

Neuroblastomstudie NB 97

Fassung vom 01.12.2002
(Beendigung der Randomisierung;
Ersatz der Antikörper durch und Retinsäure-Konsolidierung)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Kooperative multizentrische Therapieoptimierungsstudie
für die Behandlung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit Neuroblastom
(**Neuroblastomstudie NB 97**)

STUDIENPROTOKOLL

Fassung vom 01.12.2002
(Beendigung der Randomisierung;
Ersatz der Antikörper durch Retinsäure-Konsolidierung)

Vorphase 01.05.-31.12.1997
Hauptphase 01.01.1998-31.12.2002
Nachbeobachtungsphase 01.01.2003-31.12.2004

Studienleiter: Prof. Dr. F. Berthold
Tel. 0221 - 478 4380
Fax 0221 - 478 4689
e-mail: frank.berthold@medizin.uni-koeln.de

Studienassistenten: Dr. B. Hero/ Dr. T. Simon
Tel. 0221 - 478 6853
Fax 0221 - 478 6851
e-mail: neuroblastomstudie@medizin.uni-koeln.de

Anschrift: Zentrum für Kinderonkologie und -hämatologie
der Universität zu Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln

Mitglieder der Studienkommission

			<i>Telefon</i>	<i>Fax</i>
Prof. Dr. F. Berthold	Köln	Studienleiter	0221-478-4380	4689
	e-mail: frank.berthold@medizin.uni-koeln.de			
Prof. Dr. J. Boos	Münster	Pharmakokinetik	0251-834-7865	7828
	e-mail: BOOSJ@uni-muenster.de			
Prof. Dr. S. Burdach	Halle	Pädiatr. Onkologie	0345-5572388	2389
	e-mail: stefan.burdach@uni-halle.de			
PD Dr. H. Christiansen	Marburg	Molekularbiologie	06421-28-2671	6824
	e-mail: Holger.Christiansen@mail.uni-marburg.de			
Prof. Dr. R. Erttmann	Hamburg	Pädiat. Onkologie	040-42803-3739	4601
PD Dr. Handgretinger	Memphis, USA	Anti GD2-Antikörper		
Prof. Dr. D. Harms	Kiel	Pathologie	0431-597-3450	3486
Prof. Dr. G. Henze	Berlin	Pädiat. Onkologie	030-4505-66031	66906
			030-4505-66032	
e-mail: ghenze@ukrv.de / kweber@ukrv.de				
Dr. B. Hero	Köln	Studienmonitor	0221-478-6850	6851
	e-mail: barbara.hero@medizin.uni-koeln.de			
Prof. Dr. J. Hermann	Jena	Pädiat. Onkologie	03641-63-8253	8470
Prof. Dr. A. Holschneider	Köln	Kinderchirurgie	0221-777-4261	4492
Prof. Dr. T. Klingebiel	Frankfurt	Megatherapie	069 - 6301-5094	6700
PD Dr. B. Kremens	Essen	Megatherapie	0201-723-2503	5942
			e-mail: Bernhard.Kremens@UNI-ESSEN.DE	
Prof. Dr. J. Michaelis	Mainz	Statistik	06131-17-7369	2968
Prof. Dr. R.-P. Müller	Köln	Strahlentherapie	0221-478-5450	6158
Prof. Dr. D. Niethammer	Tübingen	Pädiat. Onkologie	07071-298-4744	4713
Prof. Dr. M. Schrappe	Hannover	Anti GD2-Antikörper	0511-532-3220	9029
Prof. Dr. J. Treuner	Stuttgart	Pädiat. Onkologie	0711-992-2460	2462
			0711-992-2460	
e-mail: CWS.study@olgahospital.s.shuttle.de				

Inhaltsverzeichnis

<i>1 Grundlagen</i>	<i>1</i>
1.1 Zur Biologie des Neuroblastoms	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Inzidenzen	1
1.1.3 Regression	1
1.1.4 Progression	2
1.1.5 Derzeitige Vorstellungen zur Pathogenese des Neuroblastoms	2
1.2 Zur Überlebensprognose von Neuroblastompatienten	4
1.2.1 Stadienabhängige Prognose	4
1.2.2 Altersabhängige Prognose	5
1.2.3 Korrelation von Alter und Stadium	6
1.2.4 Nmyc abhängige Prognose	7
1.2.5 Risikogruppen	9
1.3 Ergebnisse bisheriger Therapie und Begründung der neuen Behandlungsstrategie	11
1.3.1 Überlebensschätzungen der Vorläuferstudien	11
1.3.1.1 Stadien 1-3	11
1.3.1.2 Stadium 4S	12
1.3.1.3 Stadium 4	12
1.3.2 Therapieletalität	13
1.3.3 Bewertung einzelner Therapieelemente	15
1.3.3.1 Chemotherapie	15
1.3.3.2 Megatherapie	16
1.3.3.3 Dauertherapie	17
1.3.3.4 Operative Therapie	18
1.3.3.5 Radiotherapie	21
1.3.3.6 Anti GD2-Antikörpertherapie (ch 14.18)	22
<i>2 Studienziele</i>	<i>25</i>
2.1 Beobachtungspatienten	25
2.2 Hochrisikopatienten	25
<i>3 Patientenauswahl und -ausschluß</i>	<i>26</i>
<i>4 Diagnostik</i>	<i>27</i>
4.1 Diagnose	27
4.1.1 Pathologisch-anatomische Diagnose	27
4.1.2 Klinische Diagnose	29
4.2 Stadieneinteilung	29
4.3 Risikogruppen	30
4.3.1 Stadien 1-3	31
4.3.2 Stadium 4S	34

4.3.3 Stadium 4S	35
4.4 Remissionskriterien	36
4.5 Spezielle Diagnostik	37
4.5.1 Bildgebende Verfahren	37
4.5.2 Szintigraphische Verfahren (mIBG, Tc)	38
4.5.3 Tumormarker	39
4.5.4 Sonstige Initialdiagnostik	40
4.5.5 Verlaufsdagnostik	41
4.5.5.1 Beobachtungspatienten	41
4.5.5.2 Standardrisiko- und Hochrisiko-Patienten	42
4.5.6 Diagnostik in der Nachbeobachtungszeit	42
<i>5 Therapieplan</i>	<i>44</i>
5.1 Beobachtungspatienten	45
5.1.1 Definition	45
5.1.2 Therapieplan für Beobachtungspatienten	45
5.1.3 Elemente des Therapieplans	45
5.1.3.1 Erst-Operation/Biopsie	45
5.1.3.2 Beobachtungsphase	46
5.1.3.3 Chemotherapie	48
5.1.3.4 Zweit-OP/Biopsie	48
5.2 Standardrisiko-Patienten	50
5.2.1 Definition	50
5.2.2 Therapieplan für Standardrisiko-Patienten	50
5.2.3 Elemente des Therapieplans	51
5.2.3.1 Operation/Biopsie	51
5.2.3.2 Chemotherapie	51
5.2.3.3 Weiterbehandlung von SR-Patienten mit ungenügendem Therapieansprechen	51
5.3 Hochrisiko-Patienten	52
5.3.1 Definition	52
5.3.2 Therapieplan für Hochrisiko-Patienten	52
5.3.3 Elemente des Therapieplans	52
5.3.3.1 Operation/Biopsie	52
5.3.3.2 Chemotherapie	53
5.3.3.3 G-CSF	53
5.3.3.4 Stammzellsammlung und CD34-Positivselektion	54
5.3.3.5 Megatherapie	54
5.3.3.6 Erhaltungskemotherapie	55
5.3.3.7 Radiotherapie	55
5.3.3.8 Immuntherapie	55
<i>6 Therapieelemente und Nebenwirkungen</i>	<i>56</i>
6.1 Operation/Biopsie	56

6.2 Chemotherapie	58
6.2.1 Allgemeine Richtlinien für die Dosierung und Anwendung der Zytostatika	58
6.2.2 Wirkungen und Nebenwirkungen der verwendeten Zytostatika	59
6.2.3 G-CSF (Filgrastim, Lenograstim)	65
6.3 Megatherapie	66
6.4 Immuntherapie	67
6.5 Radiotherapie	68
6.5.1 Strahlenbehandlung des Primärtumors	68
6.5.2 Nebenwirkungen der Radiotherapie	68
6.5.3 mIBG-Therapie	69
6.6 Dokumentation und Meldeverfahren für schwerwiegende unerwartete Ereignisse	70
6.7 Sondersituationen	70
6.7.1 Behandlung des Opsomyoklonus-Syndroms (Kinsbourne)	70
6.7.2 Notfallbestrahlung bei drohender Erblindung oder Querschnittssyndrom	70
<i>7 Auswertungskriterien und Statistik</i>	<i>71</i>
7.1 Beobachtungspatienten	71
7.2 Hochrisikopatienten	72
<i>8 Administration, Randomisierung und Überwachungsbehörden</i>	<i>74</i>
8.1 Registration	74
8.2 Dokumentation und Qualitätskontrolle	74
8.3 Patientenaufklärung	74
8.4 Randomisierung	74
8.5 Überwachungsbehörde	75
8.5.1 Ethikkommission	75
8.5.2 Fördereinrichtungen	75
8.5.3 Paul-Ehrlich-Institut und Regierungspräsident	75
8.5.4 Probandenversicherung	75
8.6 Protokolländerungen	75
8.7 Berichte und Publikationen	75
<i>9 Rezidivtherapie</i>	<i>76</i>
9.1 Topotecan (Studie geschlossen)	76
9.2 Carboplatin-Etoposid für Säuglinge	76
9.3 Retinsäure	77
9.4 Anti-Neuroblastom-IgM-Antikörper	77

