intravenously for 3 - 5 days) was tolerable in adults.^[26, 32, 49, 60, 67, 99, 109] Dose limiting toxicity was hematological in all studies and mucositis in some studies.^[26, 32, 60, 61, 74, 99, 149] In one study 2 patients died of septicemia following treatment induced neutropenia.^[99] Cross resistance of topotecan and etoposide was found to be small in small cell lung carcinoma cell lines.^[70]

In a multicenter trial, we treated relapsed neuroblastoma patients with a combination of topotecan and etoposide.^[130] Topotecan was given in three dose levels: (1) 1.0 mg/m²xd 30 min infusion for 5 days, (2) 0.7 mg/m²xd continuous infusion for 7 days, and (3) 1.0 mg/m²xd continuous infusion for 7 days. It was followed by etoposide in a dose 100 mg/m²xd for 3 additional days. Grade 4 toxicity was only hematological. Neutropenic fever occurred after 39/141 cycles (28%). Response better than SD was seen in 17/36 (47%) of evaluable patients.^[130]

In a pilot trial, a total of 31 relapsed high-risk neuroblastoma patients have been treated with NB8, i.e., a combination of topotecan (1.0 mg/m²xd for 7 days), cyclophosphamide (100 mg/m²xd for 7 days), and etoposide (100 mg/m²xd). This combination was considerably

myelotoxic. Leukopenia and thrombocytopenia grade 4 were observed after 67% and 83% of cycles, respectively. Neutropenic fever occurred after 52% of evaluable cycles. No patient died due to chemotherapy related complications. No unexpected toxicity occurred. Few patients complained about mucositis and emesis. Complete or partial response was achieved in 19/31 patients after chemotherapy with topotecan, etoposide, and cyclophosphamide.^[131]

Therefore, the use of topotecan in the first line treatment of neuroblastoma might improve event free survival rates. The good CNS penetration of topotecan^[7, 13, 14, 16, 73, 155] might help to prevent CNS relapses of neuroblastoma which are not uncommon after intensive treatment of stage 4 neuroblastoma. Among 334 patients of the trials NB90-97 who completed induction therapy without event, 45 (13%) had intracranial involvement during relapse of the disease.

12.3 Megatherapy (ASCT)

It has been shown in retrospective analyses^[63, 68, 107, 133] and prospective trials^[9, 96, 117], that autologous stem cell transplantation (ASCT) is superior in the treatment of advanced neuroblastoma. The NB97 trial demonstrated an advantage for ASCT compared to three months mild maintenance chemotherapy. Intent-to-treat analysis demonstrated better EFS (47% vs. 31%, logrank $p=0.022$) for patients who underwent ASCT (figure 4). As-treated and treated-as-randomized analysis confirmed these results. Subgroup analysis showed superiority of ASCT for patients defined either by elevated LDH, by MYCN-amplification, by normal MYCN, or who reached CR/VGPR prior to ASCT.^[9] Therefore, all NB2004-HR patients will undergo ASCT.

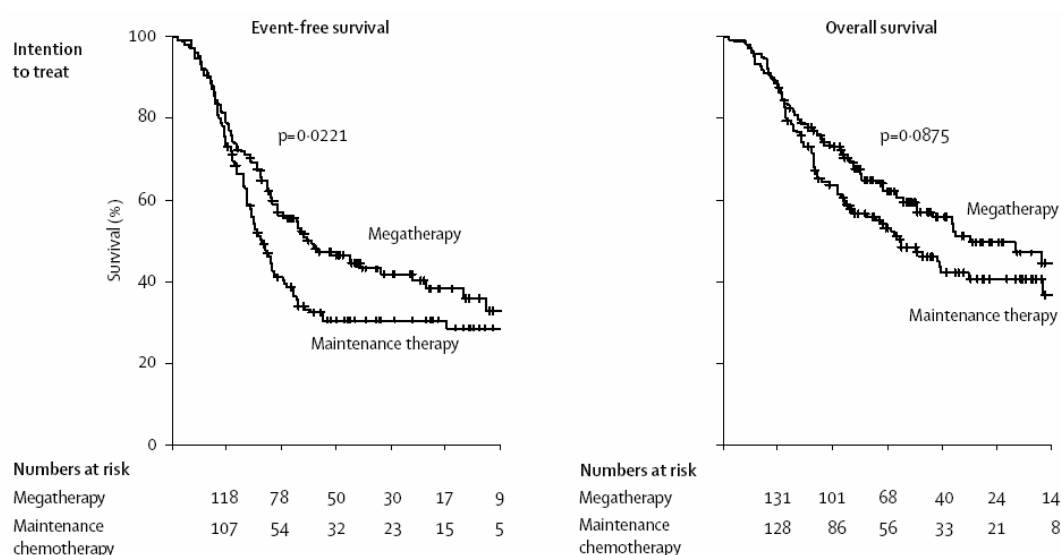


Figure 4: Intent-to-treat analysis of 295 high risk neuroblastoma patients of NB97 randomly assigned to ASCT or maintenance treatment: ASCT patients $n=149$, 3-y-EFS 47% (95% CI 38-55), 3-y-OS 62% (95% CI 54-70); maintenance treatment patients $n=146$, 3-y-EFS 31% (95% CI 23-39, logrank $p=0.022$), 3-y-OS 53% (95% CI 45-70, logrank $p=0.087$)^[9]

There are reports of etoposide + melphalan^[145], carboplatin + etoposide + melphalan^[9, 10, 34, 63], carboplatin + etoposide + melphalan + TBI^[96], busulfan + melphalan^[144], busulfan + melphalan + cyclophosphamide^[55] based conditioning regimens in the ACST of high risk neuroblastoma. In a retrospective analysis, busulfan containing regimens were regarded more effective than other regimens^[56] but the carboplatin + etoposide + melphalan regimen was not included in this analysis. Other reports on busulfan containing regimens demonstrated a considerable number of treatment related deaths (8% - 9,5%^[55, 56, 144]) and venous occlusive disease (VOD, up to 75% in infants^[144]). Of note, the ongoing European HR-NBL-1 randomized trial compares busulfan + melphalan with carboplatin + etoposide + melphalan.

In 164 ASCT performed in the NB97 trial, we observed 6 deaths related to the ASCT (3.7%, the 95%-confidence-interval [CI] 1.4–7.5%). VOD was observed in 8 patients (4.8%, the 95%-CI 2.1-9.0%), 3/8 VOD-patients had received carboplatin + etoposide + melphalan and 5/8 have had busulfan + melphalan as conditioning regimen confirming the higher potential for VOD induction by the busulfan/melphalan combination. One of these 8 patients died 80 days after transplantation due to toxicity and disease progression, the other VOD's resolved without residual.

Due to the encouraging survival data and the acceptable toxicity, carboplatin + etoposide + melphalan conditioning regimen will be used in NB2004-HR for all patients undergoing ASCT.

¹³¹I-MIBG-therapy with external beam irradiation boost for a residual active primary is scheduled in MIBG up taking residuals in order to improve efficiency of the ASCT without significant additional toxicity (for indication and details see section 16.8 on page 63).^[79, 94, 153]

12.4 Radiotherapy

12.4.1 External Beam Radiation Therapy (EBRT)

Neuroblastoma is considered a radiosensitive tumor. The potential benefits from radiation therapy must be balanced against late effects (e.g., growth delay, scoliosis, and secondary malignant diseases).^[3, 111]

The American CCG-3891 trial confirmed the superiority of ASCT compared to continuation chemotherapy. EBRT was applied if gross residual tumor was present after induction chemotherapy. In the ASCT arm, all patients underwent 10 Gy TBI as part of the ASCT regimen. In this group, the local relapse rates were similar in patients who received additional 10-20 Gy local radiation for gross residual tumor (22±12%) and patients without additional local EBRT (35±10%, p=0.36). In the continuation chemotherapy group, similar relapse rates were found after 10-20 Gy local radiation for gross residual tumor (52±8%) and without radiation (50±7%, p=0.55).^[48] In the NB97 trial, radiation therapy was reserved for patients with active residual primary tumor. We could show, that these patients did benefit from

external radiation.^[127] Therefore, all children with active residual primary tumors are subject to EBRT in the NB2004-HR trial.

There are reports about intra-operative radiation therapy (IORT).^[47, 90, 154] The technique seems feasible and tolerable. But its value in the treatment concept of high-risk neuroblastoma has not been proven since only small numbers of neuroblastoma patients have been treated and the availability is limited. Of note, one renal artery stenosis and one mesentery artery occlusion were observed after IORT.^[154]

12.4.2 ¹³¹I-MIBG Therapy

¹³¹I-MIBG therapy has been used for many years in the therapy of neuroblastoma. Initial studies demonstrated response rates between 20% and 60%.^[80] Good pain relief has been documented, too.^[81]

The therapeutic effect of ¹³¹I-MIBG depends on the radiation dose delivered to the tumor tissue. Neuroblastoma was shown to take up about 0.026% of injected ¹²³I-MIBG dose per gram tissue.^[101] In another study, ¹³¹I-MIBG uptake of neuroblastoma ranged between 0.04 and 10.0% of the injected dose leading to a calculated tumor dose between 4.4 and 45.4 Gy.^[17] Dose escalation in order to deliver a higher dose to the tumor tissue is limited by the toxicity to other tissues (whole body exposure, organ dose).

Unfortunately, there is only a weak correlation between the ¹³¹I-MIBG activity [MBq] administered and the resulting whole body or organ exposure [Gy] (Spearman rank correlation $r_s=0.59$, $p<0.0001$).^[95] Bolster^[17] et al reported

- whole body exposures of 0.25 ± 0.09 mGy/MBq,
- liver dose of 0.58 ± 0.29 mGy/MBq,
- lung dose of 0.35 ± 0.12 mGy/MBq
- bladder wall dose of 0.76 ± 0.32 mGy/MBq (influenced by voiding times, frequent voiding reduced the contact time to the bladder wall)

Protocols vary considerably between centers. In general, the maximum tolerable whole body dose is considered 2.0 Gy without stem-cell rescue and 4.0 Gy with stem-cell rescue. These doses showed no other short-term organ toxicity.^[88] Garaventa et al. administered 2.5 – 3.7 GBq for patients under 15 kg, 3.7 to 4.7 GBq for patients between 15 and 20 kg and 5.5 GBq for patients over 20 kg. Mastrangelo et al. suggested a fixed activity of 7.4 GBq [200 mCi].^[41] Doses of 12 mCi/kg were tolerable without stem cell rescue. Doses of 18 mCi/kg resulted in myelosuppression, particularly prolonged thrombocytopenia requiring long term transfusion or stem cell rescue.^[94]

In the NB2004-HR protocol, ¹³¹I-MIBG therapy is immediately followed by ASCT. Therefore, potential ¹³¹I-MIBG myelotoxicity does not require separate management. A single injection of 444 MBq/kg [12 mCi/kg] ¹³¹I-MIBG is scheduled. In view of the cumulative toxicity of combined MIBG therapy, ASCT, and EBRT, a higher dose is not recommended. This dose will result in a whole body dose of about 2 Gy.

Dosimetric calculations to determine the individual whole body dose and tumor dose are required in NB2004. For details see page 64.

12.5 Consolidation Treatment

In general, different consolidation regimens for potential minimal residual neuroblastoma exist. In the NB97 trial, monoclonal chimeric anti-GD2-antibody ch14.18 has been given to all high-risk patients. In a first analysis comparing ch14.18 treated patients of NB90-97 with patients who had no further treatment and patients who underwent NB90 maintenance therapy, the survival analysis showed no difference in EFS between the groups but the group treated with ch14.18 had a better OS.^[128] Since better OS might be influenced by many factors, EFS was not better after ch14.18, and antibody ch14.18 is not available commercially, the NB2004-HR high-risk patients will not receive antibody treatment.

13-cis-Retinoic acid (RA, Isotretinoin, Roaccutan®) is effective in neuroblastoma *in vitro*^[137-139] and *in vivo*^[2]. *In vitro*, prolonged arrest of cell proliferation was seen after 10 days exposure to 10 µM 13-cis-retinoic acid.^[120] The maximum tolerated RA dose in children after ASCT was 160 mg/m²xd which resulted in peak drug levels of 7 µM and trough levels of 4 µM.^[77, 150] Accordingly, the clinical effect seems to be dose dependent, since 13-cis-retinoic acid treatment with 100 mg/m²xd in refractory patients^[36] or 0.75 mg/kgxd as maintenance therapy in a randomized trial^[82] failed to be effective. High dose treatment with 160 mg/m²xd was effective in the randomized CCG-3891 trial.^[96] Therefore, the NB2004-HR high-risk patients will receive 13-cis-retinoic acid cycles in a dose of 160 mg/m²xd for days 1-14 and no 13-cis-RA on days 15-28. According to the CCG3891 trial, a first course of 6 months is given. After a 3-month break, a second 3-month-course is scheduled since the CCG group observed relapses after stopping 13-cis-retinoic acid (P. Reynolds, personal communication). The second 3-months-course should help to control the growth of residual minimal disease after the end of the first retinoic acid course.

For toxicity of retinoic acid see page 75.

12.6 Differences Between NB97 and NB2004-HR

Compared to the preceding NB97 trial, the following modifications have been made in the high-risk group:

- ASCT for all patients, since NB97 demonstrated an advantage for patients who underwent ASCT. Stage 4 infants without MYCN-amplification have a good prognosis without ASCT and are, therefore, not to be treated in the NB2004-HR protocol.
- Assessment of a new topotecan containing chemotherapy regimen in a randomized window trial setting for high-risk patients.

- Consolidation with 13-cis-retinoic acid in a dose of 160 mg/m²xd for 14 consecutive days (day 1-14), followed by a 14 days rest (day 15-28) for a total of 9 cycles. After the 6th cycle a prolonged rest of 3 months is scheduled, followed by additional 3 cycles.

13 TRIAL OBJECTIVES

The NB2004-HR high-risk group aims to improve the best results of the previous trial NB97 by randomized evaluation of additional topotecan based chemotherapy (cycle N8). All patients undergo ASCT followed by retinoic acid biotherapy.

13.1 Primary Objective

Primary objective of the trial is the comparative assessment of the event free survival (EFS) of neuroblastoma patients treated in the two different arms. EFS is measured from the time of diagnosis to an event or to last follow-up for patients without event. An event is defined as death (for all reasons), progression, relapse following previous complete remission (according to the INSS criteria on page 108), or secondary malignant disease.

13.2 Secondary Objectives

- **OS:** Overall survival measured from the time of diagnosis up to death of any reason or last follow-up for surviving patients.
- **Early response** measured after two cycles of chemotherapy (either N5+N6 for the high risk standard arm or 2 x N8 for the high risk experimental arm) or after 60 days if the second cycle is not yet finished: Complete response, very good partial response, partial response, mixed response, stable disease, and progression/relapse according to the INSS (page 108).^[20]
- **Response to induction therapy** measured prior to ASCT or after 280 days if the induction chemotherapy is not yet finished: Complete response, very good partial response, partial response, mixed response, stable disease, and progression/relapse according to the INSS (page 108).^[20]
- **Chemotherapy toxicity** categorized according to the grading tables in the case report forms of the protocol (page 166). For toxicity not included in the tables of the case report forms, categorization according to the NCI-CTCAE scale is used.
 - Grade of toxicity observed from the 1st day of chemotherapy cycle 1 (N5 for the high risk standard arm or N8 for the high risk experimental arm) until the start of the subsequent chemotherapy cycle,
 - Grade of toxicity observed from the 1st day of chemotherapy cycle 2 (N6 for the high risk standard arm or N8 for the high risk experimental arm) until the start of the subsequent chemotherapy cycle,
 - Frequency of chemotherapy cycles with toxicity grade ≥ 3 observed during the last 6 chemotherapy cycles in each patient (3x (N5+N6) for the high risk standard arm and for the high risk experimental arm): 0 – 6 counts per patient are possible,
- **Surgery:** Extent of the initial surgery categorized in: biopsy vs. incomplete resection vs. macroscopic complete resection. Initial surgery is the first tumor operation done in a

patient. Extent of the best surgery up to time t categorized in: biopsy vs. incomplete resection vs. macroscopic complete resection. Best surgery is the operation performed from diagnosis up to time t, which achieves the completest tumor resection. Frequency of complications related to surgery considered separately for the items: nephrectomy, bleeding, infection, intestinal obstruction, or other.

- **External beam radiation therapy (EBRT):** Acute side effects of EBRT considered separately according to the radiation therapy documentation form (page 171). Late effects of EBRT considered separately according to the long-term follow-up forms (page 178).
- **MIBG therapy:** activity [MBq] and whole body dose [Gy] assessed according to the dosimetry protocol (page 64).
- **Molecular markers:** MYCN, status of chromosome 1p and status of chromosome 11q (categorized according to criteria published by Ambros^[6]). Tumor material is collected and stored in the tumor bank for future evaluation of other molecular markers, which will be considered having prognostic impact during the ongoing trial. A customized neuroblastoma microarray is developed and will be applied to describe prognostic significant gene signatures.

13.3 Trial Design

This is a randomized, un-blinded, multi-center, window-design clinical trial. The patients are randomly assigned to the high-risk standard or experimental arm. In general, the CONSORT recommendations^[5] for reports of parallel-group randomized trials are applied. They will undergo initial induction treatment according to the randomization result. The standard arm patients will receive 6 cycles of induction chemotherapy; the high-risk experimental arm will get a total of 8 induction chemotherapy cycles. The event rate is monitored continuously. The final analysis to answer the primary and secondary trial objective will be done 3 years after entry of the last trial patient.

13.4 Selection of Subjects

13.4.1 Inclusion Criteria

Each patient must meet the following criteria:

- Neuroblastoma diagnosed according to the accepted criteria: histological diagnosis from tumor tissue or presence of distinct neuroblastoma cells in the bone marrow and elevated catecholamine metabolites (HVA, VMA) in blood or urine,^[20]
- Either stage 4 and age $\geq 1 - 21$ years regardless of the MYCN-status, or stage 1-3/4S with MYCN-amplification and age ≥ 6 months - 21 years.
- Informed consent of the guardians and – if appropriate for age and mental development – also of the patient.

13.4.2 Exclusion Criteria

- Participation in other clinical trials which might interfere with the interventions or outcome assessment of the NB2004-HR trial,
- Pregnancy or lactation,
- Insufficient contraception for girls in childbearing age. Only contraception with a Pearl index $\leq 1\%$ are considered as sufficient. For the purpose of this trial, these are hormonal contraception (oral or dermal), long-term parenteral hormones, progesterone releasing implants, intramuscular progesterone, and IUD.
- Any concomitant non-protocol anticancer therapy,
- Incomplete initial staging.

13.5 Patient Drop-out

The patient's guardians and the patient (if appropriate to her/his psycho-intellectual development) can refuse further trial treatment by individual decision at any time without giving any reasons and without any negative consequences for the further treatment.

Investigational treatment can be stopped by decision of the local pediatric oncologist in case of any individual medical reason.

All patients not under trial treatment anymore and receiving any other treatment will still be followed until death, lost to follow-up, or until they withdraw their consent for data collection.

14 PATIENT ASSESSMENT

14.1 Initial (=preoperative) Staging

Initial assessment of the patient must establish the diagnosis of neuroblastoma and must reveal the extent of the disease. The complete staging should be performed prior to any chemotherapy or surgery. It has to include each of the following procedures (see page 128):

14.1.1 Basic Assessment

- History
- Clinical status
- Full blood count
- Electrolytes, liver function tests (GOT, GPT, GGT, bilirubin, coagulation: prothrombine time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, AT III, D-dimers), kidney function (creatinine, urea, uric acid)
- blood type
- HLA class I typing
- transfusion associated viral status (i.e., hepatitis A, B, and C, HIV, CMV, Parvovirus B19)
- consider karyogram if unexplained morphologic or developmental abnormalities of the patient are found.

14.1.2 Tumor Marker

- **Lactate dehydrogenase (LDH).** The results depend on patient's age. According to the NB90 trial, the following enzyme activities are defined as abnormal:
 - patients age <1 year: >400 U/l
 - patients age 1-17 years: >300 U/l
 - patients age >17 years: >200 U/l
- **Ferritin.** The result depends on patient's age and on the test used. Therefore, categorization "normal" or "elevated" according to the reference values of the local laboratory has to be documented in the case report files.
- **Neuron-specific enolase (NSE).** NSE results are influenced by hemolysis and degradation at room temperature. Therefore, a non-hemolytic blood sample should be assessed within 2-6 hours in the local hospital laboratory. If the sample is sent to other laboratories, please separate the serum and send the serum only. The result depends on patient's age and on the test used. Therefore, categorization "normal" or "elevated" according to the reference values of the local laboratory has to be documented in the case report files.

- **Catecholamine metabolites vanillylmandelic acid (VMA) and homovanillic acid (HVA)** in serum and urine. Urine collection is not necessary, when the results are normalized by urine creatinine concentration. Categorization “normal” or “elevated” according to the reference values of the laboratory has to be documented in the case report files. It is recommended to send the serum and urine samples to the laboratory of Dr. D.H. Hunneman in Göttingen (shipping form on page 160).

14.1.3 Imaging Required for Initial Diagnosis

14.1.3.1 Ultrasound

Ultrasound assessment of the **involved region** is mandatory unless anatomical reasons do not allow ultrasound (e.g., thoracic neuroblastoma). Also, the size of skin or soft tissue metastasis can be documented by ultrasound.

Routine ultrasound assessment is required as a base line investigation in all children. It must include examination of neck, abdomen, particularly liver (small liver metastasis may be overlooked unless high frequency transducer is used), retroperitoneum, and brain (if the fontanel is still open).

14.1.3.2 X-ray

Chest x-ray but no other routine X-ray is required during initial staging.

In some cases, **thoracic neuroblastoma** may be detected by chest x-ray for pulmonary symptoms. Since ultrasound assessment of the chest is limited by the air filled lungs, follow-up of thoracic neuroblastoma includes routine chest x-rays instead of ultrasound.

Bone lesions due to metastases can be seen on x-ray but bone scan gives information about the whole skeleton. Therefore, bone x-ray is only recommended for documentation and follow-up of selected lesions critical for stability of the skeletal system.

14.1.3.3 MRI of the Involved Regions

MRI assessment of the **primary tumor** is required at initial diagnosis.

If neuroblastoma is found in the paravertebral region, a **spinal MRI** is required to document or to rule out intraforaminal or intraspinal involvement even in patients without neurological signs. Computed tomography is not appropriate since small intraspinal tumor masses can be missed.

In all stage 4 patients regardless of MIBG uptake pattern, **MRI of the cranium** is needed to demonstrate or exclude intracranial or orbital involvement.

Minimum of MRI sequences required:

Cranium:

- T1-weighted (T1w) sequence and T1w contrast enhanced sequence, transversal;
- T1w sequence and T1w contrast enhanced sequence, coronal;
- T2w sequence, transversal;
- FLAIR sequence, transversal;

Chest:

- T2w sequence, coronal;
- T1w sequence and T1w contrast enhanced sequence, transversal;
- T2w sequence, transversal;

Abdomen:

- T2w sequence, coronal;
- T1w sequence, transversal;
- T1w contrast enhanced fat suppression sequence, transversal;
- T2w fat suppression sequence, transversal;

Spinal MRI (for all paravertebral tumors):

- T1w sequence and T1w contrast enhanced sequence, sagittal;
- fat suppression sequence, sagittal;
- T2w or T1w contrast enhanced sequence, transversal (depending on signal intensity of the primary tumor).

MRI should not be substituted by computed tomography for the following reasons: detailed resolution, better soft tissue contrast, better detection of intraspinal or intraforaminal tumor tissue, and no exposure to radiation. In children under the age of about 6 years, general anesthesia should be considered for MRI assessment.

Central review of MRI films is not mandatory but in case of equivocal MRI results, the trial office will arrange central review. MRI films from initial diagnosis, the most recent films, and films made prior to the recent assessment are required for review. Please include the local radiologist's result. The request form is found on page 151. The complete film set will be returned to you after review. Ultrasound films are not standardized and, therefore, not appropriate for reference radiology.

14.1.3.4 Scintigraphy with ¹²³I-MIBG Including SPECT Reconstruction.

About 85% of neuroblastoma take up ¹²³I-MIBG. The uptake is specific for neuroblastoma, ganglioneuroma, and pheochromocytoma. Therefore, ¹²³I-MIBG scintigraphy is an important tool for initial diagnosis and follow-up of neuroblastoma.

Prior to ¹²³I-MIBG scintigraphy, **thyroid blockage** with Na-Perchlorate (Irenat ®) in a dose of 1 drop/kgxd divided in 4-6 doses given from day -1 (the full day prior to the MIBG-scintigraphy) to day +3 after MIBG-scintigraphy is required. Alternatively to Na-Perchlorate or after insufficient blockage of thyroid gland during previous assessments, potassium iodide as

recommended by the EANM (32 mg for children between 1 month and 3 years of age, 65 mg for children of 3-13 years, and 130 mg for older children) should be considered.^[108, 146]

Administered activity of ¹²³I-MIBG has been a constant point for controversial discussions. It is the responsibility of the nuclear medicine physician to decide which activity should be given, and good results have been achieved with the EANM dosage card version 1990. There is no “correct activity” on a scientific basis, however sensitivity increases with increasing activity administered. Excellent imaging studies are of priority importance for correct diagnosis. Adults receive 370 MBq ¹²³I-MIBG. In Children, the dose must be scaled down according to body weight but a minimum dose of 80 MBq ¹²³I-MIBG is recommended (Table 5).^[89, 116] For Germany, an updated german version of the EANM procedure guideline for ¹²³I-MIBG scintigraphy in children awaits publication after final approval.

Table 5: Modification of MIBG activity according to body weight

Body weight (kg)	Activity for ¹²³ I-mIBG [MBq] according to EANM dosage card, version 1990	Activity for ¹²³ I-mIBG [MBq], according to EANM dosage card, version 2007
3	80	80
4	80	80
6	80	80
8	85	80
10	100	80
12	118	88
14	133	100
16	148	112
18	163	124
20	170	136
30	229	192
40	281	248
50	325	300
60	355	356
>= 65	370	370

Scans must be done 4 hours and 24 hours after injection of ¹²³I-MIBG. In case of equivocal results, extra scans may be necessary after 48 hours.^[108]

The urinary bladder should be emptied prior to each scan to allow clear interpretation of pelvic organs particularly in patients with pelvic primary tumors.

Since tumor tissue might be located near organs with physiological uptake (i.e., liver, heart, bladder, bowel, and salivary glands), routine *single photon emission computed tomography* (SPECT) is strongly recommended and should be used routinely.^[122] For the evaluation of MIBG scan, application of a MIBG score is recommended.^[4]

14.1.3.5 Bone Scan with ^{99m}Tc

Bone scan can distinguish bone metastasis and bone marrow involvement in ^{123}I -MIBG positive skeletal spots. Additional conventional x-ray might demonstrate bone lesions but negative x-ray does not exclude early stage bone metastasis.

Bone scan results in a considerably high radiation exposure of the epiphysis. Therefore, it is reserved for **initial diagnosis** of

- stage 4 neuroblastoma patients with ^{123}I -MIBG positive skeletal ^{123}I -MIBG uptake
- all ^{123}I -MIBG negative neuroblastoma regardless of stage to find bone metastasis. Two thirds of all neuroblastoma take up the ^{99m}Tc tracer. Therefore, some but not all of ^{123}I -MIBG negative primary tumors may be seen in the bone scan.^[45]

Bone scan should be restrictively used during follow-up of all patients.

For Germany, an updated german version of the EANM procedure guideline for skeletal scintigraphy in children awaits publication after completion of the final approval process.

14.1.3.6 Scintigraphy with ^{111}In -Octreotide

In general, sensitivity of ^{111}In -Octreotide scintigraphy is lower than ^{123}I -MIBG scintigraphy.^[125] It may be used as second line scintigraphy in MIBG-negative neuroblastoma.

Scans must be done 4 hours and 24 hours after injection of ^{111}In -Octreotide. In case of equivocal results, extra scans may be necessary after 48 hours. The urinary bladder should be emptied prior to each scan to allow clear interpretation of the pelvis particularly in pelvic primary tumors.

14.1.4 Bone Marrow Assessment

Bone marrow involvement is focal in neuroblastoma. Therefore, a single bone marrow puncture is not appropriate. Bone marrow aspirates from **at least 4 different puncture sites** are mandatory. If the aspirates appear not representative, two aspirates and two trephine biopsies or 4 bone marrow biopsies may be used instead.

Bone marrow of all NB2004-HR patients will be assessed centrally by conventional microscopy and anti-GD2-immunocytology.

14.1.4.1 Cytology

For central cytology, bone marrow smears must be prepared from each puncture site. **At least 5 unstained smears** from each puncture site are requested by the bone marrow laboratory in Cologne. If the bone marrow involvement exceeds 60%, molecular analysis can also be done from bone marrow aspirates, but requires a total of ≥ 10 smears from each puncture site.

14.1.4.2 Immunocytology

For immunocytology additional 2-3 ml of **EDTA bone marrow** must be drawn from each of the four puncture sites. The four aspirates are pooled in one larger EDTA tube. Cytological slides and EDTA tube are sent to Cologne within 24 hrs by overnight express mail. **Do not freeze** the samples. The shipping form is found on page 160. If the samples are expected to arrive Saturday, please inform the laboratory in advance.

In case of any questions, do not hesitate to contact the trial laboratory:

bone marrow lab hotline + 49 221 478 – 4390

14.1.5 Pathology

Tumor histology and molecular genetics are crucial for stratification of localized disease, stage 4S disease, and stage 4 disease in infants. Therefore, tumor biopsy is always required in localized disease.

In stage 4 patients, the status of MYCN and chromosome 1p can be assessed in bone marrow if it contains $\geq 60\%$ tumor cells. The assessment of other parameters (e.g. tumor associated antigens) is not possible using bone marrow samples. Therefore, open biopsy tissue sampling is strongly recommended even in stage 4 disease.

The pediatric oncologist should take care for collecting the tumor material. Close collaboration between pediatric oncologist and pathologist is a prerequisite for sufficient tissue sampling and shipping. The tumor handling and sectioning should be performed by the local pathologist. The tumor material should be **processed within 30 minutes** to avoid RNA degradation. The local pathologist has to decide which part of the tumor tissue can be frozen without impairing the diagnosis. If possible, he should collect samples from at least two macroscopically different areas (if present).

Touch prints should be performed before the tumor is put into formalin.

In addition, peripheral blood for molecular analysis has to be collected.

The remaining tissue after freezing samples is fixed in (buffered) 4% formalin for **diagnostic histology**. Multiple blocks from all macroscopically different areas should be collected (page 158), particularly tumor nodules. Necroses and regressive tumor tissue should be collected according to their relative amount of the whole tumor to allow a correct estimation of the regression grade.

The **local pathologist** should classify the neuroblastic tumor according to the INPC (International Neuroblastoma Pathology Committee) classification on page 114 including the mitosis-karyorrhexis index (MKI, page 115). In addition, the modified Hughes classification should be mentioned (page 116). Grade of regression, grade of differentiation, and

involvement of resection margins have to be evaluated according to the criteria given on page 117.

After chemotherapy the tumor should be classified according to the two classification schemes mentioned above with a statement in the report whether or not a preoperative therapy has been applied.

The histological report of removed lymph nodes should include the number of positive lymph nodes and the categorization of the infiltration according to the classification schemes mentioned above.

Reference histology is required for all patients at initial diagnosis and relapse. For reference examination, it is recommended to send either all blocks or representative slides from all blocks accompanied by 1 representative paraffin blocks to one of the reference pathology laboratories listed on page 6. The request form for the local pathologist is found on page 153, the shipping form on page 154.

14.1.6 MYCN-Status

In general, risk patients are identified by stage 4 or presence of MYCN amplification. Since MYCN is a stratifying marker and one of the strongest established risk markers in neuroblastoma, the status of MYCN oncogene is investigated using two different techniques (FISH and Southern Blot or FISH and PCR) preferentially (not exclusively) in two different laboratories. Additional assessment of chromosome 1p and prospective evaluation of gene expression signatures measured by specifically designed neuroblastoma array are planned in order to improve risk prediction in high risk neuroblastoma.

The technique used for MYCN and chromosome 1p assessment is outlined on page 118. The test results for each parameter will be given according to the criteria of the European Neuroblastoma Pathology, Biology, and Bone Marrow Group.^[6] The results of the investigation are mailed directly to the clinic and to the trial office in Cologne. In the case of discrepant results, the trial office is in charge to ask the laboratories to exchange the samples and reinvestigate the tissue.

14.1.7 Tumor Tissue Dispatch Organization

Detailed guidelines for collection of tumor and other samples are found on page 158. The samples are sent to the **tumor bank in Cologne** using the *Tumorbox* as quickly as possible by courier service (not on the weekend). The shipping form is found on page 156. The tumor bank will assess the tumor cell content in an area close the one chosen for molecular analysis. This is necessary for a reliable result of the molecular markers. After assessment, the Cologne tumor bank will forward the frozen tissue, RNA, or DNA samples to the collaborating molecular laboratories as requested by the submitting hospital. This has been agreed by all NB2004-HR molecular genetics labs at a meeting on 14. October 2003 in Cologne.

Frozen tissue samples not actually needed for investigation will be stored in the **tumor bank** of the GPOH.

14.2 Assessment During Chemotherapy

During chemotherapy, response and toxicity must be assessed at regular intervals.

Each relapse, progression, or death requires an **event report**. The report form is found on page 173. It must be completely filled in and then sent to the trial office immediately after the patient has experienced the event and staging has been completed.

Any suspected unexpected severe adverse event according to the definitions in section 20 on page 81 requires a **SAE-report** by fax within 24 hrs after the investigator becomes aware of it. The report form is found on page 174.

The assessment during treatment must include:

- **Clinical and laboratory assessment** prior to each treatment element, i.e., each chemotherapy cycle, ASCT, and 14 days retinoic acid cycle. For laboratory assessment during retinoic acid see page 55).
- **Tumor markers:** NSE in serum, VMA and HVA in urine (and/or serum) prior to every second chemotherapy cycle, prior to autologous stem cell transplantation (ASCT), prior to every second maintenance cycle, and every 3 months during retinoic acid consolidation.
- **MRI** of the involved region (i.e., primary tumor and cranium for intracranial or retroorbital metastasis) is mandatory
 - prior to 3rd cycle,
 - prior to ASCT,
 - 3, 6, and 9 months after ASCT,
 - at the end of treatment.

It may be required for planning surgery at shorter intervals.

- **Ultrasound** of the involved region must be done prior to every second chemotherapy cycle, ASCT, and every 6 weeks during retinoic acid consolidation unless MRI is scheduled instead. It is recommended, to repeat ultrasound prior to each chemotherapy cycle of induction chemotherapy. For thoracic primary tumors, ultrasound must be substituted by chest X-ray at least prior to every second chemotherapy cycle.
- **MIBG scintigraphy** must be repeated for all ¹²³I-MIBG positive neuroblastoma until no abnormal uptake is found. Thereafter, MIBG scintigraphy should be done if relapse or progression are suspected:
 - prior to the 3rd cycle,
 - prior to ASCT,
 - 3 months after ASCT (HRG),
 - thereafter every 6 months until normal.

- **Bone marrow follow-up assessment** is required:
 - prior to the 3rd chemotherapy cycle (send smears and EDTA marrow to Cologne for reference assessment),
 - prior to the 5th chemotherapy cycle (shipping to Cologne is not mandatory but allowed)
 - and prior to ASCT or maintenance treatment (send smears and EDTA marrow to Cologne for reference assessment).
 - Further bone marrow examinations may be necessary if the bone marrow is not free of tumor cells thereafter.
- **Side effect monitoring:** echocardiography, electrocardiography, audiometry, kidney function and other as outlined separately for each treatment element in the flow sheets (section 16 starting on page 51).

Figure 5 shows the timing of examinations during treatment. All investigations must be repeated any time if non-response, progression, relapse, or treatment side effects are suspected. If the suspect is confirmed, consider event or **SAE report** (pages 174 and 173).

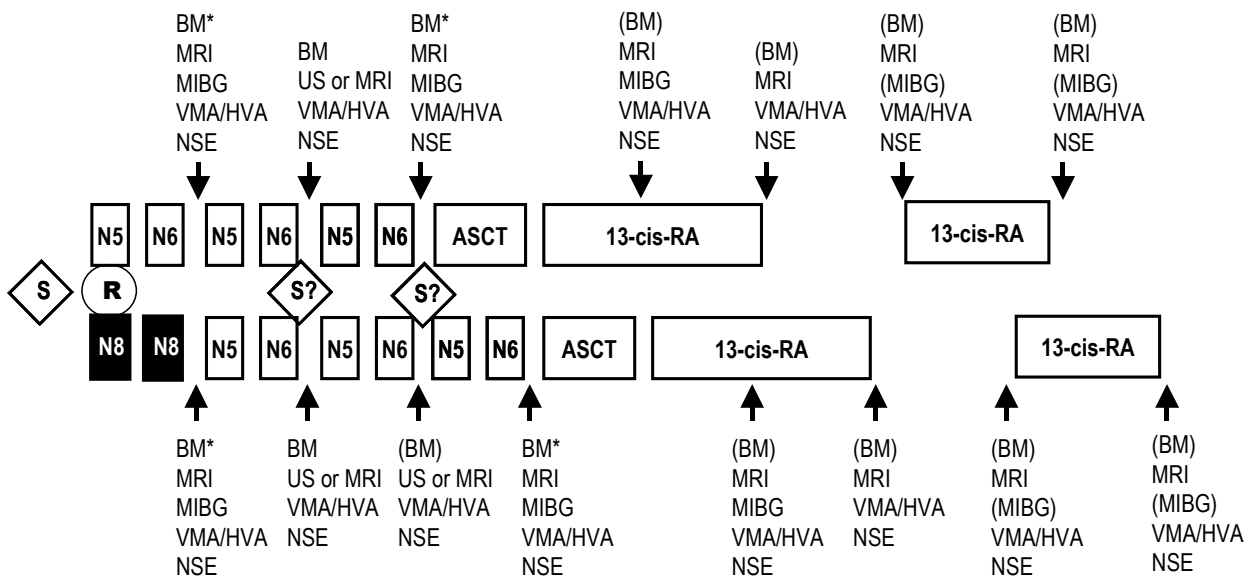


Figure 5: Follow-up during high risk group treatment: the arrows represent staging, BM=bone marrow, (BM)=only if previous bone marrow was not free of tumor cells, BM*=send bone marrow samples to Cologne for central review, US=ultrasound, MRI=MRI mandatory, VMA/HVA=catecholamines metabolites in urine and/or serum, NSE=neuron specific enolase, S=surgery, R=randomization, N5/6/8=chemotherapy cycles, 13-cis-RA=13-cis-retinoic acid

14.3 Follow-up Assessment After Treatment

14.3.1 End of Treatment Assessment

The follow-up assessment begins after the end of the treatment plan with a staging in order to define the extent of residual disease. This staging must include

- Clinical status
- Full blood count
- Electrolytes, liver function tests (GOT, GPT, GGT), kidney function (Creatinine, Urea), and coagulation
- Tumor markers: Lactate dehydrogenase (LDH), Ferritin, Neuron-specific enolase (NSE), urinary (and blood) catecholamines (Vanillylmandelic acid and homovanillic acid)^[62]
- MRI of the involved region,
- ¹²³I-MIBG scintigraphy including SPECT reconstruction (or ¹¹¹In-Octreotide in MIBG-negative, ¹¹¹In-Octreotide-positive neuroblastoma),
- bone marrow assessment from 4 puncture sites if the last assessment gave an abnormal result or if relapse is suspected.

14.3.2 Long Term Follow-up

Follow-up assessment includes clinical assessment, tumor markers and imaging as outlined in table 8. Tumor markers alone are able to detect only about 25-50% of relapses or progressions, more events are diagnosed by clinical examination and imaging.^[129]

In general, the recommended assessment intervals are shorter in the first five years after treatment, and longer thereafter since life table analysis shows a lower event rate 5 years or more after diagnosis. Of course, in case of any unclear symptom or abnormal test result, follow-up assessments are to be repeated in shorter intervals and include a complete staging (MRI, scintigraphy, and bone marrow assessment x4) to rule out or to identify disease recurrence or treatment induced late effect.

After the 5th year, follow-up is important for late effects surveillance. These late effects may involve the auditory system, the kidneys, secondary malignant disease, or other. It is strongly recommended to follow the patients in a pediatric oncology clinic. If the long term follow-up is transferred to the local pediatrician, please get patients' consent to allow the trial office to contact that physician for further follow-up.

Table 6 Recommended follow-up assessment

	1st year	2nd – 5th year	After the 5th year
Clinical assessment			
Urinary catecholamines	Every 6 weeks	Every 3 months	Every 6 months
Ultrasound or chest x-ray*			
LDH and NSE	With every venous blood sample required for MRI or scintigraphy		
MRI**	Every 3 months	every 6 months only if previous assessment gave abnormal results	
Scintigraphy	every 6 months until normalization, thereafter not routinely		
bone marrow 4 sites	every 6 months until normalization, thereafter not routinely		
ECG/Echocardiography			
Audiometry			
Kidney function test		at the end of every year	every 2nd year
TSH, fT3, fT4			
growth chart			
puberty assessment			

*) For thoracic tumors ultrasound is not the appropriate technique and is substituted by chest X ray.

***) A higher MRI frequency might be appropriate if intraspinal/intraforaminal residual tumor is present

15 TREATMENT

15.1 Induction Chemotherapy

15.1.1 Randomization

The trial compares the standard induction chemotherapy with a new topotecan containing induction therapy. Randomization is required as soon as the diagnosis has been established and treatment is to be started. According to the ICH-GCP criteria, informed consent of the patients' guardians (page 140) must be obtained.

In order to save time particularly on weekends and bank holidays, randomization by phone is possible. The hot line is open every day of the week between 8:00 am and 06:00 pm including all bank holidays. Please fax the randomization form (page 149) to the trial office the next regular working day. The form is found on page 149. It will be returned with the written randomization result for the patients' files. If guardians' refuse randomization the child will be treated according to the standard arm.

Randomization Hotlines

phone +49 221 478 - 68 53

mobile + 49 175 38 29 512 7/7 days from 08:00 am to 06:00 pm

FAX + 49 221 478 - 68 51

Initial staging might classify patients as lower risk but MYCN-amplification will be available later after medium risk chemotherapy had already started in some of them. These patients cannot undergo randomization and must be treated according to the high-risk standard arm (without N8).

15.1.2 Chemotherapy

In general, the toxicity of each chemotherapy cycle must be documented on the chemotherapy forms which are found on page 166. If toxicity other than listed in the report form occurs, please use the CTCAE-toxicity grading system issued 12 December 2003 by NCI. It can be downloaded from <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>. If toxicity appears unexpected or severe, contact the trial office and consider **SAE report** (for details see pages 81-84, the report form is found on page 174).

15.1.2.1 High-risk Experimental Arm

Induction chemotherapy of the experimental arm starts with 2 cycles N8 in a window design. Details of the N8 cycles are found on page 53 and 165.

After these two cycles, the complete standard arm treatment (3 cycles N5 and 3 cycles N6) is scheduled. Details of each chemotherapy cycle are found on pages 51-52 and 163-165. The cycles should be given every 21 days (i.e., 21 days interval between the 1st day of each cycle). Prior to each cycle the following criteria must be fulfilled:

- leukocytes >2000/ μ l, lymphocytes >1000/ μ l,
- platelets >50,000/ μ l,
- no sign of infection

If these criteria are not met, the start of a cycle must be delayed. If the delay exceeds 7 days or infection grade ≥ 3 occurred, the doses of the next cycle should be modified. Dose reduction rules are outlined for each cycle on pages 51-52 and 163-165.

15.1.2.2 High-risk Standard Arm

All patients receive 6 chemotherapy cycles (alternating N5 and N6). Details to the chemotherapy cycles are found on page 51-53 and 163-165. This induction chemotherapy will be followed by ASCT and retinoic acid consolidation.

An interval of 21 days is approached between the first day of two consecutive cycles. Shorter intervals are allowed. Longer intervals are sometimes necessary to overcome bone marrow depression. Prior to each cycle the following criteria must be fulfilled:

- leukocytes >2000/ μ l, lymphocytes >1000/ μ l,
- platelets >50,000/ μ l,
- no sign of infection

If these criteria are not met, the start of a cycle must be delayed. If the delay exceeds 7 days or infection grade ≥ 3 occurred, the doses of the next cycle should be modified. Dose reduction rules are outlined for each cycle on page 51-53 and 163-165.

15.2 Myeloablative High-dose Chemotherapy (ASCT)

15.2.1 Stem Cell Mobilization, Harvesting, and CD34-Selection

Stage 4 neuroblastoma does involve bone marrow in 87% and bone in 66% of patients. Stem cell mobilization is only possible after response of initial bone marrow involvement has been demonstrated. Therefore, bone marrow assessment must be repeated at least prior to the 3rd and 5th chemotherapy cycle. As soon as the bone marrow is free of neuroblastoma cells (i.e.

less than 0.1% neuroblastoma cells by immunocytology, shipping form on page 160), stem cell apheresis should be scheduled after the next chemotherapy cycle.

For **stem cell mobilization**, G-CSF is started 2 days after the end of the preceding chemotherapy cycle. It is given in a dose of 10 µg/kgxd divided in two daily doses. Subcutaneous injection is strongly recommended. Intravenous infusion over 4 hrs is acceptable but might be less effective.

For **stem cell harvesting**, peripheral apheresis by a continuous flow separator according to the policy of the local pediatric oncology center should be followed.^[105, 143] A vial of the apheresis product should be sent unfrozen to the bone marrow lab in Cologne for immunocytology within 24 hours. Please use the bone marrow shipping form on page 160.

Processing of the apheresis product is necessary since minimal bone marrow involvement is not excluded by normal bone marrow cytology and immunocytology. Data on residual minimal tumor cell contamination are conflicting which is mainly due to great differences in the sensitivity of methods used for investigation of the apheresis product including overestimation due to well known unspecific bindings of secondary antibodies and over-amplification of PCR products.^[35, 50, 52] In general, CD34-selection can sufficiently reduce the tumor cell content.^[31, 50] For all NB2004-HR high risk patients, a **CD34-positive selection** of the apheresis product by magnetic-activated cell sorting (MACS) is required.^[51] Immunocytology of the CD34-positive fraction after MACS is not recommended since the presence of antibodies used during the selection process interferes with immunocytology.

15.2.2 Conditioning Chemotherapy Regimen

After complete staging (i.e., clinical status, tumor marker, MRI, MIBG-scintigraphy, and bone marrow from 4 sites), ASCT is scheduled for all high-risk patients.

The conditioning regimen is the melphalan, etoposide, and carboplatin regimen similar to NB97. An outline of the chemotherapy is found on page 54. Prior to ASCT, **audiometry**, **ECG/echocardiography**, and **kidney function** assessment are required. In case of grade ≥3 toxicity, alternative condition regimen or maintenance treatment instead of ASCT must be considered. Please, contact the trial office to discuss the options.

Special facilities for patients' isolation and experiences in autologous or allogeneous bone marrow transplant are a prerequisite for every hospital performing ASCT. It is strongly recommended to transplant the patients in centers specialized in ASCT.

The toxicity of ASCT must be documented on the ASCT forms, which are found on pages 167 and 168. If toxicity other than listed in the report form occurs, please use the CTCAE-toxicity grading system issued 12 December 2003 by NCI. It can be downloaded from <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>. If toxicity appears unexpected or severe, contact the trial office and consider **SAE report** (for details see pages 81-84, the report form is found on page 174).

15.2.3 Stem Cell Re-infusion

In general, all protocols and policies of the local transplantation unit must be followed. Stem cells are thawed immediately prior to re-infusion. Pre-medication of the patient with Atropine, Morphine, and Paracetamol is strongly recommended to prevent pain and abnormal circulatory reaction to the re-infused cold transplant.

After stem cell re-infusion, about 10 – 14 days of severe myelodepression are expected. Transfusion of irradiated blood products, parenteral nutrition, PCP prophylaxis, CMV prophylaxis, Herpes prophylaxis, mucositis management, and infection management are done according to the local hospital transplantation policies.

15.3 Radiotherapy

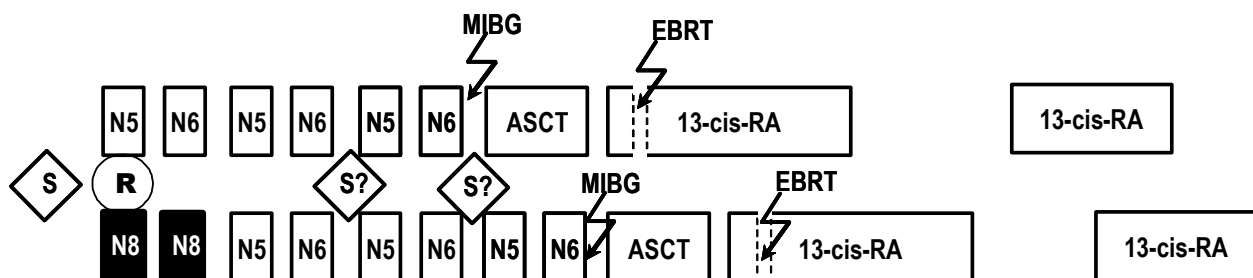


Figure 6: Timing of radiation therapy (S=surgery, R=randomization, N5/6/8=chemotherapy cycles, MIBG=MIBG treatment, EBRT=external beam radiation therapy, 13-cis-RA=13-cis-retinoic acid)

Radiation therapy is reserved for patients with active residual primary tumor after 6 cycles of induction chemotherapy, i.e., prior to ASCT. Active residual tumor tissue is defined as

- residual MIBG-uptake (tumors initially MIBG positive),
- or residual Octreotide-uptake (tumors initially MIBG negative but Octreotide positive),
- or unequivocal MRI-contrast enhancement (only tumors which have been completely negative in initial scintigraphy).

Residual non-progressing non-active mass seen only in MRI, CT, or ultrasound does not require radiation therapy.

In general, a combined radiation therapy of ^{131}I -MIBG-therapy and external beam radiation therapy (EBRT) is scheduled. Patients with MIBG negative neuroblastoma at initial diagnosis will only receive EBRT if meeting radiation therapy criteria.

^{131}I -MIBG-therapy should be done prior to ASCT. As soon as the patient is able to leave the nuclear medicine department, the conditioning chemotherapy of ASCT has to start (figure 6).

EBRT should commence as soon as the patient has stabilized after ASCT. Parallel retinoic acid treatment is not recommended in order to avoid skin reactions and other possible

negative interactions between radiation and retinoic acid. Since retinoic acid treatment should start 30 days after ASCT (for criteria see page 55) retinoic acid **must be interrupted during radiation therapy**.

For details of the ^{131}I -MIBG-therapy see page 63. Please complete a MIBG therapy documentation form (page 170) for each MIBG cycle separately.

For details of the EBRT see page 60. Please report each radiation therapy to the trial office using the form on page 171.

15.4 Retinoic Acid Consolidation Treatment

13-cis-retinoic acid (isotretinoin) treatment begins day 30 post ASCT according to the criteria found on page 55.

In order to avoid possible negative interactions, the patients should not receive retinoic acid during EBRT. Since EBRT is unlikely to start within 30 days after ASCT, give the first 14-days-RA cycle(s), **discontinue RA treatment during EBRT** and restart it about 1 week after EBRT end.

13-cis-retinoic acid is available in Germany as **Roaccutan® capsules**. The capsules contain oil. For younger children, the capsules can be opened or punctured and the oil can be taken in milk or ice cream. 13-cis-retinoic acid is given in a dose of 160 mg/m²xd in 2-(3) divided doses for subsequent 14 days followed by 14-day rest. Then the next cycle is started. After 6 cycles, the patient has a 3 months rest without any treatment. Then, 13-cis-retinoic acid is restarted for additional 3 cycles (figure 22).

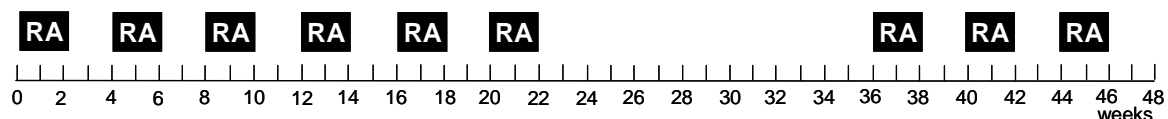


Figure 7: Time course of RA treatment

Since increased light sensitivity has been reported, avoid sunlight exposure during 13-cis-retinoic acid treatment.

During pregnancy, 13-cis-retinoic acid can cause **severe birth malformations** (hydrocephalus, microcephalus, ear abnormalities, cardiovascular abnormalities, facial dysmorphism, endocrine abnormalities, cerebellar malformations, and other). Therefore, contraception starting at least 1 month prior to 13-cis-retinoic acid treatment is mandatory in all female adolescents who might become pregnant.

For toxicity details and drug information see page 75.

The toxicity of each RA cycle must be documented on the forms found on pages 176 and 177. If toxicity other than listed in the report form occurs, please use the CTCAE-toxicity grading system issued 12 December 2003 by NCI. It can be downloaded from

<http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>. If toxicity appears unexpected or severe, contact the trial office and consider **SAE report** (for details see pages 81-84, the report form is found on page 174).

15.5 Surgery

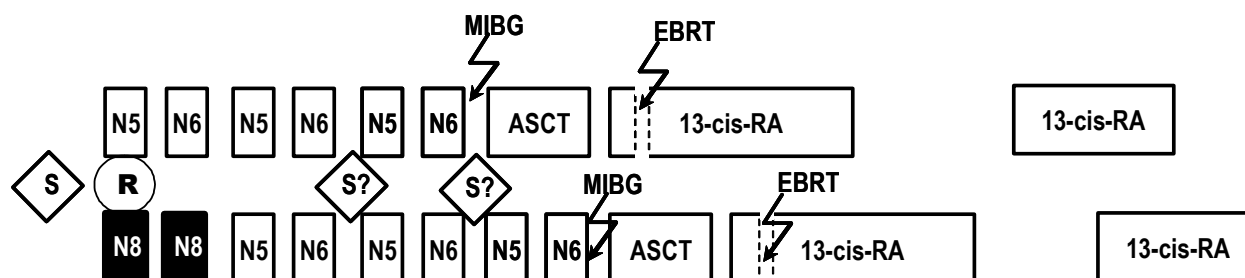


Figure 22: Timing of surgery during the high-risk group treatment (S=surgery, R=randomization, N5/6/8=chemotherapy cycles, 13-cis-RA=13-cis-retinoic acid)

15.5.1 Initial Surgery

Initial surgery aims to collect tumor tissue for histological and molecular assessment. Incomplete resection or open biopsy of the primary or a metastatic lesion is appropriate. Complete resection of the primary tumor is not necessary. It might be done in selected patients where the risk of surgical complications appears very low. Extended operations in order to remove the primary tumor should be avoided. Nephrectomy, injury of large vessels, or other complications of initial surgery are unacceptable.

For tissue collection and shipping guidelines see pages 109 and 158.

In very few cases, threatening symptoms due to compression of airways, nerves, or large vessels may require immediate tumor resection.

In symptomatic intraspinal involvement, immediate start of chemotherapy is preferred since chemotherapy has less late effects than surgery in these patients.

The initial operation is documented at the first documentation form of the German Children's Cancer Registry, Mainz, Germany. It is found on page 145.

15.5.2 Secondary Surgery

If the staging during induction chemotherapy reveals a complete or very good partial response of the primary and locoregional lymph nodes, no further tumor resection is required.

After **chemotherapy**, resection can be done with a lower risk of tumor rupture. Therefore, resection of the primary should be attempted as soon as further chemotherapy induced tumor reduction is unlikely, preferentially after the 4th or 6th chemotherapy cycle.

After **radiotherapy**, resection can be more difficult due to radiation-induced fibrosis in the area of the tumor. Therefore, resection should be attempted prior to radiation therapy. In addition, the surgically achieved reduction of tumor volume may result in a smaller radiation field or completely avoid irradiation.

In localized tumors with MYCN-amplification, a tendency towards better event free survival after complete resection was found (5-y-EFS 46±9% after complete resection vs. 20±18% after incomplete resection and 5-y-EFS 13±12% after biopsy, logrank p=0.08) but patient numbers are small.^[151]

In intensively treated stage 4 disease, no benefit of complete resection compared to incomplete tumor removal was demonstrated (5-y-EFS 32±4%, 28±7%, and 37±11% for complete resection, incomplete resection, and biopsy only, respectively).^[151] Therefore, complete resection should only be performed, when no other organs are injured. Tumor nephrectomy or mutilation of other organs should be avoided.

Even in stage 4 disease with MYCN-amplification, prognosis was equal after complete resection (5-y-EFS 20±6%) and incomplete resection (5-y-EFS 18±8%). Patients with biopsy only had a worse prognosis (5-y-EFS 10±9%).^[151] Thus, resection of MYCN amplified tumors should be attempted if the risk of surgical complications appears low.

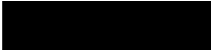
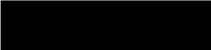



Secondary and further surgery must be reported to the trial office using the report form on page 169.

16 TREATMENT ELEMENTS

16.1 N5 Cycle

16.1.1 Criteria for the Start of N5

- WBC >2,000/ μ l, lymphocytes >1,000/ μ l, platelets >50,000/ μ l (except patients with extensive bone marrow involvement)
- Ototoxicity grade \leq 2 (i.e., loss of \leq 30 dB at 2 kHz, **audiometry required**)
- Creatinine \leq 150% of upper limit of normal; Creatinine clearance \geq 70ml/min \times 1.73m²
- no sign of infection

	Cisplatin	40 mg/m ² xd	d 1 to 4	96 hrs
	Etoposide	100 mg/m ² xd	d 1 to 4	96 hrs
	Vindesine	3 mg/m ² xd (maximum 6 mg)	d 1	1 hr
	G-CSF	5 μ g/kgxd s.c. 10 μ g/kgxd for stem cell mobilization	\geq d 9 until WBC >10/nl	
	Hydration	3000 ml/m ² xd	day 1 to 6	

1 2 3 4 5 6 7 8 9 days

doses for children \geq 1 year, for infants see text

16.1.2 Doses in Infants and Children

(for details see infusion plans on page 163)

	infants \leq 1 year or children <10 kg	children >1 year	
Cisplatin	1.3 mg/kgxd	40 mg/m ² xd	day 1-4 continuous infusion 96 hrs
Etoposide	4.2 mg/kgxd	100 mg/m ² xd	day 1-4 continuous infusion 96 hrs
Vindesine	0.1 mg/kgxd	3 mg/m ² xd maximum 6 mg	day 1 infusion 1 hr
Hydration containing Mg, Ca, and K	3000 ml/m ² xd	3000 ml/m ² xd	day 1-6

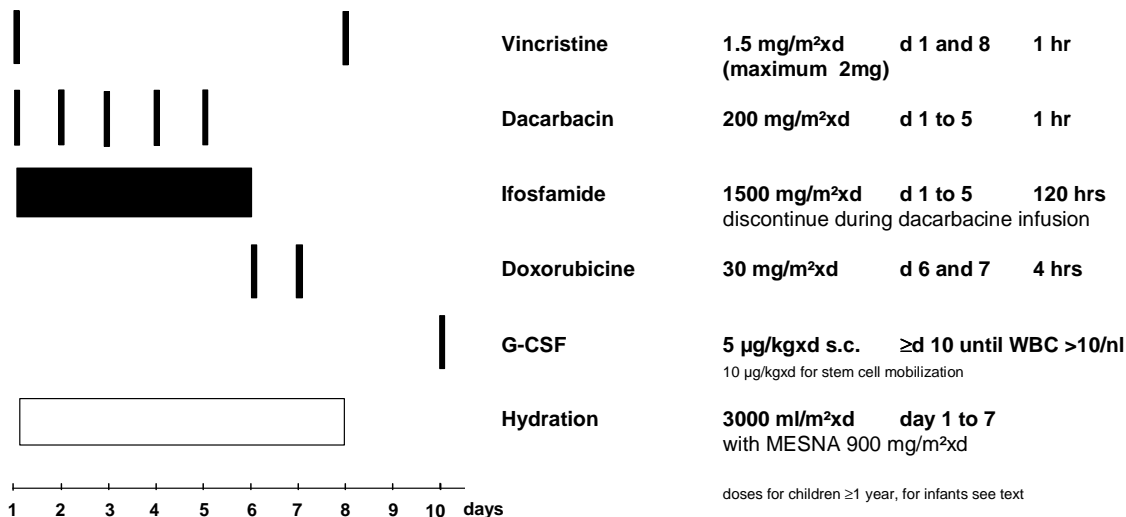
16.1.3 Dose Modification

- If **delayed bone marrow restitution** leads to an interval of \geq 28 days to the 1st day of subsequent cycle OR infection grade 4 \rightarrow reduction of etoposide to 3.2 mg/kgxd in infants and 80 mg/m²xd in children >1 year in the next N5 cycle is recommended. Please note, that infant etoposide doses are derived from plasma level and are higher than in children \geq 1year.
- **Ototoxicity** >grade 2 \rightarrow Substitution of cisplatin by carboplatin 100 mg/m²xd (infants 3.3 mg/kgxd) as 96-hrs-continuous infusion.

16.2 N6 Cycle

16.2.1 Criteria for the Start of N6

- WBC > 2,000/µl, lymphocytes >1,000/µl, platelets >50,000/µl (except patients with extensive bone marrow involvement)
- Creatinine ≤150% of upper limit of normal, Creatinine clearance ≥70ml/minx1.73m²
- no sign of infection
- no evidence of cardiomyopathy (**ECG and echocardiography required**)



16.2.2 Doses in Infants and Children

(for details see infusion plans on page 164)

	infants ≤1 year or children <10 kg	children >1 year	
Vincristine	0.05 mg/kgxd	1,5 mg/m ² xd maximum 2 mg	day 1 and 8 infusion 1 hr
Dacarbacin	6.7 mg/kgxd	200 mg/m ² xd	days 1-5 infusion 1 hr
Ifosfamide	50 mg/kgxd	1500 mg/m ² xd	days 1-5 continuous infusion 120 hrs
Doxorubicine	1 mg/kgxd	30 mg/m ² xd	day 6 and 7 infusion 4 hrs
MESNA ^[58]	30 mg/kgxd	900 mg/m ² xd	days 1-7 continuous infusion 120 hrs

16.2.3 Dose Modification

If **delayed bone marrow** restitution leads to an interval of ≥28 days to the 1st day of subsequent cycle OR **infection grade 4** occurred

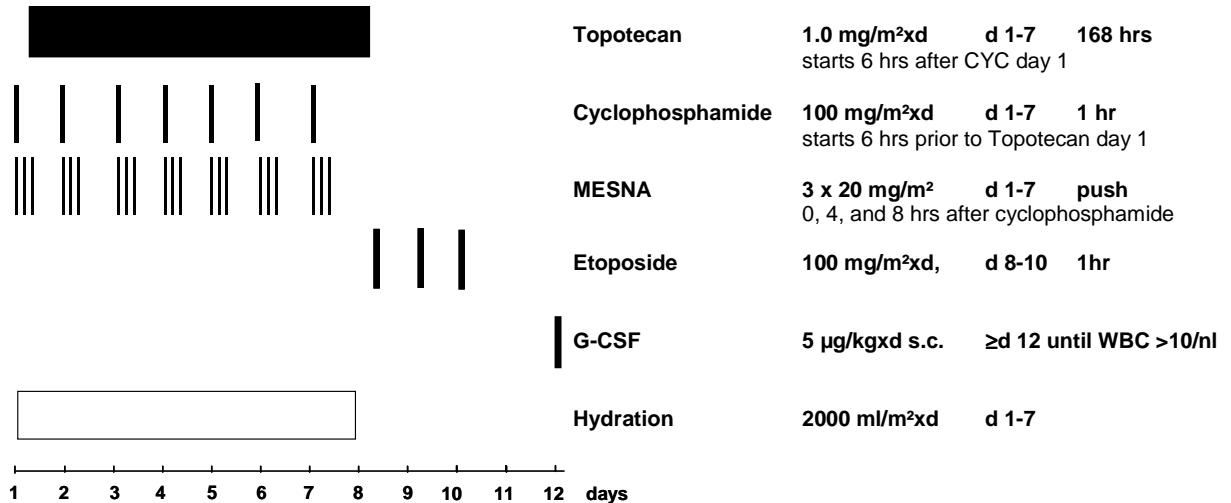
→ 1st step: reduction of ifosfamide to 1000 mg/m²xd;

→ 2nd step: omit DTIC in the next N6 cycle and contact trial office

16.3 N8 Cycle

16.3.1 Criteria for the Start of N8

- WBC >2,000/ μ l, lymphocytes >1,000/ μ l, platelets >50,000/ μ l, (except patients with extensive bone marrow involvement)
- Creatinine clearance \geq 70ml/min \times 1.73m²
- hepatic toxicity grade \leq 2
- no sign of infection



16.3.2 Doses in Infants and Children

(for details see infusion plans on page 165)

	infants \leq 1 year or children <10 kg	children >1 year	
Topotecan	0.033 mg/kgxd	1.0 mg/m ² xd	days 1-7 continuous infusion 168 hrs starts 6 hrs after cyclophosphamide
Cyclophosphamide	3.3 mg/kgxd	100 mg/m ² xd	days 1-7 infusion 1 hr, starts 6 hrs prior to topotecan
Etoposide	3.3 mg/kgxd	100 mg/m ² xd	infusion 1 hr
MESNA ^[58]	3 x 0.7 mg/kg	3 x 20 mg/m ²	days 1-7 iv.-push at 0,4, and 8 hrs after CYC

16.3.3 Dose Modification

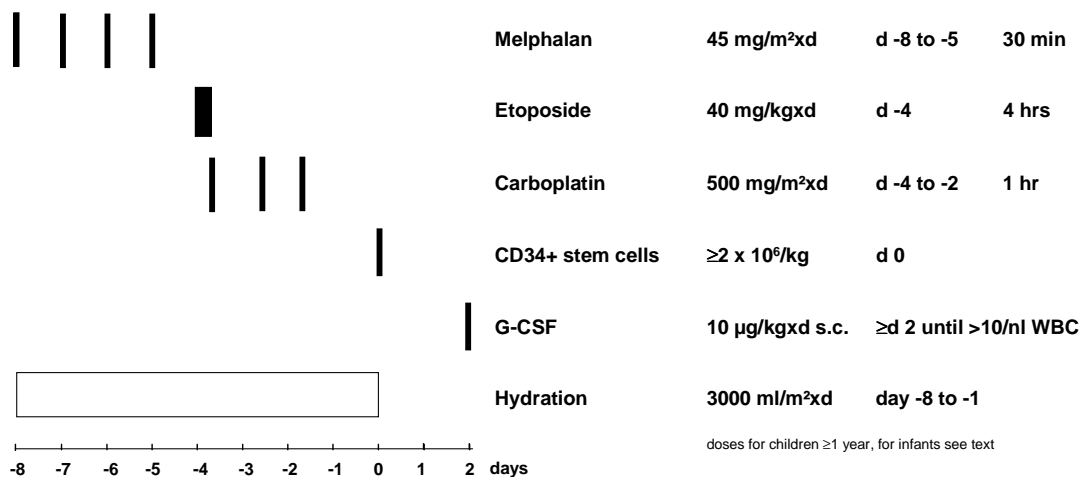
If **delayed bone marrow restitution** leads to an interval of \geq 28 days to the 1st day of the subsequent cycle OR infection grade 4 occurred

➔ Reduction of topotecan to 0.7 mg/m²xd in the second cycle

16.4 ASCT = Megatherapy

16.4.1 Criteria for Start of Megatherapy (ASCT)

- WBC >2,000/ μ l, lymphocytes >1,000/ μ l, platelets >50,000/ μ l
- Creatinine \leq 150% of upper limit of normal, Creatinine clearance \geq 70ml/min \times 1.73m²
- Ototoxicity grade \leq 2 (i.e., loss of \leq 30 dB at 2 kHz, **audiometry required**), if grade \geq 3 ototoxicity is present, contact trial office.
- Hepatic toxicity grade \leq 2
- Cardiomyopathy grade \leq 1 (**ECG and echocardiography required**)
- no sign of infection



For any residual MIBG uptake: MIBG therapy prior to ASCT
 For residual MIBG uptake by primary: additional external radiation 36-40 Gy after megatherapy

16.4.2 Doses in Infants and Children

(for details see infusion plans on page 167)

	infants \leq 1 year or children <10 kg	children >1 year and >10kg	
Melphalan	1.5 mg/kgxd	45 mg/m ² xd	days -8 to -5 infusion 30 min
Etoposide	40 mg/kgxd	40 mg/kgxd	day -4 infusion 4 hrs
Carboplatin	16.6 mg/kgxd	500 mg/m ² xd	day -4 to -2 infusion 1 hr
Stem cells	$\geq 2 \times 10^6$ CD34 cells/kg	$\geq 2 \times 10^6$ CD34 cells/kg	day 0



ASCT must be documented using to the EBMT and Pediatric Stem Cell Registry (PRST) form found at <http://prst.gpoh.de>. The PRST data will available to the NB2004-HR trial. Therefore, extra documentation for NB2004-HR is only required if PRST documentation is not completed.

16.5 Retinoic Acid

16.5.1 Criteria for Start of 13-cis-Retinoic Acid (RA)

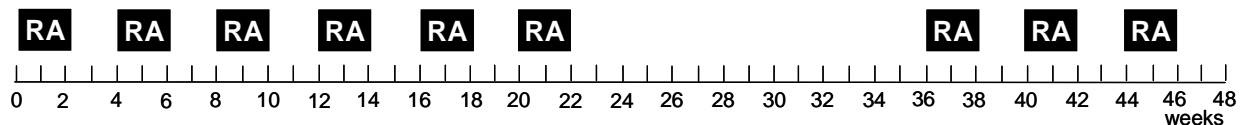
- RA starts 30 days after ASCT day 0.
- To avoid possible negative interactions, RA should not be given during EBRT. Since EBRT is unlikely to start within 30 days after ASCT in patients undergoing EBRT, give the first 14-days-RA cycle(s), discontinue RA treatment during EBRT and restart it about 1 week after EBRT end.
- WBC >1.000/μl; Hepatic toxicity grade ≤2; normal serum calcium.
- no serious infection, no residual mucositis or dermatitis after ASCT.

16.5.2 Monitoring During Retinoic Acid Treatment

blood count, electrolytes (particularly calcium), creatinine, liver function tests, and triglycerides at day 1, 8, and 15 of each cycle.

16.5.3 Dose and dose modification

160 mg/m²xd in 2-(3) divided doses for subsequent 14 days followed by 14 day rest for a total of 6 cycles, then 3 months rest followed by 3 additional cycles:



13-cis-retinoic acid is available in Germany as **Roaccutan® capsules**. The capsule contains oil. It can be opened or punctured and the oil can be taken in milk or ice cream.

Dose modification

If **skin toxicity** is not tolerable → local treatment with vitamin E crème. If this fails → local corticoid containing crèmes or → oral vitamin E (not recommended due to possible interaction with RA antitumor effect). If the side effects of RA are not tolerable → stop the cycle earlier than day 14 (reduction of daily dose is not recommended).^[36, 82]

Hypocalcaemia (>3.0 mmol/l) → stop the ongoing cycle. The next RA cycle can be started according to the schedule if the serum calcium is back to normal. If hypocalcaemia develops again, stop the cycle and contact the trial office.

16.5.4 Warnings

Since **increased light sensitivity** has been reported, avoid sunlight exposure during RA treatment. Given during pregnancy, RA can cause **severe birth malformations**. Therefore, contraception starting 1 month prior to RA treatment is mandatory in all female adolescents who might become pregnant.

16.6 Surgery

Surgery should be performed by pediatric surgeons experienced in neuroblastoma. Therefore, patient's transfer to specialized hospital is strongly recommended.

Prior to any operation, resectability of the tumor must be estimated by ultrasound, CT, or MRI. All results of initial and follow up assessment must be available to the surgeon. A decision about time and risk of tumor resection should be based on localization of the primary tumor, its relation to surrounding organs, midline crossing, lymph nodes involvement, and potential tumor reduction during (further) chemotherapy.

16.6.1 Initial Surgery

Initially, only tumor biopsy for histology and molecular analysis is required. For details of tissue collection and shipping see section 26.3 (starting on page 109). Complete resection of the primary tumor may be attempted in selected patients where the risk of surgical complications appears very low. Any extended operation in order to remove the primary tumor should be avoided. Nephrectomy, injury of large vessels, or other complications of initial surgery are unacceptable since metastatic disease is not cured by radical surgery and the extent of tumor resection appears to have a limited impact on patients' outcome.^[151]

In very few cases, threatening symptoms due to compression of airways, nerves, large vessels, or transverse myelopathy may require immediate tumor resection.

If symptoms of **intraspinal involvement** are present, immediate start of chemotherapy is preferred since chemotherapy is considered as effective as neurosurgery, saves time, and might have less late effects than surgery (page 79).^[8]

The initial operation is documented at the first documentation form of the German Children's Cancer Registry, Mainz, Germany (page 145).

16.6.2 Secondary Surgery

After **chemotherapy**, resection can be done with a lower risk of tumor rupture. Therefore, resection of the primary should be attempted after the first chemotherapy cycles. The risk of operation must be balanced against the benefits of radical resection. Radical microscopic complete resection is not required in any patient. Microscopic or even macroscopic residual tumor tissue is accepted.

Since tumor spillage is unlikely after chemotherapy, incision of the tumor is permissible in order to reduce the risk during resection.

After **radiotherapy**, resection can be more difficult due to radiation-induced fibrosis in the area of the tumor. Therefore, resection should be attempted prior to radiation therapy.

16.6.3 Technique

16.6.3.1 Access for Tumor Resection

- retroperitoneal neuroblastoma: transversal laparotomy,
- pelvic neuroblastoma: median lower abdominal cut or transversal suprasymphysic access,
- pelvic retrorectal neuroblastoma: perineal sagittal access,
- neuroblastoma in the low mediastinum and the retroperitoneum: thoracoabdominal access,
- thoracic neuroblastoma: lateral thoracotomy, bilateral thoracotomy for large tumors,
- cervical neuroblastoma: transversal lateral access,
- large neuroblastoma in the upper chest: thoraco-cervical access,
- intraspinal neuroblastoma: dorsal laminotomy or laminectomy.

16.6.3.2 Lymph Node Evaluation and Collection

It is important to examine the regional lymph nodes of the following regions. If a node appears abnormal, it should be removed for histology.

- cervical primary: jugular chain and supraclavicular area
- thoracic primary: mediastinal lymph nodes above and below the tumor
- abdominal primary: lymph nodes located medially, superior, and inferior to the tumor. Additionally, lymph nodes from the contralateral side must be examined/collected.

16.6.3.3 Special Considerations

16.6.3.3.1 Thoracic Neuroblastoma

Thoracic neuroblastoma usually is located paravertebrally. Often, it is large and can involve subclavian vessels, the thoracic duct, the aorta, the vena cava, the right atrium, trachea, bronchi, the esophagus, *nervus recurrens*, and *nervus phrenicus*.

It is particularly important to restrict ligation of intervertebral arteries to a maximum of two arteries since discontinuation of more intervertebral arteries can lead to transversal myelopathy. Complete resection of tumor tissue in the intervertebral foramina is not necessary. In order to avoid injury of spinal nerves, tumor tissue present in the intervertebral foramina should be left.

Thoraco-abdominal neuroblastoma can be resected after incision of the diaphragm via abdominal access or via additional thoracic access.

16.6.3.3.2 Retroperitoneal/abdominal Neuroblastoma

In the upper retroperitoneal space, neuroblastoma can encase or infiltrate important structures as: *vena cava*, *truncus coeliacus*, upper mesenterial artery and vein, the lower mesenterial artery, the *ligamentum hepatoduodenale*, the pancreas, the lower surface of the liver, the renal vessels. During dissection, compression or discontinuation of the renal vessels should be avoided. Spasms of the renal arteries during surgery can be avoided by flushing the situs with vasodilating compounds (e.g., lidocain or papaverine). Extensive dissection of the mesenteric root or the *truncus coeliacus* can lead to protracted postoperative diarrhea. Discontinuation of ≥ 2 intervertebral arteries or veins can cause transversal myelopathy.

For large or centrally located retroperitoneal neuroblastoma, bilateral retroperitoneal access from the left and the right side should be considered. An additional third access via *bursa omentalis* or via *ligamentum gastrocolicum* is possible. Caudal access to the upper retroperitoneum can be achieved by lifting the gastrocolic ligament, right colon and the mesenterium. The most upper part of the retroperitoneum and diaphragm are reached after complete mobilization of the liver.

Extensive resection of a retroperitoneal neuroblastoma can lead to lymphatic leakage. Lymph node collection is easier done starting from the most inferior nodes and moving upward.

Occasionally, neuroblastoma involves the outer layer of vessels. Resection of these infiltrated layers should be avoided since perforation of the vessel and persisting disturbance of perfusion are potential hazards.

16.6.3.3.3 Presacral Neuroblastoma

Presacral neuroblastoma often involves the sacral plexus. During surgery, the risk of bladder or bowel paralysis, or injury of large vessel or nerves is considerably high. Therefore, complete resection should not be attempted. An additional perineal access might help to remove the most inferior part of the tumor.

16.6.4 Complications

Table 9 shows the frequency of complications observed during 1193 operations of neuroblastoma of all stages during first line treatment in the NB97 trial. The most important were: bleeding (4.9%), postoperative fever (3.3%), pulmonary complications (3.3%), Horner's syndrome (2.5%), intestinal obstruction/ileus (1.6%), renal deterioration (1.6%), and tumor rupture (1.4%). Nephrectomy was done in 4.1% of all operations in order to achieve a complete tumor resection. A secondary operation for the management of surgical complications was necessary in 4% of patients. A total of 4 patients died due to surgical complications (3 stage 3 patients, 1 stage 4S patient, none in stage 4).

Table 7: Frequency of surgery related complications during first line treatment of neuroblastoma in the NB97 trial (diagnosis prior to 01.07.2003)

	all stages		stages 1-3		stage 4	
	n	%	n	%	n	%
bleeding	59	4.95	25	3.57	30	6.93
nephrectomy	49	4.11	31	4.42	17	3.93
fever	40	3.35	22	3.14	16	3.70
pulmonary complications	39	3.27	22	3.14	16	3.70
Horner	30	2.51	21	3.00	6	1.39
intestinal obstruction	19	1.59	9	1.28	10	2.31
renal problems	19	1.59	8	1.14	11	2.54
perforation of tumor	17	1.42	11	1.57	4	0.92
perfusion disturbance	14	1.17	8	1.14	6	1.39
hypertension	10	0.84	2	0.29	8	1.85
ascites	9	0.75	4	0.57	5	1.15
injury of peripheral nerves	8	0.67	3	0.43	4	0.92
wound healing problems	7	0.59	2	0.29	4	0.92
wound infection	7	0.59	6	0.86	1	0.23
septicemia	6	0.50	3	0.43	3	0.69
fits	2	0.17	2	0.29		0.00
pneumonia	2	0.17	1	0.14	1	0.23
transverse myelopathy	2	0.17	1	0.14	1	0.23
peritonitis	1	0.08	1	0.14		0.00
total number of operations	1193	100.00	701	100.00	433	100.00

16.7 External Beam Radiotherapy (EBRT)

16.7.1 Indication

External beam radiotherapy of the primary tumor site is reserved for patients with active residual primary tumor present after induction chemotherapy and surgery. The decision about radiation therapy is based on the staging done prior to ASCT.

The active residual tumor tissue is defined as:

- avid MIBG uptake in tumors initially MIBG positive,
- Octreotide uptake in tumors initially MIBG negative but ¹¹¹In-Octreotide positive,
- or unequivocal MRI contrast enhancement if the tumor was initially completely negative in scintigraphy. Residual MRI contrast enhancement without MIBG uptake in tumors initially MIBG positive is not considered as active residual.

EBRT is combined with ¹³¹I-MIBG therapy, which is done prior to ASCT. Of course, tumors that were initially MIBG-negative will not undergo ¹³¹I-MIBG-therapy but are subject to EBRT if MRI contrast enhancement or ¹¹¹In-Octreotide uptake indicate residual active tumor tissue.

The systematic irradiation of metastases is not intended in the trial. It is reserved for individual palliative treatment.

16.7.2 Timing

EBRT is applied as soon as the bone marrow function has stabilized after ASCT. In order to avoid possible negative interactions, the patients should not receive retinoic acid during EBRT. Since EBRT will not be finished 30 days after ASCT, give the first 14-days-retinoic acid cycle(s), discontinue retinoic acid treatment during EBRT and restart retinoic acid about 1 week after EBRT end.

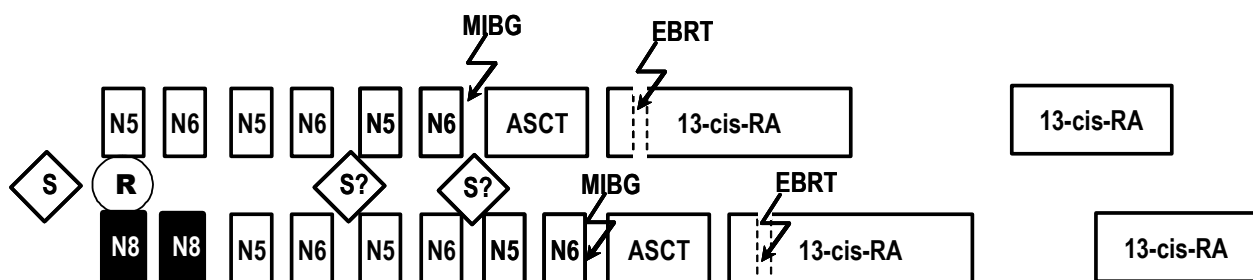


Figure 9: MIBG Therapy and EBRT in the high-risk group (S=surgery, R=randomization, N5/6/8=chemotherapy cycles, MIBG=MIBG treatment, EBRT=external beam radiation therapy, 13-cis-RA=13-cis-retinoic acid)

16.7.3 Technical Requirements

Linear accelerator; photons from 4 MeV to 8 MeV

16.7.4 Target Volume

As in trial NB97, the clinical target volume (CTV) includes the above-mentioned active residual tumor with an appropriate safety margin of 1 to 2 cm.

16.7.5 Dose and Fractionation

A total dose of 36 – 40 Gy should be delivered to the target volume in daily fractions of 1.6 – 2.0 Gy (as clinically indicated by age of the patient or the extent of the irradiated volume). Radiation dose has to be specified according to the ICRU 50/62 – recommendations.

16.7.6 Planning and Technique

The radiation must be planned using the most recent CT and/or MRI scan. The tolerance doses of surrounding critical organs must be considered. The irradiated volume should be kept as small as possible. In most cases, two opposed fields may be appropriate. In special situations, a subtle 3-D-planning and conformal therapy may be necessary. Details of the given radiotherapy should be reported in the RT-forms found on page 171.

The following dose-limits are recommended:

- **Kidney:** doses to single kidney should not exceed 15 Gy; doses to parts of one or two kidneys should be kept below 20 Gy, although that may be impossible if active residual tumor has to be treated.
- **Liver:** more than 50% of the liver should not receive more than 20 Gy.
- **Bone:** vertebrae should be irradiated symmetrically to avoid scoliosis
- **Spinal cord:** if possible the dose to the spinal cord should not exceed 30 Gy for a short part (i.e. 2-3 vertebrae) or 20 Gy for longer parts, particularly in younger children.
- **Other sites:** problems with other critical organs will occur very rarely e.g. if there are larger residual masses in the mediastinum. These situations should be discussed individually with the radiotherapy reference-center (address see page 4).

16.7.7 Side Effects

Acute side effects as vomiting, diarrhea or changes in blood count may occur depending on the irradiated volume, but mostly can be avoided by an appropriate supportive care. Late effects depend on the irradiated site, the total dose and the age of the child. Serious late effects should be rare because of small target volumes and modern individual planning. In

some cases skeletal deformations could develop; serious spine deformations as scoliosis may be avoided in most of the cases by symmetric irradiation. Spinal cord injuries are not expected, if the tolerance doses are respected.

Secondary malignant disease is possible after high-dose-chemotherapy and radiotherapy.

For children treated in GPOH-trials the possible late effects of radiotherapy are prospectively registered in an own trial, conducted by Prof. Dr. Willich and Dr. Schuck in Münster. (Department of Radiotherapy, University of Münster; phone 0049 (0) 251 – 83 47 384). The forms can be downloaded from

<http://www.muenster.de/institute/radonk/radtox.htm>.

16.8 ¹³¹I-MIBG Therapy

16.8.1 Indication

¹³¹I-MIBG-therapy is reserved for high-risk patients with residual tumor tissue (primary or metastasis) and clear MIBG uptake present at the end of induction chemotherapy (i.e., after the last N6 cycle). Residual non-progressing non-active mass seen only in MRI, CT, or ultrasound does not require any radiation therapy. Tumors without MIBG uptake at initial diagnosis will not undergo ¹³¹I-MIBG-therapy regardless of metabolic activity diagnosed by other means (MRI contrast, Octreotide scintigraphy etc.).

In case of mIBG-therapy additional informed consent has to be given by patients or parents for ¹³¹I-MIBG therapy after appropriate information provided by a nuclear medicine specialist. Further information including an information sheet can be obtained from the study secretariat (for address see page 4).

16.8.2 Timing

¹³¹I-MIBG-therapy is done prior to ASCT. As soon as the patient is able to leave the nuclear medicine department, ASCT conditioning regimen has to start. Additional EBRT should be performed after ASCT as soon as the patient has stabilized (figure 10).

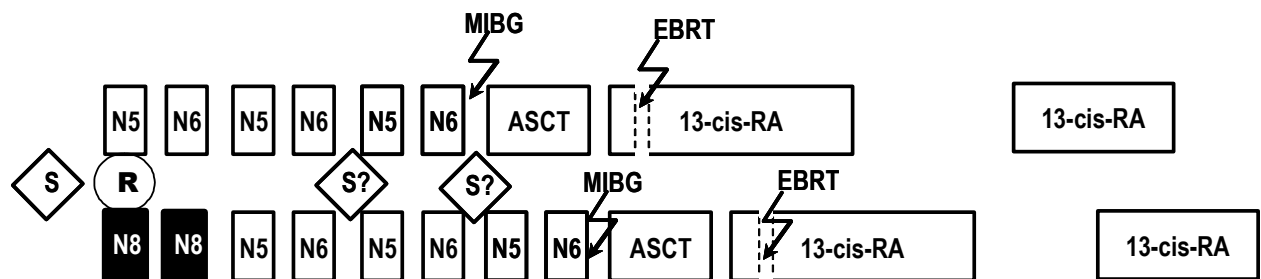


Figure 10: Timing of ¹³¹I-MIBG-therapy in MIBG positive residual tumor in high-risk patients

16.8.3 Technical Considerations

¹³¹I-MIBG therapy requires patient's admission to the nuclear medicine ward and close cooperation between pediatric oncology and nuclear medicine departments.

Prior to ¹³¹I-MIBG therapy, complete tumor staging is mandatory in order to demonstrate active residual tumor requiring combined ¹³¹I-MIBG and external beam radiation therapy.

Prior to admission in the nuclear medicine, additional analyses are necessary:

- full blood count
- liver function tests
- kidney function tests

- thyroid hormone analysis, i.e. TSH, fT3 and fT4

All drugs taken by the patient must be known since some of these might interfere with MIBG uptake (e.g., labetalol, reserpine, calcium-channel blockers, tricyclic antidepressants, sympathomimetics^[33]).

Na-Perchlorate (Irenat ®) in a dose of 1 drop/kgxd orally divided in 3-4 doses from day -1 (the day prior to the ¹³¹I-MIBG therapy) to day +14 after ¹³¹I-MIBG therapy is given for **thyroid blockage**. Alternatively, 100 mg potassium iodide daily given from day -1 (the day prior to the ¹³¹I-MIBG therapy) to day +10 or +14 after the ¹³¹I-MIBG therapy is an option.^[33] Some centers prefer the use of potassium iodide because of theoretically improved thyroid blockage over Na-Perchlorate, however, data are lacking which regime results in a lower incidence of hypothyroidism.

In order to reduce the radiation exposure of the bladder epithelium, hydration (2000 mg/m²xd) is recommended until discharge from the nuclear ward.

16.8.4 ¹³¹I-MIBG Activity

A single ¹³¹I-MIBG activity of 444 MBq (= 12 mCi) / kg body weight infused over 2 hours is recommended. This activity corresponds with a whole body dose of about 2 Gy. According to radiation protection regulations, most hospitals have the license to deal with a maximum activity of 300 mCi = 11.1 GBq ¹³¹I-MIBG. Therefore, the maximum dose for children >25 kg to be given is 300 mCi. Dosimetry in order to determine the exact whole body and tumor dose is mandatory.

16.8.5 Dosimetry Protocols

16.8.5.1 Whole-body Dosimetry Protocol

For dosimetry, register the body activity according to the following protocol:

1. Acquire background reading prior to administration of ¹³¹I-MIBG.
2. Ensure geometry is the same for all readings. The distance between patient and detector must be sufficient in order to ensure that no count-rate losses may occur due to dead-time effects.
3. Acquire first patient reading immediately following administration and before first void.
4. First void.
5. Acquire second reading immediately after first void.
6. Subsequent readings are recommended to be taken every 2 hours for the first 24 hours and every 4 – 6 hours thereafter until the patient leaves the nuclear medicine ward. If available, if necessary later readings should be carried out. Patient must void before each reading. However, it is unreasonable to wake the patient for readings overnight. Therefore readings should be taken last thing at night before the patient retires and as soon as he/she awakes in the morning.

7. Plot activity-time data and fit decay phases to the data. Integrate to determine the cumulated activity \tilde{A} . If calculation of \tilde{A} is not possible, please report the single time dependent readings to the trial office.
8. Determine the relevant MIRD S value from the patient weight.
9. Calculate the whole-body dose using standard MIRD, i.e. $D = \tilde{A} \times S$.

It is important that the patient voids immediately prior to administration. This ensures that no activity is lost before the first whole body retention measurement. If the patient has to void during administration the activity in this void must be measured and taken into account in subsequent calculations.

The MIRD S value is determined according to the patient's weight. MIRD S values are available for newborn, 1 year old, 5 year old, and adults (on the internet: <http://www.dosisinfo-radar.com/RADARphan.html>). From these, an (empirical) equation may be generated to determine a patient-specific S value by:

$$S_{(wb \leftarrow wb)} = 1,33 \cdot 10^{-4} \times W^{0,919} \text{ Gy / (MBq}\cdot\text{h)}.$$

(W denotes the patient's weight in kg)

If there are further questions, do not hesitate to contact the consulting nuclear medicine department (for address see page 4).

16.8.5.2 Tumour Dosimetry Protocol

It is strongly recommended to perform tumour dosimetry if possible.

For tumour dosimetry, register the body activity according to the following protocol:

1. Use a dual head camera for conjugate counting and high-energy collimators for whole body scans with ^{131}I .
2. Acquire whole body measurements prior to the whole body scan as described above (section A). Readings should be carried out before void and after void, respectively. Calculate the exact whole body activity after void from this reading.
3. Acquire background count rate for the gamma camera.
4. For reproducibility of the scan-geometry operate the camera with a
 - **fixed bed height** and
 - **fixed head positions for both heads**.
 All Positions should be registered for later use and should then be applied for each acquisition.
5. Scan-speed should be 10 cm / min, alternatively 20 cm / min if the patient does not comply. Scan length as appropriate for the patient.
6. A capsule should be placed near the patient as a counting standard. The precise activity has to be known in advance.
7. Check whether the window setting is correct ("Peaking") before an acquisition. If not, this has to be corrected for prior to the whole body scan.

8. Record the count-rate for different patient positions under the camera for possible dead-time corrections afterwards. If feasible record the count-rate every 10 or 15 seconds during the scan in order to obtain a count-rate profile.
9. At least three scans have to be performed in order to obtain a decay curve for the whole body and for the counts in the focus as well.
10. Whole body and tumour counts should be evaluated via ROI-technique. The whole body counts in scintigraphy correlate with the whole-body activity measured prior to the scan (cf. 2).
11. The cumulated activity \tilde{A} for the focus can be determined reasonably well assuming a mono-exponential decay by A_0 / λ .
12. The S-factor for Iodine-131 for the determination of the tumour self absorbed radiation dose has to be calculated individually. The energy deposition Δ is 2.92×10^{-14} J (Betas only) and 3.08×10^{-14} J (Betas, CE, AU) neglecting the absorbed dose due to gamma radiation ($\phi_{\text{Gamma}}=0$). It is correspondingly assumed herein that the part of the electron energy absorbed in the tumour tissue (ϕ_{el}) is 1.