9.5 ch 14.18 -Antikörper mit Kopplung an Rhenium oder IL2	77
9.6 Peptidvakzine	78
9.7 Zellvakzine	78
9.7.1 Adjuvante Vakzination mit Interleukin-2-produzierenden Neuroblastomzellen (Phase II)	78
9.7.2 Kombinationsvakzine mit Lymphotaktin- und IL-2- sezernierenden Neuroblastomzellen (Phase I)	79
9.8 Systemische und regionale Hyperthermie	79
9.9 Kombinierte perkutane und mIBG-Bestrahlung	80
<i>10 Literatur</i>	<i>81</i>
<i>11 Protokollanhänge</i>	<i>87</i>
11.1 Muster eines Protokolls über das Aufklärungsgespräch zur Unterschrift der Sorgeberechtigten	87
11.2 Einverständniserklärung zur maschinellen Verarbeitung der Patientendaten im Rahmen der Neuroblastomstudie NB 97	90
11.3 Muster eines Protokolls über das Aufklärungsgespräch zur Antikörper-therapie bei Hochrisikopatienten zur Unterschrift der Sorgeberechtigten; Entfällt ab 2002	91
11.4 Teilnehmende Kliniken	93
11.5 Ethikkommission	94
11.6 Übersichtspläne und Schemata für Entscheidungsabläufe	96
11.6.1 Gesamtübersicht	97
11.6.2 Therapieplan Beobachtungspatienten	98
11.6.3 Therapieplan Standardrisikopatienten	99
11.6.4 Therapieplan Hochrisikopatienten	100
11.6.5 Zuordnung von Patienten der Stadien 1-3 zu den Risikogruppen	101
11.6.6 Zuordnung von Patienten des Stadiums 4S zu den Risikogruppen	101
11.6.7 Block N4	102
11.6.8 Block N5	103
11.6.9 Block N6	103
11.6.10 Block N7	104
11.6.11 Megatherapie	104
11.6.12 Retinsäuretherapie	105
11.7 Behandlungspläne von einzelnen Therapieelementen	106
11.7.1 Chemotherapieplan Block N4	106
11.7.2 Chemotherapieplan Block N5	109
11.7.3 G-CSF-Injektionsplan	113
11.7.4 Chemotherapieplan Block N6	114
11.7.5 Chemotherapieplan Block N7 (Erhaltungskemotherapiearm)	118
11.7.6 Megatherapieplan	120
11.7.7 Retinsäuretherapie	124
11.8 Toxizitätsskala für die Nebenwirkungen nach der WHO	128

11.9 Adressen zur Therapie und Diagnostik	129
11.9.1 Therapie	129
11.9.2 autologe Stammzellsammlung mit CD34-Positivselektion	130
11.9.3 Referenzlabor Histologie	130
11.9.4 Molekularbiologie	131
11.9.5 Referenzlabor Katecholaminmetabolite	131
11.9.6 Immunzytologie Knochenmark	132
11.9.7 Referenzkinderradiologie	132
11.9.8 Zytostatikaspiegel	132
11.9.9 Opsomyoklonus-DiagnostikAntikörperbestimmung	133
11.9.10 Dokumentationsbögen	133
11.10 Anforderungsscheine	134
11.10.1 Referenzhistologie	135
11.10.2 Tumorbank-Einsendebogen	136
11.10.3 Materialanleitung	138
11.10.4 VMA, HVA, Dopamin, Göttingen	141
11.10.5 Knochenmark	142
11.10.6 Zytostatikaspiegel, Münster	143
11.10.7 UKCCSG Guidelines für mIBG-Diagnostic scans	145
11.10.8 Meldebogen für das Kinderkrebsregister	147
11.10.9 Meldung unerwarteter Ereignisse	148

1 Grundlagen

1.1 Zur Biologie des Neuroblastoms

1.1.1 Definition

Das Neuroblastom ist histologisch definiert. Es wird durch seine Ähnlichkeit zu embryonalen sympathischen Neuroblasten charakterisiert, wobei der Differenzierungsgrad der neuronalen Tumorzellen sehr unterschiedlich sein kann (Hughes et al., 1974). Im Tumor vorkommende Schwann-Zellen gelten als reaktiv (Ambros et al., 1996).

Morphologisch charakteristische Tumorzellnester im Knochenmark erlauben die Diagnosestellung, wenn gleichzeitig Katecholaminmetabolite im Urin oder Serum eindeutig erhöht sind (INSS-Kriterien, Brodeur et al., 1993).

Klinisch kann das Neuroblastom durch einen radiologisch typischen Tumor mit eindeutiger mIBG-Anreicherung und erhöhter Katecholaminausscheidung definiert werden (GPOH-Definition 1990).

Biologisch ist das Neuroblastom heterogen. Die Grenzen zwischen hochmaligner Erkrankung, langsam progredientem Tumor und Spontanregression sind auch unter Zuhilfenahme molekularbiologischer Parameter noch undeutlich und Gegenstand dieser Studie.

1.1.2 Inzidenzen

Das Neuroblastom ist der häufigste solide Tumor im Kindesalter (7,3% aller Malignome, 1 Fall/100.000 < 15jährige Kinder pro Jahr, kumulativ für die ersten 14 Lebensjahre 14,4 Fälle/100.000 Kinder). Er tritt besonders bei Säuglingen und Kleinkindern auf (6,1 Fälle/100.000 Säuglinge pro Jahr, 1,7/100.000 1 - < 5 Jahre, 0,2/100.000 5 - < 10 Jahre, 0,1/100.000 10 - < 15 Jahre) (Kaletsch et al., 1996). 90% aller Erkrankungen werden in den ersten 5 Lebensjahren diagnostiziert. In Deutschland ist jährlich mit ca. 130 Patienten zu rechnen.

1.1.3 Regression

Regression kommt natürlicherweise in der Embryogenese des sympathischen Nervensystems vor. Sympathische chromaffine Paraganglien entstehen frühzeitig im Nebennierenmark, als Zuckerkandlsches Organ am Abgang der Arteria mesenterica inferior und in inkonstanter Lokalisation im Mediastinum, Retroperitoneum und paratestikulär. Die hormonal aktiven epitheloiden Parenchymzellen stellen das Adrenalsystem von Embryo und Fetus dar und erreichen schon in der 8. Gestationswoche eine beträchtliche Größe. Postnatal kommt es zu einer erheblichen Größenreduktion und histologischen Involution. Diese erinnert sehr an die regelmäßig zu beobachtende Regression von Neuroblastomen des Stadiums 4S.

Es gibt Hinweise, dass die Regression beim Stadium 4S nicht einzigartig ist, sondern auch in anderen Stadien und bevorzugt im Säuglingsalter vorkommt:

a) *Mikroskopische Tumorreste bei Stadium 1*

Im Gegensatz zu allen anderen Malignomen sind beim Neuroblastom mikroskopische Reste in situ definitionsgemäß mit einem Stadium 1 kompatibel. Alleinige Operation führt in 93% zur Heilung (145/156), ohne Rücksicht darauf, ob tumoröse Zellen im Organismus verblieben sind oder nicht. 56% (88/156) aller Stadium 1-Tumoren kommen bei Säuglingen vor. Heilung trotz mikroskopischer Reste in situ ist nur erklärbar, wenn

die residuellen Tumorzellen sich bei diesen Patienten spontan zurückbilden können bzw. die Fähigkeit zur Proliferation verlieren.

b) *Makroskopische Tumorresiduen bei Stadien 2 und 3*

Es ist berichtet, dass makroskopische Tumorreste bei 13 von 20 Patienten ohne nachfolgende Chemo- oder Radiotherapie spontan regredieren können (Kushner et al., 1993), jedoch kam es bei 5 Patienten zu Rezidiven und die Serie war uneinheitlich hinsichtlich Stadium und nichtchirurgischer Vortherapie. Hutter et al. belegten erstmals eine Regression von makroskopischen Tumorresten bei 6 Säuglingen unter 6 Monaten (3x Stadium II, 3x Stadium III), die ohne (3x) oder mit minimaler (3x) Chemotherapie 15 Monate bis 13 Jahre überlebten. Aus unserer eigenen Serie (NB 79, 82, 85) sind 8 Nichtprotokoll-Patienten mit inkomplett reseziertem Stadium III bekannt, die aus verschiedenen Gründen keine Chemo- oder Radiotherapie erhielten. 7/8 davon waren Säuglinge. Alle Patienten überlebten tumorfrei 4-14 Jahre nach Diagnose.

c) *Erhöhte Neuroblastom-Inzidenz in Screeningregionen*

In Regionen mit Neuroblastom-Screeninguntersuchungen wurden 2-3mal häufiger Säuglinge mit Neuroblastom gefunden als zu erwarten gewesen wäre (Craft et al., 1996). Zeitpunkt für diese Früherkennungsuntersuchungen war das erste Lebenshalbjahr (2 Wochen, 4 und 6 Monate). Es kann angenommen werden, dass Neuroblastome, die sonst spontan regredient wären, zu dieser Inzidenzerhöhung führen.

1.1.4 Progression

Rezidive von lokalisierten Neuroblastomen sind relativ selten (70/381; 18,4%), jedoch weisen die Hälfte der Patienten (35/70) im Rezidiv Fernmetastasen auf (NB 79, 82, 85) (Berthold et al., 1996). Die Überlebensprognose für diese Patienten mit metastasierter Erkrankung im Rezidiv unterschied sich nicht von denen mit primärer Metastasierung ($12 \pm 6\%$ vs. $15 \pm 2\%$). Auch die Kinder mit lediglich lokalem Rezidiv hatten nur eine Überlebenschance von $45 \pm 10\%$. Auffälligerweise war das Alter bei Patienten mit späterem Rezidiv schon bei der Erstdiagnose höher. Der Altersmedian lag für Patienten mit lokalisiertem Neuroblastom, die später kein Rezidiv erlitten, bei 11 Monaten, für Patienten mit späterem örtlichem Rezidiv jedoch bei 18 Monaten, mit metastatischem (\pm örtlichem) Rezidiv bei 42 Monaten und für Kinder mit primär metastasierter Erkrankung bei 34 Monaten. Primärtumorort und Metastasenmuster zeigten keine Unterschiede in den verschiedenen Gruppen. Das Risiko für spätere Progression ließ sich zumindest partiell durch LDH-Erhöhungen bzw. klinische Risikogruppen (NB 90-Klassifizierung) beschreiben (s.u.). Die Anzahl der bei diesen Patienten verfügbaren molekularen Marker war zu gering für statistische Analysen.

1.1.5 Derzeitige Vorstellungen zur Pathogenese des Neuroblastoms

Seit langem ist bekannt, dass es in allen Altersgruppen mindestens zwei Neuroblastom-Typen mit sehr unterschiedlicher Prognose gibt. So haben Patienten mit lokalisierter Erkrankung (Stadien 1-3) eine 10-Jahres-Überlebenschance von $81 \pm 2\%$ allein mit Operation bzw. Operation und begrenzter Chemotherapie (NB 79 - 90, n = 802). Dem gegenüber liegt die 10-Jahres-Prognose von Kindern mit metastasiertem Neuroblastom (Stadium 4) trotz intensivster Therapie (Operation, langdauernde Hochdosis-Chemotherapie, Megatherapie mit autologer Knochenmarkrestitution oder Dauertherapie) bei $22 \pm 3\%$ (NB 82 - 90, n = 592). Histologisch und biochemisch sind beide Neuroblastom-Typen nicht zu unterscheiden. Molekulargenetisch kann man aber prognostisch ungünstige Tumoren durch Nmyc-Amplifikation, 1p-Deletion,

DNA-Euploidie und fehlende Expression von CD44, trkA, p75 und Nras definieren (Brodeur, 1995; Christiansen et al., 1995; Ambros et al., 1995). Typischerweise kommen diese Charakteristika beim Säuglingsneuroblastom kaum vor. Sie sind dagegen bei etwa einem Drittel der älteren Kinder mit Stadium 4 oder Hochrisiko-Stadium 3 nachweisbar.

Derzeit ist heftig umstritten, ob der prognostisch ungünstige Typ regelhaft aus Neuroblastomen mit zunächst besserer Prognose hervorgeht oder eine eigene Krankheitsentität darstellt. Von der Beantwortung dieser Frage hängt die Sinnhaftigkeit von Früherkennungsprogrammen ab (Treuner et al., 1995; Craft et al., 1996). In der Molekularbiologie von Malignomen ist die schrittweise Akquirierung genetischer Veränderungen die Regel (z.B. Astrozytom Grad 1 → 4), so dass sie auch für das Neuroblastom vorstellbar ist. Molekularbiologische Eigenschaften wie Nmyc-Amplifikation oder 1p-Deletion wären dann späte Ereignisse und praktisch immer mit ungünstiger Prognose behaftet. Abb. 1 versucht, die hypothetischen Vorstellungen graphisch zu veranschaulichen.

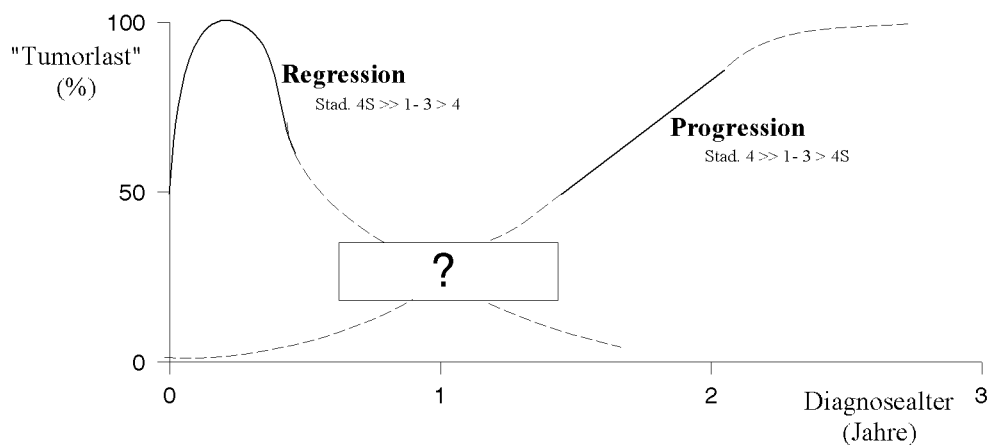


Abb.1 Hypothetisches Schema zum zeitlichen Auftreten von Regression und Progression bei Kindern mit Neuroblastom

Die Regression ist für die Mehrzahl der Patienten mit Stadium 4S, die Progression für die Mehrzahl der Kinder mit Stadium 4 sicher belegt. Bei Patienten der Stadien 1-3 gibt es Daten zu Regression und Progression jeweils nur für eine Minderzahl von Kindern. Die unterbrochene Linie und die "black box" sollen die Ungeklärtheit des potentiellen Übergangs verdeutlichen und zeigen, dass die Grenzziehung bei 1 Jahr arbiträr ist, sich aus praktischen Gründen aber anbietet.

Unabhängig vom zeitlichen und molekularen Ablauf der Neuroblastom-Onkogenese sieht sich der Kliniker vermutlich wenigstens drei Entitäten gegenüber:

1. Spontan regredierende Tumoren als späte embryonale Residuen mit verzögertem Involutionsprozess („Beobachtungspatienten“, z.B. Stadien 4S und ein Teil der Säuglinge der Stadien 1-3)
2. Neuroblastome mit geringer Progressionstendenz („Standardrisiko-Patienten“, z.B. nichtre-sektable Tumoren jenseits des Säuglingsalters)
3. Neuroblastome mit hochgradiger Progressionstendenz („Hochrisiko-Patienten“, z.B. Stadium 4).

1.2 Zur Überlebensprognose von Neuroblastompatienten

1.2.1 Stadienabhängige Prognose

Mit Einführung der INSS-Klassifikation ab NB 90 hat sich lediglich die Verteilung lokalisierter Stadien in Richtung „down-staging“ verändert (Abb. 2). Erstaunlicherweise hat das sog. „super-staging“ unter Verwendung moderner diagnostischer Verfahren (Bildgebung, mIBG-Szintigramm, Immunfluoreszenz im Knochenmark) nicht zur Erhöhung des relativen Anteils an Stadien 4 geführt.

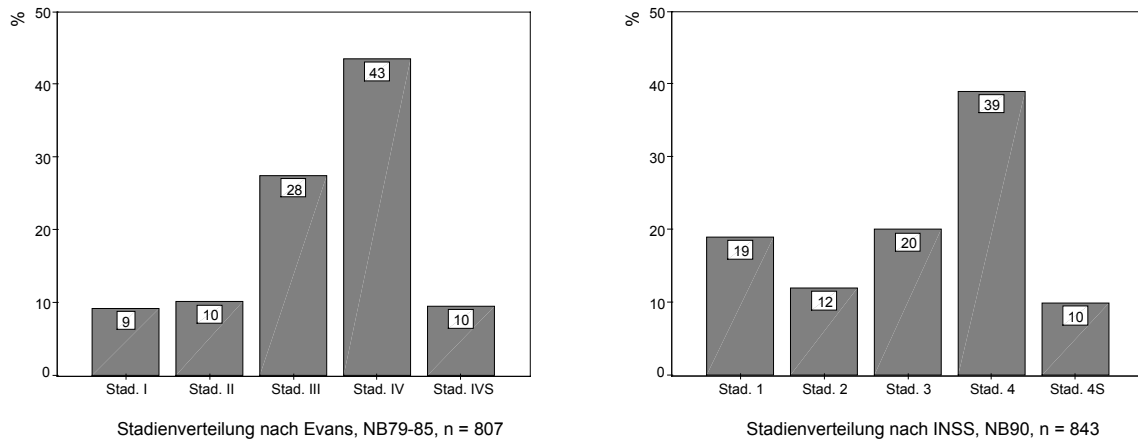
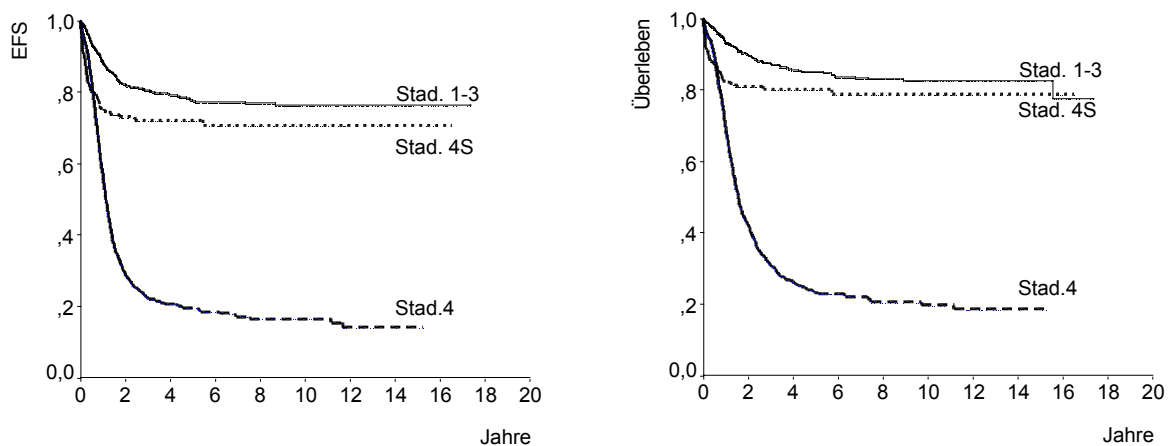