Scans should be accomplished according to the following time schedules:

1. Schedule when mathematical dead-time correction after acquisition is feasible

Day 0	Administration	6 – 7 GBq approx. whole body activity
Day 1	1 st Scan	2 – 2,5 GBq approx. whole body activity
Day 2	2 nd Scan	1 GBq approx. whole body activity
Day 3	3 rd Scan	0,6 GBq approx. whole body activity
Day 6	4 th Scan	0,15 GBq approx. whole body activity
Day 7	5 th Scan if available	0,1 GBq approx. whole body activity

2. Schedule without mathematical dead-time correction after acquisition

Day 0	Administration
Day 3	1 st Scan
Day 6	2 nd Scan
Day 7	3 rd Scan if available

Again, if there are further questions, do not hesitate to contact the consulting nuclear medicine department (for address see page 4).

16.8.6 Important Possible Side Effects

Paravenous infusion of ^{131}I -MIBG can lead to dermal necrosis and potential limb loss.

Short term side effects: Adrenergic side effect may include nausea and vomiting but are rare when ^{131}I -MIBG is given slowly as an infusion over 2 hours. Thyroid dysfunction may be possible even if thyroid blockage is performed. Thoracic pain and fever may occur and interstitial pneumonia has been reported.^[41] Bone marrow toxicity is accepted in the NB2004-HR protocol, since ^{131}I -MIBG therapy is followed by ASCT with stem cell rescue. Oral mucositis has been observed after ^{131}I -MIBG therapy.^[27]

Late effects: Lifelong thyroid dysfunction requiring hormone replacement therapy.^[115] Impotence may occur because of ^{131}I -MIBG therapy; however chemotherapy may play a more significant role. Secondary malignancies have been reported after combined chemotherapy and ^{131}I -MIBG therapy.^[42]

The radiation can harm the unborn. Therefore, contraception is mandatory for all adolescent females who might become pregnant.

Additional informed consent has to be given by patients or parents for ^{131}I -MIBG therapy after appropriate information provided by a nuclear medicine specialist. Further information including an information sheet can be obtained from the study secretariat (for address see page 4).

17 DRUG INFORMATION

17.1 Chemotherapeutic Drugs

Source of information: German drug information "Fachinformation" unless otherwise stated. Brand names are given since formulation and stability may vary between different brands. Of course, similar drugs from other manufacturers can be used instead. Please refer to manufacturers' information.

17.1.1 Carboplatin (CARBO, Carboplat®, Carboplatin-GRY®, Carboplatin Mayne®, Carboplatin O.R.C.A®)

Formulation: solution in dextrose 5%

Dose/Administration:

Cycle	infants ≤1 year or children <10 kg	children ≥1 year	
ASCT	16.6 mg/kg	500 mg/m ² xd	day -4 to -2 infusion 1 hr
N5 as substitute for Cisplatin	3.3 mg/kgxd	100 mg/m ² xd	day 1 to 4 continuous infusion 96 hr

Stability/Storage: Vials stable for 18 months; infusion preparation with dextrose 5% is stable 28 d if prepared under sterile conditions,^[140] otherwise only 8hrs at room temperature and 24 hrs refrigerated.

Pharmacokinetics: intravenous infusion only, after short infusion $t_{1/2\alpha}$ 90-100 min, $t_{1/2\beta}$ 6 hrs for bound platinum and 24-40-139 hrs for free platinum. Plasma binding >90%. Renal elimination by glomerular filtration dependent on the creatinine clearance.^[71]

Known important incompatibilities: aluminum, amphotericin B, NaHCO₃.

Main toxicity: transient myelosuppression, reversible hair loss, renal, hypomagnesaemia, other electrolyte disturbances, auditory, peripheral neuropathy, transient increase of liver function tests, nausea and vomiting, allergy (rare).

17.1.2 Cisplatin (CDDP, Cisplatin medac®, Cisplatin-GRY®, Cisplatin-Lösung-Ribosepharm®)

Formulation: dry powder vials or ready-to-use solution, reconstitute with normal saline only

Dose/Administration in N5 cycle:

cycle	infants ≤1 year or children <10 kg	children ≥1 year	
N5	1.3 mg/kgxd	40 mg/m ² xd	day 1-4 continuous infusion 96 hrs

Stability/storage: Unopened vials: protected from light at room temperature (+15 to +25°C). Injection preparation: store at room temperature, stable for 28 days if prepared under aseptic conditions.^[140]

Pharmacokinetics: intravenous application only, 90% protein bound, $t_{1/2\alpha}$ 20-30 min, $t_{1/2\beta}$ 48-67 min, $t_{1/2\gamma}$ 24-129 hrs, elimination by tubular secretion and filtration (90%) and hepatic excretion (10%).^[71]

Known important incompatibilities: aluminum, amifostin, amphotericin B, MESNA, NaHCO₃, metoclopramide, thiotepa.^[140]

Main toxicities: renal, hypomagnesaemia, hypocalcaemia, ototoxicity, peripheral neuropathy, transient myelosuppression, nausea and vomiting, diarrhea, abdominal pain, mucositis (rare), elevation of liver function tests, allergy (rare), arrhythmia, reversible hair loss.

Dialysis: about 8% are eliminated by immediate hemodialysis; late hemodialysis is less effective due to 90% protein binding.

17.1.3 Cyclophosphamide (CPM, Endoxan®)

Formulation: dry powder vials plus saline solution vials

Dose/Administration

cycle	infants ≤1 year or children <10 kg	children ≥1 year	
N4	10 mg/kgxd	300 mg/m ² xd	day 1-7 infusion 30 min
N7	5 mg/kgxd	150 mg/m ² xd	days 1-8 orally (or 1hr infusion)
N8	3.3 mg/kgxd	100 mg/m ² xd	days 1-7 infusion 1 hr, starts 6 hrs prior to topotecan

Stability/Storage: Vials: 5 years; prepared solution 4 d at room temperature and 28 d refrigerated if prepared under sterile conditions. Otherwise only 12 hrs at room temperature and 48 hrs at +5°C; Cyclophosphamide is compatible with the commercially available topotecan (Hycamtin®) solution.^[97, 140] Therefore, topotecan infusion can continue during cyclophosphamide infusion but use two independent infusion systems merging very proximally to the patient.

Pharmacokinetics: Oral bioavailability about 90%; Plasma half life 4 – 6.5 hrs; Hepatic elimination by cytochrome P 450 and by aldehyde oxidase.^[54]

Known important incompatibilities: amphotericin B, bencyl alcohol

Main toxicity: transient myelosuppression, reversible hair loss, nausea and vomiting, hemorrhagic cystitis due to accumulation of acrolein in the urine, water retention^[21], cardio toxicity in high doses used with stem cell rescue.^[54]

Dialysis: possible (low protein binding).

Precaution of Hemorrhagic Cystitis: hydration, concomitant application of sodium-2-mercaptoethane (MESNA) at 60% of cyclophosphamide-dose.^[58]

17.1.4 Dacarbacin (DTIC, Detimedac®)

Formulation: dry powder vials to dissolve with sterile water

Dose/Administration:

cycle	infants ≤ 1 year or children < 10 kg	children ≥ 1 year	
N6	6.7 mg/kgxd	200 mg/m ² xd	days 1-5 infusion 1 hr

Stability/storage: Vials: protected from light, not over +25°C; Reconstituted solution is stable for 8 hrs at room temperature if protected from light.

Pharmacokinetics: intravenous application only, protein binding 5%, terminal plasma half time 0.5-3.5 hrs, hepatic elimination by hydroxylation/de-methylation and renal elimination about 20-50%.

Known important incompatibilities: heparin, hydrocortisone, L-cystein, NAHCO₃, piperacillin/tazobactam.

Main toxicity: transient myelosuppression, reversible hair loss, nausea and vomiting, transient elevated liver function tests (rare), veno-occlusive disease (rare), renal (rare), allergy (rare), seizures (rare).

17.1.5 Doxorubicine (DOX, Adriblastin HL®, Adriblastin Lösung®)

Formulation: dry powder, and saline solution for dissolving

Dose/Administration:

cycle	infants ≤ 1 year or children < 10 kg	children ≥ 1 year	
N4	0.5 mg/kgxd	15 mg/m ² xd	day 1,3 and 5 infusion 30 min
N6	1 mg/kgxd	30 mg/m ² xd	day 6 and 7 infusion 4 hrs

Stability/storage: Vial: 4 years; Reconstituted solution: protected from light 24 hrs at room temperature and 48 hrs at +4°C

Pharmacokinetics: intravenous application only, protein binding 75%, plasma half time biphasic with 3 and 30-50 hrs, transformation to doxorubicinol and 7-deoxyglycon, conjugation with glucuronic acid, excretion via bile.^[158]

Known important incompatibilities: allopurinol, aluminum, cephalotin, dexamethasone, ganciclovir, diazepam, fluorouracil, furosemide, heparin, hydrocortisone, MTX, NaHCO₃, piperacilline, theophylline, vincristine

Main toxicity: transient myelosuppression, reversible hair loss, cardiotoxicity (acute arrhythmias and late cardiomyopathy), nausea and vomiting, mucositis, transient increase of liver function tests, allergic reactions (rare).

17.1.6 Etoposide-phosphate (VP16, Etopophos®, Etoposid Mayne®)

Formulation: dry powder vials to dissolve with either sterile water, 5% dextrose, or normal saline

Dose/Administration:

cycle	infants ≤1 year or children <10 kg	children ≥1 year	
N5	4.2 mg/kgxd	100 mg/m ² xd	day 1-4 continuous infusion 96 hrs
N8	3.3 mg/kdxd	100 mg/m ² xd	infusion 1 hr
ASCT	40 mg/kgxd	40 mg/kgxd	day -4 infusion 4 hrs

Stability/storage: Vials: 3 years refrigerated and protected from light; reconstituted solution stable for 28 days at room temperature or refrigerated.^[140]

Pharmacokinetics: Oral bio-availability 29–100%, Plasma half life after intravenous injection 4.4–6.4 hrs, poor penetration of the intact blood brain barrier, renal elimination by excretion of unchanged drug (30-40% of the dose given) and of the glucuronide (20%).^[30]

Known important incompatibilities: amphotericin B, cefepim, chlorpromazine, imipenem, methyprednisolone, mitomycin^[140]

Main toxicity: myelosuppression, reversible hair loss, fever and hypotension, anaphylactic reactions, nausea and vomiting, diarrhea, mucositis, hepatocellular enzyme elevation, secondary malignant diseases.^[30, 102, 112]

Precaution: cardiovascular monitoring (ECG and blood pressure) during infusion for early detection of anaphylactic reactions.

17.1.7 Ifosfamide (IFO, Holoxan®, Holoxan Lösung®)

Formulation: dry powder vials to dissolve with sterile water (Holoxan®), or vials with 4% ifosfamide solution (Holoxan Lösung®)

Stability/storage: Dry powder vials (Holoxan®): 5 years; reconstituted solution: 24 hrs refrigerated (+2 to +8°C); Solution vials (Holoxan Lösung®): 6 months

Pharmacokinetics: intravenous application only; plasma half life 4-7 (-15) hrs; renal excretion of ifosfamide and 4-hydroxy-metabolite.^[39, 54]

Known important incompatibilities: none

Dose/Administration:

cycle	infants ≤1 year or children <10 kg	children ≥1 year	
N6	50 mg/kgxd	1500 mg/m ² xd	days 1-5 continuous infusion 120 hrs

Main toxicity: transient myelosuppression, reversible hair loss, nausea and vomiting, hemorrhagic cystitis, renal, encephalopathy (about 10-20% with agitation, nightmares, loss of consciousness, or seizures), transient increased liver function tests (rare).

Precaution of hemorrhagic cystitis: hydration, concomitant application of sodium-2-mercaptoethane (MESNA) at 60% of ifosfamide-dose.^[58]

Management of encephalopathy: Discontinuation of ifosfamide-infusion, methylene-blue injection 1-2 mg/kgxd (max. 50 mg) dissolved in 5% dextrose over 30 min up to 6 times a day. Methylene blue is contraindicated in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, pregnancy/lactation, known sensitivity to the drug, and severe renal impairment.^[39, 84, 103, 157]

17.1.8 Melphalan (MEL, Aikeran®)

Formulation: dry powder vials and a separate vial of special diluents (sodium citrate, propylene glycol, ethanol, and sterile water)

Dose/Administration:

cycle	infants ≤1 year or children <10 kg	children ≥1 year	
ASCT	1.5 mg/kgxd	45 mg/m ² xd	days -8 to -5 infusion 30 min

Storage: protected from light, under +30°C but not refrigerated (precipitates when stored refrigerated), the reconstituted solution diluted with normal saline is stable for 3 hrs at room temperature and 24 hrs refrigerated.^[140]

Pharmacokinetics: low oral bio-availability (20-50%), terminal plasma half life 86.5±48.8 min, elimination by spontaneous hydrolysis and renal excretion of intact drug (15%).^[54]

Known important incompatibilities: amphotericin B, dextrose

Main toxicity: transient myelosuppression, reversible hair loss (rare), nausea and vomiting, mucositis, diarrhea, allergy (rare), elevated liver function tests, venous occlusive disease (rare).

17.1.9 Topotecan (TOPO, Hycamtin®)

Formulation: dry powder vials

Dose/Administration in N8 cycle:

cycle	infants ≤1 year or children <10 kg	children ≥1 year	
N8	0.033 mg/kgxd	1.0 mg/m ² xd	days 1-7 continuous infusion 168 hrs starts 6 hrs after cyclophosphamide

Stability/storage: Stable for 28 days at room temperature and at 2-8°C; storage: cool and dark; chemically compatible with cyclophosphamide^[97, 140]

Pharmacokinetics: oral bio-availability of about 30% with low individual variability,^[43] plasma elimination half-life 2.2-3.18 hrs,^[19, 147] good CSF penetration, rate dependent from the infusion time (0.25 ± 0.15 after 30-min-infusion, 0.29 ± 0.02 after 4 h infusion, 0.29 after 24-h infusion, and 0.39 - 0.42 after 72h infusion^[7, 13, 14, 16, 73, 155]), Elimination by conversion of the active lactone form to the inactive hydroxyl acid and by renal excretion dependent from creatinine clearance^[40, 59, 100, 147], clearable by hemodialysis^[64]

Known important incompatibilities: dexamethasone, fluorouracil, mitomycin, NaHCO₃^[140]

Main toxicity: transient myelosuppression, nausea and vomiting, mucositis,^[15, 37, 73, 87, 104]

17.1.10 Vincristine (VCR, Vincristinsulfat-GRY®)

Formulation: ready-to-use solution vials

Dose/Administration:

cycle	infants ≤1 year or children <10 kg	children ≥1 year	
N4	0.025 mg/kgxd	0.75 mg/m ² xd maximum 2 mg	day 1, 3, and 5 iv. push
N6	0.05 mg/kgxd	1,5 mg/m ² xd maximum 2 mg	day 1 and 8 infusion 1 hr

Stability/storage: stable for 2 years at +2 to +8°C protected from light, stable for 28 d at room temperature^[140]

Pharmacokinetics: intravenous application only, terminal plasma half life 85 hrs, 44% plasma protein binding, hepatic elimination via bile system (80%) and renal (20%)

Known important incompatibilities: all solutions with pH other than 3.5 to 5.0

Main toxicity: Only for intravenous injection!, peripheral neuropathy, central neurotoxicity (rare), constipation, venous occlusive disease (rare), polyuria, dysuria, inadequate ADH secretion, transient myelosuppression, reversible hair loss, necrosis after para-venous injection.

17.1.11 Vindesine (VDS, Eldisine®)

Formulation:

dry powder vials to dissolve with sterile water, 5% dextrose, or normal saline

Dose/Administration:

cycle	infants ≤ 1 year or children < 10 kg	children ≥ 1 year	
N5	0.1 mg/kgxd	3 mg/m ² xd maximum 6 mg	day 1 infusion 1 hr

Stability/storage: prepared solution stable for 28 d at room temperature and refrigerated^[140]

Pharmacokinetics: intravenous application only, terminal plasma half life 24.2 hrs, hepatic elimination via bile system and renal (about 13%).

Known important incompatibilities: all solutions with pH other than 3.5 to 5.0

Main toxicity: transient myelosuppression, constipation, nausea and vomiting, peripheral neuropathy, polyuria, dysuria, inadequate ADH secretion, bronchospasm (rare), reversible hair loss, necrosis after para-venous injection

17.2 Other Important Drugs

17.2.1 13-cis-Retinoic Acid = Isotretinoin (Roaccutan®)

Formulation: soft capsules containing 10 mg or 20 mg 13-cis-retinoic acid

Dose/Administration: 160 mg/m²xd in 2 (or 3) divided doses for 14 days followed by a 14 day rest.

Stability/storage: 3 years stable, do not store $> 25^{\circ}\text{C}$

Pharmacokinetics: 60% oral bioavailability, 99% albumin bound, terminal half life of intact isotretinoin 19 hrs, excretion of intact isotretinoin and metabolites in urine and stool, enterohepatic reabsorption circle

Known important incompatibilities: none

Main toxicity: frequent: cheilitis, mucocutane xerosis, conjunctivitis, itching, hair loss, hypertriglyceridaemia, transient increase of GOT and GPT, **occasionally:** hypercalcemia,

bone pain, bone decalcification, bone marrow depression; **rare:** night blindness, headache, depression, abdominal pain, diarrhea, vertigo, tinnitus, bone marrow necrosis, pulmonary infiltration, vasculitis.

Warnings: Since **increased light sensitivity** has been reported, avoid sunlight exposure during 13-cis-retinoic acid treatment. During EBRT, 13-cis-retinoic acid must be discontinued.

Given during pregnancy, 13-cis-retinoic acid can cause **severe birth malformations** (hydrocephalus, microcephalus, ear abnormalities, cardiovascular abnormalities, facial dysmorphism, endocrine abnormalities, and cerebellar malformations). Therefore, contraception starting at least 1 month prior to 13-cis-retinoic acid treatment is mandatory in all female adolescents who might become pregnant.

17.2.2 MESNA (Uromitexan®)

Formulation: Solution 100 mg/1.0 ml

Dose/Administration:

In general 60% of the ifosfamide/cyclophosphamide dose. Clear evidence exists for ifosfamide use, evidence for cyclophosphamide use is less clear.^[58]

cycle	infants ≤1 year or children <10 kg	children ≥1 year	
N6	30 mg/kgxd	900 mg/m ² xd	days 1-7, continuous infusion 120 hrs
N8	3 x 0.7 mg/kgxd	3 x 20 mg/m ²	days 1-7 iv.-push, 0,4, and 8 hrs after CYC

Stability/storage: vials 3 years at room temperature, open vials 8 days at 8°C

Pharmacokinetics: oral bioavailability 40-50%, transformation to MESNA-disulphide, half life about 1 hr, peak urinary concentration following iv. and oral administration 1 hr and 3 hrs, respectively, nearly complete renal excretion within 8 hrs.^[91]

Known important incompatibilities: in vitro not compatible with carboplatin, cisplatin, and nitrogen mustard

Main toxicity: no toxicities known.

17.2.3 G-CSF (Neupogen®, Granocyte®)

Formulation:

- Neupogen® 30 (300 µg/1.0ml Filgrastim = 30 million units) solution
- Neupogen® 48 (480 µg/1.6 ml Filgrastim = 48 million units) solution
- Granocyte® 13 (105 µg/1.0ml Lenograstim = 13.4 million units) powder

- Granocyte ® 34 (263 µg/1.0ml Lenograstim = 33.6 million units) powder

Dose/Administration:

- after each N5, N6, and N8 cycle: 5 µg/kgxd subcutaneously starting 2 days after chemotherapy until leucocytes >10.000/µl or granulocytes >5000/µl.
- for autologous stem cell mobilization prior to stem cell apheresis: 10 µg/kgxd in 2 divided doses subcutaneously (or 4 hr infusion intravenously).
- after ASCT 10 µg/kgxd subcutaneously (or 4 hr infusion intravenously).

Stability/storage:

- Neupogen: vial stable for 2 years at 2-8°C, dilute d solution stable for 24 hrs at 2-8°C
- Granocyte: vial stable at room temperature for 2 years, prepared solution stable for 24 hrs at 5-25°C

Pharmacokinetics: after subcutaneous or intravenous injection serum half life 3.0-3.5 hrs, after subcutaneous injection of Filgrastim effective serum concentration of ≥10 ng/ml for 8-16 hrs.

Known important incompatibilities: Filgrastim: normal saline

Main toxicity: headache, backache, bone pain, abdominal pain, local reaction at the injection site, transient abnormal liver function tests; very rare: spleen rupture, pulmonary infiltration, respiratory failure, vasculitis, Lyell-syndrome.

18 SUPPORTIVE CARE

During the first chemotherapy cycles, adequate hydration and monitoring of uric acid levels and kidney function are strongly recommended. **Tumor lysis syndrome** well known from lymphoma and leukemia has been observed occasionally in neuroblastoma, too.^[86]

G-CSF (Neupogen® or Granucyte®) is mandatory after each block. The dose recommended is 5 µg/kgxd. G-CSF should start 2 days after the last chemotherapeutic drug of each cycle was given. G-CSF should continue until the WBC are $\geq 10,000/\mu\text{l}$ or granulocytes $\geq 5,000/\mu\text{l}$. As outlined earlier, the double dose is recommended for stem cell mobilization.

Antiemetic drugs are strongly recommended for the cycles N5 and N6. Ondansetron bolus 4 mg/m² followed by continuous ondansetron infusion 16 mg/m²xd will be appropriate in most of the patients. If nausea and/or vomiting are not controlled, dimenhydrinate, addition of glucocorticoids to ondansetron, and midazolam- metoclopramide bypass should be considered.

Topotecan has shown a low emetic potential.^[87] Therefore, routine antiemetic drugs might not be necessary during topotecan infusion. Ondansetron 2x4 mg/m² might be appropriate as prophylaxis.

All commonly used **analgesic drugs** are allowed.

During chemotherapy and ASCT, **prophylaxis against fungal infections** (Fluconazol 1-2 mg/kgxd single dose or Amphotericin suspension 25-50 mg/kgxd divided into 3 doses) and ***Pneumocystis jovanii*** (150 mg/m²xd trimethoprim with sulfamethoxazole 750 mg/m²xd in two divided doses on three consecutive days each week^[23]) are strongly recommended.

Treatment of **neutropenic fever** or neutropenic infection should be done according to the individual policy of every participating hospital. Prior to the start of antibiotics, blood culture, urine culture, and throat swab are required.

Blood cell components should be leukocyte depleted and irradiated prior to transfusion.

19 SPECIAL SITUATIONS

19.1 Opsomyoclonus (Kinsbourne syndrome)

The *opsomyoclonus-ataxia-syndrome* (OMS, *Kinsbourne syndrome*) is characterized by rapid, irregular movements of the eyes (“dancing eyes”, may continue during sleep) and/ or by myoclonus and ataxia of the limbs (“dancing feet”), the trunk and the eyelids. OMS may occur with or without neuroblastoma. The pathogenesis is still unclear. Extensive lymphocyte infiltration of the tumor tissue (compared to neuroblastoma patients without OMS^[24]) and the presence of antineural antibodies^[121] suggest an immune-mediated mechanism. The pharmacological treatment of the neurological symptoms includes glucocorticoids (prednisone, dexamethasone, or ACTH), high dose immunoglobulins and cytostatic drugs. In short term, 60-80 % of the symptoms responded to the treatment with no detectable superiority of one approach, but long term neurodevelopmental results still appear to be poor. Many patients demonstrated developmental delays including cognitive and motor delays, language deficits and behavioral abnormalities.^[121, 123] The survival chances of children with OMS are favorable because about 90% of OMS patients have localized neuroblastoma.^[121] An international protocol for patients with OMS will be available soon. Please contact the trial office for details.

19.2 Transverse Myelopathy

The *transverse myelopathy* results from growth of cervical, intrathoracic or intraabdominal neuroblastoma through neuroforamina into to the spinal canal. Only half of them show neurological symptoms^[8, 76] but may develop myelopathy soon afterwards, e.g. during surgery. Thus, the intraspinal degree of tumor extension has to be investigated by MRI before surgery in order to avoid decompensation of a labile steady state.

The neurological abnormalities if present at all included motor deficit (> 95%), radicular or back pain (54%), sphincteric (34%) and sensory (12%) deficits.^[29] The frequency of complete neurological recovery was inversely correlated with the severity of the presenting neurological deficits.^[76] About 40-50% of the severely affected surviving children experienced long-term neurological sequelae.^[29, 76] Longer duration of symptoms (>1 week) made permanent neurological dysfunction more likely. Most authors agree that **immediate start of dexamethasone** can achieve transient symptom relief in order to gain time for treatment. Chemotherapy, radiotherapy and laminectomy proved to be similar effective for short term relief, but chemotherapy appears to be associated with somewhat less long term sequelae.^[8, 29, 76]

Therefore, the NB2004-HR trial strongly recommends to start chemotherapy as soon as the diagnosis according to section 13.4.1 has been established. If the presence of distant metastasis is already documented by other methods (MRI, bone marrow involvement), the MIBG scan can be delayed, i.e., done within ≤14 days after start of treatment. If the start of chemotherapy is delayed for other reasons, neurosurgery is acceptable as alternative approach.

20 PATIENTS SAFETY

20.1 Adverse Event Monitoring

Each subject must be carefully monitored for adverse events. This includes clinical and laboratory test variables. An assessment must be made of the seriousness, intensity and relationship to the administration of the trial medication.

At each presentation in the in- or outpatient clinic, the patient and the guardians will be asked whether they experienced any adverse events during the time from one visit to the other (open questions). The results of the laboratory measurements will be checked for any abnormalities immediately after they have been received. The investigator will carefully assess whether any lab abnormalities have to be regarded as adverse events.

20.2 Adverse Event Definitions

20.2.1 Adverse Event (AE)

Any adverse event associated with the use of a drug in humans, whether or not considered drug related, includes the following: an adverse event occurring in the course of the use of a drug product in professional practice; an adverse event occurring from an overdose whether accidental or intentional; an adverse event occurring from drug abuse; an adverse event occurring from drug withdrawal; and any failure of expected pharmacological action.

20.2.2 Serious Adverse Event (SAE)

A serious adverse event includes an adverse event occurring at any dose that results in any of the following outcomes: death, a life-threatening drug experience, inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, a persistent or significant disability/incapacity, or a congenital anomaly/birth defect. Important medical events that may not result in death, be life-threatening, or require hospitalization may be considered serious adverse drug events when, based upon appropriate medical judgment, they may jeopardize the subject and may require medical or surgical intervention to prevent one of the outcomes listed in this definition. Examples of such medical events include allergic bronchospasm requiring intensive treatment in an emergency room or at home, blood dyscrasias or convulsions that do not result in in-patient hospitalization, or the development of drug dependency or drug abuse.

Life-threatening means that the patient was, in the view of the investigator, at immediate risk of death from the reaction as it occurred. This does not include an AE that, had it occurred in a more serious form, might have caused death. Disability means a substantial disruption of a person's ability to conduct normal life's functions. In cases of overdose only events consequent to an overdose are reportable.

20.2.3 Expected Adverse Events

In general, all known side effects of the applied drugs listed in the drug information and package insert supplied by the manufacturer are by definition expected adverse events. The most important toxicities are found in detail in section 17 at pages 69-76.

During the infusion of chemotherapeutic drugs, emesis, vomiting, and allergic reaction may occur and, therefore, are considered as expected. Hematological toxicity grade 3-4 is expected. Leukopenia may lead to infectious complication in a certain number of cycles. Therefore, grade 4 infections are referred as expected adverse events, too. Thrombopenia may lead to bleeding; platelet transfusions will be given according to the policy of every participating hospital. Severe treatment induced anemia may cause circulation problems; packed red cell transfusions will be given according to the policy of every participation hospital. Severe mucositis can be expected. It can lead to constipation, abdominal pain, and severe diarrhea.

Intravenous chemotherapy requires insertion of a permanent indwelling line or port-a-cath system. Typical complications as thrombosis, dislocation or catheter associated infections must be expected.

20.2.4 Unexpected Adverse Events

Any adverse drug experience, the specificity or severity of which is not consistent with the current package insert for marketed products and the outlined expected side effects and symptoms outlined in the previous section.

20.2.5 Relationship to Investigational Therapy

The assessment of the relationship of an adverse event to the administration of study drug (none, unlikely (remote), possible, probable, not assessable) is a clinical decision based on all available information at the time of the completion of the case report form.

- **None** - includes: (1) the existence of a clear alternative explanation (e.g. mechanical bleeding at surgical site); or (2) non-plausibility (e.g., the patient is struck by an automobile at least where there is no indication that the drug caused disorientation that may have led to the event; cancer developing a few days after drug administration).
- **Unlikely (remote)** - a clinical event, including lab abnormality, with an improbable time sequence to drug administration and in which other drugs, chemicals or underlying disease provide plausible explanation.
- **Possible** - a clinical event, including lab abnormality, with a reasonable time sequence to administration of the drug, which could also be explained by concurrent disease, or other drugs or chemicals. Information on drug withdrawal may be lacking or unclear.
- **Probable** - a clinical event including lab abnormality, with a reasonable time sequence to administration of the drug, unlikely to be attributed to concurrent disease or other drugs or chemicals, and which follows a clinically reasonable response on withdrawal (dechallenge).

- **Not assessable** - a report of an AE which cannot be judged because information is insufficient or contradictory, and which cannot be supplemented or verified.

Concurrent disease includes concomitant, intercurrent and underlying disease/condition. Concomitant disease - any other illness the subject may have at the time of entering the clinical trial. Intercurrent disease - any other illness the subject may develop during the clinical trial. Underlying disease - the illness which is the indication for study drug therapy.

Factors to be considered include:

- The temporal sequence from drug administration (The event should occur after the drug is given. The length of time from drug exposure to event should be evaluated in the clinical context of the event.)
- Recovery on discontinuation (dechallenge), recurrence on reintroduction (rechallenge) (Subject's response after drug discontinuation (dechallenge) or subjects response after drug re-introduction (rechallenge) should be considered in the view of the usual clinical course of the event in question.)
- Underlying, concomitant, intercurrent diseases (Each report should be evaluated in the context of the natural history and course of the disease being treated and any other disease the subject may have.)
- Concomitant medication or treatment (The other drugs the subject is taking or the treatment the subject receives should be examined to determine whether any of them may be recognized to cause the event in question.)
- Known response pattern for this class of drug (Clinical/preclinical.)
- Exposure to physical and/or mental stresses (The exposure to stress might induce adverse changes in the recipient and provide a logical and better explanation for the event.)
- The pharmacology and pharmacokinetics of the trial medication (The pharmacokinetic properties (absorption, distribution, metabolism and excretion) of the trial medication the subject is taking, coupled with the individual subject's pharmacodynamics should be considered.)

20.2.6 Intensity (severity) of an Event

The following classification should be used:

- **Mild** - usually transient in nature and generally not interfering with normal activities;
- **Moderate** - sufficiently discomforting to interfere with normal activities;
- **Severe** - prevents normal activities.

20.3 Adverse Event Documentation

All adverse events occurring during the trial and follow-up period must be fully recorded in the subject's case record.

All patients receiving the trial medication for any time should be followed-up for at least 30 days after (premature or regular) stop of study medication.

Documentation must be supported by an entry in the subject's file. Laboratory test abnormalities considered to be clinically relevant, e.g., causing the subject to stop study medication out of the trial, requiring treatment, causing apparent clinical manifestations, or if the investigator believes the event to be relevant, should be reported as an adverse event. Each event should be described in detail along with start and stop dates, intensity, relationship to investigational product, action taken and outcome.

20.4 Reporting of SAE's/SUSAR's

All serious adverse events (SAE) must be reported to the trial office using the form found on page 174 immediately, i.e., within 24 hours of the investigator becoming aware. The reporting of SAE to the trial office is in addition to and does not supplant the reporting of toxicities as part of the data reporting for this study.

SAE Report

phone + 49 221 478 - 6853,

FAX + 49 221 478 - 6851

The report form is enclosed in the CRF on page 174.

According to the NB2004-HR HR trial standard of procedure, the trial office will inform the principal investigator about every SAE within 48 hours. The principal investigator has to decide whether the reaction is unexpected (according to section 20.2.3 and 20.2.4) and serious (according to section 20.2.2) and, therefore, meets the criteria of suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR). In that case, the principal investigator must report the event to the Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) within 7 days by telephone or FAX. Additional written report must be sent to the institute within further 8 days. Non-serious adverse reactions and expected adverse reactions are documented in the CRF but are not subject to immediate report.

The principal investigator has to inform the local investigators about all SUSARS which in his opinion might have consequences for other patients currently under investigational treatment.

According to §40 of the German AMG, the ethics committee of the University of Cologne must be informed about all SUSARS's which might affect the safety of the study participants or the progress of the trial by the principal investigator immediately. This information will

enclose a statement of the principal investigator about the severity and the suspected causal relationship to the investigational treatment.

The ethics committees of the participating institutions are also informed about SUSARS's which might affect the safety of the study participants or the progress of the trial by the local investigator if this fits the policy of the participating hospital. Therefore, during the trial evaluation process, each participating hospital needs a close cooperation with the local ethics committee.

21 STATISTICS

21.1 Design of the Trial

The aim of the trial is the evaluation of a new treatment element N8 by comparing the **standard arm** consisting of 3 x (N5 + N6) with the **intensified experimental arm** consisting of 2 x N8 + 3 x (N5 + N6) in children with high risk neuroblastoma (stage 4 older than 1 year, or MYCN amplified ≥ 6 months) according to patient eligibility criteria (section 13.4).

This treatment optimization trial is a multi-center, non-blinded, randomized, and prospective trial. In general, the CONSORT criteria for randomized trials are applied.^[98]

The accrual period is 6 years followed by an observation period of 3 years.

As soon as diagnosis of high risk neuroblastoma has been established, stage 4 patients (≥ 1 year) and patients with MYCN-amplification (≥ 6 months) will be randomized to one of the two induction regimens. Randomization lists will be provided by the Institute for Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University Hospital of Mainz. Randomization will be done by blocks and will be stratified according to the following 4 groups:

- stage 4, LDH not elevated at diagnosis (definition see 14.1.2 on page 32), age ≥ 1 -21 years, regardless of MYCN;
- stage 4, LDH elevated, age at diagnosis ≥ 1 -<2 years, regardless of MYCN;
- stage 4, LDH elevated, age at diagnosis ≥ 2 -21 years, regardless of MYCN;
- MYCN amplification of localized neuroblastoma (≥ 6 months)

Within this trial, the principals of the ICH-guidelines of good clinical practice (GCP) (<http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>) as well as the declaration of Helsinki (<http://www.wma.net/e/ethicsunit/helsinki.htm>) will be respected.

21.2 Sample Size Calculation

The trial will assess an intensified induction chemotherapy. According to the results of the previous trial, the 3 year EFS-rate for the standard induction chemotherapy is supposed to be 45%. The 3 year EFS-rate for the intensified chemotherapy is assumed to be 57.5%. With a significance level of 5%, an accrual period of 6 years, a follow-up period of 3 years, no drop-outs and on the assumption of exponential distributed EFS, 360 patients are necessary to obtain a power of 80% while performing a three step group sequential design according to Pampallona & Tsiatis explained on page 92 for the two-sided log-rank-test on difference. This corresponds with an annual recruitment rate of 60 patients. This rate has been achieved in the NB97 trial and fits with the incidence data of the German Childhood Cancer Registry.^[72]

The sample size was calculated for an one-step design with nQuery Advisor 3.0 and the sample size was adapted to the 3-step group sequential design according to Jennison^[69].

21.3 End Points

According to the different questions the following end points are defined:

- **EFS:** Event free survival measured from the time of diagnosis up to an event or last follow-up for patients without event. An event is defined as death (for all reasons), progression, relapse following previous complete remission (according to the INSS criteria on page 108), or secondary malignant disease.
- **OS:** Overall survival measured from the time of diagnosis up to death of any reason or last follow-up for surviving patients.
- **Early response** measured after two cycles of chemotherapy (either N5+N6 for the high risk standard arm or 2 x N8 for the high risk experimental arm) or after 60 days if the second cycle is not yet finished: Complete response, very good partial response, partial response, mixed response, stable disease, and progression/relapse according to the INSS (page 108).^[20]
- **Response to induction therapy** measured prior to ASCT or after 280 days if the induction chemotherapy is not yet finished: Complete response, very good partial response, partial response, mixed response, stable disease, and progression/relapse according to the INSS (page 108).^[20]
- **Chemotherapy toxicity** categorized according to the grading tables in the case report forms of the protocol (page 166). For toxicity not included in the tables of the case report forms, categorization according to the NCI-CTCAE scale (<http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>) is required.
 - Grade of toxicity observed from the 1st day of chemotherapy cycle 1 (N5 for the high risk standard arm or N8 for the high risk experimental arm) until the start of the subsequent chemotherapy cycle,
 - Grade of toxicity observed from the 1st day of chemotherapy cycle 2 (N6 for the high risk standard arm or N8 for the high risk experimental arm) until the start of the subsequent chemotherapy cycle,
 - Frequency of chemotherapy cycles with toxicity grade ≥ 3 observed during the last 6 chemotherapy cycles in each patient (3x (N5+N6) for the high risk standard arm and for the high risk experimental arm): 0 – 6 counts per patient are possible,
- **Surgery:**
 - Extent of the **initial surgery** categorized in: biopsy vs. incomplete resection vs. macroscopic complete resection. Initial surgery is the first tumor operation done in a patient.
 - Extent of the **best surgery** up to time t categorized in: biopsy vs. incomplete resection vs. macroscopic complete resection. Best surgery is the operation performed from diagnosis up to time t which achieves the most complete tumor resection.
 - Frequency of complications related to surgery considered separately for the items: nephrectomy, bleeding, infection, intestinal obstruction, or other.

- **External beam radiation therapy:**
 - **Acute side effects** of EBRT considered separately according to the radiation therapy documentation form (page 171).
 - **Late effects** of EBRT considered separately according to the long term follow-up forms (page 178).
- **MIBG therapy:** activity [MBq] and whole body dose [Gy] assessed according to the dosimetry protocol (section 13.10.5).
- **Molecular markers:** MYCN, status of chromosome 1p and status of chromosome 11q (categorized according to criteria published by Ambros^[6]). Tumor material is collected and stored in the tumor bank for future evaluation of other molecular markers which will be considered having prognostic impact during the ongoing trial. A customized neuroblastoma microarray is developed and will be applied to describe prognostic significant gene signatures.

21.4 Trial Questions

By means of this trial the following questions shall be answered:

Main question of the trial:

- 1 Does intensified induction chemotherapy lead to a different EFS than the standard induction therapy?

Secondary questions:

- 2 Does intensified induction chemotherapy lead to a different OS than the standard induction therapy?
- 3 Do the following factors influence EFS and OS?:
 - age,
 - stage,
 - LDH,
 - metastatic pattern,
 - treatment arm according to the randomization result,
 - MYCN status,
 - status of chromosome 1p,
 - status of chromosome 11q,
 - gene expression profile pattern,
 - extent of initial surgery,
 - extent of best surgery,
 - EBRT,

- MIBG therapy?
- 4 Does early response depend on the type of induction therapy (standard or intensified induction) ?
 - 5 Does the response to the complete induction therapy depend on the type of induction therapy (standard or intensified induction)?
 - 6 Chemotherapy toxicity:
 - 6.1 Does the intensified induction chemotherapy lead to a different grade of toxicity of chemotherapy cycle 1 than the standard induction chemotherapy?
 - 6.2 Does the intensified induction chemotherapy lead to a different grade of toxicity of chemotherapy cycle 2 than the standard induction chemotherapy?
 - 6.3 Does the intensified induction chemotherapy lead to a different frequency of chemotherapy cycles with toxicity grade ≥ 3 observed during the last 6 chemotherapy cycles than the standard induction chemotherapy?
 - 7 Surgery: What is the frequency of complications related to surgery?
 - 8 External beam radiation therapy (EBRT):
 - 8.1 What is the frequency of **acute side effects** related to radiation therapy?
 - 8.2 What is the frequency of **late effects** related to radiation therapy?
 - 9 Does the whole body dose correlate with the activity given in MIBG therapy?

21.5 Statistical Analysis

The analysis will be done according to the intention-to-treat principle. Additionally, a per-protocol analysis will be performed for explorative reasons.

Per-protocol-patients must meet all following criteria:

- eligibility according to inclusion and exclusion criteria (page 30),
- induction treatment according to the treatment arm:
 - a. standard arm: 6 ± 1 cycles N5/N6,
 - b. experimental arm: $2 \times N8$ plus 6 ± 1 cycles N5/N6,
- ASCT,
- retinoic acid: a total of 9 ± 3 months treatment (regardless of the break scheduled after 6 months),
- no other anticancer treatment.

The main question will be analyzed on a significance level of $\alpha=0.05$ within the intention-to-treat population. The p-values corresponding to the secondary questions and the per-protocol-analyses are regarded as explorative.

According to the questions of the trial the following null hypothesis and test statistics are applied:

Main question of the trial

- 1 Null hypothesis: The EFS of children treated with intensified induction chemotherapy does not differ from the EFS_D of children treated with standard induction chemotherapy. This hypothesis will be analyzed by a two sided log-rank test on difference. For descriptive reasons the Kaplan Meier curves of the EFS, the hazard ratio with 95% CI, the quartiles of the EFS with the 95% CI, the EFS-rates at 3 and 5 years with the 95% CI will be illustrated.

Secondary questions:

- 2 Null hypothesis: The OS of children treated with intensified induction chemotherapy does not differ from the OS of children treated with standard induction chemotherapy. This hypothesis will be analyzed by a two sided log-rank test on difference. For descriptive reasons the Kaplan Meier curves of the OS, the hazard ratio with 95% CI, the quartiles of the OS with the 95% CI, the OS-rates at 3 and 5 years with the 95% CI will be illustrated.
- 3 Cox regression models will be built for EFS and OS including the following potential influential factors:
- age (continuous),
 - stage (localized vs. stage 4S vs. *stage 4*)
 - LDH (elevated vs. *normal*),
 - metastatic pattern (isolated bone marrow metastasis vs. *combined bone marrow and bone metastasis* vs. all other metastatic patterns vs. no metastases),
 - treatment arm according to the randomization result (experimental arm vs. *standard arm*),
 - treatment arm as realized (experimental vs. *standard arm*)
 - status of MYCN (amplified vs. *not amplified*)
 - status of chromosome 1p (deletion or imbalance vs. *no aberration*),
 - status of chromosome 11q (deletion or imbalance vs. *no aberration*),
 - gene expression profile pattern (signature: yes vs. *no*).
 - extent of initial surgery (biopsy vs. incomplete vs. *complete resection*),
 - extent of best surgery (biopsy vs. incomplete vs. *complete resection*),
 - EBRT (yes vs. *no*),
 - MIBG therapy (yes vs. *no*),

The items given in *italics* are regarded as reference. For description of categorical factors, Kaplan Meier curves, the hazard ratio with 95% CI, the

quartiles of the survival times with the 95 % CI and the rates of the different survival rates at 3 and 5 years with the 95 % CI will be given.

- 4 Null hypothesis: the early response does not differ between standard and experimental induction therapy. This hypothesis will be analyzed by a two-sided Mann-Whitney U test. For descriptive reasons the respective frequency table will be illustrated.
- 5 Null hypothesis: the response to complete induction does not differ between standard and experimental induction therapy. This hypothesis will be analyzed by a two-sided Mann-Whitney U test. For descriptive reasons the respective frequency table will be illustrated.
- 6 Chemotherapy toxicity:
 - 6.1 Null hypothesis: the median grade of toxicity in chemotherapy cycle 1 does not differ between standard and experimental induction. This hypothesis will be analyzed by a two-sided Mann-Whitney U test. For descriptive reasons the respective table will be illustrated.
 - 6.2 Null hypothesis: the median grade of toxicity in chemotherapy cycle 2 does not differ between standard and experimental induction. This hypothesis will be analyzed by a two-sided Mann-Whitney U test. For descriptive reasons the respective table will be illustrated.
 - 6.3 Null hypothesis: the frequency of chemotherapy cycles with toxicity grade ≥ 3 observed during the last 6 chemotherapy cycles does not differ between the two types of induction therapy (standard or intensified induction). This hypothesis will be analyzed by a two-sided Mann-Whitney U test. For descriptive reasons the respective table will be illustrated.
- 7 Null hypotheses: The extent of surgery has no influence on the occurrence of complications. Cross tables with extent of surgery (biopsy vs. incomplete vs. complete resection) as potential influence and dichotomized occurrence of complication as dependent variable will be given separately for each type of complication. χ^2 -test will be performed.
- 8 External beam radiation therapy (EBRT):
 - 8.1 Null hypotheses: EBRT has no influence on the occurrence of acute complications. Cross tables with EBRT (yes vs. no) as potential influence and dichotomized occurrence of **acute complication** as dependent variable will be given for each type of complication for the NB 2004-trial. Fisher's exact test will be performed.
 - 8.2 Null hypotheses: EBRT has no influence on the occurrence of late effect. Cross tables with EBRT (yes vs. no) as potential influence and dichotomized occurrence of **late effects** as dependent variable will be given for each type of complication for the NB 2004-trial. Fisher's exact test will be performed.
- 9 MIBG therapy: Null hypothesis: the whole body dose does not correlate with the activity given in MIBG therapy. This hypothesis will be analyzed by

Spearman's rank correlation coefficient and the respective p-value. For descriptive reasons the scatter plot will be given.

21.6 Interim and Final Analysis

Analyses will be performed after 1/3, 2/3 and all expected events occurred, unless the trial was stopped before. Both induction therapy arms are added up to evaluate the number of occurred events with respect to the expected number of events.

With an accrual period of 6 years, a follow-up period of 3 years, an accrual rate of 60 children per year, a 3-year EFS of 45% for children with standard induction therapy and expected 57.5% for patients with the experimental induction therapy, no drop outs and the assumption of exponential distributed EFS, a total number of 257 events is expected after 9 years. Therefore, the first interim analysis is scheduled to take place after 85 events and the second after 171 events. The final analysis will be performed after 257 events.