Abb. 2 Stadienverteilung nach Evans- und INSS-Kriterien

Unter Zusammenfassung der lokalisierten Stadien ergibt sich für die Studien NB 79 - NB 90 folgende Prognose (Abb. 3):

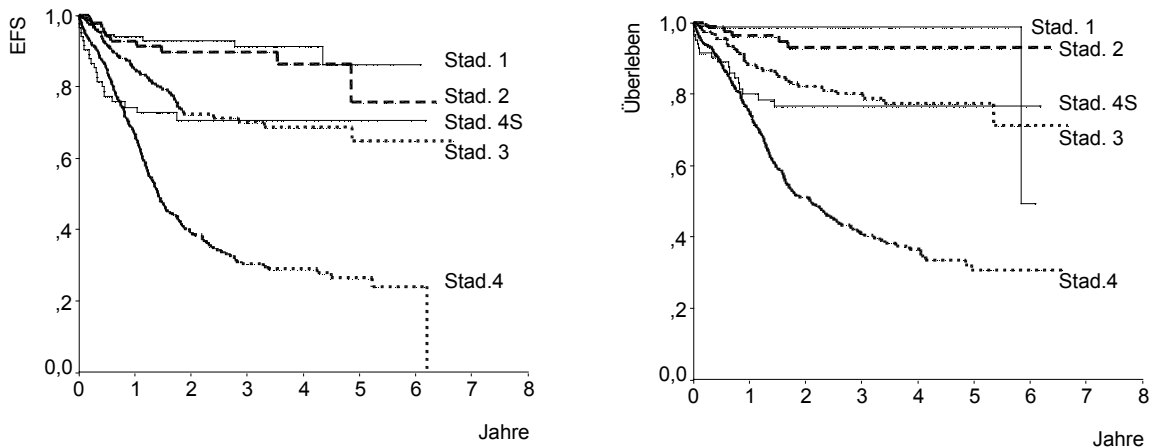


Stadium	n	zensiert	5-Jahres-EFS
1 - 3	802	81%	78 ± 2%
4	680	27%	20 ± 2%
4S	161	73%	72 ± 4%

Stadium	n	zensiert	5-Jahres-Überleben
1 - 3	802	87%	85 ± 1%
4	680	33%	23 ± 2%
4S	161	81%	80 ± 3%

Abb. 3 Ereignisfreies Überleben (EFS) und Überleben (S) bei 1643 Kindern mit Neuroblastom in Abhängigkeit vom Stadium (NB 79 - NB 90).

Die Prognose der Einzelstadien (INSS) nach der NB 90-Studie ergibt sich aus Abb. 4:



Stadium	n	zensiert	5-Jahres-EFS
1	156	93%	86 ± 6%
2	98	90%	76 ± 11%
3	169	76%	65 ± 6%
4	329	42%	27 ± 3%
4S	84	74%	71 ± 5%
alle	836	67%	64 ± 3%

Stadium	n	zensiert	5-Jahres-Überleben
1	156	98%	99 ± 1%
2	98	90%	93 ± 3%
3	169	83%	80 ± 4%
4	329	51%	31 ± 4%
4S	84	80%	77 ± 5%
alle	836	74%	62 ± 3%

Abb. 4 Ereignisfreies Überleben (EFS) und Überleben (S) bei 836 Kindern mit Neuroblastom in Abhängigkeit vom Stadium (NB 90)

1.2.2 Altersabhängige Prognose

Sowohl bei lokalisierter (Stadien 1-3) als auch bei metastasierter (Stadium 4) Erkrankung sind die Überlebenschancen im Säuglingsalter besser (Abb. 5).

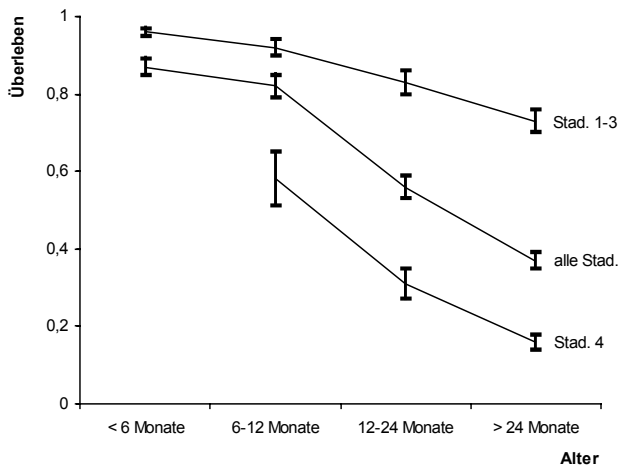
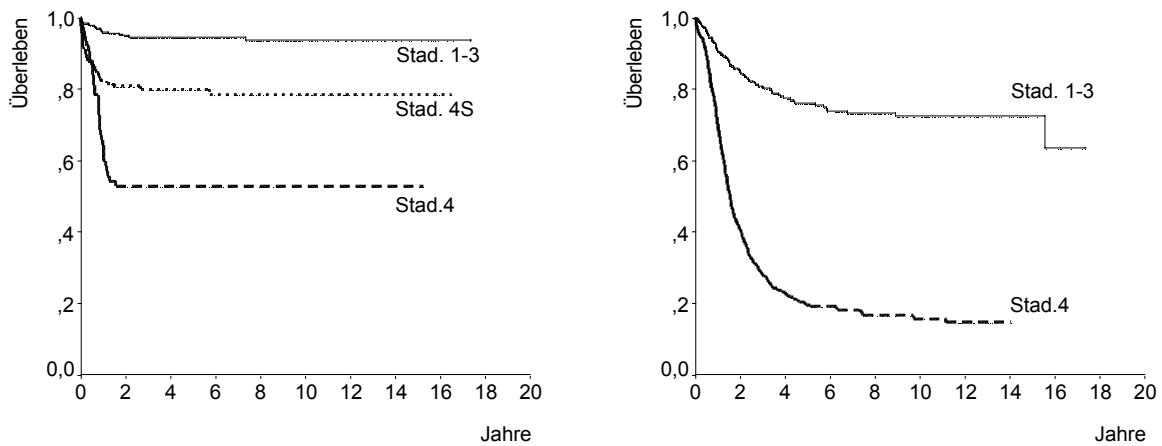


Abb. 5 5-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von Alter bei Diagnose und Stadium

Für die Stadien 1-3 betrug die 5-Jahres-Überlebensrate bei Säuglingen $95 \pm 1\%$ gegenüber $76 \pm 2\%$ für Kinder ≥ 1 Jahr ($p < 0,0001$, Abb. 6). Unterschiede in den Einzelstadien gab es vor allem für das Stadium III nach Evans mit $90 \pm 4\%$ für Säuglinge gegenüber $68 \pm 4\%$ für Kinder ≥ 1 Jahr (NB 79-85, $n = 222$, $p = 0,006$). Gleiches gilt für das strikter definierte Stadium 3 nach INSS mit $90 \pm 4\%$ 5-Jahresüberleben für Säuglinge im Vergleich zu $68 \pm 6\%$ für Kinder ≥ 1 Jahr (NB 90, $n = 169$, $p = 0,0076$). Für die Stadien II/2 und I/1 stellten sich aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse nur Trends zugunsten der Säuglinge dar.



a) Überleben nach Stadium bei Säuglingen
NB 79 - 90, $n = 615$, $p < 0,0001$

Stadium	n	zensiert	5-Jahres-Überleben
1 - 3	375	95%	$95 \pm 1\%$
4	79	57%	$53 \pm 6\%$
4S	161	81%	$79 \pm 4\%$
alle	615	86%	$85 \pm 2\%$

b) Überleben nach Stadium bei Kindern ≥ 1 Jahr
NB 79 - 90, $n = 1028$, $p < 0,0001$

Stadium	n	zensiert	5-Jahres-Überleben
1 - 3	427	80%	$76 \pm 2\%$
4	601	30%	$20 \pm 2\%$
alle	1028	51%	$42 \pm 2\%$

Abb. 6 Überleben (S) von Patienten mit Neuroblastom in Abhängigkeit vom Stadium

- a) Säuglinge
- b) Kinder ≥ 1 Jahr

Nur 11,6% der Patienten mit Neuroblastom Stadium 4 werden im Säuglingsalter diagnostiziert. Die Prognose dieser relativ kleinen Gruppe ist besser als für ältere Kinder (53 ± 6 vs. $20 \pm 2\%$, $p = 0,0006$), wobei die Abgrenzung zum Stadium 4S nicht immer leicht ist und im europäischen Rahmen sehr unterschiedlich gehandhabt wird (Meeting europäischer Studiengruppen, Valencia 13./14.12.1996).