The trial will be terminated after an interim analysis, if the main question can already be answered at this interim analysis or the chance to answer the main question is low while continuing the trial.

21.7 Premature Termination of Trial

The trial can be closed prematurely by the principal investigator when trial question is already answered (i.e., unacceptably high event rate in one arm or when the toxicity is unacceptably high).

21.7.1 Event Rate

The first interim analysis is scheduled to take place after 85 events and the second after 171 events (see section 21.6). The final analysis will be performed after 257 events. The criteria for stopping the trial after an interim analysis are given by a 3-step group sequential plan according to Pampallona & Tsiatis with the possibility to stop the trial in favor for the alternative and the null hypothesis.^[69] The bounds of the 3-step group sequential design result from $\alpha=5\%$, power=80%, hazard ratio =1.443, event free survival rates after 3 years of 45% and 57.5% for the two groups and an α -spending approach according to O'Brien & Fleming ($\Delta = 0$).^[106]

21.7.2 Unacceptable Toxicity

The potential difference between both treatment arms in death from toxicity is considered to be based on the additional toxicity of the N8 cycles. The proportion of death from toxicity will be analyzed each year 1.5, 2.5, 3.5, 4.5 and 5.5 years after the start of the trial. It will be computed as ratio of the number of study patients, which already had died of toxicity and the

number of patients, who entered the trial 6 month prior to the analyses. A toxic death is defined as death related to chemotherapy toxicity.

The high-risk experimental arm has to be closed if the proportion of death of toxicity exceeds the proportion of death of toxicity in the high-risk standard arm relevantly.

This stopping criterion will be examined by a two-sample χ^2 -test for equal proportions of death of toxicity without continuity correction between the high-risk experimental arm and the high-risk standard arm.

5 analyses with a one-sided two-sample χ^2 -test for equal proportions without continuity correction will be performed after 1.5, 2.5, 3.5, 4.5, and 5.5 years. The overall significance level for all analyses is given by 10%. The correction for multiple testing is done by a group sequential test design according to Pocock.^[118]

The proportion of death from toxicity is supposed to be 1% in the high-risk standard arm. An increase of this proportion by factor 5 in the high-risk experimental arm is not acceptable.

With a significance level of 10%, a one-sided question, the null hypothesis of no difference between the proportion of death from toxicity in both induction arms, a recruitment of 60 patients per year in the high risk group, a design with a maximum of k=5 stages, the critical values of the group sequential test design for $\Delta = 0.5$ according to Pocock,^[118] a power of 69% results to detect the unacceptable increase of the proportion of death of toxicity from 1% to 5%. The power was calculated with ADDPLAN 2.0.

When one of the analyses shows a significant inferiority of the high risk experimental arm the trial will be closed and all high-risk patients will be treated according to the high-risk standard arm.

21.8 Modifications of the Protocol

The design of this trial may be changed, if necessary, in case of new important discoveries. Modifications of the protocol will be made only in form of written amendments and with agreement of the study committee. The respective ethic commissions have to be informed of the modifications. The patient information has to be changed according to the modifications of the protocol.

If an adaptation of the group sequential design is necessary – e.g. because of a low recruitment rate – the respective changes of the time points, number of interim analyses, maximal sample size and α -spending function will be done according to the conditional rejection error probability method by Schäfer and Müller.^[124] The modifications can be done during a planned or unplanned interim analysis on the basis of the observed survival and treatment data collected so far. The corresponding conditional rejection error probability functions are defined by Schäfer and Müller.^[124] If a design change is made the time point, the data file of the trial, all calculations and the description of the new group sequential design have to be recorded in an amendment.

22 TRIAL ORGANISATION

22.1 Sponsor

The sponsor of this trial according to the German Drug Law is the University of Cologne.

22.2 Principal Investigator

In accordance with § 40 para 1 sub-para 4 of the German Drug Law, a clinical trial in humans shall only be performed if and as long as it is running under the supervision of a physician with proven experience of at least two years in the field of clinical drug trials.

The principal investigator in Germany according to §40 German Drug Law is:

Prof. Dr. F. Berthold;
Dept. Pediatric Oncology and Hematology;
Children's Hospital; University of Cologne;
Kerpener Str. 62, D-50924 Köln, GERMANY,
Tel. +49 221 478 - 4380, FAX - 4689,
Email: frank.berthold@uk-koeln.de

22.3 Local Investigators

Investigators will be documented in the study file. In general, all hospitals participating in the previous trial NB97 and the NB2004 pilot trial will cooperate in the NB2004-HR trial.

Prior to the entry of the first patient, each pediatric oncologist representing his/her participating hospital has returned the signed hospital participation form (page 131). By signing this form, the participating centers agree to fulfill all legal and ethical needs of the trial, e.g., patient information, data collection, data transmission, event reporting without delay. Each hospital needs to inform the health authorities and the local ethics committee about this trial. Every local investigator must have approval of the local ethics committee.

22.4 Patients' Information

Patients can only participate in the trial after his/her guardian and (if appropriate for his/her psycho-intellectual development) the patient have signed the consent form. All parents and/or patients must be handed out the patient information form (page 132). In accordance with the ICH-GCP criteria, informed consent can only be given after the parents and/or the patient have been informed about the disease, about the treatment according to the clinical trial, about the side and late effects of the investigational treatment, about the assessment required for the trial, and about alternative treatment options. The parents and/or the patient must have the opportunity to ask all questions concerning the trial treatment before signing the consent form (140).

22.5 Patient Insurance

All subjects taking part in a trial will be insured by the sponsor. Insurance cover is provided by HDI Industrie Versicherungen, Dürrenhofstr. 6, D 90402 Nürnberg, Germany. A copy of the certificate is found on page 121.

22.6 Patient Registration

All hospitals will report all patients to the trial office in Cologne using the early registration form (page 144) as soon as the diagnosis of neuroblastoma has been established. This form must be sent to the trial office and to the German Childhood Cancer Registry of the Institute for Medical Biostatistics, Epidemiology, and Informatics, University of Mainz.

As soon as all data are available, the complete initial status must be documented on the initial status report form (page 145).

For patients outside Germany, e.g. Switzerland, these forms are used as well regardless the fact, that these patients are not registered in the German registry. The German Childhood Cancer registry will not get any data of these patients.

22.7 Data Management and Documentation

All patient data are documented in the patient's file of the local hospital. Data relevant for the investigational treatment must be documented in the CRF as well. The CRF contains forms for initial staging, for each treatment element, and for follow up staging during and after treatment. The forms are found on pages 127 to 178.

22.7.1 Initial Status

As soon as the diagnosis of high risk neuroblastoma is established and the informed consent is given, each patient must be reported to the trial office using the "Meldebogen" found on page 144. Simultaneously, the randomization has to be requested by transmitting the completed randomization form (page 149) to the trial office. During weekends and bank holidays, the mobile phone randomization hotline (+49 175 38 29 512) is open.

22.7.2 Treatment Elements

Initial surgery is documented on the form of the German Children's Cancer Registry (Mainz) for German trial centers (page 145). The toxicity of all other treatment elements is documented on the appropriate forms (pages 163-171).

If toxicity other than listed in the report form occurs, please use the CTCAE-toxicity grading system issued 12 December 2003 by NCI. It can be downloaded from <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>. If toxicity appears unexpected or severe, contact the trial office and consider **SAE report** (for details see pages 81-84, the report form is found on page 174).

22.7.3 Follow-up Status and Late Effects

The disease status must be documented using the form found on page 175:

- after the 2nd chemotherapy cycle,
- after the 4th chemotherapy cycle,
- after the 6th chemotherapy cycle (standard arm) or after the 8th chemotherapy cycle (experimental arm),
- after ASCT,
- after retinoic acid 1 and retinoic acid 2.

Thereafter, the trial office will send a follow-up form for each patient once a year for documentation of the current disease status of the patient automatically (page 178). Please return the completed form immediately. If a patient is not longer seen by your clinic, please ask the patient to give consent to contact the physician who sees him/her.

In any case of relapse, progression or death, **immediate event report** using the **event report form** on page 173 is required.

22.7.4 Data Quality and Confidentiality

The local investigator is responsible for the correct documentation and for the quality of all data. To guarantee confidentiality, the patient/the parents must give consent for data exchange between the local investigator, the study office and all in the trial participating institutions during admission into the trial. These personal data will not be accessible to other persons except for those specified in the informed consent.

22.7.5 Data Entry and Data Management

All data are documented in the patients file and in the case report forms (CRF's) of this protocol. The CRF's must be completed and sent to the trial office in Cologne. The data are entered and stored in a GCP conform computer database. The standardized procedures of data entry and coding subject to standards of procedure (SOP).

The system has been validated by experts in the field during programming several years ago and has been used during preceding trials. GCP conform security roles protect the data from unauthorized direct and remote access. The Rechenzentrum of the university hospital runs backups daily. An audit trail has not yet been implemented but is currently developed. Until

the audit trail is available, only a very limited number of experienced individuals of the NB trial center has access to the database and has the permission to enter any data. All data are checked for plausibility during data entry by the trial office.

22.8 Monitoring and Audit

22.8.1 Central Monitoring

All data will be crosschecked during input into the database. Equivocal data will be discussed in the trial office and during the weekly trial coordinator meetings. If necessary, the trial coordinators will discuss the issue with the local hospital by phone or mail.

22.8.2 On Site Monitoring

In order to ensure a high standard of data quality, each center will be visited by a monitor to ensure full compliance with the study protocol.

Purposes of these visits are:

- Evaluation of the study progression
- Adherence to the study protocol
- Discussion of problems related to study problems (adverse events)
- Check of the presence of a signed informed consent form
- Check of the CRF's concerning accuracy and completeness
- Validation of the CRF's compared to the source data (random sample)

Shortcomings are to be eliminated in agreement with the principal investigator, the clinical investigators or the responsible personnel and the monitor.

An **initiation visit** will not be performed, since in all participating centers procedures are already well established, and investigator meetings will be held for investigator training.

During **regular monitoring visits**, the presence of a signed informed consent form, the adherence to inclusion and exclusion criteria and the presence of SAE's/SUSAR's will be checked for each patient. Further source data will be checked for a random sample of patients from each center. This approach seems to be sufficient, as it will complement the regular central check and the central data monitoring of data reported to the trial office.

In general, a regular monitoring visit will be performed for each 3 to 5 patients. The frequency of regular monitoring visits will be adjusted according to the data quality of the center. The monitor will also contact each site on a regular basis by phone and/or e-mail.

The investigator agrees that the study center will be visited on a regular basis by the monitor and will support the monitor in his/her activities. Data protection rights will be respected.

Each monitoring visit will be documented by a report detailing the study progress and all appearing problems.

During **closure visits**, the remaining patients and data will be checked, and queries will be solved with the investigator. The documentation will be checked and completed.

22.8.3 Audit

The authorities can **audit** each trial center at any time. These audits will check whether the patient entry, data collection, data reporting and SAE/SUSAR management of the center is in accordance with GCP and national legal rules. All trial centers must agree to be subject to audits prior to admission of the first patient into the trial.

22.9 Ethical, Legal, Regulatory Issues

22.9.1 Regulatory Obligations

All clinical trials in Germany have to be conducted according to the §§ 40,41 of the German Drug Law. The NB2004 trials have already been evaluated by the Cologne University ethics board. The positive vote dated September 9, 2004 is found on page 119. Further, the protocol has been announced to the corresponding district government "Regierungspräsidenten" and to the Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). The BfArM registration number dated from September 27, 2004, is 4021926.

22.9.2 Ethical Issues

The trial is based on the current version of the declaration of Helsinki (2000, Edinburgh, 2002 Washington, <http://www.wma.net/e/ethicsunit/helsinki.htm>) and the ICH-guidelines of good clinical practice (<http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>). It is strongly recommended to download and read the most recent version from the internet resources.

The trial protocol including the patient information has been reviewed and evaluated by the Ethics Committee of the University of Cologne. A copy of the approvals of the Cologne ethics committee is enclosed in the appendix. Each trial participant must get the approval of the local ethics committee prior to inclusion of the first patient.

According to §40 of the German AMG, the ethics committee of the University of Cologne must be informed about all SUSAR's, which might affect the safety of the study participants or the progress of the trial, by the principal investigator immediately. This information will enclose a statement of the principal investigator about the severity and the suspected causal relationship to the investigational treatment.

23 REPORTING

Report of preliminary results will be given at the neuroblastoma trial commission workshop twice a year and at the meetings of the participating trial centers, which is held as part of the scientific biannual meeting of the GPOH. The final results of the trial will be published three years after entry of the last trial patient. The CONSORT guidelines will be applied.^[98] The principal investigator is responsible for final analysis and for publication. He can pass the actual data analysis or writing to members of the trial committee. Submission of manuscripts always requires the written consent of the principal investigator.

24 AMENDMENTS TO THE PROTOCOL

Amendments to the trial protocol might become necessary due to preliminary results of the trial, to recent reports of other groups, or for ethical reasons. Every amendment must be agreed by the trial committee. The amendments must be signed by the principal investigator, the trial coordinators, and the statistician found on page 4. A new evaluation by the ethics committee might be required when the investigational treatment is modified. All participating hospitals will be sent written information.

25 REFERENCES

1. Abbruzzese, J.L., T. Madden, S.M. Sugarman, et al. Phase I clinical and plasma and cellular pharmacological study of topotecan without and with granulocyte colony-stimulating factor. *Clin Cancer Res* 1996. 2: 1489-1497.
2. Abemayor, E., B. Chang, and N. Sidell. Effects of retinoic acid on the in vivo growth of human neuroblastoma cells. *Cancer Lett* 1990. 55: 1-5.
3. Acharya, S., K. Sarafoglou, M. LaQuaglia, et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer* 2003. 97: 2397-2403.
4. Ady, N., J.M. Zucker, B. Asselain, et al. A new 123I-MIBG whole body scan scoring method--application to the prediction of the response of metastases to induction chemotherapy in stage IV neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1995. 31A: 256-261.
5. Altman, D.G., K.F. Schulz, D. Moher, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001. 134: 663-694.
6. Ambros, P.F. and I.M. Ambros. Pathology and biology guidelines for resectable and unresectable neuroblastic tumors and bone marrow examination guidelines. *Med Pediatr Oncol* 2001. 37: 492-504.
7. Baker, S.D., R.L. Heideman, W.R. Crom, et al. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics and penetration of continuous infusion topotecan in children with central nervous system tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996. 37: 195-202.
8. Bernardi, B.D., W. Balwierz, J. Bejent, et al. Epidural compression in neuroblastoma: Diagnostic and therapeutic aspects. *Cancer Lett* 2005.
9. Berthold, F., J. Boos, S. Burdach, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005. 6: 649-658.
10. Berthold, F. and B. Hero. Neuroblastoma: current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. *Drugs* 2000. 59: 1261-1277.
11. Berthold, F., B. Hero, B. Kremens, et al. Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age. *Cancer Lett* 2003. 197: 11-17.
12. Berthold, F. and T. Simon, *Clinical presentation*, in *Neuroblastoma*, N.-K. Cheung and S. Cohen, Editors. 2005, Springer: Berlin, Heidelberg, New York. p. 63-85.
13. Blaney, S.M., D.E. Cole, F.M. Balis, et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetic study of topotecan in nonhuman primates. *Cancer Res* 1993. 53: 725-727.
14. Blaney, S.M., D.E. Cole, K. Godwin, et al. Intrathecal administration of topotecan in nonhuman primates. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995. 36: 121-124.
15. Blaney, S.M., M.N. Needle, A. Gillespie, et al. Phase II trial of topotecan administered as 72-hour continuous infusion in children with refractory solid tumors: a collaborative Pediatric Branch, National Cancer Institute, and Children's Cancer Group Study. *Clin Cancer Res* 1998. 4: 357-360.
16. Blaney, S.M., P.C. Phillips, R.J. Packer, et al. Phase II evaluation of topotecan for pediatric central nervous system tumors. *Cancer* 1996. 78: 527-531.
17. Bolster, A.A., T.E. Hilditch, T.E. Wheldon, et al. Dosimetric considerations in 131I-MIBG therapy for neuroblastoma in children. *Br J Radiol* 1995. 68: 481-490.
18. Bonner, J.A. and T.F. Kozelsky. The significance of the sequence of administration of topotecan and etoposide. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996. 39: 109-112.
19. Boucaud, M., F. Pinguet, S. Pujol, et al. Salivary and plasma pharmacokinetics of topotecan in patients with metastatic epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2001. 37: 2357-2364.
20. Brodeur, G.M., J. Pritchard, F. Berthold, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993. 11: 1466-1477.
21. Campbell, D.M., A. Atkinson, D. Gillis, et al. Cyclophosphamide and water retention: mechanism revisited. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000. 13: 673-675.
22. Castel, V., A. Canete, S. Navarro, et al. Outcome of high-risk neuroblastoma using a dose intensity approach: improvement in initial but not in long-term results. *Med Pediatr Oncol* 2001. 37: 537-542.
23. Centers for Disease Control. Revised guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for children infected with or perinatally exposed to human immunodeficiency virus. *MMWR* 1995. 44: 4-11.

24. Cooper, R., Y. Khakoo, K.K. Matthay, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: histopathologic features-a report from the Children's Cancer Group. *Med Pediatr Oncol* 2001. 36: 623-629.
25. Coze, C., O. Hartmann, J. Michon, et al. NB87 induction protocol for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1997. 15: 3433-3440.
26. Crump, M., J. Lipton, D. Hedley, et al. Phase I trial of sequential topotecan followed by etoposide in adults with myeloid leukemia: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Leukemia* 1999. 13: 343-347.
27. Dahllof, G., P. Borgstrom, G. Lundell, et al. Severe oral mucositis after therapeutic administration of [¹³¹I]MIBG in a child with neuroblastoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001. 92: 420-423.
28. De Bernardi, B., B. Nicolas, L. Boni, et al. Disseminated neuroblastoma in children older than one year at diagnosis: comparable results with three consecutive high-dose protocols adopted by the Italian Co-Operative Group for Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2003. 21: 1592-1601.
29. De Bernardi, B., C. Pianca, P. Pistamiglio, et al. Neuroblastoma with symptomatic spinal cord compression at diagnosis: treatment and results with 76 cases. *J Clin Oncol* 2001. 19: 183-190.
30. D'Incalci, M., *Vinca alkaloids, taxanes, and podophyllotoxins*, in *Oxford textbook of oncology*, J.-C. Horiot, Editor. 2002, Oxford university press: Oxford. p. 439-454.
31. Donovan, J., J. Temel, A. Zuckerman, et al. CD34 selection as a stem cell purging strategy for neuroblastoma: preclinical and clinical studies. *Med Pediatr Oncol* 2000. 35: 677-682.
32. Dowlati, A., N. Levitan, N.H. Gordon, et al. Phase II and pharmacokinetic/pharmacodynamic trial of sequential topoisomerase I and II inhibition with topotecan and etoposide in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001. 47: 141-148.
33. EANM. Guidelines for 131-I-meta-iodobenzylguanidine therapy. *Eur J Nucl Med* 2003. 30: BP23-BP26.
34. Eguchi, H., Y. Takaue, Y. Kawano, et al. Peripheral blood stem cell autografts for the treatment of children over 1 year old with stage IV neuroblastoma: a long-term follow-up. *Bone Marrow Transplant* 1998. 21: 1011-1014.
35. Faulkner, L.B., A. Garaventa, A. Paoli, et al. In vivo cytoreduction studies and cell sorting--enhanced tumor-cell detection in high-risk neuroblastoma patients: implications for leukapheresis strategies. *J Clin Oncol* 2000. 18: 3829-3836.
36. Finklestein, J.Z., M.D. Krailo, C. Lenarsky, et al. 13-cis-retinoic acid (NSC 122758) in the treatment of children with metastatic neuroblastoma unresponsive to conventional chemotherapy: report from the Children's Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1992. 20: 307-311.
37. Frangoul, H., M.M. Ames, R.B. Mosher, et al. Phase I study of topotecan administered as a 21-day continuous infusion in children with recurrent solid tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Clin Cancer Res* 1999. 5: 3956-3962.
38. Frappaz, D., D. Perol, J. Michon, et al. The LMCE5 unselected cohort of 25 children consecutively diagnosed with untreated stage 4 neuroblastoma over 1 year at diagnosis. *Br J Cancer* 2002. 87: 1197-1203.
39. Furlanut, M. and L. Franceschi. Pharmacology of ifosfamide. *Oncology* 2003. 65: 2-6.
40. Gallo, J.M., P.B. Laub, E.K. Rowinsky, et al. Population pharmacokinetic model for topotecan derived from phase I clinical trials. *J Clin Oncol* 2000. 18: 2459-2467.
41. Garaventa, A., O. Bellagamba, M.S. Lo Piccolo, et al. 131I-metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) therapy for residual neuroblastoma: a mono-institutional experience with 43 patients. *Br J Cancer* 1999. 81: 1378-1384.
42. Garaventa, A., C. Gambini, G. Villavecchia, et al. Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with 131I-metaiodobenzylguanidine. *Cancer* 2003. 97: 1332-1338.
43. Gerrits, C.J., H. Burris, J.H. Schellens, et al. Oral topotecan given once or twice daily for ten days: a phase I pharmacology study in adult patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 1998. 4: 1153-1158.
44. Godard, T., E. Deslandes, F. Sichel, et al. Detection of topoisomerase inhibitor-induced DNA strand breaks and apoptosis by the alkaline comet assay. *Mutat Res* 2002. 520: 47-56.
45. Gordon, I., A.M. Peters, A. Gutman, et al. Skeletal assessment in neuroblastoma--the pitfalls of iodine-123-MIBG scans. *J Nucl Med* 1990. 31: 129-134.
46. Gupta, E., D. Toppmeyer, R. Zamek, et al. Clinical evaluation of sequential topoisomerase targeting in the treatment of advanced malignancy. *Cancer Ther* 1998. 1: 292.
47. Haas-Kogan, D.A., B.M. Fisch, W.M. Wara, et al. Intraoperative radiation therapy for high-risk pediatric neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000. 47: 985-992.

48. Haas-Kogan, D.A., P.S. Swift, M. Selch, et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003. 56: 28-39.
49. Hammond, L.A., J.R. Eckardt, R. Ganapathi, et al. A phase I and translational study of sequential administration of the topoisomerase I and II inhibitors topotecan and etoposide. *Clin Cancer Res* 1998. 4: 1459-1467.
50. Handgretinger, R., J. Greil, U. Schurmann, et al. Positive selection and transplantation of peripheral CD34+ progenitor cells: feasibility and purging efficacy in pediatric patients with neuroblastoma. *J Hematother* 1997. 6: 235-242.
51. Handgretinger, R., P. Lang, M. Schumm, et al. Isolation and transplantation of autologous peripheral CD34+ progenitor cells highly purified by magnetic-activated cell sorting. *Bone Marrow Transplant* 1998. 21: 987-993.
52. Handgretinger, R., W. Leung, K. Ihm, et al. Tumour cell contamination of autologous stem cells grafts in high-risk neuroblastoma: the good news? *Br J Cancer* 2003. 88: 1874-1877.
53. Harms, D. and H. Wilke. [Grading procedures for neuroblastoma (author's transl)]. *Klin Padiatr* 1979. 191: 228-233.
54. Hartley, J.A., *Alkylating agents*, in *Oxford textbook of oncology*, J.-C. Horiot, Editor. 2002, Oxford university press: Oxford. p. 439-454.
55. Hartmann, O., D. Valteau-Couanet, E. Benhamou, et al. Stage IV neuroblastoma in patients over 1 year of age at diagnosis: consolidation of poor responders with combined busulfan, cyclophosphamide and melphalan followed by in vitro mafosfamide-purged autologous bone marrow transplantation. *Eur J Cancer* 1997. 33: 2126-2129.
56. Hartmann, O., D. Valteau-Couanet, G. Vassal, et al. Prognostic factors in metastatic neuroblastoma in patients over 1 year of age treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: a multivariate analysis in 218 patients treated in a single institution. *Bone Marrow Transplant* 1999. 23: 789-795.
57. Hendricks, C.B., E.K. Rowinsky, L.B. Grochow, et al. Effect of P-glycoprotein expression on the accumulation and cytotoxicity of topotecan (SK&F 104864), a new camptothecin analogue. *Cancer Res* 1992. 52: 2268-2278.
58. Hensley, M.L., L.M. Schuchter, C. Lindley, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 1999. 17: 3333-3355.
59. Herben, V.M., E. Schoemaker, H. Rosing, et al. Urinary and fecal excretion of topotecan in patients with malignant solid tumours. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002. 50: 59-64.
60. Herben, V.M., W.W. ten Bokkel Huinink, A.C. Dubbelman, et al. Phase I and pharmacological study of sequential intravenous topotecan and oral etoposide. *Br J Cancer* 1997. 76: 1500-1508.
61. Herben, V.M., W.W. ten Bokkel Huinink, M.E. Schot, et al. Continuous infusion of low-dose topotecan: pharmacokinetics and pharmacodynamics during a phase II study in patients with small cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 1998. 9: 411-418.
62. Hero, B., D.H. Hunneman, M. Gahr, et al. Evaluation of catecholamine metabolites, mIBG scan, and bone marrow cytology as response markers in stage 4 neuroblastoma. *Med Ped Oncol* 2001. 36: 220-223.
63. Hero, B., B. Kremens, T. Klingebiel, et al. Does megatherapy contribute to survival in metastatic neuroblastoma? A retrospective analysis. German Cooperative Neuroblastoma Study Group. *Klin Padiatr* 1997. 209: 196-200.
64. Herrington, J.D., J.A. Figueroa, M.N. Kirstein, et al. Effect of hemodialysis on topotecan disposition in a patient with severe renal dysfunction. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001. 47: 89-93.
65. Hochster, H., L. Liebes, J. Speyer, et al. Effect of prolonged topotecan infusion on topoisomerase 1 levels: a phase I and pharmacodynamic study. *Clin Cancer Res* 1997. 3: 1245-1252.
66. Houghton, P.J., P.J. Cheshire, L. Myers, et al. Evaluation of 9-dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin against xenografts derived from adult and childhood solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992. 31: 229-239.
67. Huisman, C., P.E. Postmus, G. Giaccone, et al. A phase I study of sequential intravenous topotecan and etoposide in lung cancer patients. *Ann Oncol* 2001. 12: 1567-1573.
68. Imaizumi, M., A. Watanabe, A. Kikuta, et al. Improved survival of children with advanced neuroblastoma treated by intensified therapy including myeloablative chemotherapy with stem cell transplantation: a retrospective analysis from the Tohoku Neuroblastoma Study Group. *Tohoku J Exp Med* 2001. 195: 73-83.
69. Jennison, C. and B. Turnbull, *Group sequential methods with applications to clinical trials*. 2000, London: Chapman & Hall. chapter 5.2.
70. Jensen, P.B., B. Holm, M. Sorensen, et al. In vitro cross-resistance and collateral sensitivity in seven resistant small-cell lung cancer cell lines: preclinical identification of suitable drug partners to taxotere, taxol, topotecan and gemcitabine. *Br J Cancer* 1997. 75: 869-877.
71. Judson, I. and L.R. Kelland, *Cisplatin and analogues*, in *Oxford textbook of oncology*, R.L. Souhami, et al., Editors. 2002, Oxford university press: Oxford. p. 655-662.

72. Kaatsch, P. and C. Spix, *Annual report 2003*. 2004, Mainz: German Childhood Cancer Registry. 72.
73. Kadota, R.P., C.F. Stewart, M. Horn, et al. Topotecan for the treatment of recurrent or progressive central nervous system tumors - a pediatric oncology group phase II study. *J Neurooncol* 1999. 43: 43-47.
74. Kancherla, R.R., J.S. Nair, T. Ahmed, et al. Evaluation of topotecan and etoposide for non-Hodgkin lymphoma: correlation of topoisomerase-DNA complex formation with clinical response. *Cancer* 2001. 91: 463-471.
75. Kaneko, M., Y. Tsuchida, H. Mugishima, et al. Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002. 24: 613-621.
76. Katzenstein, H.M., P.M. Kent, W.B. London, et al. Treatment and outcome of 83 children with intraspinal neuroblastoma: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 2001. 19: 1047-1055.
77. Khan, A.A., J.G. Villablanca, C.P. Reynolds, et al. Pharmacokinetic studies of 13-cis-retinoic acid in pediatric patients with neuroblastoma following bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996. 39: 34-41.
78. Kim, R., N. Hirabayashi, M. Nishiyama, et al. Experimental studies on biochemical modulation targeting topoisomerase I and II in human tumor xenografts in nude mice. *Int J Cancer* 1992. 50: 760-766.
79. Klingebiel, T., P. Bader, R. Bares, et al. Treatment of neuroblastoma stage 4 with ¹³¹I-meta-iodo-benzylguanidine, high-dose chemotherapy and immunotherapy. A pilot study. *Eur J Cancer* 1998. 34: 1398-1402.
80. Klingebiel, T., F. Berthold, J. Treuner, et al. Metaiodobenzylguanidine (mIBG) in treatment of 47 patients with neuroblastoma: results of the German Neuroblastoma Trial. *Med Pediatr Oncol* 1991. 19: 84-88.
81. Klingebiel, T., J. Treuner, G. Ehninger, et al. [¹³¹I]-metaiodobenzylguanidine in the treatment of metastatic neuroblastoma. Clinical, pharmacological and dosimetric aspects. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989. 25: 143-148.
82. Kohler, J.A., J. Imeson, C. Ellershaw, et al. A randomized trial of 13-Cis retinoic acid in children with advanced neuroblastoma after high-dose therapy. *Br J Cancer* 2000. 83: 1124-1127.
83. Kramer, K., B.H. Kushner, and N.K. Cheung. Oral topotecan for refractory and relapsed neuroblastoma: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003. 25: 601-605.
84. Küfer, A., C. Aeschlimann, B. Wermuth, et al. Prophylaxis and reversal of ifosfamide encephalopathy with methylene-blue. *Lancet* 1994. 343: 763-764.
85. Kushner, B.H., M.P. LaQuaglia, M.A. Bonilla, et al. Highly effective induction therapy for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age. *J Clin Oncol* 1994. 12: 2607-2613.
86. Kushner, B.H., M.P. LaQuaglia, S. Modak, et al. Tumor lysis syndrome, neuroblastoma, and correlation between serum lactate dehydrogenase levels and MYCN-amplification. *Med Pediatr Oncol* 2003. 41: 80-82.
87. Langler, A., A. Christaras, K. Abshagen, et al. Topotecan in the treatment of refractory neuroblastoma and other malignant tumors in childhood - a phase-II-study. *Klin Padiatr* 2002. 214: 153-156.
88. Lashford, L.S., I.J. Lewis, S.L. Fielding, et al. Phase I/II study of iodine 131 metaiodobenzylguanidine in chemoresistant neuroblastoma: a United Kingdom Children's Cancer Study Group investigation. *J Clin Oncol* 1992. 10: 1889-1896.
89. Lassmann, M., L. Biassoni, and M. Monieus. The New EANM Dosage Card. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007. 34: 796-798.
90. Leavey, P.J., L.F. Odom, M. Poole, et al. Intra-operative radiation therapy in pediatric neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1997. 28: 424-428.
91. Links, M. and C. Lewis. Chemoprotectants: a review of their clinical pharmacology and therapeutic efficacy. *Drugs* 1999. 57: 293-308.
92. Mattern, M.R., G.A. Hofmann, R.M. Polsky, et al. In vitro and in vivo effects of clinically important camptothecin analogues on multidrug-resistant cells. *Oncol Res* 1993. 5: 467-474.
93. Mattern, M.R., S.M. Mong, H.F. Bartus, et al. Relationship between the intracellular effects of camptothecin and the inhibition of DNA topoisomerase I in cultured L1210 cells. *Cancer Res* 1987. 47: 1793-1798.
94. Matthay, K.K., K. DeSantes, B. Hasegawa, et al. Phase I dose escalation of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998. 16: 229-236.
95. Matthay, K.K., C. Panina, J. Huberty, et al. Correlation of tumor and whole-body dosimetry with tumor response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with (¹³¹I)-MIBG. *J Nucl Med* 2001. 42: 1713-1721.
96. Matthay, K.K., J.G. Villablanca, R.C. Seeger, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *Children's Cancer Group. N Engl J Med* 1999. 341: 1165-1173.

97. Mayron, D. and A.R. Gennaro. Stability and compatibility of topotecan hydrochloride with selected drugs. *Am J Health Syst Pharm* 1999. 56: 875-881.
98. Moher, D., K.F. Schulz, and D.G. Altman. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001. 357: 1191-1194.
99. Mok, T.S., H. Wong, B. Zee, et al. A Phase I-II study of sequential administration of topotecan and oral etoposide (topoisomerase I and II inhibitors) in the treatment of patients with small cell lung carcinoma. *Cancer* 2002. 95: 1511-1519.
100. Montazeri, A., M. Boucaud, F. Lokiec, et al. Population pharmacokinetics of topotecan: intraindividual variability in total drug. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000. 46: 375-381.
101. Moyes, J.S., J.W. Babich, R. Carter, et al. Quantitative study of radioiodinated metaiodobenzylguanidine uptake in children with neuroblastoma: correlation with tumor histopathology. *J Nucl Med* 1989. 30: 474-480.
102. Ng, A., G.M. Taylor, and O.B. Eden. Secondary leukemia in a child with neuroblastoma while on oral etoposide: what is the cause? *Pediatr Hematol Oncol* 2000. 17: 273-279.
103. Nicolao, P. and B. Giometto. Neurological toxicity of ifosfamide. *Oncology* 2003. 65: 11-16.
104. Nitschke, R., J. Parkhurst, J. Sullivan, et al. Topotecan in pediatric patients with recurrent and progressive solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998. 20: 315-318.
105. Nussbaumer, W., D. Schonitzer, T. Trieb, et al. Peripheral blood stem cell (PBSC) collection in extremely low-weight infants. *Bone Marrow Transplant* 1996. 18: 15-17.
106. O'Brien, P. and T. Fleming. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979. 35: 549-556.
107. Ohnuma, N., H. Takahashi, M. Kaneko, et al. Treatment combined with bone marrow transplantation for advanced neuroblastoma: an analysis of patients who were pretreated intensively with the protocol of the Study Group of Japan. *Med Pediatr Oncol* 1995. 24: 181-187.
108. Olivier, P., P. Colarinha, J. Fettich, et al. Guidelines for radioiodinated MIBG scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003. 30: BP39-BP44.
109. O'Neill, P., P.I. Clark, D. Smith, et al. A phase I trial of a 5-day schedule of intravenous topotecan and etoposide in previously untreated patients with small-cell lung cancer. *Oncology* 2001. 61 Suppl 1: 25-29.
110. Pappo, A.S., E. Lyden, J. Breneman, et al. Up-front window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: an intergroup rhabdomyosarcoma study. *J Clin Oncol* 2001. 19: 213-219.
111. Paulino, A.C., B.C. Wen, C.K. Brown, et al. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilm's tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000. 15: 1239-1246.
112. Paulussen, M., A. Ahrens, M. Lehnert, et al. Second malignancies after ewing tumor treatment in 690 patients from a cooperative German/Austrian/Dutch study. *Ann Oncol* 2001. 12: 1619-1630.
113. Pearson, A.D., A.W. Craft, C.R. Pinkerton, et al. High-dose rapid schedule chemotherapy for disseminated neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1992. 28A: 1654-1659.
114. Philip, T., R. Ghalie, R. Pinkerton, et al. A phase II study of high-dose cisplatin and VP-16 in neuroblastoma: a report from the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. *J Clin Oncol* 1987. 5: 941-950.
115. Picco, P., A. Garaventa, F. Claudiani, et al. Primary hypothyroidism as a consequence of 131-I-metaiodobenzylguanidine treatment for children with neuroblastoma. *Cancer* 1995. 76: 1662-1664.
116. Piepsz, A., K. Hahn, I. Roca, et al. A radiopharmaceuticals schedule for imaging in paediatrics. Paediatric Task Group European Association Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med* 1990. 17: 127-129.
117. Pinkerton, C.R., T. Philip, P. Biron, et al. High-dose melphalan, vincristine, and total-body irradiation with autologous bone marrow transplantation in children with relapsed neuroblastoma: a phase II study. *Med Pediatr Oncol* 1987. 15: 236-240.
118. Pocock, S.J. Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika* 1977: 191-199.
119. Pommier, Y., J. Jenkins, G. Kohlhagen, et al. DNA recombinase activity of eukaryotic DNA topoisomerase I; effects of camptothecin and other inhibitors. *Mutat Res* 1995. 337: 135-145.
120. Reynolds, C.P., D.J. Kane, P.A. Einhorn, et al. Response of neuroblastoma to retinoic acid in vitro and in vivo. *Prog Clin Biol Res* 1991. 366: 203-211.
121. Rudnick, E., Y. Khakoo, N.L. Antunes, et al. Opsoclonus-myooclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies-a report from the Children's Cancer Group Study. *Med Pediatr Oncol* 2001. 36: 612-622.

122. Rufini, V., A. Giordano, D. Di Giuda, et al. [123I]MIBG scintigraphy in neuroblastoma: a comparison between planar and SPECT imaging. *Q J Nucl Med* 1995. 39: 25-28.
123. Russo, C., S.L. Cohn, M.J. Petruzzi, et al. Long-term neurologic outcome in children with opsoclonus-myoclonus associated with neuroblastoma: a report from the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1997. 28: 284-288.
124. Schäfer, H. and H.-H. Müller. Modification of the sample size and the schedule of interim analyses in survival trials based on data inspections. *Statistics in Medicine* 2001. 20: 3741-3751.
125. Schilling, F.H., H. Bihl, H. Jacobsson, et al. Combined (111)In-pentetreotide scintigraphy and (123I)I-MIBG scintigraphy in neuroblastoma provides prognostic information. *Med Pediatr Oncol* 2000. 35: 688-691.
126. Shimada, H., I.M. Ambros, L.P. Dehner, et al. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer* 1999. 86: 349-363.
127. Simon, T., B. Hero, R. Bongartz, et al. Intensified external-beam radiation therapy improves the outcome of stage 4 neuroblastoma in children > 1 year with residual local disease. *Strahlenther Onkol* 2006. 182: 389-394.
128. Simon, T., B. Hero, A. Faldum, et al. Consolidation treatment with chimeric anti-GD2-antibody ch14.18 in children older than 1 year with metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2004. 22: 3549-3557.
129. Simon, T., B. Hero, D.H. Hunneman, et al. Tumour markers are poor predictors for relapse or progression in neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2003. 39: 1899-1903.
130. Simon, T., A. Langler, F. Berthold, et al. Topotecan and etoposide in the treatment of relapsed high-risk neuroblastoma: results of a phase 2 trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007. 29: 101-106.
131. Simon, T., A. Langler, U. Harnischmacher, et al. Topotecan, cyclophosphamide, and etoposide (TCE) in the treatment of high-risk neuroblastoma. Results of a phase-II trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007.
132. Spix, C., T. Aareleid, C. Stiller, et al. Survival of children with neuroblastoma. time trends and regional differences in Europe, 1978--1992. *Eur J Cancer* 2001. 37: 722-729.
133. Stram, D.O., K.K. Matthay, M. O'Leary, et al. Consolidation chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation versus continued chemotherapy for metastatic neuroblastoma: a report of two concurrent Children's Cancer Group studies. *J Clin Oncol* 1996. 14: 2417-2426.
134. Sugimoto, Y., S. Tsukahara, T. Oh-hara, et al. Elevated expression of DNA topoisomerase II in camptothecin-resistant human tumor cell lines. *Cancer Res* 1990. 50: 7962-7965.
135. Tan, K.B., M.R. Mattern, W.K. Eng, et al. Nonproductive rearrangement of DNA topoisomerase I and II genes: correlation with resistance to topoisomerase inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 1989. 81: 1732-1735.
136. Taron, M., C. Plasencia, A. Abad, et al. Cytotoxic effects of topotecan combined with various active G2/M-phase anticancer drugs in human tumor-derived cell lines. *Invest New Drugs* 2000. 18: 139-147.
137. Thiele, C.J., P.S. Cohen, and M.A. Israel. Regulation of c-myc expression in human neuroblastoma cells during retinoic acid-induced differentiation. *Mol Cell Biol* 1988. 8: 1677-1683.
138. Thiele, C.J., L.A. Deutsch, and M.A. Israel. The expression of multiple proto-oncogenes is differentially regulated during retinoic acid induced maturation of human neuroblastoma cell lines. *Oncogene* 1988. 3: 281-288.
139. Thiele, C.J., C.P. Reynolds, and M.A. Israel. Decreased expression of N-myc precedes retinoic acid-induced morphological differentiation of human neuroblastoma. *Nature* 1985. 313: 404-406.
140. Thiesen, J. and I. Krämer, *Stabil-Liste (R). Physikalisch-chemische Stabilität, Kompatibilität und Inkompatibilität parenteral applizierbarer Zytostatika, Virustatika und Supportivtherapeutika*. 2001, Mainz: Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität.
141. Tubergen, D.G., C.F. Stewart, C.B. Pratt, et al. Phase I trial and pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamics (PD) study of topotecan using a five-day course in children with refractory solid tumors: a pediatric oncology group study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996. 18: 352-361.
142. Tweddle, D.A., C.R. Pinkerton, I.J. Lewis, et al. OPEC/OJEC for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age. *Med Pediatr Oncol* 2001. 36: 239-242.
143. Urban, C., W. Schwinger, M. Benesch, et al. Feasibility of peripheral blood stem cell (PBSC) and peripheral blood mononuclear cell (PBMNC) separation in children with a body weight below 20 KG. *Med Pediatr Oncol* 1997. 29: 115-120.
144. Valteau-Couanet, D., E. Benhamou, G. Vassal, et al. Consolidation with a busulfane-containing regimen followed by stem cell transplantation in infants with poor prognosis stage 4 neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2000. 25: 937-942.

145. Valteau-Couanet, D., G. Vassal, C. Pondarre, et al. Phase I study of high-dose continuous intravenous infusion of VP-16 in combination with high-dose melphalan followed by autologous bone marrow transplantation in children with stage IV neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 1996. 17: 485-489.
146. van Santen, H.M., J. de Kraker, B.L. van Eck, et al. Improved radiation protection of the thyroid gland with thyroxine, methimazole, and potassium iodide during diagnostic and therapeutic use of radiolabeled metaiodobenzylguanidine in children with neuroblastoma. *Cancer* 2003. 98: 389-396.
147. van Warmerdam, L.J., J. Verweij, J.H. Schellens, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of topotecan administered daily for 5 days every 3 weeks. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995. 35: 237-245.
148. Vassal, G., C. Pondarre, C. Cappelli, et al. DNA-topoisomerase I, a new target for the treatment of neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1997. 33: 2011-2015.
149. Vey, N., H. Kantarjian, M. Beran, et al. Combination of topotecan with cytarabine or etoposide in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized phase I/II study. *Invest New Drugs* 1999. 17: 89-95.
150. Villablanca, J.G., A.A. Khan, V.I. Avramis, et al. Phase I trial of 13-cis-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995. 13: 894-901.
151. von Schweinitz, D., B. Hero, and F. Berthold. The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 2002. 12: 402-409.
152. Whitacre, C.M., E. Zborowska, N.H. Gordon, et al. Topotecan increases topoisomerase IIalpha levels and sensitivity to treatment with etoposide in schedule-dependent process. *Cancer Res* 1997. 57: 1425-1428.
153. Yanik, G.A., J.E. Levine, K.K. Matthay, et al. Pilot study of iodine-131-metaiodobenzylguanidine in combination with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell support for the treatment of neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2002. 20: 2142-2149.
154. Zachariou, Z., H. Sieverts, M.J. Eble, et al. IORT (intraoperative radiotherapy) in neuroblastoma: experience and first results. *Eur J Pediatr Surg* 2002. 12: 251-254.
155. Zamboni, W.C., D.I. Luftner, M.J. Egorin, et al. The effect of increasing topotecan infusion from 30 minutes to 4 hours on the duration of exposure in cerebrospinal fluid. *Ann Oncol* 2001. 12: 119-122.
156. Zamboni, W.C., C.F. Stewart, J. Thompson, et al. Relationship between topotecan systemic exposure and tumor response in human neuroblastoma xenografts. *J Natl Cancer Inst* 1998. 90: 505-511.
157. Zulian, G., E. Tullen, and B. Maton. methylene blue for ifosfamide-associated encephalopathy. *N Engl J Med* 1995. 332: 1239-1240.
158. Zunino, F. and G. Pratesi, *Antitumor antibiotics*, in *Oxford textbook of oncology*, R.L. Souhami, et al., Editors. 2002, Oxford university press: Oxford. p. 715-727.

26 APPENDIX

26.1 INSS Neuroblastoma Stages ^[20]

Stage	Definition
Stage 1	<p>Localized tumor with complete gross excision, with or without microscopic residual disease; representative ipsilateral lymph node negative for tumor microscopically (nodes attached to and removed with the primary tumor may be positive for the tumor).</p> <p><i>A grossly resected</i> midline tumor without ipsilateral (with: → stage 2A) or contralateral (with: → stage 2B) lymph node involvement is considered stage 1.</p>
Stage 2A	<p>Localized tumor with incomplete gross excision; representative ipsilateral nonadherent lymph nodes negative for tumor microscopically.</p>
Stage 2B	<p>Localized tumor with or without complete gross excision, with ipsilateral nonadherent lymph node positive for tumor. Enlarged contralateral lymph nodes must be negative microscopically.</p>
Stage 3	<p>Unresectable unilateral tumor infiltrating across the midline with or without regional lymph node involvement; or localized unilateral tumor with contralateral regional lymph node involvement; or midline tumor with bilateral extension by infiltration (unresectable) or by lymph node involvement.</p> <p>The midline is defined as the vertebral column. Tumors originating on one side and crossing the midline must infiltrate to or beyond the opposite side of the vertebral column.</p>
Stage 4	<p>Any primary tumor with dissemination to distant lymph nodes, bone, bone marrow, liver, skin and/or or other organs except as defined for stage 4S.</p>
Stage 4S	<p>Localized primary tumor (as defined for stage 1, 2A, or 2B) with dissemination limited to liver, skin and bone marrow (limited to infants <1 year of age).</p> <p>Marrow involvement in stage 4S should be minimal, i.e., <10% of total nucleated cells identified as malignant on bone marrow biopsy or on marrow aspirate. More extensive marrow involvement would be considered to be stage 4. The MIBG scan should be negative in the marrow.</p>

Multifocal primary tumors (e.g., bilateral adrenal primary tumors) should be staged according to the greatest extent of disease as defined and followed by a subscript letter M (e.g., 3_M)

26.2 Response Criteria of Neuroblastoma Patients^[20]

Response	Primary tumor	Metastatic site
CR	No tumor	No tumor; catecholamines normal
VGPR	Decreased by 90-99%	No tumor; catecholamines normal; residual ⁹⁹ Tc bone changes allowed
PR	Decreased by >50%	All measurable sites decreased by >50%. Bones and bone marrow: number of positive bone sites decreased by >50%; no more than 1 positive bone marrow site allowed (if this represents a decrease from the number of positive sites at diagnosis)
MR	No new lesions; >50% reduction of any measurable lesion (primary or metastasis) with <50% reduction in any other; <25% increase in any existing lesion	
NR	No new lesions; <50% reduction but <25% increase in any existing lesion	
PD	Any new lesion; increase of any measurable lesion by >25%; previous negative marrow positive for tumor	

26.3 Guidelines for the Preparation of Tumor Tissue During Biopsy or Resection

26.3.1 Handling of Tumor Tissue

All neuroblastoma samples need to be sent to the tumorbank in Cologne in a *Tumorbox*®. The tumor bank will check the quality and tumor cell content of the samples and forward samples to the other collaborating laboratories if required for trial purposes or by special request of the sender.

Tumor tissue not actually needed for investigations will be stored in the tumor bank of the GPOH.

The *Tumorbox*® system was established by the German competence net (Kompetenznetzwerk Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, KPOH). The *Tumorbox* is provided by the KPOH to most of the collaborating hospitals. If not available, please call the laboratory hotline for assistance. A box will be provided within about 3 days. The box contains all slides and tubes required for shipping. The local hospital has to fill it with dry ice prior to shipping. The *Tumorbox*® is designed to keep the contents frozen up to 3 days in the large chamber and additional material (e.g., tumor touch preparations, anticoagulated blood samples) unfrozen in the small chamber of the lid.

tumor tissue lab hotline

+ 49 221 478 - 6843

26.3.1.1 Resectable Primary Tumor

After gross tumor resection, tissue must be collected for routine diagnostic histology and for molecular analysis. The tumor should be processed by the local pathologist. Therefore, the tumor material must be transferred from the operation theatre to the pathology department under sterile conditions immediately (i.e., within 30 minutes). A longer interval will lead to degradation of RNA and prevents many of the analyses.

At least two or more samples (size 1x1x1cm) from morphologically different areas (if present) should be collected. If tumor nodules are seen by macroscopic examination, these nodules and the surrounding tissue should be collected. Mark the samples from different areas with capitals A, B, etc. In very large or heterogeneous tumors, collection of further samples C, D, etc. is recommended. Only the pathologist can decide whether collection of samples C, D, and more is required or possible. Do not sample necrotic areas or the capsule of the tumor. Since surgical margins must remain identifiable, do not take samples from tumor margin if ever possible. The tumor specimens (A, B...) should be divided in four equal parts. The parts should be marked as A1, A2, A3, and A4 as shown in figure 11.

From A1 and B1, 10 touch preparations are made. Slides are provided in the *Tumorbox*®. These slides must dry on air. After making the touch preps, the tumor samples A1, B1,... are put into tubes with 4% formalin for histology for the local pathologist. These tubes are not found in the *Tumorbox*®.

The samples A2, A3, A4 and B2, B3, B4 should be snap frozen in liquid nitrogen and then transferred into the separate tubes each. These tubes are provided in the *Tumorbox*® as well. Please mark each tube according to the tumor sample (A2, A3, A4, B2 etc.). The complete set of frozen samples can be stored in liquid nitrogen or at -70 to -80°C until it is shipped to the neuroblastoma tumor bank of the GPOH. If more tissue has been frozen (C, D,...) follow the guidelines above. It is strongly recommended to collect C, D, and more from large tumors for scientific purposes.

The remaining tumor tissue is fixed in 4% buffered formalin for local routine histology.^[6]

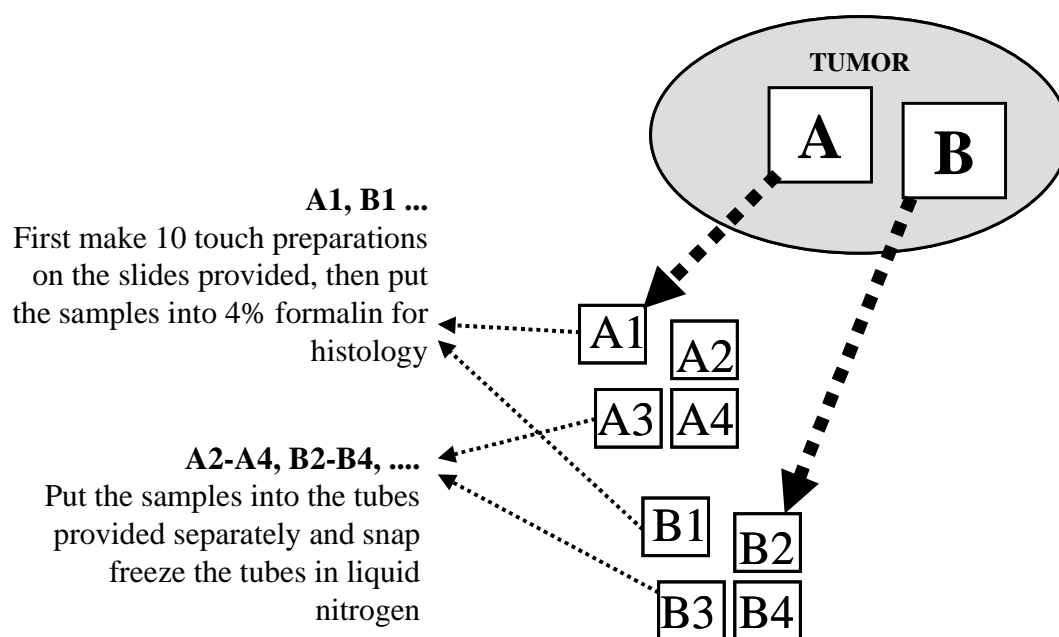


Figure 11: Preparation of the tissue samples during open surgery

26.3.1.2 Open Biopsy or Incomplete Resection

The procedure strongly depends on the amount of tumor tissue. The tumor tissue should be processed by the local pathologist. Therefore, the tumor material must be transferred from the operation theatre to the pathology department under sterile conditions immediately (i.e., within 30 minutes).

In the case of open biopsy the surgeon should take biopsies from two different areas of the tumor (at least 1 cm^3 each), if possible. The biopsies should be marked with capitals (A, B).

Depending on the size of the biopsy one sample should be used for touch preparations for FISH analysis and then put in 4% buffered formalin for diagnostic histology. The other samples should be snap frozen (for details see above). In the case of a very small biopsy the local pathologist has to decide whether a small part of the biopsy can be snap frozen for molecular analysis, which is strongly recommended and highly important for the treatment strategy decision.

26.3.1.3 Tru Cut Biopsies (not recommended)

Tru cut biopsies are not recommended because of the small amount gives no sufficient information on the macroscopic tumor structure which is important for the INPC classification (e.g., stroma-poor or stroma-rich, presence of nodules and necrosis, page 114) and may miss typical nodules in nodular ganglioneuroblastoma. In the case of very sick patients, however, tru cut may be the least disturbing procedure.

In general, six biopsies (at least two biopsies in case of very small lesions) of different areas of the tumor should be performed (at least 1 cm long and 0,1 cm thick). To avoid crush artifacts, do not scrape off the biopsy tissue from the needle. Put the needle into a tube with sterile RPMI 1640 or PBS and shake gently until the biopsy tissue is released into the solution. The local pathologist has to decide how much tissue is needed for diagnosis and how much tissue can be snap frozen. Mark each biopsy with capitals (A, B, etc.). Put each biopsy in a Petri dish. If possible, each sample should be divided in two pieces. After removing the RPMI 1640 or PBS, one half is put in formalin and the other one is snap frozen. In case of 4-6 biopsies, 2 complete biopsy samples can be fixed in formalin for histological diagnosis and 2-4 biopsies can be snap frozen (without RPMI 1640 or PBS). In case of 2 biopsies, one biopsy can be fixed in formalin and the other one snap frozen. Touch imprints will be made from the tumor bank laboratory from the frozen material.

The samples for diagnostic histology are fixed in 4% (buffered) formalin and processed as described.

26.3.1.4 Peripheral Blood

About 5 ml of citrate blood should be collected from each patient as reference material for molecular investigations. The blood should be snap frozen. The tube is found in the *Tumorbox*® set.

26.3.1.5 Other Material

Normal tissue not infiltrated by the tumor can be used as reference material as well. If normal tissue has to be removed for surgical reasons during surgery, this normal tissue should be collected according to the guidelines above. **Extended resection only for collection of normal tissue is not accepted and must be avoided under all circumstances.**

If possible, peripheral heparin anti-coagulated blood for isolation of mononuclear blood cells should be collected in the glass vacutainer with the blue/black plug. It is found in the *Tumorbox*®. This sample must be shipped by room temperature stored in the lid.

26.3.2 Shipping of Tumor Samples

After collection, the frozen material can be stored at –70 to –80 C for some days. Therefore, it is strongly recommended to avoid shipping over weekends.

The snap frozen tumor probes, the citrate blood and normal tissue must be send on dry ice. The inner of the *Tumorbox* should be filled with dry ice completely. The tubes with the tumor

samples must be placed directly in the chamber under the dry ice. Place the citrate blood tube in the dry ice as well.

The touch preparations and the glass vacutainer with the blue/black plug are sent unfrozen and should be put in the lid of the *Tumorbox*.

The *Tumorbox* will be send to the central tumorbank in Cologne by express mail. Normal mail is not appropriate since sometimes it takes more than 3 days. The address is found at the shipping form on page 156. Please include a shipping form with all data filled in.

26.4 Guidelines for Histology Workup

After collecting tissue for molecular analysis (page 109), the local pathologist should collect multiple tissue blocks from the formalin fixed tumor tissue (minimum 1 block per centimeter of diameter of the tumor). All macroscopically different areas should be sampled (especially nodules). Necrosis and regressive tumor tissue should be sampled according to their relative amount of the whole tumor to allow a correct estimation of regression grade.

The local pathologist should classify the neuroblastic tumor according to the INPC (International Neuroblastoma Pathology Committee) classification (page 114) including the mitosis-karyorrhexis index (MKI, page 115). It is suggested to indicate the proliferation rate by other means (e.g., Ki67 staining) additionally. The classification modified to Hughes should be mentioned (page 116). The grade of regression and differentiation has to be evaluated (page 117). If calcifications are present, it should be indicated. The pathologist has to comment if the resection margins are infiltrated by tumor cells.

After chemotherapy the tumor should be classified according to the above mentioned two classification schemes. It has to be mentioned in the diagnosis if a preoperative therapy has been applied.

The histological report of removed lymph nodes should include the number of positive lymph nodes and the categorization of the infiltrate according to the above mentioned classification schemes.

After the local pathologist has established the diagnosis, reference histology is required for all patients which are diagnosed for the first time and for relapsed patients. For reference histology, please send the pathology form (page 154) and either all available paraffin blocks or representative H&E slides from all available paraffin blocks plus at least one representative block to the reference pathologist:

Prof Dr. I. Leuschner
Institut für Pathologie der Universität Kiel
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Kindertumorregister der GPOH
Michaelisstr. 11
24105 Kiel
☎ +49 (0) 431/597-3450
☎ +49 (0) 431/597-3486
ileuschner@path.uni-kiel.de

26.5 INPC Classification^[126]

Neuroblastoma (Schwannian stroma-poor)

Neuroblastoma, undifferentiated

supplementary techniques (immuno-histochemistry, electron microscopy, and/or cytogenetics) usually required to establish diagnosis

tumor cells are undifferentiated

Neuroblastoma, poorly differentiated

most tumor cells are undifferentiated

only ≤5% of tumor cell population has cytomorphologic features of differentiation toward ganglion cells

background neuropil present

≤50% Schwannian stroma

Neuroblastoma, differentiating

>5% of tumor cell population has cytomorphologic features of differentiation toward ganglion cells with synchronous differentiation of the nucleus (enlarged eccentric nucleus with vesicular chromatin pattern and usually a single prominent nucleolus) and the conspicuous, eosinophilic or amphophilic cytoplasm

ganglion cell differentiation may be present

background neuropil present

≤50% Schwannian stroma

Ganglioneuroblastoma, intermixed (Schwannian stroma-rich)

proportion of ganglioneuromatous component to neuroblastic foci >50%

microscopic nests of neuroblastic cells are intermixed or randomly distributed in the ganglioneuromatous tissue

these nests are a mixture of neuroblastic cells in various stages of differentiation, usually dominated by differentiating neuroblasts and maturing ganglion cells

abundant background neuropil

Ganglioneuroma (Schwannian stroma-dominant)

Ganglioneuroma, maturing

predominantly ganglioneuromatous stroma

minor component of scattered, evenly or unevenly distributed collections of differentiating neuroblasts or maturing ganglion cells, no nests

Ganglioneuroma, mature

mature Schwannian stroma and ganglion cells

fascicular profile of neuritic processes, accompanied by Schwann cells and perineuritic cells

Ganglioneuroblastoma, nodular (Composite Schwannian stroma-rich/stroma-dominant and stroma-poor)

presence of macroscopic, usually hemorrhagic neuroblastic nodules (stroma-poor component) and coexisting ganglioneuroblastoma, intermixed (stroma-rich component) or ganglioneuroma (stroma-dominant component)

abrupt demarcation between nodules and stroma-rich/dominant component

proportion of stroma-rich/dominant to neuroblastic component not critical for diagnosis

stroma-rich/dominant component often located at the periphery of the tumor, can appear as thin or broad septa

if the tumor is ganglioneuroblastoma intermixed or ganglioneuroma and a lymph node metastasis is neuroblastoma, the case should be classified as ganglioneuroblastoma, nodular atypical

Neuroblastic tumor, unclassifiable

Neuroblastoma, NOS (not otherwise specified)

Ganglioneuroblastoma, NOS (not otherwise specified)

26.6 Mitosiskaryorrhexisindex (MKI)^[126]

The MKI has to be evaluated in all subtypes of neuroblastoma and neuroblastic nodules of ganglioneuroblastoma nodular subtype including atypical nodular ganglioneuroblastoma.

For evaluation in highly cellular tumors count 6-8 HPF (about 700-900 cells/HPF) or for low cellularity tumors with abundant neuropil 20 HPF (about 100-300 cells /HPF).

Classification:

low MKI	<2% (<100/5000) cells in mitosis or karyorrhexis
intermediate MKI	2-4% (100-200/5000) cells in mitosis or karyorrhexis
high MKI	>4% (>200/5000) cells in mitosis or karyorrhexis

26.7 Hughes Classification (modified)

- grade 3** undifferentiated cells without signs of maturation
- grade 2** Mixture of undifferentiated cells and at least some cells with partial differentiation toward ganglion cells (vesicular nuclei with prominent nucleolus, increased nucleus/cytoplasm-ratio, neuritic processes)
- grade 1a** diffuse ganglioneuroblastoma,
diffuse mixture of undifferentiated and differentiating cells and mature ganglion cells
- grade 1b** ganglioneuroblastoma composite type
ganglioneuroma with nodules of undifferentiated neuroblastoma with abrupt demarcation between both components

Harms et Wilke, 1979^[53]

26.8 Grading of Regression und Differentiation

Regression grade

grade 1	no vital tumor cells
grade 2	<10% vital tumor cells
grade 3	10-50% vital tumor cells
grade 4	>50% vital tumor cells

Differentiation grade*

grade 1	ganglioneuroma
grade 2	<10% immature neuroblastic tissue
grade 3	10-50% immature neuroblastic tissue
grade 4	>50% immature neuroblastic tissue

* evaluated in the non-necrotic or regressive tumor tissue

26.9 Definition of Molecular Markers

MYCN-Status			
Technique	Result	Definition	Recommended Probes
FISH	Amplification	>4-fold MYCN copy number in relation to the copy number of chr. 2	n-myc (Q-Biogene) LSI N-myc (Abbott/Vysis) D2Z (Q-Biogene)
	Gain	=1.5-4-fold MYCN copy number in relation to the copy number of chr. 2	
	not amplified	=equal copy number of MYCN and chr. 2	
	Heterogeneous	=amplification only in a very small portion of the investigated tumor cells	
Southern Blot	Amplification	>4-fold increase of the band intensity of the MYCN band in relation to the internal reference	
	Gain	=2-4-fold increase of the MYCN band in relation to the internal reference	
	not amplified	=equal band intensities of the MYCN band and the internal reference	
1p-Status			
Technique	Result	Definition	Recommended probes
FISH	Deletion	=1 signal of the subtelomeric probe (D1Z2) in at least 33% of the investigated cells	D1Z2 (Q-Biogene) TelVysion 1p (Abbott/Vysis) D1Z1 (Q-Biogene) CEP satellite II/III DNA (Abbott/Vysis)
	Imbalance	=at least 2 signals of D1Z2 in combination with a higher number of reference signals in at least 33% of the investigated cells; ratio reference/subtelomeric probe = 3/2, 4/2, 4/3 etc.	
	No aberration	=equal number of subtelomeric and reference signals or aberration in less than 33% of the cells	
PCR	LOH	For single markers: hemizygous=loss of one allele in the tumor is indicated by the loss of the allele specific band in comparison with the blood-DNA reference	D1S243 (1p36.33) D1S468 (1p36.32) D1S253 (1p36.31) D1S244 (1p36.22) D1S436 (1p36.13) D1S199 (1p36.13) D1S234 (1p36.11) D1S513 (1p35.2) D1S80 (1p36.33)
	Heterozygous	=both alleles present in tumor-DNA	
	homozygous	=alleles indistinguishable (markers not informative)	

26.10 Vote of the Ethics Committee

Universität zu Köln



Geschäftsstelle Ethik-Kommission • Universität zu Köln • 50501 Köln

Herrn
Univ.-Professor Dr. F. Berthold
Klinik und Poliklinik
für Allgemeine Kinderheilkunde

im Hause

**Medizinische Fakultät
der Universität zu Köln**

**Geschäftsstelle der
Ethik-Kommission**

Vorsitzender
Herr Univ.-Prof.
Dr. Walter Lehmacher

Leiter der Geschäftsstelle
Herr Dr. med. Guido Grass
Telefon +49 221 478 679 16

Mitarbeiter
Frau Verena Deserno
Frau Dipl.-Ges.-Ök. Melke Thurat
Telefon +49 221 478 686 44

Sekretariat
Frau Diana Grass
Telefon +49 221 478 6262
Telefax +49 221 478 6751

ek.med@uni-koeln.de
www.ek-koeln.de

Unser Zeichen: 04-049 Köln, 10.05.2007


1. Beobachtungsgruppe: Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die risikoadaptierte Behandlung von Kindern mit Neuroblastom

Sehr geehrter Herr Prof. Berthold,

hiermit bestätigen wir Ihnen den Eingang Ihres Schreibens vom 07.05.2007, bei uns eingegangen am 09.05.2007, dem Sie den geänderten Prüfplan in der Version 3.00 zu o.g. Studie beigefügt hatten.

Aufgrund der vorgelegten Unterlagen und Ihrer Stellungnahme erscheint das Risiko-Nutzen-Verhältnis der Studie unverändert, sodass sich für die Ethik-Kommission zurzeit keine Notwendigkeit ergibt, sich erneut mit Ihrem Vorhaben zu befassen.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. W. Lehmacher


Dr. med. G. Grass

Servicezeiten:
Mo. – Fr. 9.00 – 16.00 Uhr
und nach Vereinbarung

Besucheradresse:
Joseph-Stelzmann-Straße 26
Forum / Gebäude 42
50501 Köln (Lindenthal)

Postanschrift: 50504 Köln

Bankverbindung:
Bank für Sozialwirtschaft Köln
BLZ 370 205 00
Kto.-Nr. 8 150 000
BIC BFSWDE31



KLINIKUM DER UNIVERSITÄT ZU KÖLN

**ETHIK-KOMMISSION DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
UNIVERSITÄT ZU KÖLN
- GESCHÄFTSSTELLE -**

Ethik-Kommission – Universität zu Köln – 50924 Köln

Klinik und Poliklinik
für Allgemeine Kinderheilkunde
Herrn
Univ.-Professor Dr. F. Berthold

im Hause

Besucheradresse:

Joseph-Stelzmann-Str. 20
Forum/Gebäude 42
50931 Köln (Lindenthal)
Postanschrift: 50924 Köln

Köln, den 5. Juli 2006

VORSITZENDER:
UNIV.-PROF. DR.
WALTER LEHMACHER

LEITER DER
GESCHÄFTSSTELLE:
DR. MED. GUIDO GRASS
Telefon 0221 / 478-87916

SEKRETARIAT:
FRAU DIANA GRASS
Telefon 0221 / 478-4262
Telefax 0221 / 478-6751

Email: ek-med@uni-koeln.de

04-049

**NR 2004 HR Trial protocol for the treatment of children with high risk
neuroblastoma**

Sehr geehrter Herr Prof. Berthold,

hiermit bestätigen wir Ihnen den Eingang Ihres Schreibens vom 13.12.2005, bei uns eingegangen am 06.01.2006, dem Sie das Amendment 1 zur o. g. Studie sowie eine Final-Fassung des Prüfplans in der Version 2.00, datiert 20.10.2005, beigefügt hatten. Durch die Herauslösung der Beobachtungs- und mittleren Risikogruppe verändert sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die nun noch verbliebene Hoch-Risiko-Gruppe nicht relevant. Von daher bestehen von Seiten der Ethik-Kommission keine Einwände gegen die Umsetzung der vorgesehenen Änderungen und der Verwendung der geänderten Unterlagen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. W. Lehmacher

Klinikum der Universität zu Köln
Bank für Sozialwirtschaft Köln
Konto-Nr.: 8 150 000
BLZ / BIC: 370 205 00 /
BFSWDE31
IBAN: DE04 3702 0500 0008
1500 00
Verwendungszweck:
3620/0508/31 - Ethikkommission

26.11 Patients Insurance

HDI

Versicherungsbestätigung

PROBANDENVERSICHERUNG

Versicherer:

HDI Industrie Versicherung AG
Riethorst 2
D-30659 Hannover

Versicherungsnehmer (Studienleitung)

Prof. Dr. Frank Berthold
Universitätsklinikum zu Köln
Zentrum für Kinderonkologie und -hämatologie
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln

Policen-Nr.: 85-403369-03016-390

Beginn der Studie: 01.10.2004
Ende der Studie: 01.10.2012 (inklusive Rekrutierungs-, Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase)

Abweichend von Abschnitt A Ziff. 5 (2) der Allgemeinen Versicherungsbedingungen für klinische Prüfungen von Arzneimitteln (U 199) gilt der Vertrag nur für die o.g. Periode.
Der Versicherungsvertrag endet automatisch zum vorgenannten Zeitpunkt (Ende der Studie). Eine Verlängerung darüber hinaus erfordert vorherige Absprache mit dem Versicherer.
Weitere Studien werden vom Versicherungsschutz nur erfasst, wenn sie rechtzeitig vor Beginn angemeldet werden.

Klinische Prüfung: Kooperative multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die Behandlung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit Neuroblastom (NB 2004)

Prüfpräparat: Block Topotecan/ Cyclophosphamid/ Etoposid für Hochrisikopatienten

...

10001 9.03

- 2 -

Prüfzentrum: Universitätsklinikum zu Köln, Zentrum für Kinderonkologie
und -hämatologie, Joseph-Stelzmann-Straße 9, 50924
Köln

Geplante Patientenzahl: 800 Probanden

Wir bestätigen den Versicherungsschutz für die oben angeführte klinische Prüfung im Rahmen des mit dem Versicherungsnehmer abgeschlossenen Versicherungsvertrages. Die Deckung erstreckt sich auf alle Probanden bzw. Patienten, die an der klinischen Prüfung teilnehmen.

Je versicherte Person bilden **Euro 500.000,00** die Höchstgrenze für die Leistungen des Versicherers.

Die Höchstersatzleistung für alle Versicherungsfälle aus der klinischen Prüfung eines Arzneimittels beträgt:

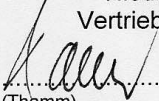
- | | |
|----------------------------------|---------------------------|
| a) weniger als 1.000 Probanden | Euro 5.000.000,00 |
| b) bei 1.000 bis 3.000 Probanden | Euro 10.000.000,00 |
| c) bei mehr als 3.000 Probanden | Euro 15.000.000,00 |

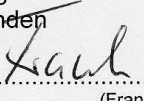
Die Leistungen des Versicherers für die einzelnen versicherten Personen ermäßigen sich im entsprechenden Verhältnis, wenn die Summe der einzelnen Versicherungsleistungen diesen Höchstbetrag überschreiten würden.

Die Höchstersatzleistung für alle Versicherungsfälle aus den im Versicherungsjahr begonnenen klinischen Prüfungen beträgt **Euro 25.000.000,00**.

Nürnberg, 10.09.2004
fr, N-VG

HDI Industrie Versicherung AG
Niederlassung Nürnberg
Vertrieb Industrie-Großkunden


.....
(Thamm)


.....
(Frank)

HDI

INDUSTRIE VERSICHERUNG

Allgemeine Versicherungsbedingungen für klinische Prüfungen von Arzneimitteln (Probandenversicherung/Arzneimittel)

– U 199 –

A Versicherte Gefahr

1. Gegenstand der Versicherung, Versicherungsfall

Der Versicherer gewährt Versicherungsschutz für den Fall, dass bei einer vom Versicherungsnehmer durchgeführten oder veranlassten klinischen Prüfung eines Arzneimittels eine Person, bei der die klinische Prüfung durchgeführt wurde (Versicherter), getötet oder ihr Körper oder ihre Gesundheit verletzt wird (Gesundheitsschädigung).

2. Versicherungsumfang

- (1) Versicherungsschutz besteht für Gesundheitsschädigungen, die Folge von den bei der klinische Prüfung angewandten Arzneimitteln und/oder Stoffen sind.
- (2) Unter den Versicherungsschutz fallen auch Gesundheitsschädigungen durch Maßnahmen, die an dem Körper des Versicherten im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung des Arzneimittels durchgeführt werden.
- (3) Soweit unabhängig von der klinischen Prüfung bestehende Krankheiten oder andere Ursachen bei der Gesundheitsschädigung mitgewirkt haben, besteht Versicherungsschutz nur für den entsprechenden ursächlichen Anteil der klinischen Prüfung an der Gesundheitsschädigung.

3. Ausschlüsse

Ausgeschlossen von der Versicherung sind:

- (1) Gesundheitsschädigungen eines Versicherten, wenn er an einer Krankheit leidet, zu deren Behebung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, und soweit diese Gesundheitsschädigungen
 - a) durch mit Sicherheit eintretende und dem Versicherten bekanntgemachte Wirkungen/Ereignisse verursacht worden sind und
 - b) über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß nicht hinausgehen.
- (2) Gesundheitsschädigungen und Verschlimmerungen bereits bestehender Gesundheitsschädigungen, die auch dann eingetreten wären oder fortbeständen, wenn der Versicherte nicht an der klinischen Prüfung teilgenommen hätte;
- (3) genetische Schädigungen (Veränderungen am Erbgut [Genom], an den Chromosomen, an den Genen oder an einzelnen Nukleotiden). Versicherungsschutz besteht jedoch, soweit die Veränderung beim Versicherten organische Gesundheitsschädigungen mit Auswirkungen auf das klinische Erscheinungsbild (Phänotyp) zur Folge haben;
- (4) Gesundheitsschädigungen, soweit sie eingetreten sind, weil der Versicherte vorsätzlich den ausdrücklichen Anweisungen der Personen, die mit der Durchführung der klinischen Prüfung beauftragt sind, zuwidergehandelt hat.

4. Örtliche und zeitliche Geltung

- (1) Die Versicherung umfasst klinische Prüfungen, die innerhalb der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt werden.
- (2) Vom Versicherungsschutz sind Gesundheitsschädigungen aus solchen klinischen Prüfungen erfasst, die während der Wirksamkeit des Vertrages begonnen wurden, unabhängig davon, ob der Vertrag vor Eintritt des Versicherungsfalles beendet wird.
- (3) Versicherungsschutz besteht für Gesundheitsschädigungen, die spätestens 5 Jahre nach Abschluss der beim Versicherten durchgeführten klinischen Prüfung eingetreten sind und nicht später als 10 Jahre nach Beendigung der klinischen Prüfung dem Versicherer gemeldet werden.

Die Gesundheitsschädigung gilt als in dem Zeitpunkt eingetreten, in dem der Geschädigte erstmals einen Arzt wegen Symptomen konsultiert hat, die sich bei diesem Anlass oder später als Symptome der betreffenden Gesundheitsschädigung erweisen.

5. Beginn der Leistungspflicht, Vertragsdauer

- (1) Die Leistungspflicht des Versicherers beginnt, wenn nicht ein späterer Zeitpunkt im Versicherungsschein selbst bestimmt oder ein früherer Zeitpunkt von dem Versicherer schriftlich zugesagt ist, mit der Einlösung des Versicherungsscheines. Wird der erste Beitrag erst nach dem als Beginn der Versicherung festgesetzten Zeitpunkt auf Anforderung ohne Verzug gezahlt, so beginnt der Versicherungsschutz mit dem vereinbarten Zeitpunkt.
- (2) Der Vertrag ist zunächst für die in dem Versicherungsschein festgesetzte Zeit abgeschlossen. Beträgt die Dauer des Vertrages mindestens ein Jahr, so kann er schriftlich gekündigt werden. Die Kündigung muss spätestens drei Monate vor dem jeweiligen Ablauf des Vertrages der anderen Partei zugegangen sein. Sie soll durch eingeschriebenen Brief erfolgen. Wird die rechtzeitige Kündigung unterlassen, so verlängert sich der Vertrag jeweils um ein Jahr.
- (3) Ein Versicherungsverhältnis, das für eine Dauer von mehr als fünf Jahren eingegangen ist, kann zum Ende des fünften Jahres oder jedes darauf folgenden Jahres unter Einhaltung einer Frist von drei Monaten gekündigt werden.

B Leistungen des Versicherers

6. Versicherungsleistung, Höchstleistung

- I. (1) Der Versicherer leistet den Geldbetrag, der zum Ausgleich des durch die Gesundheitsschädigung eingetretenen materiellen Schadens des Versicherten erforderlich ist.
- (2) Schaden ist der Unterschiedsbetrag zwischen der tatsächlichen Vermögenslage des Versicherten und der Vermögenslage, die bestehen würde, wenn die Gesundheitsschädigung nicht eingetreten wäre.
- (3) Im Falle der Verletzung des Körpers oder der Gesundheit leistet der Versicherer
 - a) Heilbehandlungskosten im Rahmen des Angemessenen,
 - b) eine Geldrente, wenn infolge der Gesundheitsschädigung die Erwerbsfähigkeit des Versicherten aufgehoben oder gemindert wird, oder eine Vermehrung seiner Bedürfnisse eintritt.

Im Einvernehmen von Versicherer und Versichertem kann anstelle einer Rentenleistung eine Kapitalabfindung gewährt werden.
- (4) Im Falle des Todes des Versicherten ersetzt der Versicherer demjenigen die Kosten der Beerdigung, welchem die Verpflichtung obliegt, die Kosten zu tragen. Stand der Verpflichtung zu diesem Zeitpunkt zu einem Dritten in einem Verhältnis, aufgrund dessen er diesem gegenüber kraft Gesetzes unterhaltspflichtig war oder unterhaltspflichtig werden konnte, und ist dem Dritten infolge der Tötung das Recht auf den Unterhalt entzogen, so erbringt der Versicherer Unterhaltsleistungen insoweit, als der Versicherte während der mutmaßlichen Dauer seines Lebens zur Gewährung des Unterhalts verpflichtet gewesen sein würde. Der Versicherer erbringt die Leistungen auch dann, wenn der Dritte zur Zeit des Todes des Versicherten gezeugt, aber noch nicht geboren war.

Im Einvernehmen von Versicherer und Versichertem kann anstelle einer Rentenleistung eine Kapitalabfindung gewährt werden.

- II. Die Höchstleistung beträgt für alle Versicherungsfälle aus der klinischen Prüfung eines Arzneimittels
- 5 Mio €, wenn bis zu 1.000 Personen,
 - 10 Mio €, wenn mehr als 1.000 Personen bis zu 3.000 Personen,
 - 15 Mio €, wenn mehr als 3.000 Personen

an der klinischen Prüfung teilnehmen. Die Versicherungsleistungen für die einzelnen versicherten Personen ermäßigen sich im entsprechenden Verhältnis, wenn die Summe der einzelnen Versicherungsleistungen diesen Höchstbetrag überschreiten würde.

- III. Je versicherte Person bilden 500.000 € die Höchstgrenze für die Leistung des Versicherers.
- IV. Die Höchstleistung für alle Versicherungsfälle aus den im Versicherungsjahr begonnenen klinischen Prüfungen beträgt 25 Mio €.

7. Nebenleistungen

Der Versicherer übernimmt auch die auf seine Anweisung oder mit seinem Einverständnis erwachsenden notwendigen Kosten einer medizinischen Begutachtung.

8. Erklärung über die Leistungspflicht

- (1) Der Versicherer ist verpflichtet, sich innerhalb von zwei Monaten darüber zu erklären, ob und inwieweit eine Entschädigungspflicht anerkannt wird. Die Frist beginnt mit dem Eingang der Unterlagen, die zur Feststellung des Schadens dem Grunde und der Höhe nach beizubringen sind.
- (2) Hat der Versicherer die Entschädigungspflicht anerkannt, so ist die Entschädigung binnen zwei Wochen zu leisten.

9. Verfahren bei Meinungsverschiedenheiten

- I. (1) Im Falle von Meinungsverschiedenheiten über Art und Umfang der Gesundheitsschädigung oder darüber, ob und in welchem Umfang die Gesundheitsschädigung auf die klinische Prüfung im Sinne der Ziff. 2. zurückzuführen ist, entscheidet ein Ärzteausschuss; für alle sonstigen Streitpunkte sind die ordentlichen Gerichte zuständig.
- (2) Die Entscheidung des Ärzteausschusses ist von dem Versicherten bis zum Ablauf von sechs Monaten, nachdem ihm die Erklärung des Versicherers nach Ziff. 8. zugegangen ist, zu beantragen. Versicherer und Versicherte können jedoch bis zum Ablauf dieser Frist verlangen, dass anstelle des Ärzteausschusses die ordentlichen Gerichte entscheiden. Wird dieses Verlangen gestellt, so kann der Versicherte nur Klage erheben.
- (3) Lässt der Ansprucherhebende die unter (2) genannte Frist verstreichen, ohne dass er entweder die Entscheidung des Ärzteausschusses verlangt oder Klage erhebt, so sind weitergehende Ansprüche, als sie vom Versicherer anerkannt sind, ausgeschlossen. Auf diese Rechtsfolge hat der Versicherer in seiner Erklärung hinzuweisen.

- II. Für den Ärzteausschuss gelten folgende Bestimmungen:

- (1) Zusammensetzung:
- a) Der Ärzteausschuss setzt sich zusammen aus zwei Ärzten, von denen jede Partei einen benennt, und einem Obmann. Dieser wird von den beiden von den Parteien benannten Ärzten gewählt und muss ein auf dem medizinischen Fachgebiet, in das die klinische Prüfung fällt, erfahrener Arzt sein, der nicht in einem Abhängigkeitsverhältnis zu einer der Parteien steht. Einigen sich die von den Parteien gewählten Ärzte nicht binnen eines Monats über den Obmann, so wird dieser auf Antrag einer Partei von dem Vorsitzenden der für den letzten inländischen Wohnsitz des Versicherten zuständigen Ärztekammer benannt. Hat der Versicherte keinen inländischen Wohnsitz, so ist die für den Sitz des Versicherers zuständige Ärztekammer maßgebend. Der Obmann kann einen auf dem betroffenen Fachgebiet besonders erfahrenen medizinischen oder pharmakologischen Sachverständigen als Gutachter hinzuziehen.
- b) Benennt eine Partei ihr Ausschussmitglied nicht binnen eines Monats, nachdem sie von der anderen Partei hierzu aufgefordert ist, so wird dieses Ausschussmitglied gleichfalls durch den Vorsitzenden der Ärztekammer ernannt.
- (2) Verfahren:
- a) Sobald der Ausschuss zusammengesetzt ist, hat der Versicherer unter Einsendung der erforderlichen Unterlagen den Obmann um die Durchführung des Verfahrens zu ersuchen.

- b) Der Obmann bestimmt im Benehmen mit den beiden Ausschussmitgliedern Ort und Zeit des Zusammentritts und gibt hiervon den Parteien mindestens eine Woche vor dem Termin Nachricht. Es bleibt ihm unbenommen, sich wegen weiterer Aufklärung des Sachverhalts an die Parteien zu wenden.

Im Rahmen der Sitzung ist der Versicherte, soweit möglich, zu hören und erforderlichenfalls zu untersuchen. Erscheint der Versicherte unentschuldigt nicht, so kann der Ausschuss aufgrund der Unterlagen entscheiden.

- c) Die Entscheidung ist schriftlich zu begründen und vom Obmann zu unterzeichnen.

(3) Kosten:

Ist die Entscheidung des Ärzteausschusses für den Versicherten günstiger als es dem vor seinem Zusammentritt abgegebenen Angebot des Versicherers entspricht, so sind die Kosten voll von diesem zu tragen. Andernfalls werden sie bis zu 10 % der geforderten Entschädigung, höchstens bis zu 5.000 € dem Versicherten auferlegt.

C Pflichten des Versicherungsnehmers

10. Vorvertragliche Anzeigepflichten des Versicherungsnehmers

- I. (1) Der Versicherungsnehmer hat bei der Schließung des Vertrages alle ihm bekannten Umstände, die für die Übernahme der Gefahr erheblich sind, dem Versicherer anzuzeigen. Erheblich sind die Gefahrumstände, die geeignet sind, auf den Entschluss des Versicherers, den Vertrag überhaupt oder zu dem vereinbarten Inhalt abzuschließen, einen Einfluss auszuüben. Ein Umstand, nach welchem der Versicherer ausdrücklich und schriftlich gefragt hat, gilt im Zweifel als erheblich.
- (2) Ist die Anzeige eines erheblichen Umstandes unterblieben, so kann der Versicherer von dem Vertrag zurücktreten. Das gleiche gilt, wenn die Anzeige eines erheblichen Umstandes deshalb unterblieben ist, weil sich der Versicherungsnehmer der Kenntnis des Umstandes arglistig entzogen hat.
- (3) Der Rücktritt ist ausgeschlossen, wenn der Versicherer den nicht angezeigten Umstand kannte oder wenn die Anzeige ohne Verschulden des Versicherungsnehmers unterblieben ist.
- II. (1) Der Versicherer kann von dem Vertrag auch dann zurücktreten, wenn über einen erheblichen Umstand eine unrichtige Anzeige gemacht worden ist.
- (2) Der Rücktritt ist ausgeschlossen, wenn die Unrichtigkeit dem Versicherer bekannt war oder die Anzeige ohne Verschulden des Versicherungsnehmers unrichtig gemacht worden ist.
- III. Hatte der Versicherungsnehmer die Gefahrumstände anhand schriftlicher, von dem Versicherer gestellter Fragen anzuzeigen, kann der Versicherer wegen unterbliebener Anzeige eines Umstandes, nach welchem nicht ausdrücklich gefragt worden ist, nur im Fall arglistiger Verschweigung zurücktreten.
- IV. Wird der Vertrag von einem Bevollmächtigten oder von einem Vertreter ohne Vertretungsmacht geschlossen, so kommt für das Rücktrittsrecht des Versicherers nicht nur die Kenntnis und die Arglist des Vertreters, sondern auch die Kenntnis und die Arglist des Versicherungsnehmers in Betracht. Der Versicherungsnehmer kann sich darauf, dass die Anzeige eines erheblichen Umstandes ohne Verschulden unterblieben oder unrichtig gemacht ist, nur berufen, wenn weder dem Vertreter noch ihm selbst ein Verschulden zur Last fällt.
- V. (1) Der Rücktritt kann nur innerhalb eines Monats erfolgen. Die Frist beginnt mit dem Zeitpunkt, in welchem der Versicherer von der Verletzung der Anzeigepflicht Kenntnis erlangt.
- (2) Der Rücktritt erfolgt durch Erklärung gegenüber dem Versicherungsnehmer. Im Fall des Rücktritts sind, soweit das Versicherungsvertragsgesetz nicht in Ansehung des Beitrages ein anderes bestimmt, beide Teile verpflichtet, einander die empfangenen Leistungen zurückzugewähren; eine Geldsumme ist von dem Zeitpunkt des Empfangs an zu verzinsen.
- VI. Tritt der Versicherer zurück, nachdem der Versicherungsfall eingetreten ist, so bleibt die Verpflichtung zur Leistung gleichwohl bestehen, wenn der Umstand, in Ansehung dessen die Anzeigepflicht verletzt ist, keinen Einfluss auf den Eintritt des Versicherungsfalles und auf den Umfang der Leistung des Versicherers gehabt hat.
- VII. Das Recht des Versicherers, den Vertrag wegen arglistiger Täuschung über Gefahrumstände anzufechten, bleibt unberührt.

11. Gefahrerhöhung

Der Versicherungsnehmer ist verpflichtet, dem Versicherer unverzüglich alle nach Vertragsschluss eintretenden, die übernommene Gefahr erhöhenden Umstände mitzuteilen. Dies gilt sowohl für vom Versicherungsnehmer als auch von Dritten mit Duldung des Versicherungsnehmers verursachte Gefahrerhöhungen.

Die Anzeigepflicht besteht auch für Gefahrerhöhungen, die nach Antragstellung und vor Annahme des Antrages eintreten. Unrichtige Angaben zu den Gefahrumständen oder das arglistige Verschweigen sonstiger Gefahrumstände können den Versicherer berechtigen, den Versicherungsschutz zu versagen.

12. Beitragszahlung

I. (1) Der erste oder einmalige Beitrag wird, wenn nichts anderes bestimmt ist, sofort nach Abschluss des Versicherungsvertrages fällig. Zu dem Beitrag gehören auch die aus dem Versicherungsschein oder der Beitragsrechnung ersichtlichen Kosten (Ausfertigungsgebühr) und etwaige öffentliche Abgaben (Versicherungsteuer).

(2) Wird der erste oder einmalige Beitrag nicht rechtzeitig gezahlt, so ist der Versicherer, solange die Zahlung nicht bewirkt ist, berechtigt, vom Vertrage zurückzutreten. Es gilt als Rücktritt, wenn der Anspruch auf den Beitrag nicht innerhalb von drei Monaten vom Fälligkeitstage an gerichtlich geltend gemacht wird.

(3) Ist der Beitrag zur Zeit des Eintritts des Versicherungsfalles noch nicht gezahlt, so ist der Versicherer von der Verpflichtung zur Leistung frei. Wird der erste Beitrag erst nach dem als Beginn der Versicherung festgesetzten Zeitpunkt eingefordert, alsdann aber ohne Verzug gezahlt, so beginnt der Versicherungsschutz mit dem vereinbarten Zeitpunkt.

II. (1) Die nach Beginn des Versicherungsschutzes zahlbaren regelmäßigen Folgebeiträge sind, soweit nichts anderes vereinbart wurde, am Monatsersten des jeweiligen Beitragszeitraumes, sonstige Beiträge bei Bekanntgabe an den Versicherungsnehmer einschließlich etwaiger öffentlicher Abgaben (Versicherungsteuer) und einer Hebegebühr zu entrichten.

(2) Unterbleibt die Zahlung, so ist der Versicherungsnehmer auf seine Kosten unter Hinweis auf die Folgen fortdauernden Verzugs schriftlich zur Zahlung innerhalb einer Frist von zwei Wochen aufzufordern.

(3) Ist der Versicherungsnehmer nach Ablauf dieser Frist mit der Zahlung des Beitrages oder der Kosten im Verzug, gilt folgendes:

Bei Versicherungsfällen, die nach Ablauf dieser Frist eintreten, ist der Versicherer von der Verpflichtung zur Leistung frei, wenn der Versicherungsnehmer in der Fristbestimmung auf diese Rechtsfolge hingewiesen wurde.

Der Versicherer ist berechtigt, das Vertragsverhältnis ohne Einhaltung einer Kündigungsfrist zu kündigen. Die Kündigung kann bereits bei der Bestimmung der Zahlungsfrist ausgesprochen werden. In diesem Fall wird die Kündigung zum Fristablauf wirksam, wenn in dem Kündigungsschreiben darauf hingewiesen wurde. Die Wirkungen der Kündigung fallen fort, wenn der Versicherungsnehmer innerhalb eines Monats nach der Kündigung oder, falls die Kündigung mit der Fristbestimmung verbunden worden ist, innerhalb eines Monats nach dem Ablauf der Zahlungsfrist die Zahlung nachholt, sofern nicht der Versicherungsfall bereits eingetreten ist.

Kündigt der Versicherer nicht, ist er für die gerichtliche Geltendmachung der rückständigen Beiträge nebst Kosten an eine Ausschlussfrist von 6 Monaten seit Ablauf der zweiwöchigen Frist gebunden.

(4) Bei Teilzahlung des Jahresbeitrages werden die noch ausstehenden Raten des Jahresbeitrages sofort fällig, wenn der Versicherungsnehmer mit der Zahlung einer Rate in Verzug gerät.

13. Ergänzende Bestimmungen zur Beitragsberechnung

(1) Der Versicherungsnehmer meldet dem Versicherer zum Zweck der vorläufigen Beitragsberechnung vor Beginn eines jeden Versicherungsjahres, welche klinischen Prüfungen im Laufe des Versicherungsjahres voraussichtlich von ihm durchgeführt oder veranlasst werden, und nach Ablauf eines Versicherungsjahres, welche klinischen Prüfungen darüber hinaus noch begonnen wurden. Mit diesen Meldungen teilt der Versicherungsnehmer auch die voraussichtliche Zahl der von den Prüfungen betroffenen Personen (Versicherte) mit.