1.2.3 Korrelation von Alter und Stadium

Es ist seit langem bekannt, dass mit zunehmendem Ausbreitungsstadium der Altersmedian ansteigt (Stadium 1: 9 Monate, 2: 13 Monate, 3: 14 Monate, 4: 32 Monate, 4S: 1 Monat, alle Stadien: 16 Monate, NB 90 $n = 836$). Das spiegelt sich in einer sehr unterschiedlichen Stadienverteilung zwischen Säuglingen und älteren Kindern wider (Abb. 7). Im Säuglingsalter

überwiegen mit 87% die prognostisch günstigen Stadien (1, 2, 3, 4S), während bei der Mehrzahl (55%) der über 1jährigen Kinder das prognostisch ungünstige Stadium 4 vorkommt. Die 1 Jahres-Grenze ist nicht scharf, hat sich für die klinische Einteilung aber bewährt.

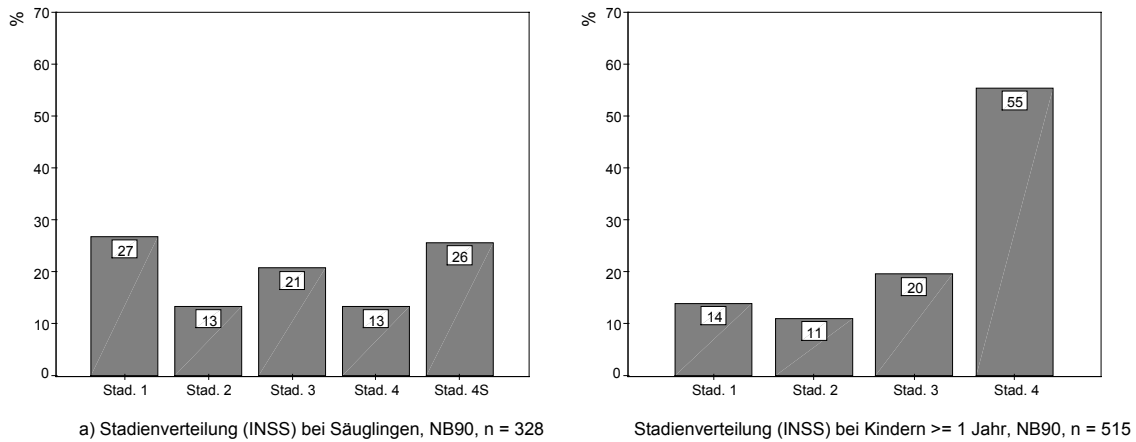


Abb. 7 Stadienverteilung beim Neuroblastom in Abhängigkeit vom Alter
 a) Säuglinge
 b) Kinder ≥ 1 Jahr

1.2.4 Nmyc abhängige Prognose

Als bester molekularer Parameter zur Risikodiskriminierung hat sich die Nmyc-Untersuchung im Tumorgewebe erwiesen (Christiansen et al., 1995). Nmyc-Amplifikation fand sich in 11% der Fälle mit lokalisiertem, in 30% mit disseminiertem Stadium und in 13% mit 4S-Neuroblastom (NB 79 - 90, n=638). Die Abb. 8a-c zeigt, dass in allen Stadien Patienten mit Nmyc-Amplifikation eine schlechtere Prognose aufwiesen.

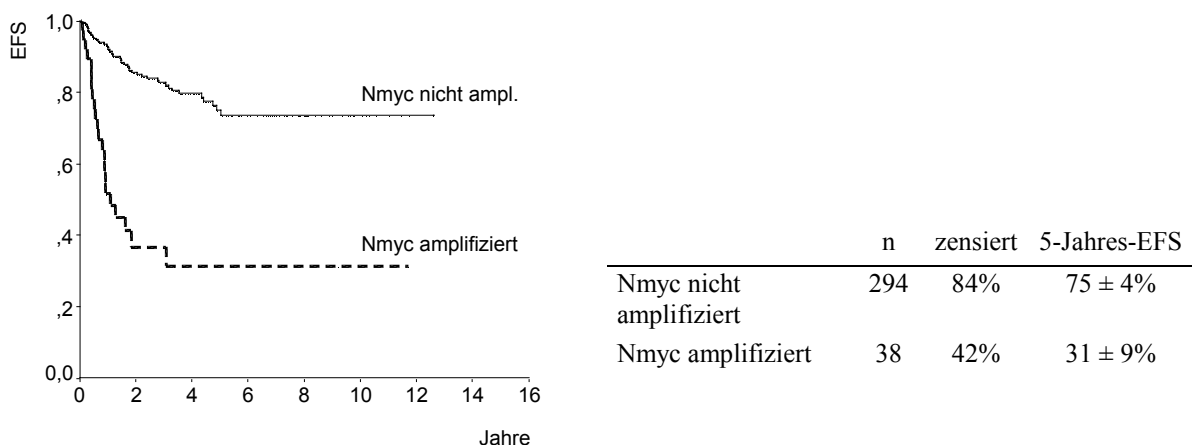
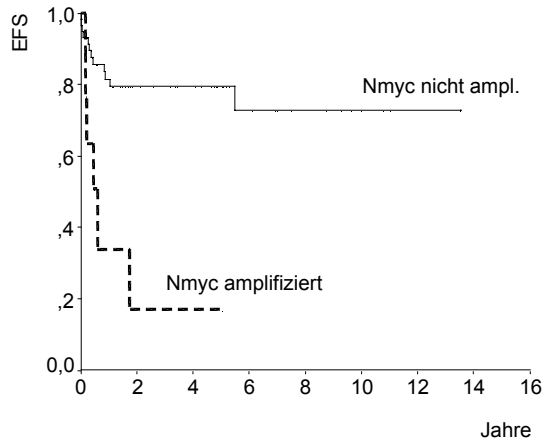
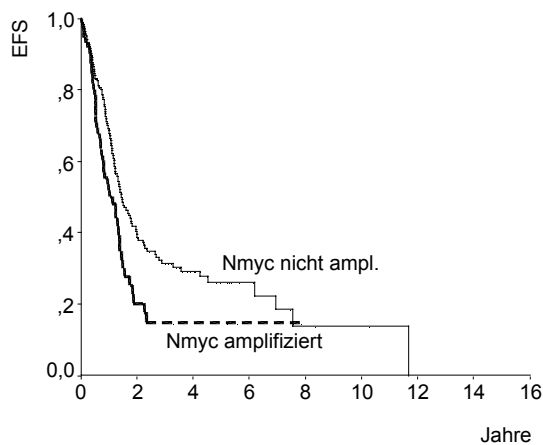


Abb. 8: Ereignisfreies Überleben (EFS) bei Kindern mit Neuroblastom in Abhängigkeit von der Nmyc-Amplifikation
 a) Stadien 1 - 3, NB 79 - 90, n = 332, $p < 0,0001$



	n	zensiert	5-Jahres-EFS
Nmyc nicht amplifiziert	59	80%	80 ± 6%
Nmyc amplifiziert	9	33%	17 ± 15%

b) Stadium 4S, NB 79 - 90, n = 68, p = 0.0004



	n	zensiert	5-Jahres-EFS
Nmyc nicht amplifiziert	166	36%	26 ± 4%
Nmyc amplifiziert	72	33%	15 ± 6%

c) Stadium 4, NB 79 - 90, n = 238, p = 0.0145

Dies gilt auch für die Subgruppe der Säuglinge. Tab. 1 zeigt eine Inzidenz von 3,6% Nmyc-Amplifikationen in der klinisch definierten günstigen Risikogruppe (Säuglinge, Stadien 1, 2, 3A und 3B) aus der Studie NB 90. Aus dieser und früheren Studien liegen insgesamt 13 Nmyc-Untersuchungen von Säuglingen, die später ein Neuroblastomrezidiv erlebten, vor. Keiner der Säuglinge mit lokalem Rezidiv hatte eine Amplifikation des Onkogens (0/8, alle überlebten). Dagegen wiesen 2/4 mit systemischem Relaps untersuchten Säuglinge eine Nmyc-Amplifikation auf (einer an Tumorprogress verstorben, einer lebt im Rezidiv).

Tab. 1 Nmyc-Amplifikation beim Neuroblastom in Abhängigkeit von Stadium und Alter (Studie NB 90, n = 479)

Stadium	alle Altersgruppen	Säuglinge	Kinder ≥ 1 Jahr
Stadium 1	2/93*	1/50	1/43
Stadium 2	4/56	1/21	3/35
Stadium 3A, B	2/57	2/39	0/18
Stadium 3C, D	18/46	1/2	17/44
Stadium 4S	9/53	9/53	-
Stadium 4	52/174	10/23	42/151
alle Stadien (1-4, 4S)	87/479	24/188	63/291

* Patienten mit Nmyc-Amplifikation/untersuchte Patienten

1.2.5 Risikogruppen

Die Reevaluierung der für die Studie NB 90 definierten Risikofaktoren hat deren Solidität belegt. Andererseits bedeutet dies, dass die Therapie als Risikofaktor bisher keine bestimmende Rolle spielt. Durch Einbeziehung molekulargenetischer Variablen konnten neue Gruppen definiert werden (Berthold et al., 1997). Allerdings reichten die molekularen Faktoren zu einer Risikobeschreibung nicht aus, sondern müssen durch klinische Parameter ergänzt werden. Bei der Auswahl der Faktoren wurde auf einfach zu bestimmende und bereits initial vorhandene Größen Wert gelegt. Die exakte Definition der Risikofaktoren ist im Kapitel 4.3. festgelegt.