(2) Innerhalb eines Monats nach Ablauf eines Versicherungsjahres teilt der Versicherungsnehmer dem Versicherer zur Berechnung des endgültigen Beitrages mit:

- welche klinischen Prüfungen welcher Arzneimittel im abgelaufenen Versicherungsjahr beendet wurden,
- in welchem Versicherungsjahr diese klinischen Prüfungen jeweils begonnen haben und
- wie viele Personen (Versicherte) an diesen Prüfungen teilgenommen haben.

(3) Der Versicherungsnehmer ist verpflichtet, dafür zu sorgen, dass geordnete Aufzeichnungen über die Versicherten geführt werden.

Die Aufzeichnungen müssen insbesondere so geführt werden, dass bei Eintritt einer versicherten Gesundheitsschädigung ein Zweifel über die Zugehörigkeit einzelner Personen zum versicherten Personenkreis nicht entstehen kann und dass der Ablauf und die Ergebnisse der klinischen Prüfung im Einzelfall rekonstruierbar sind.

14. Obliegenheiten**I. des Versicherungsnehmers**

(1) Soweit der Versicherungsnehmer die klinische Prüfung selbst durchführt, ist er verpflichtet,

- die Vorschriften der §§ 40 und 41 des Arzneimittelgesetzes (AMG) einzuhalten und die Arzneimittelprüfrichtlinien (§ 26 AMG) in ihrer jeweils gültigen Fassung zu beachten;
- die Versicherten über das Bestehen des Vertrages und die Obliegenheiten gem. Abs. II. (1) und (2) zu unterrichten, soweit nicht § 41 Ziff. 7 AMG eingreift.

(2) Soweit der Versicherungsnehmer die klinische Prüfung durch von ihm beauftragte Dritte durchführen lässt, hat er diese zur Wahrung der Pflichten gem. Ziff. (1) anzuhalten.

(3) Im Schadenfall ist der Versicherungsnehmer im Rahmen seiner Möglichkeiten verpflichtet, den Versicherer bei der Aufklärung des Sachverhaltes und der Minderung des Schadens zu unterstützen.

II. des Versicherten

(1) Während der Dauer der klinischen Prüfung darf sich die versicherte Person einer anderen medizinischen Behandlung nur nach Rücksprache mit dem klinischen Prüfer unterziehen. Dies gilt nicht in einem medizinischen Notfall; der klinische Prüfer ist von einer Notfallbehandlung unverzüglich zu unterrichten.

(2) Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, ist dem Versicherer unverzüglich anzuzeigen.

(3) Der Versicherte hat alle zweckmäßigen Maßnahmen zu treffen, die der Aufklärung der Ursache und des Umfangs des eingetretenen Schadens und der Minderung dieses Schadens dienen.

(4) Auf Verlangen des Versicherers ist der behandelnde Arzt – als solcher gilt auch ein Konsiliararzt oder ein gutachterlich tätiger Arzt – zu veranlassen, einen Bericht über die Gesundheitsschädigung und, nach Abschluss der ärztlichen Behandlung, einen Schlussbericht zu erstatten; außerdem ist dafür Sorge zu tragen, dass alle etwa weiter noch von dem Versicherer geforderten Berichte des behandelnden Arztes geliefert werden. Alternativ kann der Versicherte den behandelnden Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht entbinden, damit der Versicherer die vorab genannten Berichte direkt beim Arzt anfordern kann.

(5) Die behandelnden Ärzte, auch diejenigen, von denen der Versicherte aus anderen Anlässen behandelt oder untersucht worden ist, und die Sozialversicherungsträger sowie andere Versicherer, wenn dort die Gesundheitsschädigung gemeldet ist, sind zu ermächtigen, dem Versicherer auf Verlangen Auskunft zu erteilen.

(6) Hat der Versicherungsfall den Tod zur Folge, so ist dies unverzüglich anzuzeigen (Ziff. 17.), und zwar auch dann, wenn eine Meldung nach Abs. (2) bereits erfolgt ist. Dem Versicherer ist das Recht zu verschaffen, eine Obduktion durch einen von ihm beauftragten Arzt vornehmen zu lassen.

15. Rechtsverhältnis Dritter

(1) Die Ausübung der Rechte aus dem Versicherungsvertrag steht dem Versicherungsnehmer zu. Den Anspruch auf die Versicherungsleistung kann auch der Versicherte unmittelbar geltend machen.

- (2) Alle für den Versicherungsnehmer bzw. Versicherten geltenden Vorschriften finden auf dessen Rechtsnachfolger Anwendung.
- (3) Die Versicherungsansprüche können vor ihrer endgültigen Feststellung ohne ausdrückliche Zustimmung des Versicherers weder übertragen noch verpfändet werden.

16. Folgen von Obliegenheitsverletzungen

I. des Versicherungsnehmers

- (1) Verletzen der Versicherungsnehmer oder dessen mit der Leitung der klinischen Prüfung verantwortlich Beauftragte (soweit sie betriebsangehörig sind) vorsätzlich eine Obliegenheit, die nach dem Eintritt des Versicherungsfalles zu erfüllen ist, so kann der Versicherer beim Versicherungsnehmer Rückgriff nehmen. Das Recht zum Rückgriff besteht nicht, wenn die Verletzung weder Einfluss auf den Eintritt oder die Feststellung des Versicherungsfalles noch auf die Feststellung oder den Umfang der dem Versicherer obliegenden Leistung gehabt hat. Unter denselben Voraussetzungen besteht ein Recht zum Rückgriff, wenn eine Obliegenheit verletzt ist, die vor dem Eintritt des Versicherungsfalles zu erfüllen war, und der Vertrag nach Abs. (2) gekündigt wurde.
- (2) Verletzen der Versicherungsnehmer oder dessen mit der Leitung der klinischen Prüfung verantwortlich Beauftragte (soweit sie betriebsangehörig sind) eine Obliegenheit, die vor dem Eintritt des Versicherungsfalles dem Versicherer gegenüber zu erfüllen ist, so kann der Versicherer innerhalb eines Monats, nachdem er von der Verletzung Kenntnis erlangt hat, ohne Einhaltung einer Kündigungsfrist kündigen, es sei denn, dass die Verletzung als eine unverschuldete anzusehen ist.

II. des Versicherten

Verletzt der Versicherte vorsätzlich oder grob fahrlässig eine Obliegenheit, die nach dem Eintritt des Versicherungsfalles zu erfüllen ist, so ist der Versicherer von der Verpflichtung zur Leistung frei. Bei grob fahrlässiger Verletzung bleibt der Versicherer zur Leistung insoweit verpflichtet, als die Verletzung Einfluss weder auf die Feststellung des Versicherungsfalles noch auf die Feststellung oder den Umfang der dem Versicherer obliegenden Leistung gehabt hat.

D Sonstige Bestimmungen

17. Anzeigen und Willenserklärungen

- (1) Alle für den Versicherer bestimmten Anzeigen und Erklärungen sind schriftlich abzugeben und sollen an die Hauptverwaltung des Versicherers oder an die im Versicherungsschein oder in dessen Nachträgen als zuständig bezeichnete Geschäftsstelle gerichtet werden. Die Vertreter sind zu deren Entgegennahme nicht bevollmächtigt.
- (2) Hat der Versicherungsnehmer seine Anschrift geändert, die Änderung aber dem Versicherer nicht mitgeteilt, so genügt für eine Willenserklärung, die dem Versicherungsnehmer gegen-

über abzugeben ist, die Absendung eines eingeschriebenen Briefes an die letzte dem Versicherer bekannte Anschrift. Die Erklärung wird in dem Zeitpunkt wirksam, in welchem sie ohne die Anschriftenänderung bei regelmäßiger Beförderung dem Versicherungsnehmer zugegangen sein würde.

18. Widerspruchsrecht des Versicherungsnehmers

Werden die für den Vertrag geltenden Versicherungsbedingungen oder die weitere für den Vertragsinhalt maßgebliche Verbraucherinformation erst zusammen mit dem Versicherungsschein übersandt, hat der Versicherungsnehmer ein gesetzliches Widerspruchsrecht, über das er belehrt werden muss.

Fehlt diese Belehrung oder liegen dem Versicherungsnehmer der Versicherungsschein, die Versicherungsbedingungen oder die Verbraucherinformation nicht vollständig vor, kann dieser noch innerhalb eines Jahres nach Zahlung des ersten Beitrages widersprechen.

19. Gerichtsstände

- (1) Für Klagen, die aus dem Versicherungsvertrag gegen den Versicherer erhoben werden, bestimmt sich die gerichtliche Zuständigkeit nach dem Sitz des Versicherers oder seiner für den Versicherungsvertrag zuständigen Niederlassung. Hat ein Versicherungsagent am Zustandekommen des Vertrages mitgewirkt, ist auch das Gericht des Ortes zuständig, an dem der Versicherungsagent zur Zeit der Vermittlung oder des Abschlusses seine gewerbliche Niederlassung oder – bei Fehlen einer gewerblichen Niederlassung – seinen Wohnsitz hatte.
- (2) Klagen des Versicherers gegen den Versicherungsnehmer können bei dem für den Wohnsitz des Versicherungsnehmers zuständigen Gericht erhoben werden. Soweit es sich bei dem Vertrag um eine betriebliche Versicherung handelt, kann der Versicherer seine Ansprüche auch bei dem für den Sitz oder die Niederlassung des Versicherungsnehmers zuständigen Gericht geltend machen.

20. Verjährung, Klagefrist

- (1) Die Ansprüche aus diesem Versicherungsvertrag verjähren in zwei Jahren. Die Verjährung beginnt mit dem Schluss des Jahres, in welchem die Leistung verlangt werden kann. Ist ein Anspruch des Versicherungsnehmers bei dem Versicherer angemeldet worden, so ist die Verjährung bis zum Eingang der schriftlichen Entscheidung des Versicherers gehemmt.
- (2) Hat der Versicherer den Versicherungsanspruch abgelehnt, so ist der bestrittene Versicherungsanspruch bei Meidung des Verlustes durch Erhebung der Klage binnen einer Frist von sechs Monaten geltend zu machen. Die Frist beginnt mit dem Tage, an dem der Anspruchsberechtigte durch eingeschriebenen Brief unter Hinweis auf die Rechtsfolgen der Fristveräumung davon in Kenntnis gesetzt worden ist, inwieweit sein Anspruch auf Versicherungsschutz bestritten wird.

Erläuterungen zu den Allgemeinen Versicherungsbedingungen für klinische Prüfungen von Arzneimitteln

zu Ziff. 1:

Als versicherte Person gilt auch die bei der Durchführung der klinischen Prüfung bereits gezeugte Leibesfrucht der Versicherten.

zu Ziff. 6. I.:

Bedingungsgemäß ersetzt der Versicherer den konkret eingetretenen materiellen Schaden des Versicherten. Der Umfang des Schadens ist so beschrieben, dass der Versicherte dasjenige ersetzt bekommt, was er auf der Grundlage des § 249 BGB bekäme, wenn ein Schädiger ihm gegenüber haftpflichtig wäre.

Wird infolge der Gesundheitsschädigung die Erwerbsfähigkeit des Versicherten aufgehoben oder gemindert oder kommt es zu einer Vermehrung seiner Bedürfnisse, ist eine Geldrente entsprechend § 843 BGB zu gewähren.

Da der Umfang des Schadens durch Vergleich der Vermögenslagen vor und nach Eintritt der Gesundheitsschädigung ermittelt werden soll, tritt insoweit kein Schaden ein, als dem Versicherten oder seinen Hinterbliebenen ein Anspruch auf Leistung aus einer Sozialversicherung, gegen einen Krankenversicherer oder ein gesetzlicher Anspruch auf Lohn- und Gehaltsfortzahlung, auf Fortzahlung von Dienst- oder Amtsbezügen oder auf Gewährung von Versorgungsbezügen zusteht. Bei Streit über die Entstehung solcher Ansprüche wird der Versicherer gegen Abtretung der strittigen Ansprüche die Leistungen vorab gewähren.

Eine Ersatzpflicht besteht nach Ziff. 2. nur für solche Schäden, die durch die klinische Prüfung verursacht sind.

Nicht ersatzpflichtig sind dabei Schäden, die lediglich im Anschluss an die klinische Prüfung infolge psychogener Störungen des Versicherten auftreten, ohne dass die klinische Prüfung eine objektive Ursache hierfür gesetzt hat.

27 INITIALE DOKUMENTATION (DEUTSCH)

Übersicht: Initiale Diagnostik + Dokumentation

		Wo durchführen?	Bemerkungen
Anamnese und Klinische Untersuchung			
Labor	Blutbild, Elektrolyte, Leber, Niere, Gerinnung	lokal	
	Blutgruppe	lokal	
	HLA-1-Klasse	lokal	
	Karyogramm	lokal	bei konstitutionellen Auffälligkeiten
Virologie	Hepatitis, HIV, CMV, Parvovirus B19	lokal	
EKG/ECHO		lokal	wenn Chemotherapie geplant
EEG		lokal	wenn Chemotherapie geplant
Audiometrie		lokal	wenn Chemotherapie geplant
Tumormarker	LDH, NSE, Ferritin	lokal	
	Katecholamine HVA & VMA in Urin /Serum	Göttingen	Formular ↗ Seite 160
Bildgebung	Sono Primärtumor	lokal	
	Sono übrige Organe	lokal	
	Röntgen Thorax	lokal	
	MRT Primärtumor	lokal, Referenzbeurteilung in Köln nur bei unklarem Befund	Formular ↗ Seite 151
	MRT Schädel	lokal, Referenzbeurteilung in Köln nur bei unklarem Befund	nur bei Stadium 4 Formular ↗ Seite 151
	MRT Wirbelsäule (WS)	lokal, Referenzbeurteilung in Köln nur bei unklarem Befund	bei paravertebralem Tumor Formular ↗ Seite 151
	MIBG-Szintigraphie	lokal, Referenzbeurteilung in Köln nur bei unklarem Befund	
	evtl. Octreotid-Szintigraphie		bei MIBG negativem Primärtumor
	Skelettszintigraphie	lokal	nur bei MIBG negativem Primärtumor oder bei MIBG positiven Skeletterden
Knochenmark (4 Stellen)	Zytologie	lokal	
	Zytologie ≥5 Ausstriche	Köln	Bei KM-Befall >60% ≥10 Ausstriche je Punktionsstelle beilegen; Formular ↗ Seite 160
	Immunzytologie und PCR	Köln	2-3 ml pro Punktionsstelle, in EDTA und RNA-Stabilisator, Versand in 24h ungekühlt; Formular ↗ Seite 160
Tumormaterial	Histologie	lokal	Bitte Kopie des Befunds an Studienleitung schicken
	Referenzhistologie	Köln oder Kiel	Formular ↗ Seite 153
	Molekulargenetik und Tumorbank	über Köln nach Heidelberg, Köln, Marburg, Stuttgart oder Zürich	Tumorboxsystem (Materialverarbeitung im OP ↗ Seite 109 und 158) Versandformular ↗ Seite 156 Befunde beilegen, wenn lokal molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt wurden
Dokumentation	Einwilligungserklärung		↗ Seite 132 bis 140
	Erstmeldung	Mainz und Köln	Formular ↗ Seite 144
	Ersterhebung	Köln und Mainz	Formular ↗ Seite 145 Bitte Befunde der lokalen Histologie beilegen
	Randomisation	Köln	☎ +49 (0) 221 – 478 6853 ☎ +49 (0) 175 – 38 29 512 Formular ↗ Seite 149

Übersicht Verlauf + Dokumentation (1 von 2)

Zeitpunkt	Maßnahme	Wo durchführen	Bemerkungen
Vor jedem Block	Klinische Untersuchung, BB, CRP, Elektrolyte, Leber, Niere, LDH; Sonographie (PT + Mets) empfohlen (jeden 2. Block nötig)	lokal	
Vor jedem N6 und ASCT	EKG/Echo	lokal	
Vor jedem N5 und ASCT	Audiometrie	lokal	
Nach 2 Blöcken	HVA & VMA in Urin /Serum	Göttingen	Formular ↗ Seite 160
	NSE	lokal	
	MRT des Primärtumors, wenn initial auffällig auch Schädel/WS	lokal, Referenzbeurteilung in Köln nur bei unklarem Befund	Formular ↗ Seite 151
	MIBG-Szintigraphie	lokal, Referenzbeurteilung in Köln nur bei unklarem Befund	
	Knochenmarkzytologie	lokal	
	Knochenmarkzytologie (≥5 Ausstriche)	Köln	Formular ↗ Seite 160
	Immunzytologie und PCR	Köln	2-3 ml pro Punktionsstelle, in EDTA und RNA-Stabilisator, Versand in 24h ungekühlt; Formular ↗ Seite 160
	Dokumentation		
	<ul style="list-style-type: none"> • erste Chemoblocke (2xN8 bzw. N5/N6, Formulare ↗ Seiten 163-165), • deren Toxizität (je Chemoblock ein Formular ↗ Seite 166), • Tumorstatus vor 3. Chemoblock (Formular ↗ Seite 175). 		
nach 4 Blöcken	Knochenmarkzytologie	lokal, in Köln nur, wenn gewünscht	
	HVA & VMA in Urin /Serum	Göttingen	Formular ↗ Seite 160
	NSE	lokal	
	Sonographie	lokal	
nach 6 Blöcken (N8-Arm)	HVA & VMA in Urin /Serum	Göttingen	Formular ↗ Seite 160
	NSE	lokal	
	Sonographie	lokal	
Bei ZweitOP	Histologie	lokal	
	Referenzhistologie	Köln oder Kiel	Formular ↗ Seite 153-155
	Molekulargenetik und Tumorbank	über Köln	Anweisung ↗ Seite 158, Formular ↗ Seite 156
	Dokumentation (Formular ↗ Seite 169, bitte OP-Bericht und lokale Histologie beilegen)		
Vor ASCT (Megatherapie)	HVA & VMA in Urin /Serum	Göttingen	Formular ↗ Seite 160
	NSE	lokal	
	MRT des Primärtumors, wenn initial auffällig auch Schädel/WS	lokal, Referenzbeurteilung in Köln nur bei unklarem Befund	Formular ↗ Seite 151
	MIBG-Szintigraphie	lokal, Referenzbeurteilung in Köln nur bei unklarem Befund	
	Knochenmarkzytologie	lokal	
	Knochenmarkzytologie (≥5 Ausstriche)	Köln	Formular ↗ Seite 160
	Immunzytologie und PCR	Köln	2-3 ml pro Punktionsstelle, in EDTA und RNA-Stabilisator, Versand in 24h ungekühlt; Formular ↗ Seite 160
	Dokumentation		
	<ul style="list-style-type: none"> • gesamte Induktionstherapie (6 bzw. 8 Blöcke, Formulare ↗ Seiten 163-165), • deren Toxizität (je Chemoblock ein Formular ↗ Seite 166), • Tumorstatus vor Megatherapie (Formular ↗ Seite 175) 		

Übersicht Verlauf + Dokumentation (2 von 2)

Zeitpunkt	Maßnahme	Wo durchführen	Bemerkungen	
3 Monate nach ASCT	HVA & VMA in Urin /Serum	Göttingen	Formular ↗ Seite 160	
	NSE	lokal		
	MRT des Primärtumors	lokal, Referenzbeurteilung in Köln nur bei unklarem Befund	Formular ↗ Seite 151	
	MRT Schädel/WS	lokal, Referenzbeurteilung in Köln nur bei unklarem Befund	nur, wenn bei vorangehender Untersuchung auffällig!	
	MIBG-Szintigraphie	lokal, Referenzbeurteilung in Köln nur bei unklarem Befund		
	Knochenmark	lokal, in Köln nur, wenn gewünscht	nur, wenn bei vorangehender Untersuchung befallen!	
Dokumentation				
<ul style="list-style-type: none"> • Durchführung der Megatherapie (PRST-Formular Tag 100 ↗ http://prst.gpoh.de), • Toxizität der Megatherapie (Formular ↗ Seite 168), • Tumorstatus nach Megatherapie (Formular ↗ Seite 175); • weitere Operationen (Formular ↗ Seite 169, bitte OP Bericht und lokale Histologie beilegen), • MIBG Therapie, wenn erfolgt (Formular ↗ Seite 170), • externe Radiotherapie, wenn erfolgt (Formular ↗ Seite 171) 				
6 Monate nach ASCT = Ende Retinsäurekurs 1	HVA & VMA in Urin /Serum	Göttingen	Formular ↗ Seite 160	
	NSE	lokal		
	MRT des Primärtumors	lokal, Referenzbeurteilung in Köln nur bei unklarem Befund	Formular ↗ Seite 151	
	MRT Schädel/WS	lokal, Referenzbeurteilung in Köln nur bei unklarem Befund	nur, wenn bei vorangehender Untersuchung noch auffällig!	
	Dokumentation: Retinsäure Follow-up 1 (↗ Seiten 176-177)			
	9 Monate nach ASCT = Start Retinsäurekurs 2	HVA & VMA in Urin /Serum	Göttingen	Formular ↗ Seite 160
NSE		lokal		
MRT des Primärtumors		lokal, Referenzbeurteilung in Köln nur bei unklarem Befund	Formular ↗ Seite 151	
MRT Schädel/WS		lokal, Referenzbeurteilung in Köln nur bei unklarem Befund	nur, wenn bei vorangehender Untersuchung noch auffällig!	
MIBG-Szintigraphie		lokal, Referenzbeurteilung in Köln nur bei unklarem Befund	nur, wenn bei vorangehender Untersuchung noch auffällig!	
Knochenmark		lokal, in Köln nur, wenn gewünscht	nur, wenn bei vorangehender Untersuchung befallen!	
Ende Retinsäure = Therapieende	HVA & VMA in Urin /Serum	Göttingen	Formular ↗ Seite 160	
	NSE	lokal		
	MRT des Primärtumors	lokal, Referenzbeurteilung in Köln nur bei unklarem Befund	Formular ↗ Seite 151	
	MRT Schädel/WS	lokal, Referenzbeurteilung in Köln nur bei unklarem Befund	nur, wenn bei vorangehender Untersuchung noch auffällig!	
	MIBG-Szintigraphie	lokal, Referenzbeurteilung in Köln nur bei unklarem Befund	nur, wenn bei vorangehender Untersuchung noch auffällig!	
	Knochenmark	lokal, in Köln nur, wenn gewünscht	nur, wenn bei vorangehender Untersuchung befallen!	
Dokumentation: Retinsäure Follow-up 2 (↗ Seiten 176-177)				
follow-up	entsprechend Übersicht Seite 41. Die jährliche Stuserhebung (↗ Seite 178) wird den Kliniken vom Studienbüro NB2004-HR automatisch zugeschickt. Erleidet der Patient ein Rezidiv/Progress, dann bitte umgehend Ereignismeldung (↗ Seite 173) vollständig ausfüllen und zuschicken. Jede schwere Nebenwirkung der Chemotherapie (SAE) erforderte eine Meldung (↗ Seite 174).			

NB2004-HR Klinik-Einwilligung zur Studienteilnahme

Bitte senden an: Prof. Dr. F. Berthold, Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und –hämatologie, Kerpener Straße 62, D-50924 Köln, ☎ +49 (0) 221/478-6853, 📠 -6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de

An
 Prof. Dr. F. Berthold
 Studienleitung NB2004
 Zentrum für Kinderonkologie- und Hämatologie
 des Universitätsklinikums Köln
 Kerpener Straße 62
50924 Köln

Als die/der für die Behandlung onkologischer Erkrankungen verantwortliche Ärztin/Arzt der Klinik

.....
 Name des Arztes

.....
 Name der Klinik

.....
 Telefon

.....
 Telefax

.....
 Email

erkläre ich in Kenntnis des Studienprotokolls NB2004-HR die Teilnahme unseres Zentrums an der Therapieoptimierungsstudie NB2004-HR Protokoll. Unser Zentrum verpflichtet sich:

- die Notwendigkeit eines Ethikvotums der lokalen Ethikkommission abzuklären und dieses gegebenenfalls einzuholen,
- diese Studie den kooperierenden Fachabteilungen unseres Zentrums (z.B. Chirurgie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin, Pathologie) zur Verfügung zu stellen,
- die Eltern und gegebenenfalls den Patienten vor Eintritt in die Studie eingehend über das Ziel der Studie, die geplante Behandlung, deren Nebenwirkungen und alternative Behandlungsmöglichkeiten aufzuklären,
- die Eltern und gegebenenfalls den Patienten auf die Freiwilligkeit der Studienteilnahme hinzuweisen,
- alle Patienten mit Neuroblastom, die ihr schriftliches Einverständnis zur Datenweitergabe gegeben haben, der Studienleitung zu melden,
- die gewünschten Daten an die Studiendokumentation unverzüglich weiterzuleiten,
- bei auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen (SAE) die Studienleitung innerhalb 24 Stunden nach Bekanntwerden zu informieren. Eine Weitermeldung an die zuständige Landes- und Bundesoberbehörden entsprechend dem Arzneimittelgesetz übernimmt die Studienleitung,
- autorisierten Personen im Rahmen des Monitoring und möglicher Audits Zugang zu den Patientenakten zu gewähren.

Es besteht eine Patientenversicherung bei HDI Versicherung, der Nachweis ist im Protokoll enthalten.

.....
 Stempel mit Name/Adresse/Telefon

.....
 Datum

.....
 Unterschrift

NB2004-HR Patienteninformation

.....	
Patient Name	Patient Vorname	geboren	NB Nummer

Studienname: Kooperative multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die Behandlung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit Hochrisiko-Neuroblastom (NB2004-HR)

Studienleiter: Prof. Dr. F. Berthold

Studienbüro: Zentrum für Kinderonkologie und –hämatologie,
Universitätsklinikum zu Köln, Kerpener Straße 62, 50924 Köln

Liebe Eltern,

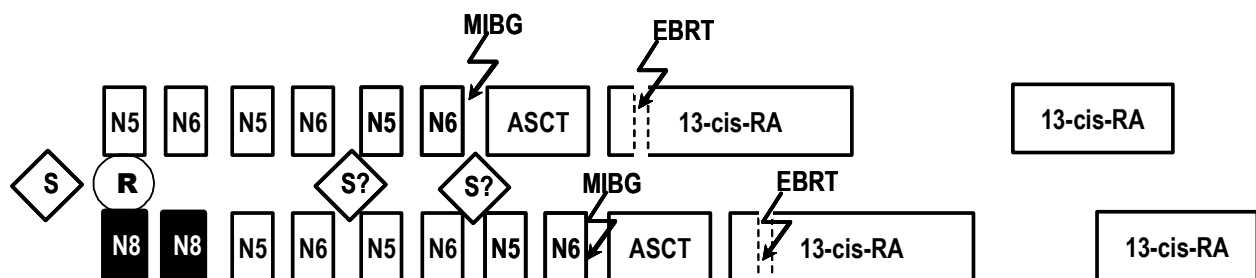
bei Ihrem Kind wurde die Diagnose eines Neuroblastoms gestellt. Das Neuroblastom ist eine bösartige Erkrankung des Kindesalters. Der Verlauf der Erkrankung kann allerdings sehr unterschiedlich sein. Beim Vorliegen von Fernabsiedlungen des Tumors oder Nachweis einer so genannten MYCN-Amplifikation kann auf eine Chemotherapie nicht verzichtet werden. Die bisherigen Befunde zeigen, dass Ihr Kind in die Therapiestudie NB2004-HR eingeordnet wird wegen:

- Stadium 4, >1 Jahr
- MYCN-Amplifikation und Stadium 1, 2, 3 oder 4S

Bitte lesen Sie diese Patienteninformation sorgfältig durch. Ihr Arzt wird mit Ihnen auch direkt über diese Studie sprechen. Bitte fragen Sie ihn, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wenn Sie zusätzlich etwas wissen möchten.

Was soll in dieser Studie untersucht werden?

Die Heilungschancen bei Neuroblastom Stadium 4 oder Neuroblastom mit MYCN-Amplifikation konnten in den zurückliegenden Jahren schrittweise verbessert werden. Dennoch erleiden immer noch viele Patienten einen Rückfall. Aufbauend auf den Erkenntnissen früherer Studien aus dem In- und Ausland möchten wir die Heilungsraten deshalb weiter verbessern. In der Behandlung von Patienten mit Neuroblastomrückfall hat sich ein neuer Chemotherapieblock („N8“) als wirksam erwiesen. Die Studie NB2004-HR soll klären, ob zwei zusätzliche „N8“-Blöcke die Heilungsraten im Vergleich zur Vorstudie weiter verbessern. Eine Hälfte der Hochrisikopatienten wird deshalb zusätzlich zwei „N8“-Blöcke erhalten, die andere Hälfte nicht. Die Auswahl der Patienten erfolgt nach dem Zufallsprinzip (sogenannte **Randomisation**). Erst der Vergleich der Patienten ohne und mit „N8“ wird zeigen, ob die Mehrbelastung der Patienten durch zusätzliche Chemotherapiezyklen zur gewünschten Verbesserung der Heilungsraten führt oder nicht.



Übersicht über die Therapie der Hochrisikogruppe (R = Randomisierung, S = Operation, N5/6/8 = Chemotherapieblöcke, ASCT = Hochdosischemotherapie mit Rückgabe von patienteneigenen Blutstammzellen, EBRT = Strahlentherapie bei aktivem Resttumor, MIBG = MIBG-Therapie bei aktiven Resten, 13-cis-RA = Retinsäurebehandlung über 6 und 3 Monate)

Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Eine Alternative ist der Verzicht auf die vorgeschlagene Randomisierung und damit die Behandlung entsprechend dem Standardarm der Hochrisikogruppe NB2004-HR. Dieser entspricht dem erfolgreichsten Arm der Hochrisikogruppe aus der Vorläuferstudie NB97.

Wie wird die Studie ablaufen?

Während der ohnehin notwendigen Tumoroperation wird so viel Tumor wie möglich entfernt. Manchmal ist der Tumor gut abgekapselt und lässt sich ohne Risiko vollständig entfernen. Manchmal liegen wichtige Gefäße, Nerven oder Organe im Tumor oder in unmittelbarer Nachbarschaft des Tumors, so dass die komplette oder teilweise Tumorentfernung zu riskant ist. Dann wird nur eine kleine Probe entnommen und gründlich untersucht, um die feingewebliche Diagnose zu stellen und spezielle molekulare Risikofaktoren am Tumorgewebe zu untersuchen.

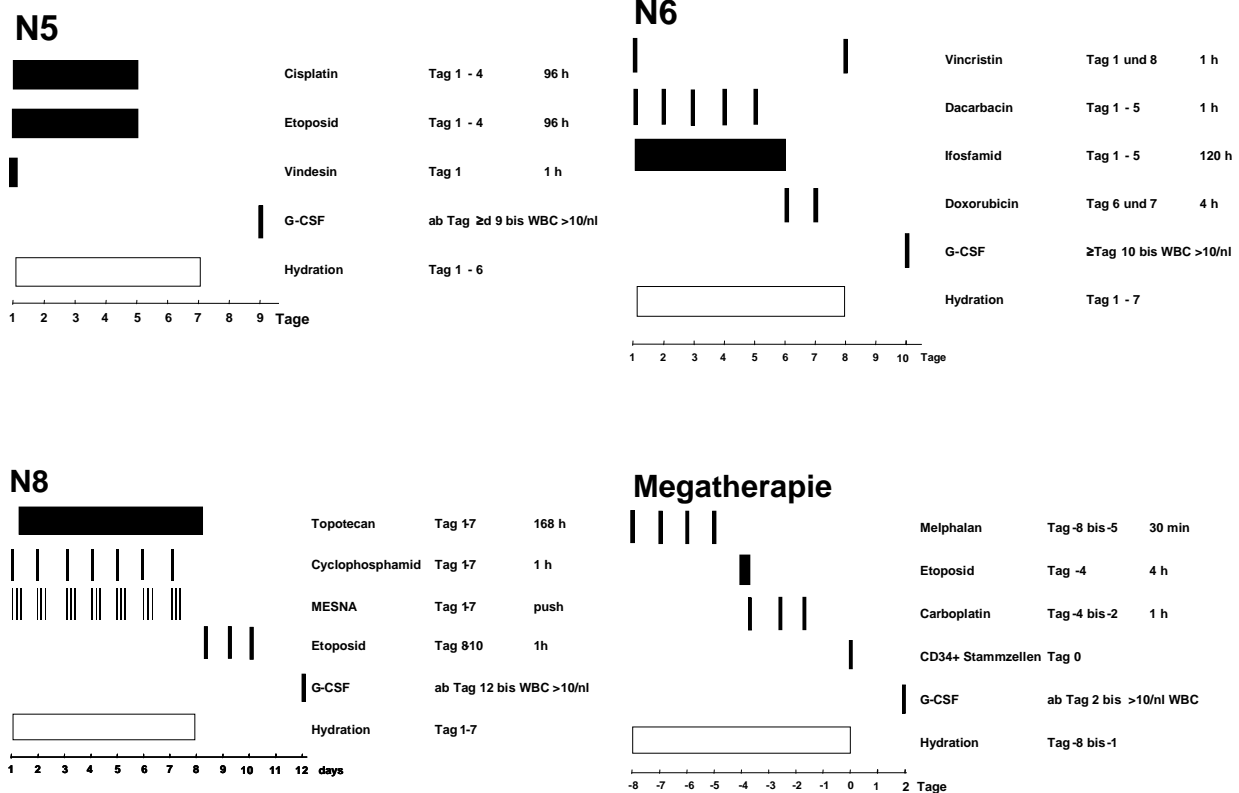
Tumormaterial, welches aktuell nicht für die Untersuchung benötigt wird, wird in der „Tumorbank Embryonale Tumoren der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie“ gelagert. Es steht damit ausschließlich zur Erforschung der Tumoreigenschaften zur Verfügung. Mit diesen Erkenntnissen soll es in Zukunft möglich werden, aus der anfangs entnommenen Tumorprobe für jeden Patienten die bestmögliche Therapie vorherzusagen.

Bei Ihrem Kind erfolgt vor Therapiebeginn eine **Randomisierung**. Dabei wird per Zufall festgelegt, ob der Patient ohne „N8“ Blöcke oder mit „N8“ Blöcken behandelt wird. Grundlage dafür sind Listen, die das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universität Mainz vor dem Start der Studie erstellt hat. Die Studienleitung und Ihr Arzt haben keinen Einfluss auf das Ergebnis der Randomisierung. Sie haben selbstverständlich das Recht, das Randomisierungsergebnis anzunehmen oder abzulehnen. Bitte bedenken Sie aber, dass wir die Behandlungsergebnisse in den zurückliegenden Jahren nur deshalb verbessern konnten, weil die Mehrheit unserer Patienten ähnlichen Randomisierungen zugestimmt hat.

Patienten des „N8“-Armes erhalten zunächst zwei Blöcke „N8“. Daran schließt sich die komplette Therapie des so genannten Standardarmes an. Patienten des „N8“-Armes haben also schon zwei Blöcke „N8“ hinter sich, bevor sie mit „N5“ und „N6“ im Wechsel weiterbehandelt werden.

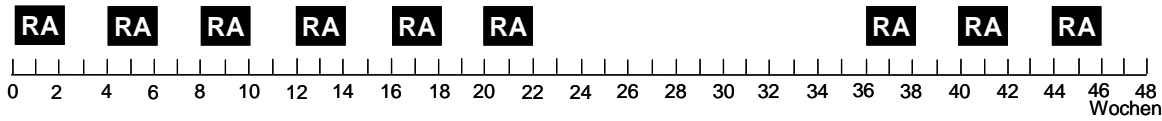
Patienten des Standardarmes starten gleich mit den „N5“ und „N6“ Blöcken und erhalten so insgesamt sechs Chemotherapieblöcke. Diese intensive Therapie muss unter

stationären Bedingungen durchgeführt werden. Danach erhalten alle Patienten eine Hochdosischemotherapie mit Transplantation von patienteneigenen (autologen) Blutstammzellen. Diese Blutstammzellen werden nach einem der ersten Chemotherapieblöcke aus dem Blut des Patienten gewonnen, sobald das Knochenmark des Patienten frei von Tumorzellen ist. Ist zum Zeitpunkt der Hochdosistherapie noch ein stoffwechselaktiver Tumorrest vorhanden, erhält der Patient unmittelbar vor der Hochdosistherapie eine MIBG-Therapie mit radioaktiv markiertem ¹³¹I-MIBG und nach Hochdosistherapie eine ergänzende Bestrahlung der Tumorregion.



Übersicht über die verschiedenen Chemotherapieblöcke der NB 2004 Hochrisikogruppe

Daran schließt sich eine Retinsäurebehandlung über 1 Jahr entsprechend dem unten stehenden Schema an. Retinsäure ist in Kapselform verfügbar und erfordert keine Infusionen. Sie wird ambulant durchgeführt.



Zeitschema der Retinsäurebehandlung: jeweils 14 Tage zwei (bis drei) drei tägliche Einnahmen, dann 14 Tage Pause.

Für die Dauer der Therapie und danach sind regelmäßige Untersuchungen des Patienten erforderlich, um die Menge des verbliebenen Tumors zu bestimmen. Auch nach Therapieabschluss erfolgen regelmäßige Kontrolluntersuchungen (klinische Untersuchung, Blutuntersuchung, Urinuntersuchung, Ultraschall, in größeren Abständen auch Kernspintomographie, Szintigraphie und, wenn erforderlich, Knochenmarkpunktion). Das Ausmaß dieser Diagnostik entspricht den üblichen Kontrolluntersuchungen für alle derartigen Patienten. Keinesfalls werden im Rahmen der Studie zusätzliche Untersuchungen oder Gewebeentnahmen über das aus medizinischer Sicht notwendige Maß hinaus erforderlich.

Mit welchen Nebenwirkungen ist zu rechnen?

Eine Chemotherapie kann Auswirkungen auf den gesamten Organismus haben. Besonders betroffen sind alle stoffwechselaktiven Gewebe. Deshalb kann es zu folgenden Nebenwirkungen kommen, die in ihrer Ausprägung je nach Chemotherapiezyklus und zwischen den Patienten variieren können:

- Übelkeit, Erbrechen, gelegentlich auch Schwindel, Kreislaufprobleme oder allergische Reaktionen während der Infusion der Medikamente,
- Vorübergehende Beeinträchtigung der Blutbildung: Infolge des Mangels an weißen Blutkörperchen (Leukozyten) wird die Körperabwehr geschwächt. Der Patient wird anfällig für Infektionen. Diese können einen bedrohlichen Verlauf nehmen und erfordern unter Umständen eine Antibiotikatherapie unter stationären Bedingungen. Ein Mangel an roten Blutkörperchen (Erythrozyten) beeinträchtigt das körperliche

Leistungsvermögen des Patienten. Bei fast allen Patienten werden während der Behandlung Bluttransfusionen notwendig. Der Mangel an Blutplättchen (Thrombozyten) führt zu einer Blutungsneigung. Lebensbedrohliche Blutungen können nur durch rechtzeitige Transfusion von Blutplättchen vermieden werden.

- Vorübergehende Schleimhautschädigung: Der gesamte Verdauungstrakt kann betroffen sein. Dadurch kann es zu Mundschmerzen, Schluckbeschwerden, Bauchschmerzen, Verstopfung oder Durchfall kommen.
- Vorübergehender Haarausfall

Spezielle Nebenwirkungen einzelner Medikamente:

- Cisplatin und Carboplatin: Bleibende Beeinträchtigung des Hörvermögens oder der Nierenfunktion bei einem Teil der Patienten.
- Etoposid: Gelegentlich allergische Reaktionen.
- Cyclophosphamid und Ifosfamid: Blutige Blasenschleimhautentzündung. Diese kann durch Gabe des Schutzmedikaments MESNA in den allermeisten Fällen vermieden werden.
- Retinsäure: Hauttrockenheit, Hautreizung, Lippentrockenheit, Verminderung der Tränenflüssigkeit, Nachtblindheit, Schwankungen der Stimmung, erhöhte Lichtempfindlichkeit, Kopfschmerzen, Laborwertveränderungen (Kalzium, Leberwerte, Blutfette) und Knochenveränderungen.

Im Falle einer unter Therapie eintretenden Schwangerschaft kann jede Chemotherapie zu Schädigungen des Embryos führen. Dies gilt auch für Retinsäure (Roaccutan®). Bei Mädchen im gebärfähigen Alter ist deshalb eine sichere Schwangerschaftsverhütung für die Dauer der Behandlung erforderlich. Bei Jungen kann nach einer Chemotherapie die spätere Zeugungsfähigkeit beeinträchtigt werden.

Medikamente zur Behandlung bösartiger Erkrankungen (Zytostatika) können in seltenen Fällen selbst zum Entstehen bösartiger Erkrankung führen. Deshalb kann es in einigen Fällen auch noch Jahre nach einer derartigen Behandlung zum Auftreten so genannter

sekundärer Leukämien oder Zweittumoren kommen. Eine Vorhersage, welchen Patienten diese Spätkomplikationen betreffen werden, ist nicht möglich.

Ist unser Kind versichert?

Wie für alle klinischen Prüfungen gesetzlich vorgeschrieben, wurde für diese Studie eine Patientenversicherung bei der HDI Industrie Versicherungs- AG, Riethorst 2, 30659 Hannover, Niederlassung Nürnberg, Telefon 0911–2012-0 abgeschlossen. Die Police-Nummer ist 85-403369-03016-390. Die Versicherungshöchstsumme pro Einzelfall beträgt € 500.000,00. Die allgemeinen Versicherungsbedingungen sind im Studienprotokoll enthalten und können Ihnen auf Wunsch ausgehändigt werden. Schadenersatzansprüche, die über etwaige Versicherungsleistungen hinausgehen, sind ausgeschlossen. Die Versicherungszeit beträgt 2 Jahre vom Zeitpunkt der Diagnose (Studienaufnahme) an gerechnet.

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, hat der Versicherte folgende Pflichten:

- Während der Dauer der Studie darf sich die versicherte Person einer anderen medizinischen Behandlung nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt unterziehen. Dies gilt nicht für Notfälle. Der behandelnde Arzt ist von einer Notfallbehandlung unverzüglich zu unterrichten.
- Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der Studie eingetreten sein könnte, ist dem Versicherer unter oben genannter Adresse unverzüglich anzuzeigen.

Was passiert mit den Daten unseres Kindes?

Im Rahmen der Studie NB2004-HR werden personenbezogene krankheits- und behandlungsrelevante Daten vom Patienten erhoben und an die Studienzentrale in Köln zur Auswertung weitergegeben. Dabei handelt es sich nur um Daten, die die Krankheit Ihres Kindes betreffen. Verantwortlich für die Datenverarbeitung ist der Leiter der Studie. Alle Personen, die Einblick in die gespeicherten Daten haben, sind zur Wahrung des Datenschutzes verpflichtet. Der Name des Patienten wird zu keinem Zeitpunkt öffentlich gemacht.

Auf Grund gesetzlicher Regelungen haben bestimmte Personen (autorisierte Dritte) ein Recht auf Einsichtnahme in Ihre personenbezogenen Daten. Dazu zählen Vertreter der zuständigen Überwachungsbehörden oder der Bundesoberbehörde. Die Einsichtnahme erfolgt um sicherzustellen, dass die Daten dieser Studie korrekt erhoben wurden. Diese Personen sind jedoch von Amtes wegen ebenfalls zur Verschwiegenheit verpflichtet.

Daten über Langzeitverläufe sind eine wichtige Grundlage für die Weiterentwicklung der Behandlung des Neuroblastoms im Kindesalter. Die Daten bleiben deshalb über die Laufzeit der Studie hinaus gespeichert. Die Daten werden allerdings umgehend anonymisiert, wenn uns das Einverständnis zur Datenspeicherung entzogen wird.

Mit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung geben Sie Ihre Einwilligung zur Erhebung und Weitergabe der Daten sowie zur Einsichtnahme durch autorisierte Dritte.

Beendigung der Studienteilnahme

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Köln ethisch geprüft und zustimmend bewertet. Eine Teilnahme daran ist freiwillig. Ein gegebenes Einverständnis zur Teilnahme an der Studie kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden, ohne dass daraus Nachteile im Hinblick auf die Behandlung oder Ihr Verhältnis zum behandelnden Arzt entstehen. Ihr Kind kann durch Ihren behandelnden Arzt aus NB2004-HR ausgeschlossen werden, wenn medizinische oder organisatorische Gründe dies notwendig machen.

Nach Beendigung der Studienteilnahme sollen von den Patienten weiter Verlaufsdaten erhoben werden, um später Aussagen über den langfristigen Behandlungserfolg und die Verträglichkeit der Behandlung machen zu können. Ihr Kind profitiert von dieser Nachsorge durch rechtzeitige Erkennung und gegebenenfalls Behandlung von Gefährdungen durch das Neuroblastom (Rückfall) und durch die Behandlung (Behandlungsfolgen).

NB2004-HR Einwilligung zur Studienteilnahme

Patient Name	Patient Vorname	geboren	NB Nummer

Studienname: Kooperative multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die Behandlung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit Hochrisiko-Neuroblastom (NB2004-HR)

Studienleiter: Prof. Dr. F. Berthold

Studienbüro: Zentrum für Kinderonkologie und –hämatologie,
 Universitätsklinikum zu Köln, Kerpener Straße 62, 50924 Köln

Wir sind von Dr. ausführlich und verständlich über die Art der Erkrankung, die durchzuführende Behandlung, deren Wirkungen und Nebenwirkungen, deren mögliche Spätfolgen und Risiken sowie über Ziel und Bedeutung der oben genannten Therapieoptimierungsstudie informiert worden.

Auf andere Behandlungsmethoden außerhalb dieser Studie wurden wir hingewiesen. Über die mündliche Aufklärung hinaus haben wir den Text der Patienteninformation und diese Einwilligungserklärung gelesen und verstanden. Ich/wir hatten Gelegenheit, Fragen zu stellen. Aufgetretene Fragen wurden uns vom behandelnden Arzt verständlich und ausreichend beantwortet. Ein Ansprechpartner für weitere zukünftige Fragen wurde uns benannt.

Folgende Themen wurden zusätzlich im mündlichen Aufklärungsgespräch behandelt:

.....

.....

.....

Wir wurden darüber aufgeklärt, dass regelmäßige Nachuntersuchungen unter Umständen über viele Jahre durchgeführt werden müssen. Hierdurch sollen rechtzeitig Rückfälle, Zweittumore und therapiebedingte Beeinträchtigungen erkannt werden. Wir wurden ebenfalls darüber informiert, dass die in der Studie eingesetzten Substanzen möglicherweise das ungeborene Leben schädigen können. Bei Mädchen im gebärfähigen Alter muss deshalb durch sicheren Empfängnisschutz für die Dauer der Behandlung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Wir wurden über die bestehende Patientenversicherung bei HDI Versicherungen sowie über die sich daraus für uns ergebenden Anforderungen aufgeklärt.

Datenschutz:

Wir wurden über unsere Datenschutzrechte informiert. Wir erklären uns einverstanden mit der im Rahmen von NB2004-HR erfolgenden Aufzeichnung und Speicherung von krankheits- und behandlungsrelevanten Daten und ihrer nichtanonymisierten Weitergabe an die Studienzentrale in Köln zur Auswertung. Alle Personen, die Einblick in die gespeicherten Daten haben, sind zur Wahrung des Datenschutzes verpflichtet. Der Name des Patienten wird zu keinem Zeitpunkt öffentlich gemacht. Wir erklären uns einverstanden mit der anonymisierten Weitergabe von Krankheitsdaten/Studiendaten zur Überprüfung an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde und, soweit es sich um personenbezogene Daten handelt, mit deren Einsichtnahme durch zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte der Behörden.

Folgende Zentren erhalten im Rahmen der Studie Zugang zu Patientendaten:

- Studienleitung NB2004: Prof. Dr. F. Berthold,
- Tumorbank Embryonale Tumoren der GPOH: Prof. Dr. F. Berthold
(Zentrum für Kinderonkologie und -hämatologie, Kerpener Str. 62; D-50924 Köln),
- Koordinierungszentrum für Klinische Studie der Universität Köln (KKSK),
(Gleuler Straße 88a, D-50931 Köln)
- Kinderkrebsregister für die Bundesrepublik Deutschland
(IMBEI, Universität Mainz, Obere Zahlbacher Straße 69, D-55101 Mainz),
- Referenzpathologie:
(Institut für Pathologie, Universität zu Köln, Kerpener Str. 62, D-50924 Köln),

- Referenzpathologie: Prof. Dr. I. Leuschner (Institut für Pathologie, Universität des Landes Schleswig-Holstein, Michaelisstraße 11, D-24105 Kiel),
- Molekulargenetisches Referenzlabor: Prof. Dr. H. Christiansen (Universitätskinderklinik, Deutschhausstraße 12, D-35055 Marburg),
- Molekulargenetisches Referenzlabor: PD Dr. Niggli (Universitätskinderklinik, Steinwiesstraße 75, CH-8032 Zürich),
- Molekulargenetisches Referenzlabor: Dr. F. Schilling (Olgahospital, Bismarckstraße 8, D-70176 Stuttgart),
- Molekulargenetisches Referenzlabor: Prof. Dr. M. Schwab (Deutsches Krebsforschungszentrum, Im Neuheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg)
- Molekulargenetisches Referenzlabor: Dr. J. Berthold (Zentrum für Kinderonkologie und –hämatologie, Kerpener Str. 62, D- 50925 Köln),
- Projektgruppe Spätfolgen nach Strahlentherapie maligner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter: Prof. Dr. Willich, Dr. Schuck (Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum, Albert-Schweitzer-Str. 33; D-48149 Münster),
- Pädiatrisches Register für Stammzelltransplantationen: Prof. Dr. T. Klingebiel (Klinikum der Johann W. Goethe Universität, Theodor Stern Kai 7, D-60590 Frankfurt a. M.).

Wir erklären hiermit die Teilnahme unseres Kindes an der oben genannten Studie. Wir wurden darauf hingewiesen, dass die Teilnahme freiwillig ist und dass wir das Recht haben, diese jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass sich dadurch Nachteile für die Behandlung unseres Kindes ergeben. Eine Kopie dieser Einverständniserklärung und der dazugehörigen Patienteninformation haben wir erhalten.

Wir sind einverstanden mit der Weitergabe behandlungsrelevanter personenbezogener Daten an das Studienbüro der Studie NB2004-HR und die oben genannten kooperierenden Einrichtungen der Studie.

Wir sind damit einverstanden, dass Tumorgewebe unseres Kindes ausschließlich zur Erforschung der Krankheit in ihren molekularen, genetischen, immunologischen und anderen Eigenschaften untersucht wird und ggf. auch für die Entwicklung neuer Behandlungsverfahren eingesetzt wird. Die Entnahme des Tumorgewebes erfolgt schmerzlos im Rahmen der für mein Kind notwendigen chirurgischen Tumorentfernung bzw. während der zur Diagnosestellung erforderlichen Probeentnahme aus dem Tumor. Falls bei der Tumorentfernung aus medizinisch chirurgischen Notwendigkeiten gesundes Gewebe mit entfernt werden muss, darf dieses als Vergleichsgewebe für die

Tumoreigenschaften eingesetzt werden. Eine medizinisch nicht notwendige Erweiterung des chirurgischen Eingriffs erfolgt dazu nicht.

Zugestimmt wird der Entnahme einer Blutprobe während der Narkose (je nach Alter 2—10 ml) als Vergleichsmaterial für die Eigenschaften des Tumors. Tumor, Vergleichsgewebe und Vergleichsblut werden zentral in einer Tumorbank der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) gelagert und anonymisiert Wissenschaftlern, die in universitären Einrichtungen oder in Krankenhäusern tätig sind und in GPOH-Studie kooperativ eingebunden sind, für die oben genannten krankheitsbezogenen Untersuchungen zur Verfügung gestellt. Auf diese Weise sollen die Diagnosestellung sicherer gemacht werden, das biologische Verständnis der Erkrankung verbessert und neue therapeutische Ansätze gefunden werden.

Wir sind darüber informiert, dass wir jederzeit und ohne Angabe von Gründen unsere Einwilligung zur wissenschaftlichen Erforschung an dem Tumor- und Vergleichsgewebe auch später beschränken oder ganz widerrufen und die Vernichtung der gelagerten Untersuchungsproben verlangen können.

.....
Ort und Datum

.....
Unterschrift aufklärender Arzt

.....
Ort und Datum

.....
Unterschrift Vater

.....
Ort und Datum

.....
Unterschrift Mutter

.....
Ort und Datum

.....
Unterschrift Patient (wenn angemessen)

.....
Ort und Datum

.....
Unterschrift Zeuge

NB2004-HR Meldebogen des Kinderkrebsregisters

- Bitte beachten Sie die Erläuterungen auf der Rückseite -

Version 16 01.01.2003

<h2 style="margin: 0;">MALIGNOME* IM KINDESALTER - Meldebogen</h2> <p style="margin: 5px 0 0 0;">Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI)</p> <p style="margin: 5px 0 0 0;">Bitte senden Sie die weißen Bögen an: Deutsches Kinderkrebsregister am IMBEI, 55101 Mainz Telefon: 06131/17-3227 oder -6808, Telefax: 06131/17-4462</p>		
Adresse der Klinik (Stempel), Telefon:		Adressette:
Aufnahmenr. der Klinik:		<input style="width: 100%;" type="text"/>
Nachname: <input style="width: 100%;" type="text"/>	Geschlecht: <input type="checkbox"/> 1=m, 2=w	
Vorname: <input style="width: 100%;" type="text"/>	Geburtsdatum: <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Adresse (ständiger Wohnsitz zur Zeit der Erkrankung):		Geburtsort: _____
Straße: _____		im Ausland erkrankt: <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja
PLZ: _____	Wohnort: _____	GPOH-PID: <input style="width: 100%;" type="text"/>
Diagnose: _____		Lokalisation: _____
Stadium: _____		Malignitätsgrad: _____
Diagnosedatum: <input style="width: 100%;" type="text"/>		
Sicherung der Diagnose durch:	<input type="checkbox"/> Klinik (incl. bildgeb. Verfahren) <input type="checkbox"/> Spezifische Diagnostik (z.B. biochem./immunol. Tests) <input type="checkbox"/> Zytologie <input type="checkbox"/> Histologie <input type="checkbox"/> Autopsie <input type="checkbox"/> unbekannt	Seite: <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> beidseitig <input type="checkbox"/> Mittellinie <input type="checkbox"/> Systemerkrankung <input type="checkbox"/> unbekannt
Studienteilnahme:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja: Studiename: _____ (Meldebogendurchschlag wird vom DKKR an die Studienleitung geschickt)	
Die schriftliche Einwilligung zur Datenübermittlung an das KKR (siehe Rückseite):	<input type="checkbox"/> liegt vom Patienten vor (zwingend bei mind. 16-jährigen) <input type="checkbox"/> liegt vom Sorgeberechtigten vor <input type="checkbox"/> wurde verweigert <input type="checkbox"/> wird baldmöglichst nachgereicht	
Der Elternfragebogen wurde ausgehändigt:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja - nur bei unter 15-Jährigen erforderlich -	
<div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 20px;"> <div style="width: 30%; border-top: 1px solid black; padding-top: 5px;">Name des dokumentierenden Arztes (Stempel)</div> <div style="width: 30%; border-top: 1px solid black; padding-top: 5px;">Datum</div> <div style="width: 30%; border-top: 1px solid black; padding-top: 5px;">Unterschrift</div> </div>		

*incl. benigne ZNS-Tumoren, LCH, SAA; auch für Sekundär malignome

NB2004-HR Ersterhebungsbogen des Kinderkrebsregisters

Weiß- und gelbe Seiten bitte direkt an die Studienleitung schicken - grüne Seiten für die Patientenakte !

NB 1/4

STUDIE NEUROBLASTOM NB 2004 - ERSTERHEBUNG

Studienleitung: Prof. Dr. F. Berthold, Universitäts-Kinderklinik, Joseph-Stelzmann-Str. 9,
50924 Köln, Tel.: 0221/478-4380, Fax: 0221/478-4689

in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Kinderkrebsregister am IMBEI, 55101 Mainz
Tel.: 06131/17-3227 Fax: 06131/17-4462

Name/Aufnahmenummer

Pat.-Nr.

Klinik

Identifikationszahl

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

! Bitte beachten Sie, dass vor der Weiterleitung dieses Bogens die schriftliche Einwilligung zur Übermittlung der Daten und zur Speicherung vorliegen muss!

GPOH-PID

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Vorausgegangene Tumorerkrankung:

- Nein Ja, welche: _____

Syndrome / hereditäre Grunderkrankungen / schwere dauerhafte Erkrankungen:

(z. B. Vitium cordis, Diabetes, Neurofibromatose etc.)

- Nein Ja, welche: _____

Familiäre Belastung (Leukämie-, Tumor- oder Immundefekterkrankung, Syndrome):

- Nein Eltern Geschwister Sonstige

Falls ja, Art der Erkrankung: _____

Anzahl der Geschwister des Patienten:

Ist der Patient ein Zwillingkind: Nein Ja, eineiig Ja, zweieiig nicht bekannt

Besonderheiten während der Schwangerschaft: Nein

- Rauchen Alkohol Drogen Strahlenbelastung Medikamente
 Sonstiges: _____

Allgemeinzustand bei Diagnosestellung:

- Normale Aktivität, keine Beeinträchtigung
 Geringe Beeinträchtigung, jedoch keine zusätzliche Hilfe erforderlich
 Altersentsprechende Aktivität stark eingeschränkt (z.B. kein regelmäßiger Kindergarten- bzw. Schulbesuch möglich)
 Bettlägerig, pflegebedürftig
 Intensive Behandlung notwendig, schwerstkrank, moribund

Anlaß der Diagnosestellung:

- Tumorsymptomatik führte zum Arztbesuch, Art der Erstsymptomatik:

- | | | |
|---|--|--|
| <input type="checkbox"/> Tumorschwellung | <input type="checkbox"/> Gewichtsabnahme / -stillstand | <input type="checkbox"/> Durchfall, therapieresistent |
| <input type="checkbox"/> Metastaseschwellung | <input type="checkbox"/> Schmerzen | <input type="checkbox"/> Querschnitt: <input type="checkbox"/> kompl. <input type="checkbox"/> inkomp. |
| <input type="checkbox"/> Lymphknotenschwellung | <input type="checkbox"/> Ataxie, Opsomyoklonus | <input type="checkbox"/> Horner-Syndrom |
| <input type="checkbox"/> Fieber | <input type="checkbox"/> Brillenhämatom | <input type="checkbox"/> Hypertonie |
| <input type="checkbox"/> Reduz. d. Allgemeinzustandes | <input type="checkbox"/> pathologische Fraktur | |

Sonstiges: _____

- primär keine Tumorsymptomatik vorhanden, Anlaß:

Vorsorgeuntersuchung (U1-U9): U Intrauterine Sonographie, Schwangerschaftswoche: _____

Befunde bei anderweitiger Untersuchung: _____

Sonstiges: _____

Datum des 1. Auftretens eines Symptoms:

Datum der definitiven Diagnosestellung (z.B. histologische Sicherung):

Version 1

Tumormarker im Serum (vor Therapie):					* Falls andere Einheit, bitte angeben. Wert	
	unauf- fällig	patho- logisch	nicht eindeutig	nicht durch- geführt		
LDH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	U/l*
Ferritin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	ng/ml*
NSE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	ng/ml*
Katecholamine i. Serum:						Faktor
HVA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	ng/ml*
VMA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	ng/ml*
Katecholamine i. Urin:						
HVA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	nmol/ μ mol Krea*
VMA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	nmol/ μ mol Krea*

Blutbild (initial):			
Leukozyten:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/ μ l
Lymphozyten:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	%
Granulozyten:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	%
Thrombozyten:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	/ μ l
Hb - Wert:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	g/dl

Operation vor Chemotherapiebeginn durchgeführt:		<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja
Bitte Kopie des OP-Berichts beilegen!			
Operationsdatum:	<input type="text"/>		
Radikalität:	<input type="checkbox"/> makroskopisch u. mikroskopisch komplett <input type="checkbox"/> mikroskopisch inkomplett <input type="checkbox"/> makroskopisch inkomplett	<input type="checkbox"/> Probeexzision: <input type="checkbox"/> Primärtumor <input type="checkbox"/> Metastase(n)	
Komplikationen:	<input type="checkbox"/> Nein		
(Wenn ja, Zeitpunkt in Wochen nach Op. angeben)			
<input type="checkbox"/> Nephrektomie			
<input type="checkbox"/> Blutung, Zeitpunkt: _____			
<input type="checkbox"/> Ileus, Zeitpunkt: _____			
<input type="checkbox"/> Infektion (bitte näher bezeichnen): _____			Zeitpunkt: _____
<input type="checkbox"/> Sonstiges (bitte näher bezeichnen): _____			Zeitpunkt: _____

Tumorinfiltration über die Mittellinie:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> nicht untersucht
<small>(per def.: mittellines Überschreiten der Wirbels ante der Gegenseite)</small>			
Lymphknoten makroskopisch auffällig:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> nicht untersucht

Histologischer Befall der regionären Lymphknoten:			
homolaterale Lymphknoten:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> nicht untersucht
kontralaterale Lymphknoten: (jenseits der Mittellinie)	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> nicht untersucht
anhängende Lymphknoten:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> nicht untersucht

Histologische Untersuchung <small>(Bitte histologische Befunde und Befunde von molekulargenetischen Untersuchungen beilegen, wenn nicht in Marburg, Heidelberg, Stuttgart, Zürich oder Köln untersucht.)</small>			
<input type="checkbox"/> örtlicher Pathologe	<input type="checkbox"/> Referenzpathologe	<input type="checkbox"/> nicht durchgeführt	

Bei Verstorbenen:		Sterbedatum:
Todesursache: _____		<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> bedingt durch Primärtumor	<input type="checkbox"/> andere Todesursache	
<input type="checkbox"/> bedingt durch Rezidiv/Metastase	<input type="checkbox"/> Tumorabhängigkeit nicht entscheidbar	
<input type="checkbox"/> bedingt durch Therapie		
Autopsie:	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja

Postoperative diagnostische Verfahren: (nicht ausfüllen nach Biopsie)					
Datum:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		unauf- fällig	patho- logisch	nicht eindeutig	nicht durchgeführt
Sonographie/CT/NMR (PRIMÄRTUMOR)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J-Benzylguanidin-Szinti (mIBG)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ergebnis für Primärtumor		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ergebnis für Metastasen		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige:	<input type="text"/>				
Tumorzellen:	Länge:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	cm	
	Breite:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	cm	
	Tiefe:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	cm	
Volumen:	<input type="text"/>		<input type="text"/>		ml
	$\left(\frac{\text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Tiefe}}{2} \right)$				<input type="checkbox"/> gemessen <input type="checkbox"/> errechnet
Tumormarker im Serum (nach Operation):					
	unauf- fällig	patho- logisch	nicht eindeutig	nicht durch- geführt	* Falls andere Einheit, bitte angeben. Wert
LDH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____ U/l*
Ferritin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____ ng/ml*
NSE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____ ng/ml*
Katecholamine i. Serum:					Faktor
HVA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____ ng/ml* _____
VMA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____ ng/ml* _____
Katecholamine i. Urin:					
HVA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____ nmol/µmol Krea* _____
VMA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____ nmol/µmol Krea* _____
Der Patient ist:					
<input type="checkbox"/> Studienpatient <input type="checkbox"/> Nicht-Studienpatient, wegen:					
<input type="checkbox"/> Beobachtungspatient <input type="checkbox"/> Therapieverstoß					
<input type="checkbox"/> Mittlere Risikogruppe <input type="checkbox"/> Vorbehandlung, welche: _____					
<input type="checkbox"/> Hochrisikopatient wie lange: _____					
<input type="checkbox"/> N8-Arm <input type="checkbox"/> Ablehnung der Therapie					
<input type="checkbox"/> Arm ohne N8 <input type="checkbox"/> Sonstiges: _____					
Chemotherapiebeginn: <input type="text"/>					
Bitte Kopien beilegen:					
<input type="checkbox"/> Op-Bericht <input type="checkbox"/> Histologie-Befund des örtlicher Pathologen <input type="checkbox"/> Arztbriefe <input type="checkbox"/> Befunde molekularer genetischer Untersuchungen, falls nicht in Marburg, Heidelberg, Stuttgart, Zürich oder Köln untersucht <input type="checkbox"/> Knochenmarkbefunde (wenn nicht in Köln untersucht) <input type="checkbox"/> radiologische Bildgebung (nur für Beobachtungspatienten mit postoperativem Rest)					
Bemerkungen:					
Stempel:		Datum:		Unterschrift:	

NB2004-HR Randomisation

Bitte faxen an: Prof. Dr. F. Berthold, Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und –hämatologie, Kerpener Straße 62, D-50924 Köln, ☎ +49 (0) 221/478-6853, 📠 -6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de

An
 Prof. Dr. F. Berthold
 Studienleitung NB2004
 Zentrum für Kinderonkologie- und Hämatologie
 Universitätsklinikum zu Köln
 Kerpener Straße 62
50924 Köln
FAX 0221 478 6851

Patient

Patient Name	Patient Vorname	geboren	NB Nummer

Sehr geehrter Herr Professor Berthold,

o.g. Patient wird als Hochrisikopatient im Rahmen der Neuroblastomstudie NB2004-HR behandelt. Wir bitten ergänzend zur telefonischen Randomisierung um schriftliche Bestätigung des Randomisierungsergebnisses. Das Einverständnis der Eltern (des Patienten wenn zutreffend) liegt vor. Der Patient hat folgende Charakteristika:

- Stadium 4, LDH nicht erhöht, Alter ≥ 1 -21 Jahre, ungeachtet des MYCN Status
- Stadium 4, LDH erhöht, Alter zwischen ≥ 1 und < 2 Jahre, ungeachtet des MYCN Status
- Stadium 4, LDH erhöht, Alter ≥ 2 Jahre, ungeachtet des MYCN Status
- MYCN amplifizierter lokalisierter Tumor, Alter ≥ 6 Monate - 21 Jahre

Mit freundlichen Grüßen

Stempel mit Name/Adresse/Telefon	Datum	Unterschrift

NB2004-HR Randomisation Rückmeldung an Klinik

Bitte ausgefüllt zurückfaxen oder per Post an: Prof. Dr. F. Berthold, Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und – hämatologie, Kerpener Straße 62, D-50924 Köln, ☎ +49 (0) 221/478-6853, 📠 -6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de

An

FAX:

Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,

Die Patientin/der Patient:

.....
Patient Name	Patient Vorname	geboren	NB Nummer

wurde im Rahmen der Neuroblastomstudie NB2004-HR randomisiert.

Er/sie wurde randomisiert für

- Hochrisiko Standardarm ohne N8-Blöcke
- Hochrisiko experimenteller Arm mit N8-Blöcken

.....
Stempel mit der Studienleitung	Datum	Unterschrift

Bitte teilen Sie uns mit, ob das Randomisierungsergebnis angenommen wurde, indem Sie dieses Fax unten vervollständigen und an die Studienleitung (+49 (0) 221 - 478 6851) zurückfaxen:

- die Randomisierung wurde angenommen
- die Randomisierung wurde **nicht** angenommen

Mit freundlichen Grüßen

.....
Stempel mit Name/Adresse/Telefon der Klinik	Datum	Unterschrift

NB2004-HR Referenzradiologie Begleitschreiben

Bitte senden an: Prof. Dr. F. Berthold, Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und -hämatologie,
Kerpener Straße 62, D-50924 Köln, ☎ +49 (0) 221/478-6853, 📠 -6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de

An
Prof. Dr. F. Berthold
Studienleitung NB2004
Zentrum für Kinderonkologie- und Hämatologie
Universitätsklinikum zu Köln
Kerpener Str. 62
50924 Köln

Referenzbeurteilung radiologischer Aufnahmen des Patienten

.....
Patient Name

.....
Patient Vorname

.....
geboren

.....
NB Nummer

Sehr geehrte Studienleitung,

Wir bitten Sie um Ihre Beurteilung der radiologischen Aufnahmen und einen Vorschlag für das weitere therapeutische Vorgehen bei o.g. Patienten. In der Anlage finden Sie **Bilder und Befunde** folgender Untersuchungszeitpunkte:

Minimalanforderung: (i) initiale Bilder, unmittelbare Voraufnahmen und aktuelle Bilder zuschicken; (ii) für jeden Zeitpunkt jeweils komplette Serie (d.h., T1w, T1w mit KM, T2w; axial, sagittal, koronar; CT nativ, CT mit KM usw.)

Diagnosezeitpunkt

.....
Datum

.....
Art: MRT/CT/Röntgen/MIBG und Kommentar

unmittelbar Voraufnahme

.....
Datum

.....
Art: MRT/CT/Röntgen/MIBG und Kommentar

Aktuelle Aufnahmen

.....
Datum

.....
Art: MRT/CT/Röntgen/MIBG und Kommentar

andere:

.....
Datum

.....
Art: MRT/CT/Röntgen/MIBG und Kommentar

andere:

.....
Datum

.....
Art: MRT/CT/Röntgen/MIBG und Kommentar

Fragestellung

- Wir bitten um Rücksendung der Originale.
 Es handelt sich um Kopien zum Verbleib bei der Studienleitung.

Mit freundlichen Grüßen

.....
Stempel mit Name/Adresse/Telefon

.....
Datum

.....
Unterschrift

28 LABORUNTERSUCHUNGEN (DEUTSCH)

NB2004-HR Referenzhistologie

Prof. Dr. F. Berthold, Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und –hämatologie,
Kerpener Straße 62, D-50924 Köln, ☎ +49 (0) 221/478-6853, 📠 -6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de

An den
Direktor des Instituts
für Pathologie

im Hause

Referenzbeurteilung histologischer Schnitte von:


..... NB Nummer Patient Name Patient Vorname geboren
 OP-Datum Ihre Eingangsnummer	

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

o.g. Patient wird nach den Richtlinien der Neuroblastomstudie NB2004-HR behandelt. Zur Anerkennung als Protokollpatient ist für die Erstdiagnose und im Rezidiv die einheitliche zentrale Begutachtung durch ein Panel ausgewählter Pathologen erforderlich. Wir bitten Sie daher höflich, den Pathologiebogen, alle Blöcke oder HE Schnitte von allen Blöcken plus wenigstens einen repräsentativen Block an eine der beiden Adressen zu senden, um eine einheitliche Beurteilung der Klassifikation nach Hughes und INPC sowie die Einschätzung von Regressions- und Differenzierungsgrad zu ermöglichen:

Prof. Dr. I. Leuschner
Institut für Pathologie der Universität Kiel
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Kindertumorregister der GPOH
Michaelisstr. 11
24105 Kiel
 ☎ +49 (0) 431/597-3450
 📠 +49 (0) 431/597-3486
 ileuschner@path.uni-kiel.de

Mit bestem Dank im Voraus für Ihre Bemühungen und
mit freundlichen Grüßen


 Prof. Dr. F. Berthold
 Studienleiter NB2004

Pädiatrischer Onkologe

NB2004-HR Pathologie-Bogen Teil 1

Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und –hämatologie, J-Stelzmann-Straße 9, D-50924 Köln
☎ +49 (0) 221/478-6850, 📠 +49 (0) 221/478-6851, neuroblastomstudie@medizin.uk-koeln.de

**An den
Referenzpathologen**

Pathologie-Bogen zur Referenzbeurteilung histologischer Schnitte von:

NB Nummer	Patient Name	Patient Vorname	geboren
	OP-Datum	Eingangsnummer	

Diesen Bogen soll der lokale Pathologe ausfüllen.

Lokaler Pathologe: oder Stempel

Klinik:

.....

Straße:

PLZ, Ort:

Chirurgische Information erhalten: ja nein

Vorbehandlung des Patienten: primäre Biopsie/Resektion
 OP nach Chemotherapie
 Rezidiv

Tumorlokalisation:

Tumormaterial: Biopsie
 Teilresektion des Tumors
 komplette Tumorresektion
 anderes:

Tumorgewicht:g Tumorgröße:x.....x.....cm³

Tumor am Resektionsrand: makroskopisch ja nein unklar
mikroskopisch ja nein unklar
minimaler Abstand zum Resektionsrand:.....cm
falls ja, Lokalisation und Paraffinblock:.....

regionäre Lymphknotenmetastasen: ja nein unklar
wenn ja, Lokalisation: homolat. kontralateral anhängend

Bemerkungen:.....

NB2004-HR Pathologie-Bogen Teil 2

Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und –hämatologie, J-Stelzmann-Straße 9, D-50924 Köln
☎ +49 (0) 221/478-6850, 📠 +49 (0) 221/478-6851, neuroblastomstudie@medizin.uni-koeln.de

Tumorskizze

Bitte zeichnen Sie in die Tumorskizze die genaue Lage der Gewebeblöcke mit Buchstaben oder Ziffern ein oder verwenden Sie ein (Digital-)Photo.

schockgefrorenes Gewebe asserviert: ja nein unklar
schockgefrorenes Gewebe an Tumorbank versandt: ja nein unklar

Bitte schicken Sie an den Referenzpathologen: diesen ausgefüllten Pathologie-Bogen
 alle Blöcke oder HE-Schnitte von allen Blöcken
 mindestens einen repräsentativen Paraffinblock

Die Referenzpathologie soll eine einheitliche Beurteilung der Klassifikation nach INPC und Hughes sowie die Einschätzung vom Regressions- und Differenzierungsgrad ermöglichen, wobei insbesondere für die exakte Festlegung des Regressions- und Differenzierungsgrades alle Blöcke bzw. Schnittpräparate nötig sind.

Stempel mit Name/Adresse/Telefon

Datum

Unterschrift

NB2004-HR Tumorbank-Einsendebogen

Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Molekularbiologische Marker bei embryonalen Tumoren

Patientendaten:

Patientenetikett:

Name:.....

Vorname:.....

Geburtsdatum:.....

Geschlecht: w m

Diagnose:.....

Erstdiagnose Verlaufskontrolle Rezidiv nach Chemotherapie nach KMT

Therapie-Studie:.....

Bemerkungen (z.B. 2. Rez.):.....

Untersuchungsmaterial:

Entnahme-Datum:.....

Bitte ankreuzen:

Lokalisation:

Tumor

Zeit bis zum Einfrieren:.....

Tumortupfpräparate

Blut (Monovette grün) für DNA-Extraktion

Blut (Glasmonovette) für Leukozytenisolation und Serum

Serum

Normalgewebe

tumorzellhaltiges Knochenmark für Molekularbiologie

(Ausstriche und EDTA-Knochenmark für Immunzytologie beim Neuroblastom bitte extra einsenden)

Sonstiges:.....

Ansprechpartner: Telefon-Nr.....

(Stempel)

Datum:.....

Unterschrift:.....

Präferenzlabor für das Neuroblastom

Primär das Material nach Köln senden. Bitte ankreuzen, welches zweite Labor, insbesondere für die N-myc-Bestimmung bevorzugt wird. Falls keine Angabe vorliegt, wird die Entscheidung von der Tumorbank vorgenommen.

<input type="checkbox"/>	Prof. Schwab, Heidelberg	<input type="checkbox"/>	Vergleichsblut unbedingt erforderlich
<input type="checkbox"/>	Prof. Christiansen, Marburg	<input type="checkbox"/>	Vergleichsblut unbedingt erforderlich
<input type="checkbox"/>	Prof. Berthold, Köln		
<input type="checkbox"/>	PD Dr. Niggli, Zürich		
<input type="checkbox"/>	Dr. Schilling, Stuttgart		

seltene Tumoren, Keimzelltumoren

nur Asservierung

bitte wenden

Name:.....Vorname:.....geb.:.....

Adressen:

Hirn- und Lebertumoren:

Prof. Dr. T. Pietsch
Institut für Neuropathologie der Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Tel.: 0228-287 4398

CWS-Studie:

PD Dr. E. Koscielniak
Olgaspital Stuttgart
Onkologisches Labor
Bismarckstr. 8
70176 Stuttgart
Tel.: 0711/9923504

Nierentumoren:

Prof. Dr. M. Gessler
Institut für physiologische Chemie an der
Universität Würzburg
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0931-888 4159

Lagerhanszell-Histiozytose:

St. Anna Kinderspital
Kinderspitalgasse 6
A-1090 Wien
Tel.: +43-40170476
Fax: +43-40170430
e-mail: LCH@stanna.at

Neuroblastom, Keimzelltumoren,
seltene embryonale Tumoren:

Prof. Dr. F. Berthold
Universitäts-Kinderklinik -Zentrum für Kinderonkologie-
Kerpener Str. 62
50924 Köln
Tel.: 0221-478 6843

Non-Hodgkin-Lymphome

Prof. Dr. A. Reiter
Zentrum für Kinderheilkunde
Hämatologie und Onkologie
Feulgenstr. 12
35385 Gießen
Tel.: 0641-99 43625

Wird vom Labor ausgefüllt:

Eingangsdatum:	Patientennummer:.....
Materialart	Menge	Lagerort
		Zustand bei Eintreffen

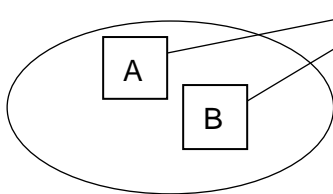
Anleitung zur Asservierung von Tumorgewebe

Quelle: Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Molekularbiologische Marker bei embryonalen Tumoren

A. Benötigtes Material

1. diese Anleitung
2. Tumorgewebe-Set:
 - 20 Superfrost-Objektträger für Tumortupfpräparate
 - 5 Objektträger-Boxen
 - 1 50 ml Becher für das Handling mit flüssigem Stickstoff
 - 7 1,8 ml Standröhrchen für tiefgefrorenes Frischgewebe (6 x ROT für Tumor, 1 x GRÜN für Normalgewebe)
 - 1 5 ml Citrat-Monovette für Vergleichsblut (DNA-Extraktion)
 - 1 4ml Glasmonovette (blau-schwarzer Stopfen) für Leukozytenisolation
 - 1 Einsendebogen
3. Bleistift und Permanentmarker (fein) zum Beschriften von Objektträgern und Röhrchen
4. Tumorbox
5. Sterile Kompressen, Skalpell, Pinzette, Handschuhe, Deuwer für Stickstoff
Die Sicherheitsvorschriften beim Arbeiten mit flüssigem Stickstoff müssen eingehalten werden.

B. Vorgehensweise



A und B werden jeweils in vier gleiche Stücke geteilt mindestens zwei Tumorstücke A/ B sollten von morphologisch unterschiedlichen Arealen entnommen werden.

1	2
3	4

- 1 bevor das Tumorstück in Formalin fixiert wird (für Histologie, örtlicher Pathologe), 10 Tupfpräparate (z. B. für FISH) machen
- 2,3,4 Einfrieren in flüssigem Stickstoff

Resektabler Tumor:

1. Aufteilen des Tumormaterials

Gemeinsam mit dem zuständigen Pathologen Tumor aufschneiden, der Pathologe soll die Aufteilung des Tumors vornehmen. Gewebeprobe aus unterschiedlichen, aber mindestens zwei repräsentativen Arealen gewinnen **A** und **B** (Größe 1 cm³, wenn möglich mehr Tumorproben gewinnen: **C**, **D** etc.; nicht vom Tumorrand (Resektionsränder!), kein Bindegewebe, keine nekrotischen Bezirke asservieren, beim Neuroblastom noduläre Areale immer asservieren). Falls mehr Stücke (C, D) gewonnen werden, neues Tumor-Röhrchenset verwenden. Die Stücke dann jeweils in 4 gleiche Stücke **A1**, **A2**, **A3**, **A4** und **B1**, **B2**, **B3**, **B4** (**C1**, **C2**, **C3**, **C4** etc.) teilen. Vor der Weiterverarbeitung vorsichtig steril Blut vom Tumorgewebe abtupfen. So schnell wie möglich verarbeiten (optimal: innerhalb von 30 Minuten nach der chirurgischen Entnahme). Übriges Tumorgewebe für die histologische Diagnostik in Formalin geben (örtlicher Pathologe).

Falls bei einem größeren Operationspräparat der Pathologe nicht das gesamte restliche Tumorgewebe zur Diagnostik braucht, übrig gebliebenes Tumorgewebe klein schneiden, in 50 ml Becher einfrieren und versenden. Welches Tumorgewebe zusätzlich eingefroren werden kann, entscheidet der Pathologe!

2. Frischgewebe schockgefrieren

50 ml Becher mit flüssigem Stickstoff füllen und Deckel locker auflegen, damit die Verdunstung gering bleibt, jedoch auch kein Druck entsteht.

1,8 ml Standröhrchen (rot) mit Namen, Geburtsdatum, Operationsdatum und Tumorlokalisierung (**A2**, usw.) beschriften.

Danach aufschrauben. Deckel auf sterile Komresse legen, Röhrchen im Deuwer mit flüssigem Stickstoff vorkühlen.

Kompressen, Pinzette und Skalpell steril auspacken und bereitlegen.

Sterile Handschuhe anziehen (zum Schutz des Gewebes vor RNAsen an den Händen und zur Erhaltung der Sterilität)

Tumorteile **A**, **B** in 4 Teile **A1**, **A2**, **A3**, **A4**, **B1**, **B2**, **B3** und **B4** teilen (s. Skizze) und **A2**, **A3**, **A4**, **B2**, **B3**, und **B4** rasch, steril schockgefrieren. Falls die Stücke nicht in die Röhrchen passen teilen bzw. in kleine Stücke schneiden.

Schockgefrieren des Gewebes durch Fallenlassen der Tumorstücke in den flüssigen Stickstoff (im 50ml Becher). Dabei *nicht* mit der Pinzette eintauchen, weil dabei das Tumorgewebe an der Pinzette haften bliebe. Darauf achten, dass die Gewebestücke *nicht* an der Wand des 50 ml Bechers haften.

Aus vorgekühlten 1,8 ml Röhrchen flüssigen Stickstoff dekantieren. Dabei darauf achten, dass sich kein flüssiger Stickstoff mehr im 1,8ml Röhrchen befindet.

Schockgefrorenes Tumorgewebe aus dem 50ml Becher in die roten 1,8 ml Röhrchen transferieren, dabei nach **A** und **B** trennen, verschließen (Schraubdeckel) und im flüssigen Stickstoff gefroren halten.

Auf dem Einsendebogen die Dauer vom Zeitpunkt der Entnahme des Tumorgewebes bis zum Einfrieren notieren.

3. Herstellung von Tupfpräparaten und Formalinfixierung von Gewebe

2 Gefäße für die Histologie mit Namen, Geburtsdatum und Operationsdatum beschriften und mit gepufferter 4%iger Formalinlösung füllen. (Diese Gefäße sind nicht im Tumorgewebe-Set enthalten.)

Von den Tumorteilen **A1** und **B1** jeweils zehn Tumortupfpräparate herstellen. *Behutsames* Abtupfen der oberflächlichen Zellschicht der Tumorprobe auf *Superfrost-Objekträger* (ca. 6 Tupfungen pro Schnittfläche, max. 10 Objekträger pro Stück, nicht wischen). Präparate beschriften und *lufttrocknen*.

Danach die Tumorteile **A1** und **B1** unzerkleinert (!) in je 1 Histologiegefäß mit 4%iger Formalin-Lösung einbringen für den örtlichen Pathologen zur Bestimmung des Tumorzellgehalts.

Nichtresektabler Tumor:**1. Aufteilung des Tumormaterials**

Die Aufteilung des Tumorgewebes hängt von der Größe der Biopsie ab und soll vom *Pathologen* vorgenommen werden. Falls möglich, sollte der Chirurg beim Neuroblastom 2 unterschiedliche Areale **A** und **B** (Größe ca. 1cm³) entnehmen. Vor der Weiterverarbeitung vorsichtig und steril Blut vom Tumorgewebe abtupfen. Abhängig von der Biopsiegröße einen Teil für die histologische Diagnostik asservieren und restliche Tumorteile tiefgefrieren (s. o.). Bei kleinen Biopsien entscheidet der Pathologen, wie viel Gewebe eingefroren werden kann, was möglichst geschehen sollte.

2. und 3.

Verfahren wie bei resektablem Tumor.

C. Gewinnen von Vergleichs-DNA und Leukozyten aus Citratblut und/oder Normalgewebe**Blut:**

5-10 ml Begleitblut vom Patienten in Vacutainer-Citrat-Monovetten (**grün**) gewinnen, gut durchmischen (nicht schütteln) und unsepariert im Thermogefäß mit flüssigem Stickstoff einfrieren.

Tumorarten: alle

Glasmonovette (blau-schwarzer Stopfen) mit 4ml Blut füllen. Die Glasmonovette **NICHT** tiefgefrieren sondern im Deckel der Tumorbox (zusammen mit Tumortupf) verschicken.

Tumorarten: alle

Normalgewebe:

Wenn bei der gleichen Operation (z.B. Nephrektomie, Leberteilresektion) normales Gewebe aus chirurgisch technischen Gründen mitentfernt werden **muss**, eignet sich dies als Vergleichsgewebe noch besser. **Das darf aber keinesfalls zu einer zusätzlichen Resektion oder Erweiterung der Resektionsränder führen.**

Tumorarten: alle

Das Vergleichsgewebe wird wie das Tumorgewebe im **grünen** Röhrchen in flüssigem Stickstoff eingefroren.

D. Versand

1. Einsendebogen vollständig ausfüllen und mit dem Material in der Tumorbox an das zuständige Labor senden.
2. Tumorteile **A1** und **B1** bzw. **C1**, **D1** usw. (in 4% Formalin) und übriges Tumorgewebe vom zuständigen örtlichen Pathologen befunden lassen, evtl. mit Bitte um Referenzhistologie.
3. Schockgefrorene Tumorteile **A2**, **A3**, **A4** sowie **B2**, **B3**, **B4** (evtl. **C2**, **C3**, **C4** etc.) und Vergleichsblut bzw. Normalgewebe bis zum Versand bei -70 bzw. -80°C oder in flüssigem Stickstoff lagern. Der Versand erfolgt per Express tiefgefroren auf Trockeneis in der Tumorbox an das zuständige molekulargenetische Labor. Die gesamte Kammer der Tumorbox muss mit Trockeneis aufgefüllt werden. Die luftgetrockneten Tumortupfpräparate, Glasmonovette und evtl. Serum, Knochenmark im Deckel der Tumorbox (nicht auf Trockeneis) beilegen.

E. Adressen:**Hirn- und Lebertumoren:**

Prof. Dr. T. Pietsch
Institut für Neuropathologie der Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn
Tel.: 0228-287 4398

CWS-Studie:

Prof. Dr. E. Koscielniak
Olgaspiatal Stuttgart
Onkologisches Labor
Bismarckstr. 8
70176 Stuttgart
Tel.: 0711/9923504

Nierentumoren:

Prof. Dr. M. Gessler
Institut für Physiologische Chemie an der Universität Würzburg
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0931-888 4159

Langerhanszell-Histiozytose:

St. Anna Kinderspital
Kinderspitalgasse 6
A-1090 Wien
Tel.: +43-40170476
Fax: +43-40170430
e-mail: LCH@stanna.at

**Neuroblastom, Keimzelltumoren,
seltene embryonale Tumoren:**

Prof. Dr. F. Berthold
Universitäts-Kinderklinik -Zentrum für Kinderonkologie-
Kerpener Str. 62
50924 Köln
Tel.: 0221-478 6843

Non-Hodgkin-Lymphome:

Prof. Dr. A. Reiter
Zentrum für Kinderheilkunde
Hämatologie und Onkologie
Feulgenstr. 12
35385 Gießen
Tel.: 0641-99 43625

NB2004-HR Katecholamine in Blut und Urin

Anforderungsschein	Absender:
Proben bitte senden an: Dr. D. H. Hunneman Stoffwechsel –/ Neuroblastom-Labor Ärztliche Partnerschaft wagnerstibbe Werner-von-Siemens-Straße 8 - 10 37077 Göttingen Telefon 05 51/ 30 75 0561 Mobil 01 51/ 18 04 62 46 Telefax 0551/ 3075 078 hunneman@wagnerstibbe.de	Patientendaten (Aufkleber) Patientennummer: Name: Vorname: Geburtsdatum:
Zuständige/r Ärztin/Arzt: ausgefüllt von:	Datum d. Probenentnahme:
Diagnose/ Symptome/ Fragestellung <input type="radio"/> Bekannter Patient <input type="radio"/> Initiale diagnostische Untersuchung	Ernährung / Medikation

Gewünschte Untersuchung**Katecholamin Metabolite**

- HVAU VMAU** Homovanillin - und Vanillinmandelsäure in Urin 2 - 5 ml Spontanurin ohne Zusatz
HIEU Hydroxyindolessigsäure in Urin 2 - 5 ml Spontanurin ohne Zusatz
HVA VMA Homovanillin – und Vanillinmandelsäure in Serum 0,5 ml Plasma oder Serum

Bitte alle Proben an die oben angegebene Adresse auf den normalen Postweg senden!

NB2004-HR Knochenmark Einsendeformular

Bitte senden an: Prof. Dr. F. Berthold, Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und –hämatologie, Kerpener Straße 62, D-50924 Köln, ☎ +49 (0) 221/478-4390, 📠 -6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de

An das
 Hämatologisch-Onkologische Labor
 Zentrum für Kinderonkologie und -hämatologie
 Klinik für allgemeine Kinderheilkunde
 Kerpener Str. 62
50924 Köln

Betr.:



..... Patient Name Patient Vorname geboren NB Nummer

Entnahme-Datum:

- Krankheitsstatus:**
- Initialdiagnostik
 - nach Blöcken Chemotherapie
 - vor Megatherapie
 - vor Retinsäure-Konsolidierung 1 (6 Monate)
 - vor Retinsäure-Konsolidierung 2 (3 Monate)
 - bei Therapieende
 - Rezidiv-Verdacht
 - Routineverlaufskontrolle ohne Rezidiv-Verdacht
 - Apherisat (**vor** Positivselektion) nach peripherer Stammzellapherese
 - Sonstiges:

Hiermit bitten wir um den Nachweis von Neuroblastomzellen im Knochenmark (4 Punktionsstellen):

Punktionsort 1.....

Punktionsort 2.....

Punktionsort 3.....

Punktionsort 4.....

Von jeder der 4 Punktionsorte **≥5 Ausstriche** verschicken. Etwa 1-3 ml Knochenmark jeder Punktionsstelle in einem **EDTA-Röhrchen** füllen. Davon innerhalb von 20 min nur 1 ml EDTA-Knochenmark entnehmen und in ein **Röhrchen mit RNA-Stabilisator** übertragen. Das gesamt Material kann ungekühlt verschickt werden, muss das Labor aber innerhalb von 24 h erreichen. Expressversand über Nacht ist ausreichend. Eine Versendung am Freitag ist nur nach telefonischer Voranmeldung (+49 221 478 4390) möglich. Von einer Versendung am Samstag bitten wir abzusehen.

Mit freundlichen Grüßen

..... Stempel mit Name/Adresse/Telefon Datum Unterschrift

29 THERAPIEDOKUMENTATION (DEUTSCH)

NB2004-HR Chemotherapieplan Block N5

Bitte diesen Bogen oder den klinikintern verwendeten Medikamentenplan senden an:
 Prof. Dr. F. Berthold, Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und -hämatologie,
 Kerpener Straße 62, D-50924 Köln, ☎ +49 (0) 221/478-6853, 📠 -6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de

..... Patient Name Patient Vorname geboren NB Nummer

..... Gewicht (kg) Größe (cm) KOF (m²)

Vindesin (VDS): 3 mg/m²xd (Max. 6 mg, <1 Jahr oder <10 kg KG: 0,1 mg/kgxd)

Tag 1 als Infusion über 1 Stunde in NaCl 0,9%

..... Datum Tag 1 Einzeldosis **mg** Volumen der Lösung **ml** Geschwindigkeit **ml/h**

Cisplatin (DDP): 40 mg/m²xd (<1 Jahr oder <10 kg KG: 1,3 mg/kgxd)

Tag 1-4 als 96h-Dauerinfusion (4x 24h) in NaCl 0,9%

..... Datum Tag 1

..... Datum Tag 2 Tagesdosis **mg** Volumen der Lösung **ml** Geschwindigkeit **ml/h**

..... Datum Tag 3

..... Datum Tag 4

Etoposid (VP16): 100 mg/m²xd (<1 Jahr oder <10 kg KG: 4,2 mg/kgxd)

Tag 1-4 als 96h-Dauerinfusion (4x 24h) in NaCl 0,9%

..... Datum Tag 1

Bei Verzögerung >28 Tage oder Infektion Grad ≥3: Dosisreduktion auf 80%

..... Datum Tag 2

..... Datum Tag 3 Tagesdosis **mg** Volumen der Lösung **ml** Geschwindigkeit **ml/h**

..... Datum Tag 4

Parallelinfusion 3000 ml/m²xd (Maximal 5000 ml/d) Tag 1-6

Datum Tag 1	Zusammensetzung	ml/1000 ml	ml/24 h
	NaCl 0,9%	469 ml
	Glukose 5%	468 ml
	MgSO ₄ 10%	26 ml
	Calciumglukonat 10%	12 ml
	KCl 7,45%	25 ml
..... Datum Tag 6			ml/h

Mannit-DTI 1 g/kgxd (maximal 1,5 g/kg) = 6,7 ml Mannit 15%/kgxd

Tag 1-4 als 96h-Dauerinfusion (4x 24h) in NaCl 0,9%

..... Datum Tag 1

..... Datum Tag 4 Tagesdosis **mg** Volumen der Lösung **ml** Geschwindigkeit **ml/h**

G-CSF 5 µg/kg x d (zur Stammzellmobilisierung 10 µg/kgxd)

ab Tag 9 bis Leukos >10 000/µl (bzw. Granulozyten >5000/µl) subkutan (oder als 4-h-Infusion)

NB2004-HR Chemotherapieplan Block N6

Bitte diesen Bogen oder den klinikintern verwendeten Medikamentenplan senden an:
 Prof. Dr. F. Berthold, Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und -hämatologie,
 Kerpener Straße 62, D-50924 Köln, ☎ +49 (0) 221/478-6853, 📠 -6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de

Patient Name	Patient Vorname	geboren	NB Nummer
Gewicht (kg)	Größe (cm)	KOF (m ²)	

Vincristin (VCR): 1,5 mg/m²xd (Max. 2 mg, <1 Jahr oder <10 kg KG: 0,05 mg/kgxd)

Tag 1 und Tag 8 als separate 1h-Infusion in NaCl 0,9%

Datum Tag 1			
Datum Tag 8	mg	ml	ml/h
	Einzeldosis	Volumen der Lösung	Geschwindigkeit

Dacarbacin (DTIC): 200 mg/m²xd (<1 Jahr oder <10 kg KG: 6,7 mg/kgxd)

Tag 1-5 als 1h-Infusion lichtgeschützt in NaCl 0,9%

Schritt 2 bei erneuter Verzögerung>28 Tage oder Infektion Grad ≥3:
 DTIC ersatzlos streichen!