Tab. 2 Multivariat ermittelte Risikofaktoren für Patienten mit lokalisiertem Neuroblastom

Risikofaktor	ungünstige Ausprägung	% ungünstig	e^{β} (EFS)
Alter	≥ 1 Jahr	51,7%	5,09
Nmyc	Amplifiziert	10,1%	4,26

Tab. 3 Multivariat ermittelte Risikofaktoren für Säuglinge mit Stadium 4S-Neuroblastom*

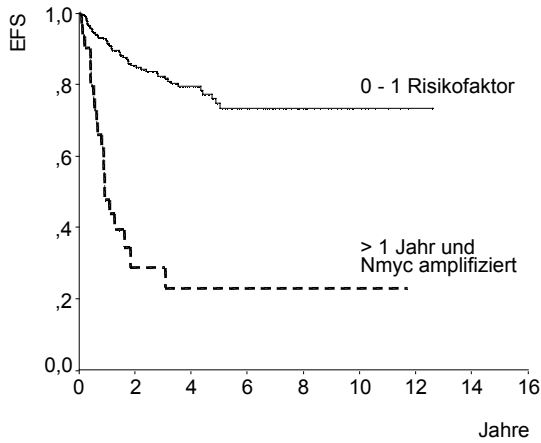
Risikofaktor	ungünstige Ausprägung	% ungünstig	e^{β} (EFS)	e^{β} (S)
Thrombozyten	≤ 150.000	14,0	3,91	-
Allgemeinzustand	schwerst krank	15,8	2,99	18,87

* aufgrund zu geringer Fallzahl erreichte der Faktor Nmyc-Amplifikation multivariat keine Relevanz. Die wenigen Fälle mit Nmyc-Amplifikation haben aber so eine ungünstige Prognose (Abb. 8b), dass sie wie Hochrisikofälle anderer Stadien behandelt werden.

Tab. 4 Multivariat ermittelte Risikofaktoren für Patienten mit metastasiertem Neuroblastom (Stadium 4)

Risikofaktor	ungünstige Ausprägung	% ungünstig	e^{β} (EFS)	e^{β} (S)
Nmyc	amplifiziert	34,3	2,78	3,46
Symptome	≥ zwei bei Diagnose	74,5	2,44	3,57

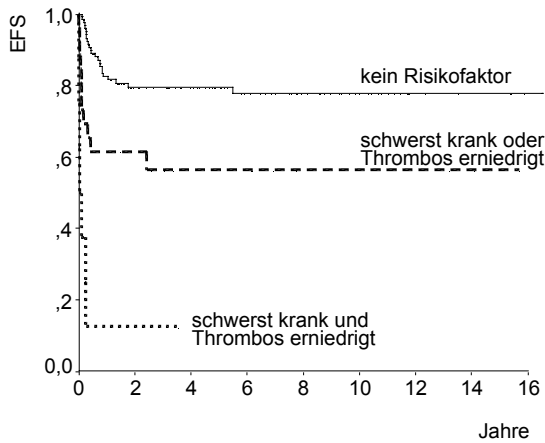
Die Risikofaktoren erlauben die Definition von zwei Risikogruppen für die Stadien 1-3, von drei Risikogruppen für Stadium 4 und von drei Risikogruppen im Stadium 4S mit hoher Diskriminationskraft (Abb. 9).



Risikofaktoren: Alter bei Diagnose ≥ 1 Jahr
Nmyc amplifiziert

	n	zensiert	5-Jahres-EFS
0 - 1 Risikofaktor	301	84%	75 \pm 3%
> 1 Jahr und Nmyc amplifiziert	31	36%	23 \pm 9%

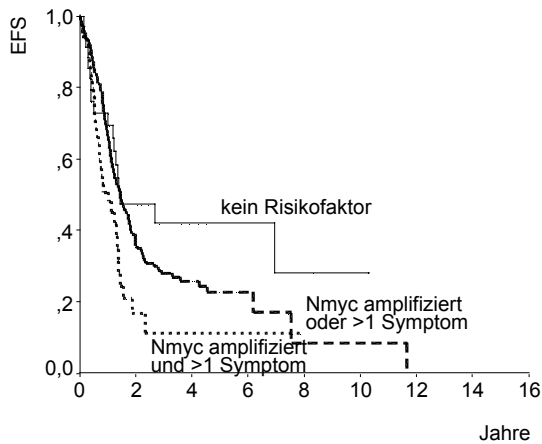
a) Stadien 1 - 3, NB 79 - 90, n = 332, p < 0,0001



Risikofaktoren: schwerst krank bei Diagnose
Thrombozyten erniedrigt

	n	zensiert	5-Jahres-EFS
kein Risikofaktor	124	81%	80 \pm 4%
schwerst krank oder Thrombozyten \downarrow	26	58%	56 \pm 10%
schwerst krank und Thrombozyten \downarrow	8	13%	13 \pm 12%

b) Stadium 4S, NB 79 - 90, n = 158, p < 0.0001



Risikofaktoren: Symptomanzahl bei Diagnose ≥ 2
Nmyc amplifiziert

	n	zensiert	5-Jahres-EFS
kein Risikofaktor	36	50%	47 \pm 9%
≥ 2 Symptome oder Nmyc \uparrow	152	32%	23 \pm 4%
≥ 2 Symptome und Nmyc \uparrow	50	32%	17 \pm 7%

c) Stadium 4, NB 79 - 90, n = 238, p = 0.02

Abb. 9 Ereignisfreies Überleben für Patienten mit Neuroblastom in Abhängigkeit von stadienbezogenen Risikogruppen

1.3 Ergebnisse bisheriger Therapie und Begründung der neuen Behandlungsstrategie

1.3.1 Überlebensschätzungen der Vorläuferstudien

Aus Abbildung 10 geht hervor, dass das Globalergebnis der Studie NB 90 zwar das der besten Vorläuferstudie NB 85 erreichte, aber nicht übertraf.

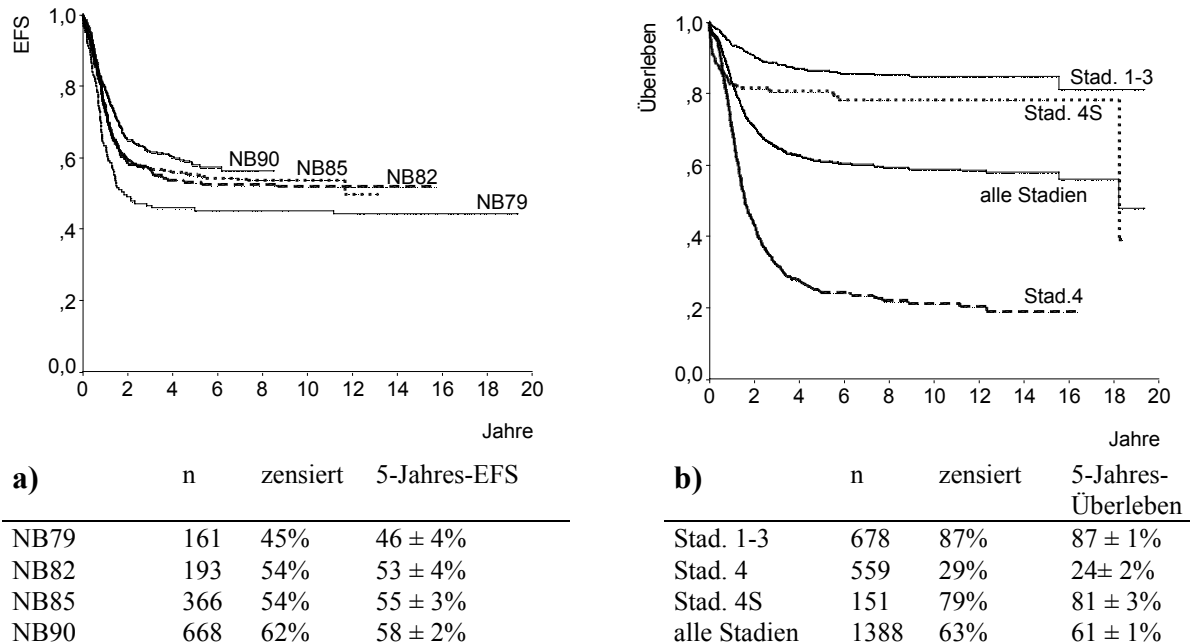


Abb. 10a) Ereignisfreies Überleben bei Kindern mit Neuroblastom aller Stadien in Abhängigkeit von der Therapiestudie, Protokollpatienten, n = 1388, p = 0,0054

10b) Überleben von Kindern mit Neuroblastom aller Stadien in Abhängigkeit von den Krankheitsstadien, Protokollpatienten, n = 1388, p < 0,001

1.3.1.1 Stadien 1-3

Sieht man von der Reduktion der Therapiemenge für einen Teil der Stadium 3-Patienten ab, hat es in den vergangenen 15 Jahren keine Therapiefortschritte für Patienten mit lokalisiertem Neuroblastom gegeben. Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen in den Studien NB 79 bei $83 \pm 5\%$, NB 82 bei $84 \pm 4\%$, NB 85 bei $85 \pm 3\%$ und NB 90 bei $89 \pm 2\%$ (nur Protokollpatienten, n = 673, p = 0,91).