Datum Tag 1			
Datum Tag 2	mg	ml	ml/h
	Einzeldosis	Volumen der Lösung	Geschwindigkeit

Datum Tag 3

Datum Tag 4

Datum Tag 5

Ifosfamid (IFO): 1500 mg/m²xd (<1 Jahr oder <10 kg KG: 50 mg/kgxd)

Tag 1-5 als 115h-Dauerinfusion (= 5 x 23h, Unterbrechung für DTIC) in NaCl 0.9%

Datum Tag 1			
Datum Tag 2			
Datum Tag 3	mg	ml	ml/h
	Tagesdosis	Volumen der Lösung	Geschwindigkeit

Schritt 1 bei Verzögerung>28 Tage oder Infektion Grad ≥3:
 Dosisreduktion auf 1000 mg/m²xd

Datum Tag 4

Datum Tag 5

Adriamycin (ADR): 30 mg/m²xd (<1 Jahr oder <10 kg KG: 1 mg/kgxd)

Tag 6-7 als separate 4 h-Infusion in NaCl 0.9%

Datum Tag 6			
Datum Tag 7	mg	ml	ml/h
	Einzeldosis	Volumen der Lösung	Geschwindigkeit

Parallelinfusion 3000 ml/m²xd (Maximal 5000 ml/d) Tag 1-7

	Zusammensetzung	ml/1000 ml	ml/24 h
Datum Tag 1	MESNA 100 mg/ml	3 ml
	NaCl 0.9%	485 ml
	Glukose 5%	485 ml
	KCl 7,45%	25 ml
Datum Tag 7			ml/h

G-CSF 5 µg/kg x d (zur Stammzellmobilisierung 10 µg/kgxd)

ab Tag 10 bis Leukos >10 000/µl (bzw. Granulozyten >5000/µl) subkutan (oder als 4-h-Infusion)

NB2004-HR Chemotherapieplan Block N8

Bitte diesen Bogen oder den klinikintern verwendeten Medikamentenplan senden an:
 Prof. Dr. F. Berthold, Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und –hämatologie,
 Kerpener Straße 62, D-50924 Köln, ☎ +49 (0) 221/478-6853, 📠 -6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de

Patient Name	Patient Vorname	geboren	NB Nummer
Gewicht (kg)	Größe (cm)	KOF (m ²)	

Cyclophosphamid (CP): 100 mg/m²xd (<1 Jahr oder <10 kg KG nach kg dosieren)

Tag 1 Start 6 h vor Topotecan über 1 Stunde in NaCl 0,9%;
 Tag 2-7 parallel zu Topotecan als 1h Infusion in NaCl 0,9%

Datum Tag 1			
Datum Tag 7	mg Einzel-dosis	ml Volumen der Lösung	ml/h Geschwindigkeit

MESNA: 3 x 20 mg/m² x d

Tag 1-7 als intravenöse Injektion zur Stunde 0, 4 und 8 nach Cyclophosphamid
 Topotecan während Injektion stoppen und Leitung mit NaCl 0,9% vor- und nachspülen!

Datum Tag 1			
Datum Tag 7	3 x mg Einzel-dosis	3 x ml Volumen der Lösung	

Topotecan (TOPO): 1.0 mg/m²xd (<1 Jahr oder <10 kg KG nach kg dosieren)

Tag 1-7 als 168 h Dauerinfusion (7x24h) in NaCl 0.9%; Tag 1 Start 6 h nach Cyclophosphamid

Bei Verzögerung>28 Tage oder Infektion Grad ≥3: Dosisreduktion auf 70%

Datum Tag 1			
Datum Tag 7	mg Tagesdosis	ml Volumen der Lösung	ml/h Geschwindigkeit

Etoposid (VP16): 100 mg/m²xd (<1 Jahr oder <10 kg KG nach kg dosieren)

Tag 8-10 als 1 h-Infusion in NaCl 0.9%

Datum Tag 8			
Datum Tag 9	mg Einzel-dosis	ml Volumen der Lösung	ml/h Geschwindigkeit
Datum Tag 10			

Parallelinfusion 2000 ml/m²xd (Maximal 5000 ml/d), Tag 1-7

Datum Tag 1	Zusammensetzung	ml/1000 ml	ml/24 h
	NaCl 0.9%	500 ml
	Glukose 5%	500 ml
Datum Tag 7			ml/h

G-CSF 5 µg/kg x d (zur Stammzellmobilisierung 10 µg/kgxd)

ab Tag 12 bis Leukos >10 000/µl (bzw. Granulozyten >5000/µl) subkutan (oder als 4-h-Infusion)

NB2004-HR Toxizitätsbogen Chemotherapie

Bitte senden an: Prof. Dr. F. Berthold, Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und -hämatologie, Kerpener Straße 62, D-50924 Köln, ☎ +49 (0) 221/478-6853, ☎ -6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de

Patient Name

Patient Vorname

geboren

NB Nummer

Datum Start des Blocks:

Welcher Block N5 N6 N8 anderer:.....

Bitte die maximale Toxizität, die vom ersten Tag des Blocks bis zum Start des nachfolgenden Blocks beobachtet wurde, ankreuzen und mit einer Kopie des Therapieplans an die Studienleitung senden

Grad	0	1	2	3	4
Allgemeinzustand	Normale Aktivität	Geringe Beeinträchtigung	Altersentspr. Aktivität stark eingeschränkt	Bettlägerig, pflegebedürftig	Intensive Behandlung schwerstkrank
Hämoglobin	Altersnorm	> 100%	80-100%	65-79%	< 65%
Leukozyten (/nl)	> 4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	< 1,0
Granulozyten (/nl)	> 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Thrombozyten (/nl)	> 100	75-100	50-74,9	25-49,9	< 25
Infektion	keine	leicht	mäßig: ohne Erregernachweis, i.v. Antibiotika	schwer: mit Erregernachweis, i.v. Antibiotika	lebensbedrohlich, mit Hypotonie
Fieber (°C)	keins	37,1-38	38,1-40	> 40 für < 24 St d.	> 40 für ≥ 24 Std.
Stomatitis/orale Mucositis	keine	schmerzlose Ulzera, Erythem	schmerzendes Erythem oder Ulzerationen, kann aber essen	schmerzendes Erythem oder Ulzerationen, nur flüssige Nahrung möglich	TPN wegen Stomatitis erforderlich
Diarrhöe (Anstieg Stuhlfrequenz/Tag)	keine	2-3	4-6 o. nächtl. Stuhl o. leichte Bauchkrämpfe	7-9 oder Inkontinenz oder starke Bauchkrämpfe	≥ 10 o. blutiger Durchfall o. TPN erforderlich
Kreatinin	Altersnorm	< 1,5 x Norm	1,5-3,0 x Norm	3,1-6,0 x Norm	> 6,0 x Norm
Bilirubin	Altersnorm	-	< 1,5 x Norm	1,5-3 x Norm	> 3 x Norm
SGOT/SGPT	Altersnorm	≤ 2,5 x Norm	2,6-5,0 x Norm	5,1-20 x Norm	> 20 x Norm
Kardiotoxizität: Echo LV-SF	> 30%	> 25 und ≤ 30%	> 20 und ≤ 25%	> 15 und ≤ 20%	≤ 15%
Ototoxizität: Hörverlust bei 2kHz	keine	< 15 dB	16-30 dB	31-60 dB	> 60 dB
Neurotoxizität peripher	keine	Parästhesien	schwere Parästhesien und/oder milde Schwäche	unerträgliche Parästhesien, deutliche motorische Verluste	Paralyse
Neurotoxizität zentral	keine		Somnolenz oder Müdigkeit	Stupor, schwer erweckbar	Koma
Obstipation	keine oder keine Veränderung	mild	moderat	schwer	Ileus > 96 h
Sonstiges					

Stempel mit Name/Adresse/Telefon

Datum

Unterschrift

NB2004-HR Megatherapieplan

Bitte diesen Bogen, PRST Bogen (<http://prst.gpoh.de>) oder den klinikintern verwendeten Medikamentenplan senden an:
 Prof. Dr. F. Berthold, Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und –hämatologie,
 Kerpener Straße 62, D-50924 Köln, ☎ +49 (0) 221/478-6853, 📠 -6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de

..... Patient Name Patient Vorname geboren NB Nummer

Melphalan (MEL): 45 mg/m²xd (<1 Jahr oder <10 kg KG: 1,5 mg/kgxd)

Tag –8 bis –5 als 30-min-Infusion in NaCl 0,9%

..... Datum Tag –8

	mg	ml	ml/h
..... Datum Tag –7	Einzel-dosis	Volumen der Lösung	Geschwindigkeit
..... Datum Tag –6			
..... Datum Tag –5			

Etoposid (VP16): 40 mg/kg Körpergewicht

Tag –4 als 4-h-Infusion vor Carboplatin

	mg	ml	ml/h
..... Datum Tag –4	Einzel-dosis	Volumen der Lösung	Geschwindigkeit

Carboplatin (CARBO): 500 mg/m²xd (<1 Jahr oder <10 kg KG: 16,6 mg/kgxd)

Tag –4 bis –2 als 1-h-Infusion in NaCl 0,9%, Gabe Tag –4 nach Etoposidinfusion!

	mg	ml	ml/h
..... Datum Tag –3	Einzel-dosis	Volumen der Lösung	Geschwindigkeit
..... Datum Tag –2			

Parallelinfusion 3000 ml/m²xd (Maximal 5000 ml/d)

	Zusammensetzung	ml/1000 ml	ml/24 h
..... Datum Tag –8	Glukose 50%	100 ml
	Glukose 5%	795 ml
	NaCl 5,85%	40 ml
	MgSO ₄ 10%	30 ml
	CaGlukonat 20%	15 ml
	KCl 7,45%	20 ml
			ml/h
..... Datum Tag –1			

Stammzell-Reinfusion, Dosis >2 x 10⁶ CD34 pos. Zellen/kg

Tag 0

- autolog allogene KM periph. Stammzellen CD34 Separation

	x10⁶	x10⁶/kg
..... Datum Tag 0	CD 34 pos. Zellen absolut	CD 34 pos. Zellen pro kg

G-CSF 10 µg/kg x d

Tag 2 bis Leukos >10 000/µl (bzw. Granulozyten >5000/µl) subkutan (oder als 4-h-Infusion)

	µg/d	
..... Datum Tag 1	Präparat	Dosis G-CSF absolut letzter Tag G-CSF

NB2004-HR Toxizitätsbogen Megatherapie

Bitte senden an: Prof. Dr. F. Berthold, Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und –hämatologie, Kerpener Straße 62, D-50924 Köln, ☎ +49 (0) 221/478-6853, 📠 -6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de



Patient Name

Patient Vorname

geboren

NB Nummer

Tag 0: **Konditionierung** MEL/VP16/CARBO andere:

Bitte die maximale Toxizität im Verlauf und **nach** dem Therapiekurs ankreuzen und mit Therapieplan als Kopie an die Studienleitung senden

Grad	0	1	2	3	4
Allgemeinzustand	Normale Aktivität	Geringe Beeinträchtigung	Altersentspr. Aktivität stark eingeschränkt	Bettlägerig, pflegebedürftig	Intensive Behandlung schwerstkrank
Hämoglobin	Altersnorm	> 100%	80-100%	65-79%	< 65%
Leukozyten (/nl)	> 4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	< 1,0
Granulozyten (/nl)	> 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Thrombozyten (/nl)	> 100	75-100	50-74,9	25-49,9	< 25
Infektion	keine	leicht	mäßig: ohne Erregernachweis, i.v. Antibiotika	schwer: mit Erregernachweis, i.v. Antibiotika	lebensbedrohlich, mit Hypotonie
Fieber (°C)	keins	37,1-38	38,1-40	> 40 für < 24 St d.	> 40 für ≥ 24 Std.
Stomatitis/orale Mucositis	keine	schmerzlose Ulzera, Erythem	schmerzendes Erythem oder Ulzerationen, kann aber essen	schmerzendes Erythem oder Ulzerationen, nur flüssige Nahrung möglich	TPN wegen Stomatitis erforderlich
Diarrhöe (Anstieg Stuhlfrequenz/Tag)	keine	2-3	4-6 o. nächtl. Stuhl o. leichte Bauchkrämpfe	7-9 oder Inkontinenz oder starke Bauchkrämpfe	≥ 10 o. blutiger Durchfall o. TPN erforderlich
Hautveränderung	keine	Erythem	trockene Desquamation, Vaskulitis Pruritus	feuchte Desquamation, Ulzerationen	exfoliative Dermatitis, Nekrosen
Kreatinin	Altersnorm	< 1,5 x Norm	1,5-3,0 x Norm	3,1-6,0 x Norm	> 6,0 x Norm
Bilirubin	Altersnorm	-	< 1,5 x Norm	1,5-3 x Norm	> 3 x Norm
SGOT/SGPT	Altersnorm	≤ 2,5 x Norm	2,6-5,0 x Norm	5,1-20 x Norm	> 20 x Norm
Kardiotoxizität: Echo LV-SF	> 30%	> 25 und ≤ 30%	> 20 und ≤ 25%	> 15 und ≤ 20%	≤ 15%
Ototoxizität: Hörverlust bei 2kHz	keine	< 15 dB	16-30 dB	31-60 dB	> 60 dB
Neurotoxizität peripher	keine	Parästhesien	schwere Parästhesien und/oder milde Schwäche	unerträgliche Parästhesien, deutliche motorische Verluste	Paralyse
Neurotoxizität zentral	keine		Somnolenz oder Müdigkeit	Stupor, schwer erweckbar	Koma
Obstipation	keine oder keine Veränderung	mild	moderat	schwer	lleus > 96 h
Sonstiges					

Leukozyten >1/nl Datum Thrombozyten >20/nl (unsubstituiert) Datum

Entlassung nach Hause Datum

Stempel mit Name/Adresse/Telefon

Datum

Unterschrift

NB2004-HR Dokumentation 2. oder folgende OP

Bitte mit **OP-Bericht** senden an: Prof. Dr. F. Berthold, Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und –hämatologie, Kerpener Straße 62, D-50924 Köln, ☎ +49 (0) 221/478-6853, 📠 -6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de



..... Patient Name Patient Vorname geboren NB Nummer

Op-Datum:

Radikalität:
 makroskopisch/mikroskopisch komplett
 mikroskopisch inkomplett
 makroskopisch inkomplett
 Probeexcision

Was wurde operiert:
 Primärtumor
 Metastase, welche:

Tumorausdehnung

Tumorfiltration über Mittellinie: nein ja nicht untersucht
 Lymphknoten makroskopisch auffällig: nein ja nicht untersucht

Histologischer Befall der regionären Lymphknoten:

anhängende LK nein ja nicht untersucht
 homolaterale LK nein ja nicht untersucht
 kontralaterale LK (jenseits der Mittellinie): nein ja nicht untersucht

OP Komplikationen:

Keine
 Nephrektomie
 Blutung (bitte näher bezeichnen): Zeitpunkt :
 Infektion (bitte näher bezeichnen):
 Ileus
 Sonstiges:

Histologie:

örtlicher Pathologe (Bitte Kopie des Berichts beilegen)
 Referenzpathologe
 Keine Histologie erstellt

Remissionsstatus vor OP:

	Primärtumor	Metastasen
Vollremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sehr gute Teilremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teilremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gemischte Remission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kein Ansprechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Progression/Rezidiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ereignismeldung (S. 173) erledigt?

Remissionsstatus nach OP

	Primärtumor	Metastasen
Vollremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sehr gute Teilremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teilremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gemischte Remission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kein Ansprechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Progression/Rezidiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

dann bitte **Ereignismeldung** (S. 173) ausfüllen und zusenden

Bemerkungen

..... Stempel mit Name/Adresse/Telefon Datum Unterschrift

NB2004-HR Dokumentation MIBG-Therapie

Bitte **Bericht der Klinik für Nuklearmedizin** beilegen und senden an:

Prof. Dr. F. Berthold, Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und –hämatologie, Kerpener Straße 62, D-50924 Köln, ☎ +49 (0) 221/478-6853, 📠 -6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de

..... Patient Name Patient Vorname geboren NB Nummer

Datum der MIBG Gabe

Datum MIBG Gabe

Applizierte Aktivität

(Gesamtaktivität bei fraktionierter Gabe innerhalb von mehreren Tagen)

$$\frac{\text{MBq}}{\text{Gesamtaktivität absolut}} = \frac{\text{mCi}}{\text{Gesamtaktivität absolut}} = \frac{\text{mCi/kg}}{\text{Gesamtaktivität/kg KG}}$$

errechnete Ganzkörperdosis

Gesamtkörperdosis (Gy)

Siehe Seite 64.

errechnete Tumordosis

(falls Angabe möglich)

Tumordosis eines repräsentativen Herdes (Gy)

Siehe Seite 64.

Schilddrüsenblockade:

Keine Irenat® Kaliumjodid

Komplikationen:

welche:.....

Keine Ja,

Stammzellrückgabe:

Datum..... nur ausfüllen, wenn keine Megatherapie unmittelbar nach MIBG Therapie folgt

nein Ja, Dosisx10⁶/kg,

Remissionsstatus

vor MIBG, Datum

ca. 3 Monate nach MIBG, Datum

diese Angabe ist nur erforderlich, wenn keine Megatherapie folgt bei MIBG vor Megatherapie reicht der Bogen nach Mega (Seite 175)

	Primärtumor	Metastasen
Vollremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sehr gute Teilremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teilremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gemischte Remission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kein Ansprechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Progression/Rezidiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

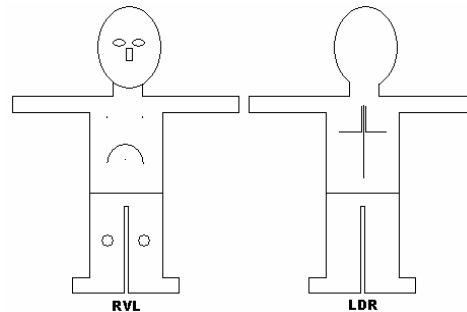
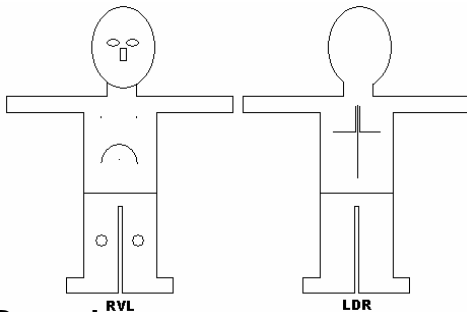
	Primärtumor	Metastasen
Vollremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sehr gute Teilremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teilremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gemischte Remission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kein Ansprechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Progression/Rezidiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ereignismeldung (S. 173) erledigt?

dann bitte **Ereignismeldung** (S. 173) ausfüllen und zusenden

Restherde vor MIBG (ggf. Skizze)

Restherde ca. 3 Monate nach MIBG (ggf. Skizze)



Bemerkungen:

..... Stempel mit Name/Adresse/Telefon Datum Unterschrift

NB2004-HR Dokumentation Strahlentherapie

Bitte **Bericht der Strahlenklinik** beilegen und senden an:
 Prof. Dr. F. Berthold, Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und –hämatologie,
 Kerpener Straße 62, D-50924 Köln, ☎ +49 (0) 221/478-6853, 📠 -6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de

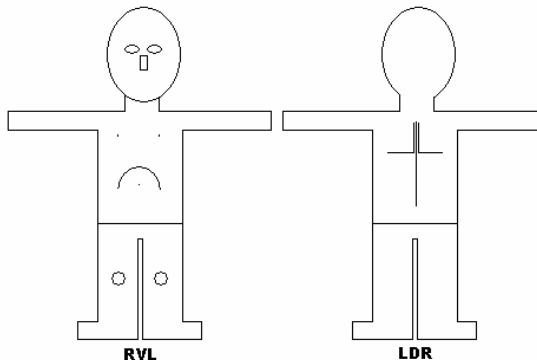
.....
 Patient Name Patient Vorname geboren NB Nummer

Datum der Strahlentherapie

.....
 Erster Tag der Radiatio letzter Tag der Radiatio

Lokalisation des Strahlenfelds
 Lokalisation in Schema eintragen

Bitte hier beschreiben und/oder im Schema skizzieren



Herddosis Lokalisation in Schema eintragen **Gy =** **Gy x**
 Gesamtherddosis Dosis Einzelfraktion Anzahl der Sitzungen n

Indikation:

aktiver Primärtumorrest Andere:

Komplikationen:

Nein Ja, welche:

Remissionsstatus

vor RT, Datum

3 Monate nach RT, Datum
 diese Angabe ist nur bei Rezidivpatienten erforderlich,
 ansonsten reicht der Bogen nach Mega bzw. Erhaltung (Seite 175)

	Primärtumor	Metastasen
Vollremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sehr gute Teilremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teilremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gemischte Remission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kein Ansprechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Progression/Rezidiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ereignismeldung (S. 173) erledigt?

	Primärtumor	Metastasen
Vollremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sehr gute Teilremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teilremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
gemischte Remission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
kein Ansprechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Progression/Rezidiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

dann bitte **Ereignismeldung** (S. 173) ausfüllen und zusenden

Bemerkungen:

.....
 Stempel mit Name/Adresse/Telefon Datum Unterschrift

30 VERLAUFSDOKUMENTATION (DEUTSCH)

NB2004-HR Meldung: Rezidiv, Progression, Tod

Bitte bei jedem Ereignis sofort senden an: Prof. Dr. F. Berthold, Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und – hämatologie, Kerpener Straße 62, D-50924 Köln, ☎ +49 (0) 221/478-6853, 📠 -6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de

..... Patient Name Patient Vorname geboren NB Nummer

Datum, Ereignisart:

- Rezidiv (nach Vollremission)
- Progression (von Resttumor oder Metastasenresten)
- Zweitmalignom, welches.....
- Tod (bitte Ursache angeben, siehe unten)

Ereignis diagnostiziert?

- Routinekontrolle Tumormarker
- Routinekontrolle Bildgebung
- Symptome, welche:.....

Rezidiv/Progression lokal?

	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	
Im ehemaligen Primärtumorgebiet?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nicht zu entscheiden
Im ehemaligen Bestrahlungsfeld?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> vorher nie bestrahlt worden
			<input type="checkbox"/> ist nicht zu entscheiden

Rezidiv/Progression systemisch? Ja Nein

Befallsmuster bitte spezifizieren:

Knochenmark:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nicht untersucht
Knochen:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nicht untersucht
Fernlymphknoten, wo.....	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nicht untersucht
Leber:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nicht untersucht
Haut:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nicht untersucht
ZNS:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nicht untersucht
Lunge:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nicht untersucht
Sonstige:			

Geplante Therapie:

-
- keine Tumortherapie mehr, nur noch symptomatisch/palliativ

Bei Verstorbenen:

Sterbedatum:

Todesursache:

- bedingt durch Tumorerkrankung
- bedingt durch Therapie
- Tumor/Therapieabhängigkeit nicht zu entscheiden
- andere Todesursache, nicht im Zusammenhang mit Tumor

Autopsie durchgeführt? ja (bitte Bericht beilegen) nein

Bemerkungen:

..... Stempel Datum Unterschrift

NB2004-HR Meldung: Schweres unerwartetes Ereignis

Bitte **innerhalb von 24 Stunden** senden an: Prof. Dr. F. Berthold, Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und – hämatologie, Kerpener Straße 62, D-50924 Köln, ☎ +49 (0) 221/478-6853, 📠 -6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de

..... Patient Name Patient Vorname geboren Geschlecht Gewicht (kg) Größe (cm) NB Nummer

Beobachtete SAE

Beobachtung/Laborveränderungen, ggf. Extrablatt beilegen	Datum, Zeit des Beginns	Dauer

Art des SAE

- Todesfall Verlängerung Hospitalisierung Angeborene Anomalie
 Lebensbedrohend Erhebliche/dauerhafte geist. Behinderung Medizinisch relevant

Alle Medikamente bei Auftreten des SAE:

Medikament & Charge	mg/Tag	Route	Gegeben von ... bis	Indikation	Zusammenhang zwischen Medikament und SAE					
					gesichert	wahr-scheinlich	möglich	unwahr-scheinlich	kein	nicht zu beurteilen
1										
2										
3										
4										
5										
6										

Betreffende Medikamente früher gegeben? ja nein und vertagen? ja nein

Therapie/Maßnahmen zur Behandlung des SAE

Medikament/Maßnahme	Dosis/Tag	Route	Gegeben von ... bis	Indikation

Ausgang des SAE?:

- wiederhergestellt bleibender Schäden noch nicht wieder hergestellt unbekannt
 Tod, wann..... Sektion ja nein ggf. Befund beilegen/nachreichen
 Todesursache.....

..... Stempel mit Name/Adresse/Telefon Datum Unterschrift

NB2004-HR Chemo-/Megatherapie Follow-up

Bitte senden an: Prof. Dr. F. Berthold, Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und –hämatologie, Kerpener Straße 62, D-50924 Köln, ☎ +49 (0) 221/478-6853, 📠 -6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de



..... Patient Name Patient Vorname geboren NB Nummer

- Behandlungsgruppe** HR Standardarm ohne N8 Blöcke HR experimenteller Arm mit N8 Blöcken
- Erhebungszeitpunkt** nach 2 Blöcken nach 4 Blöcken Chemotherapie
 nach 6 Blöcken nach 8 Blöcken Chemotherapie
 nach Megatherapie

Diagnostik zum Erhebungszeitpunkt

verglichen mit Voruntersuchung, vor einer evtl. OP, bei Zunahme pathologischer Befunde handelt es sich um einen Progress, dann ist eine **Ereignismeldung (S. 173)** erforderlich

Datum	völlig unauffällig	gebessert, aber noch nicht normal	unverändert pathologisch	nicht durchgeführt
Sonographie/CT/MRT Primärtumor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIBG-Szintigraphie Primärtumor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIBG-Szintigraphie Metastasen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schädel-CT/MRT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Knochenmark – Zytologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige Untersuchungen, welche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tumolvolumen gemessen errechnet: _____ X _____ X _____ = _____
Länge (cm) Breite (cm) Tiefe (cm) Volumen =(Länge x Breite X Tiefe) x 0.5

Tumormarker zum Erhebungszeitpunkt (vor einer evtl. Operation):

Datum	Wert	Einheit*	Faktor	völlig unauffällig	gebessert, aber noch nicht normal	unverändert pathologisch	nicht durchgeführt
NSE im Serum	_____	ng/ml	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HVA im Serum	_____	ng/ml	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VMA im Serum	_____	ng/ml	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HVA im Urin	_____	nmol/µmol Crea	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VMA im Urin	_____	nmol/µmol Crea	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Falls andere Einheit, bitte angeben

Therapieerfolg zum Erhebungszeitpunkt (vor einer evtl. Operation), Stichtag:

	Primärtumor	Metastasen		Primärtumor	Metastasen
Vollremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	sehr gute Teilremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teilremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	gemischte Remission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
stabile Erkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Progression/Rezidiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

dann bitte **Ereignismeldung (S. 173)** ausfüllen und zusenden

Geplante weitere Therapie:

- Fortführung der Chemotherapie Radiotherapie, welche?: externe Bestrahlung MIBG
 Megatherapie Operation Erhaltungstherapie
 Retinsäure anderes:

..... Stempel mit Name/Adresse/Telefon Datum Unterschrift

NB2004-HR Retinsäure Follow-up 1/2

Bitte senden an: Prof. Dr. F. Berthold, Studienleitung NB2004, Zentrum für Kinderonkologie und -hämatologie, Kerpener Straße 62, D-50924 Köln, ☎ +49 (0) 221/478-6853, 📠 -6851, neuroblastomstudie@uk-koeln.de



..... Patient Name Patient Vorname geboren NB Nummer

Behandlung

- HR Standardarm ohne N8 Blöcke HR experimenteller Arm mit N8 Blöcken

Erhebungszeitpunkt

Bitte je einen Bogen nach Retinsäure 1 und 2 und nach jedem zusätzlichen Retinsäurezyklus ausfüllen

- nach Retinsäure 1 = nach 6 Monaten Retinsäure
 nach Retinsäure 2 = nach weiteren 3 Monaten Retinsäure
 anderes,

	1./7. Zyklus Woche 1-2 Woche 36-37	2./8. Zyklus Woche 4-5 Woche 40-41	3./9. Zyklus Woche 8-9 Woche 44-45	4. Zyklus Woche 12-13	5. Zyklus Woche 16-17	6. Zyklus Woche 20-21
Startdosis (mg/m ²)	mg/m ²	mg/m ²	mg/m ²	mg/m ²	mg/m ²	mg/m ²
Start des 14-d-Zyklus (Datum)						
Dosisreduktion ab? (Datum)						
Dosisreduktion? (um ...%)						
vorzeitiger Abbruch? (Datum)						

Nebenwirkungen

Grad	0	1	2	3	4
Allgemeinzustand	Normale Aktivität	Geringe Beeinträchtigung	Altersentspr. Aktivität stark eingeschränkt	Bettlägerig, pflegebedürftig	Intensive Behandlung schwerstkrank

Hämoglobin	Altersnorm	> 100%	80-100%	65-79%	< 65%
Leukozyten (/nl)	> 4,0	3,0-3,9	2,0-2,9	1,0-1,9	< 1,0
Granulozyten (/nl)	> 2,0	1,5-1,9	1,0-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Thrombozyten (/nl)	> 100	75-100	50-74,9	25-49,9	< 25

Infektion	keine	leicht	mäßig: ohne Erregernachweis, i.v. Antibiotika	schwer: mit Erregernachweis, i.v. Antibiotika	lebensbedrohlich, mit Hypotonie
Fieber (°C)	keins	37,1-38	38,1-40	> 40 für < 24 St d.	> 40 für ≥ 24 Std.

Haut/Exanthem	keine	Erythem	trockene Desquamationen, Vascularisation, Pruritus	feuchte Desquamationen, Ulcerationen	exfoliative Dermatitis, Nekrosen
Bilirubin	Altersnorm	-	< 1,5 x Norm	1,5-3 x Norm	> 3 x Norm
SGOT/SGPT	Altersnorm	≤ 2,5 x Norm	2,6-5,0 x Norm	5,1-20 x Norm	> 20 x Norm

Kopfschmerz	kein	tolerabel ohne Behandlung	stark, Behandlung erforderlich	sehr stark, Abbruch oder Verzögerung der Therapie	
Cheilitis	keine	tolerabel ohne Behandlung	stark, Behandlung erforderlich	sehr stark, Abbruch oder Verzögerung der Therapie	
Konjunctivitis	keine	tolerabel ohne Behandlung	stark, Behandlung erforderlich	sehr stark, Abbruch oder Verzögerung der Therapie	

Sonstiges	
-----------	--

Bitte auch Folgeseite ausfüllen!

NB2004-HR Retinsäure Follow-up 2/2

NB Nummer

- Hyperglyceridämie** nicht gemessen nein ja, maximalEinheit.....
- Hyperkalzämie** nicht gemessen nein ja, maximalEinheit.....
- Nachtblindheit** nicht evaluierbar nein ja.
- Vitamin E Gabe:** nein ja, Grund:
- wenn lokal : teilweise durchgehend
- wenn systemisch: teilweise durchgehend

Diagnostik zum Erhebungszeitpunkt

verglichen mit Voruntersuchung, vor einer evtl. OP, bei Zunahme pathologischer Befunde handelt es sich um einen Progress, dann ist eine Ereignismeldung (S. 173) erforderlich

Datum	völlig unauffällig	gebessert, aber noch nicht normal	unverändert pathologisch	nicht durchgeführt
Sonographie/CT/MRT Primärtumor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIBG-Szintigraphie Primärtumor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MIBG-Szintigraphie Metastasen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schädel-CT/MRT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Knochenmark – Zytologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonstige Untersuchungen, welche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tumorvolumen gemessen errechnet:

_____ X _____ X _____ = _____
Länge (cm) Breite (cm) Tiefe (cm) Volumen =(Länge x Breite X Tiefe) x 0.5

Tumormarker zum Erhebungszeitpunkt (abweichende Einheiten bitte angeben):

Datum	Wert	Einheit	Faktor	normal	pathologisch	nicht untersucht
NSE im Serum	_____	ng/ml	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HVA im Serum	_____	ng/ml	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VMA im Serum	_____	ng/ml	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HVA im Urin	_____	nmol/µmol Crea	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VMA im Urin	_____	nmol/µmol Crea	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Therapieerfolg zum Erhebungszeitpunkt (vor einer evtl. Operation), Stichtag:

	Primärtumor	Metastasen		Primärtumor	Metastasen
Vollremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	sehr gute Teilremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Teilremission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	gemischte Remission	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
stabile Erkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Progression/Rezidiv	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

dann bitte **Ereignismeldung** (S. 173) ausfüllen und zusenden

Geplante weitere Therapie:

- weitere Retinsäurezyklen
- Radiotherapie, welche?: externe Bestrahlung MIBG
- Operation
- Erhaltungstherapie
- anderes:

.....

Stempel mit Name/Adresse/Telefon

Datum

Unterschrift

NB2004-HR Follow-up nach Abschluss Protokolltherapie

Wird elektronisch generiert und den Kliniken automatisch jährlich von der Studienleitung NB2004 zugeschickt.



Folgerhebungsbogen für Neuroblastompatienten (NB2004)

für geb.: Patnr:
Diagnosedatum: Stadium:

Remissionsbeurteilung (Kriterien siehe Protokoll) für Zeitraum: ca.

	PT	Metastasen	letzte Vorstellung: _____
Vollremission	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
sehr gute Teilremission	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> Rezidiv / Progression
Teilremission	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Datum: : _____
gemischte Remission	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	(bitte Ergebnismeldebogen ausfüllen)
kein Ansprechen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
nicht evaluiert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

wird nicht mehr von uns betreut, Adresse letzter Hausarzt _____

Wurde nach der letzten Dokumentation eine weitere Therapie durchgeführt ?

letzte Dokumentation:

- keine Therapie
- Chemotherapie
- Radiotherapie
- Operation - bitte OP-Bericht und Histologie-Befund als Kopie beifügen -
- andere Therapie _____

Spätschäden bekannt:

weitere Spätschäden:

- Nierenschädigung
- Kardiomyopathie oder sonst. Schädigung des Herzens
- Innenohrschädigung
- Sonstiges: _____

Bei Verstorbenen:

Sterbedatum: _____

- bedingt durch Primärtumor
- bedingt durch Rezidiv/Metastase
- bedingt durch Therapie

Todesursache: _____

- andere Todesursache
- Tumorabhängigkeit nicht zu entscheiden

Autopsie durchgeführt ? ja/nein

Bemerkungen:

Stempel:

Datum und Unterschrift:

Folgende Unterlagen liegen der Studie noch nicht vor:

- Kopie des Op-Berichts (Operation vom _____)
- Kopie des histologischen Befundes (Operation vom _____)
- Kopie des Befundes des Referenzpathologen
- Folgerhebungsbogen

Bitte senden an: Neuroblastomstudie, Prof. Dr. F. Berthold, Universitätskinderklinik Köln,
Joseph-Stelzmann-Str. 9, 50924 Köln
Tel.: 0221-470-6053, Fax: 0221-470-6851

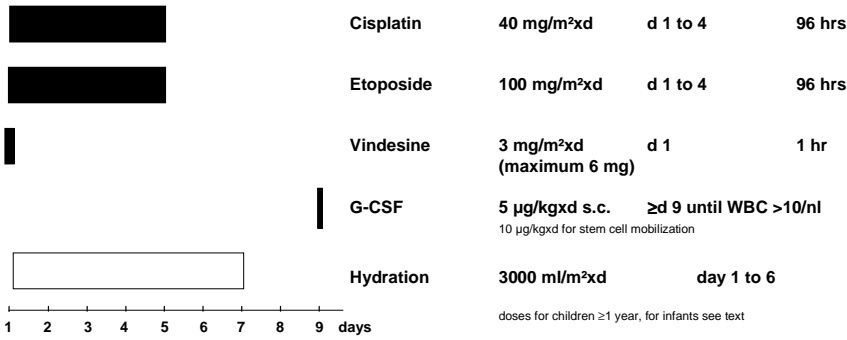
31 INDEX

addresses	
... important	4
... reference laboratories	6
adriblastin	71
adverse event	
... definition	81
... documentation	84
... SAE definition	81
... severity	83
analgesic drugs	78
Anleitung Asservierung Tumorgewebe	158
antiemetic drugs	78
antifungal drugs	78
ASCT	44, 54
... results of trial NB97	24
... rationale	24
assessment	
... during chemo	39
... end of treatment	41
... follow-up	42
... initial	32
... long term follow up	41
audiometry	45, 51, 54
BfArM	98
bone marrow	
... cytology	36
... immunocytology	37
... PCR	37
... during treatment	40
... initial	36
... lab hotline	37
bone scan	36
carboplatin	69
Catecholamines	33
chemotherapy	43
... conditioning	45
... experimental arm	44
... rationale	19
... standard arm	44
cisplatin	69
... dose modification	51
CONSORT guidelines	30, 98
CTCAE toxicity grading	96
cyclophosphamide	70
declaration of Helsinki	98
deletion of 1p	
... definition	118
differentiation grading	117
DKKR Mainz	
... Ersterhebungsbogen	145
... Meldebogen	144
documentation	
... chemotherapy	95
... disease status	96
... initial status	95
dose modification	
... N5 cycle	51
... N6 cycle	52
... N8 cycle	53
... retinoic acid	55
doxorubicin	71
DTIC	71
... dose modification	52
EBRT	47, 60
... doses	61
... rationale	25
... timing	60
ECG/echocardiography	45, 52, 54
etoposide	72
... dose modification	51
event definition	29
exclusion criteria	31
expected adverse events	82
ferritin	32
G-CSF	76, 78
genetic marker definition	118
genetic markers	38
histology workup	113
hotline	
... bone marrow	37
... randomization	43
... SAE	84
... tissue shipping	109
Hughes grading	116
ICH-GCP guidelines	98
ifosfamide	72
... dose modification	52
... encephalopathy	73
imbalance of 1p	
... definition	118
inclusion criteria	30
induction chemotherapy	43
INPC classification	114
INSS staging	107
intraoperative radiotherapy (IORT)	26
intraspinal involvement	79
kidney function	45
Kinsbourne syndrome	79
LDH	32
megathrapy	44, 167

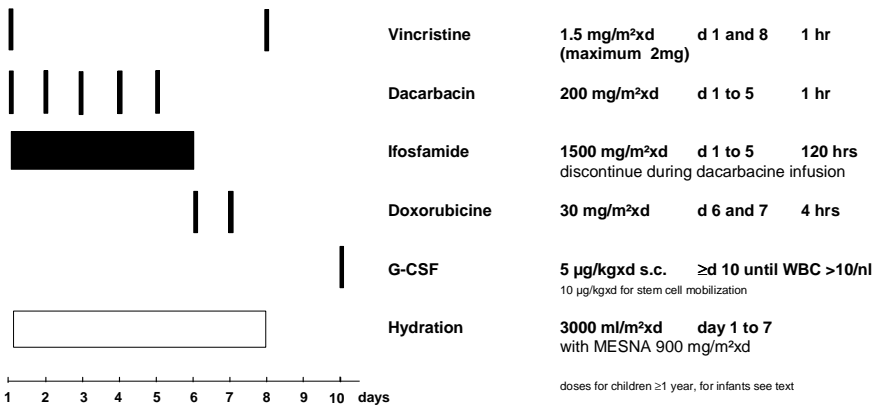
...rationale	24	...during treatment.....	46
melphalan	73	...general	60
MESNA	76	...rationale	25
methylene blue.....	73	randomization	
MIBG scan	34	...form	149
...during treatment	39	...statistics	86
...MIBG dose	35	...general strategy	43
...thyroid blockage.....	35	reference pathology review.....	38
MIBG therapy.....	47, 63	regression grading	117
...dosimetry protocol	64	response criteria of neuroblastoma.....	108
...MIBG dose	26, 64	retinoic acid	47, 55, 75
...rationale	26	...birth malformations	55
...side effects.....	67	...hypocalcaemia.....	55
...thyroid blockage.....	64	...light sensitivity	55
...timing	63	...dose modification	55
MKI.....	115	...rationale	27
molecular marker definition.....	118	...stop during EBRT.....	47
monitoring		risk group definition (figure)	18
... closure visit.....	97	Roaccutan	47, 75
... regular visits	97	SAE	
...initiation visit	97	... definition	81
MRI		... where to report to?.....	84
... abdomen, technique.....	34	selection of patients	30
... chest, technique	34	standard arm	19
... cranial, technique	34	stem cell	
... spinal, technique	34	...harvesting	45
...during treatment	39	...mobilization.....	45
...central review.....	34	...positive selection	45
...initial.....	33	...reinfusion	46
MYCN		stopping rule	
...gain.....	118	...for events.....	92
...marker definition.....	118	...for toxicity.....	92
MYCN amplification		surgery	
...at initial diagnosis	38	...secondary	56
N5 cycle	51, 163	...technique	57
N6 cycle	52, 164	...complications	58
N8 cycle	53, 165	...general guidelines.....	56
neutropenic fever	78	...initial, general.....	56
NSE.....	32	...tissue collection.....	109
octreotide scan.....	36	surgery:	48
opsomyoclonus syndrome (OMS)	79	SUSAR	84
pathology	37	tissue collection	
... tissue preparation.....	158	...during surgery	109
patient information		...incomplete resection	110
... consent form.....	140	...resectable tumor	109
...general.....	94	...shipping.....	111
patient insurance	95	topotecan	74
patient registration	95	...dose modification	53
patients insurance.....	121	...rationale	22
PCP prophylaxis	78	touch prints.....	37
PRST form	54	toxicity form	
radiation therapy		... chemotherapy.....	166

... megatherapy	168	Tumorbox.....	109
transfusion	78	ultrasound	33
transverse myelopathy	79	vincristine	74
trial objectives.....	29	vindesine.....	75
tru cut biopsy	111	VOD	25
tumor marker	32	VP16	72
Tumorbankeinsendebogen.....	156	X-ray	33

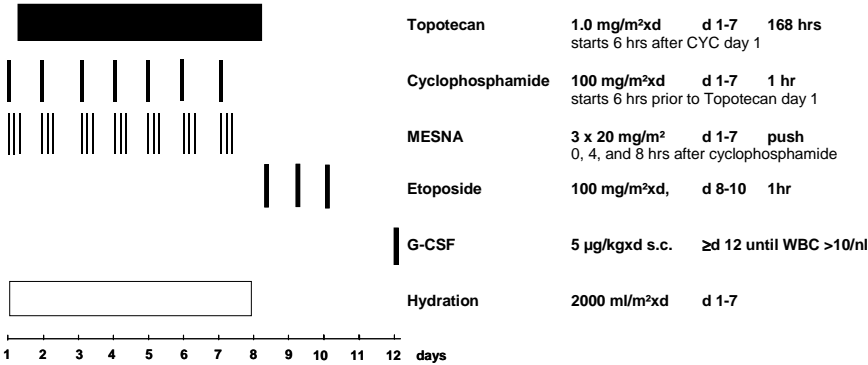
Cycle N5



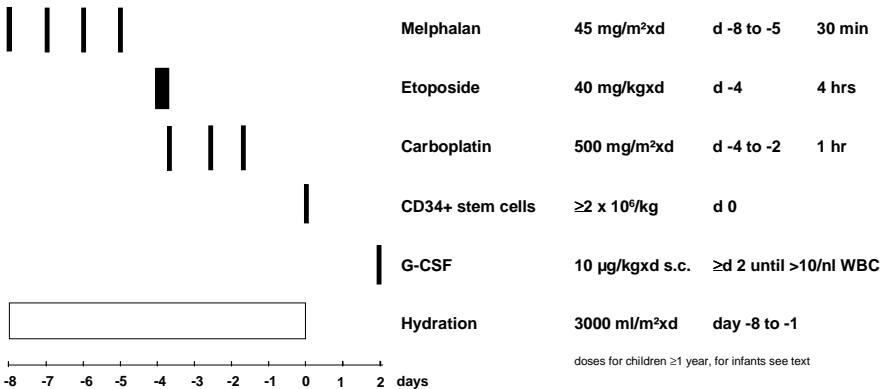
Cycle N6



Cycle N8



Megatherapy



For any residual MIBG uptake: MIBG therapy prior to ASCT
 For residual MIBG uptake by primary: additional external radiation 36-40 Gy after megatherapy