Für Säuglinge mit lokalisiertem Neuroblastom waren die Raten für ereignisfreies Überleben mit $90 \pm 2\%$ und für Überleben mit $96 \pm 2\%$ günstiger, jedoch auch ohne Verbesserungen im überblickten Zeitraum. Von den 315 Patienten dieser Gruppe zeigten 21 einen Tumorprogress (13 lokal, 7 systemisch, 1 unklar), wovon 5 verstarben (4/7 mit systemischen und 1/1 mit unklar lokalisiertem Rezidiv). 7 Säuglinge verstarben zusätzlich an therapiebedingten Komplikationen. Somit war das Sterberisiko für Säuglinge mit lokalisiertem Neuroblastom zwar gering. Ursächlich war aber die Gefahr, am Tumor zu versterben genauso groß (S: $98 \pm 1\%$) wie die Gefahr einer tödlichen therapiebedingten Komplikation (S: $97 \pm 1\%$).

Jenseits des Säuglingsalters war die Prognose für Stadium 1-3-Patienten deutlich ungünstiger (5-Jahres-EFS $66 \pm 3\%$, 5-Jahres-Überleben $71 \pm 3\%$, n = 358), wobei der Tod ganz überwiegend durch Tumorprogress bedingt war (80% tumorbedingt, 12,5% therapiebedingt, 4,2% unklar, 2,8% andere Gründe).

1.3.1.2 Stadium 4S

Die Überlebenschance von $83 \pm 4\%$ der Vorläuferstudien (NB 79-NB 85) konnte durch den primären Einsatz niedrigdosierter Chemotherapie in der Studie NB 90 anstelle von Radiotherapie der Leber (NB 85) zunächst nicht verbessert werden. Von 32 mit dem Block N3 (Adriamycin, Vincristin) behandelten Patienten konnte die Progression bei 8 gestoppt werden, bei 2 zunächst gestoppt, bei 22 aber nicht wesentlich beeinflusst werden (davon 4 Patienten mit späterem Übergang ins Stadium 4 sowie 2 Patienten mit Nmyc-Amplifikation). 9/31 Patienten starben. 10 Patienten mit mangelndem Ansprechen auf N3 wurden daraufhin mit dem intensivierten Block N3i (Vincristin, Adriamycin, Cyclophosphamid) behandelt. Bei 6/10 Patienten wurde eine Regression erreicht, bei einem Patienten wurde die Progression zumindest zunächst gestoppt. 3/10 Patienten starben.

13 Patienten wurden bereits im ersten Therapieschritt mit dem intensivierten Block N3i behandelt. Bei 10/13 Patienten konnte die Progression gestoppt, bei 2/13 Patienten vorübergehend gestoppt (davon 1 Patient mit späterem Übergang ins Stadium 4), bei einem Patienten wurde ein geringes Ansprechen beobachtet. Der Patient mit Übergang ins Stadium 4 verstarb. Intensivierte Chemotherapie scheint demnach die bedrohliche Lebervergrößerung besser kontrollieren zu können. Der Block N3i wurde als N4 in die Studie NB 97 übernommen.

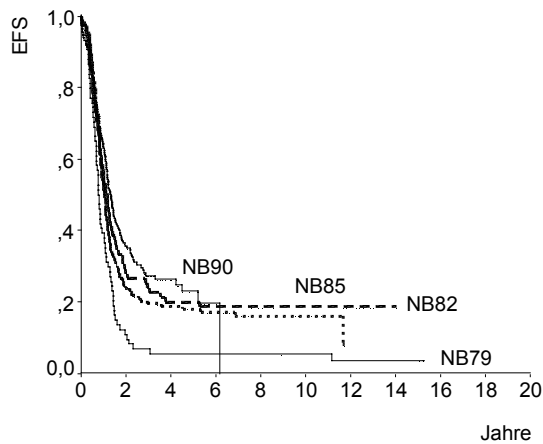
Der Übergang von Stadium 4S in ein Stadium 4 wurde bei 10/161 Patienten (6,2%, NB 79 - 90) beobachtet. Die mediane Übergangszeit betrug 5,9 Monate (Minimum 2,35 Monate, Maximum 15,9 Monate).

1.3.1.3 Stadium 4

Wie in den Vorläuferstudien stieg auch bei NB 90 die Rate der Vollremission mit zunehmender Therapiedauer an (Tab. 5). Obwohl bei Ende der Intensivtherapiephase (nach 8 Chemotherapieblöcken, vor AKMT oder Dauertherapie) mehr Vollremissionen als früher beobachtet wurden, hat sich das kaum auf die Rate des ereignisfreien Überlebens (Abb. 11) oder Überlebens ausgewirkt.

Tab. 5 Remissionsraten bei Kindern mit Neuroblastom des Stadiums 4 in Abhängigkeit von der Therapiestudie (Studienpatienten)

Studie	Beurteilungszeitpunkt	Remissionsstatus %		
		CR/VGPR	PR	NR/PROG/Tod
NB 79 n = 74	9 Wochen (nach 3 CT Blöcken)	28%	64%	8%
	8 Monate (CT-Ende)	38%	27%	35%
NB 82 n = 74	5 Monate (nach 5 CT Blöcken)	10%	75%	15%
	10 Monate (CT-Ende)	28%	40%	32%
NB 85 n = 143	3 Monate (nach 3 CT-Blöcken)	12%	78%	10%
	9 Monate (CT-Ende)	43%	24%	33%
NB 90 n = 243	4 Monate (nach 4 CT-Blöcken)	35%	53%	12%
	8 Monate (nach 8 CT-Blöcken)	56%	18%	26%



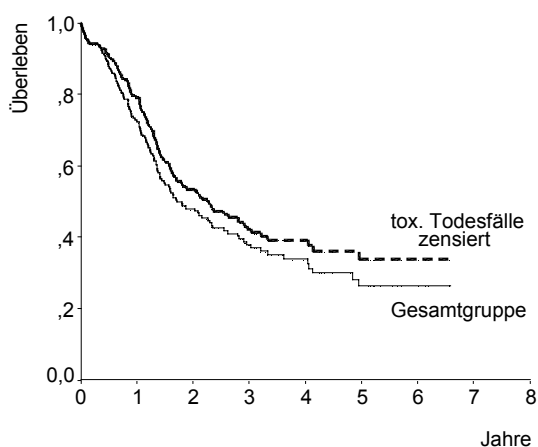
	n	zensiert	5-Jahres-EFS
NB 79	74	4%	5 ± 3%
NB 82	78	21%	20 ± 5%
NB 85	143	16%	18 ± 3%
NB 90	238	39%	23 ± 4%

Abb. 11 Ereignisfreies Überleben bei Kindern mit Neuroblastom Stadium 4 in Abhängigkeit von der Therapiestudie
 Protokollpatienten, n = 533, p = 0,0001

79% der Todesfälle waren tumorbedingt, bei 17% war die Therapietoxizität tödlich. Für 4% der Todesfälle war die Todesursache nicht klar zuzuordnen.

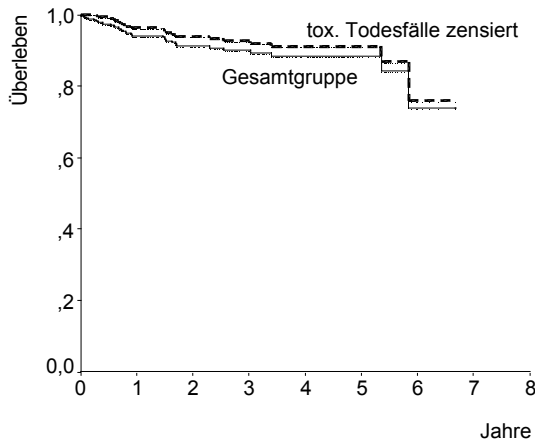
1.3.2 Therapieletalität

Therapiebedingte Todesfälle traten in allen Stadien auf und betrug 8,8% der Patienten im Stadium 4 und 2,5% der Patienten mit lokalisiertem Neuroblastom. Eliminiert man die Therapieletalität rechnerisch durch Zensierung der Patienten zum Zeitpunkt der Ereignisse, so steigt das 5-Jahres-Überleben beim Stadium 4 von 26 auf 34% (+ 8%) (Abb. 12), bei den Stadien 1-3 von 90 auf 93% (+ 3%) (Abb. 13). Da statistisch ein Teil der toxisch verstorbenen Patienten später am Tumor verstorben wäre, ergäbe sich schließlich nur ein Gewinn von 2% für Stadium 4 (8% x 0,26) und von 2% für die Stadien 1-3 (2% x 0,89).



	zensiert	5-Jahres-Überleben
Gesamtgruppe	47%	26 ± 4%
tox. Todesfälle zensiert (n=21)	56%	34 ± 5%

Abb. 12 Überleben für 238 Studienpatienten mit Stadium 4-Neuroblastom in Abhängigkeit von der Todesursache (tumorbedingt vs. tumor- und therapiebedingt)



	zensiert	5-Jahres-Überleben
Gesamtgruppe	91%	89 ± 2%
tox. Todesfälle zensiert (n=8)	94%	91 ± 2%

Abb. 13 Überleben für 325 Studienpatienten mit lokalisiertem Neuroblastom in Abhängigkeit von der Todesursache (tumorbedingt vs. tumor- und therapiebedingt)

Der Anteil der verschiedenen Therapieelemente an Todesursachen wird in Abb. 14 gezeigt. Daraus wird deutlich, dass für lokalisierte Neuroblastome auch in der Studie NB 90 das Risiko, therapiebedingt zu versterben, beträchtlich war (therapiebedingt 28%; tumorbedingt 62%, unklar/sonstiges 10%).

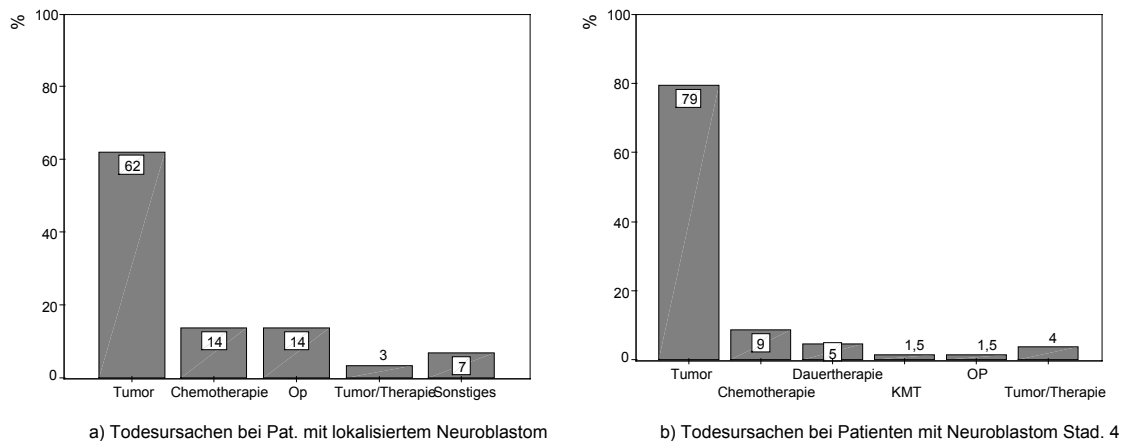


Abb. 14 Todesursache von 29 Patienten mit lokalisiertem und von 126 Patienten mit metastasierendem Neuroblastom (Protokollpatienten)

Aus Tab. 6 ist ersichtlich, dass 6 der 8 Primärtherapie-bedingten Todesfälle dem Stadium 3 angehörten (3 durch Chemotherapie, 3 durch Operation).

Tab. 6 Todesursachen in Abhängigkeit vom Stadium beim lokalisierten Neuroblastom (NB 90, n = 29)

	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
alle	3	5	21
Tumor	1	2	12
Tumor/Therapie	-	-	1
Therapie beim Rezidiv	-	2	1
Therapie	1	1	6
Chemotherapie	-	1	3
Operation	1	-	3
andere	1	-	1

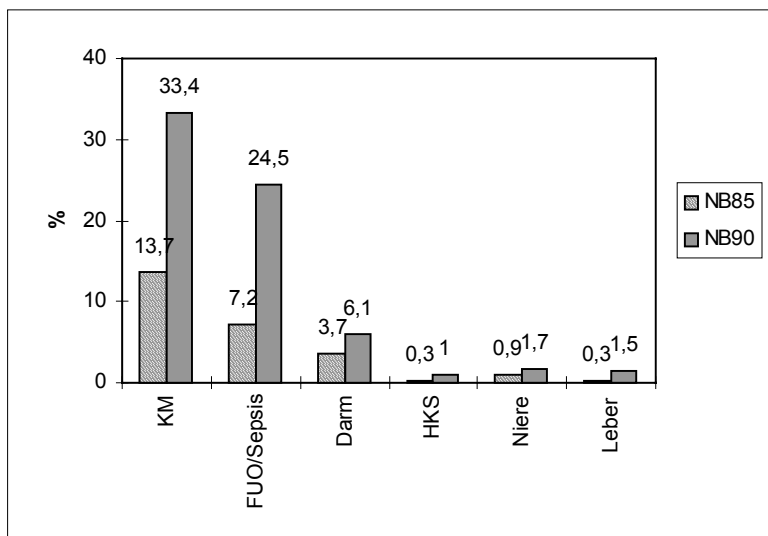
Der Eindruck verstärkt sich noch, wenn man Todesursachen nur von Säuglingen mit lokalisiertem Neuroblastom (Studien NB 79-90) analysiert. Es verstarben 6 Säuglinge tumorbedingt, jedoch 9 Säuglinge an therapiebedingten Komplikationen, wovon 6 postoperativ (Blutungen, Darmruptur, Addisonkrise) auftraten und 3 der Chemotherapie (davon 1 KMT-bedingt) zuzuordnen waren. 2 weitere Todesfälle waren nicht einzuordnen (1 Patient tumor- vs. therapiebedingter Tod, 1 Kind bei einem Unfall verstorben).

Als Konsequenz wird in der vorliegenden Studie die Aggressivität der Chemotherapie und des operativen Vorgehens reduziert (s.u.). Dies geschieht vor dem Hintergrund weitgehend gleichwertiger Therapieergebnisse für die Stadien 4 (NB 90 toxischer als NB 85 oder NB 82).

1.3.3 Bewertung einzelner Therapieelemente

1.3.3.1 Chemotherapie

Die Rate der chemotherapiebedingten Nebenwirkungen war im Vergleich zur Studie NB 85 erhöht (Abb. 15). Das betraf vor allem die Knochenmarktoxizität bei Hochrisikopatienten der Stadien 3 und 4, die den neu eingeführten Langzeitinfusionen von Cisplatin (96 h), Etoposid (96 h), Ifosfamid (120 h) und Doxorubicin (48 h) und der damit erhöhten Dosisintensität zugerechnet werden können.



ausgewertete CT-Blöcke:
 NB 85: n = 1534
 Blöcke
 NB 90: n = 3158

Blöcke

Abb. 15 Berichtete Häufigkeit chemotherapiebedingter Nebenwirkungen bei Neuroblastompatienten in den Therapiestudien NB 85 und NB 90

An speziellen gravierenden Toxizitäten wurden schwerer Hochttonabfall (10% der Patienten), Hochdruck (0,5%), cerebrale Krämpfe (0,3%), Herzinsuffizienz (0,06%), renales Fanconi-Syndrom oder Rachitis (0,12%) und Etoposid-Allergie (0,09%) gemeldet.

Aufgrund des eindeutigen Schwerpunkts der Nebenwirkungen und der chemotherapiebedingten Letalität auf der Knochenmarktoxizität und septischem Fieber unter Neutropenie

wird in der vorliegenden Studie die Myelotoxizität reduziert. Das geschieht durch folgende Veränderungen:

1. Detoxifizierung des Blocks N1 für alle Patienten

N1: Etoposid $125 \text{ mg/m}^2 \times \text{d d 1-4} \rightarrow$
 N5: Etoposid $100 \text{ mg/m}^2 \times \text{d d 1-4}$

Erwartungsgemäß reduzieren sich dadurch die Etoposidspiegel von 3-4 auf 2-3 $\mu\text{g/ml}$, bleiben aber im vermutlichen therapeutischen Bereich ($> 1 \mu\text{g/ml}$).

Trifft man beim individuellen Patienten trotzdem noch auf Knochenmarktoxizität, erfolgt im nachfolgenden Block N5 eine weitere Dosisreduktion des Etoposids auf $80 \text{ mg/m}^2 \times \text{d}$.

2. Detoxifizierung des Blocks N2 für alle Patienten

N2: Doxorubicin $30 \text{ mg/m}^2 \times \text{d}$ als 48 h-Dauerinfusion \rightarrow
 N6: Doxorubicin $30 \text{ mg/m}^2 \times \text{d}$ als 4 h-Infusion an 2 aufeinanderfolgenden Tagen

Dadurch sollte sich die Schleimhauttoxizität vermindern, ohne die Kardiotoxizität zu erhöhen (Erfahrungen der COSS-Studie). Sollte im individuellen Fall eine signifikante Knochenmarktoxizität auftreten, werden im

1. Schritt Ifosfamid von $1,5$ auf $1,0 \text{ g/m}^2 \times \text{d}$ reduziert und im
2. Schritt Dakarbazin ersatzlos gestrichen.

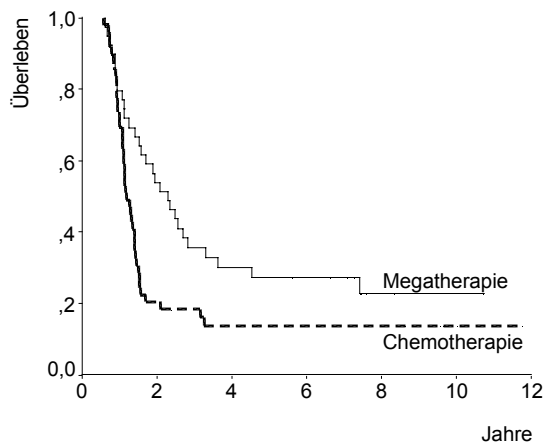
3. Einführung von G-CSF bei allen Hochrisikopatienten

$5 \mu\text{g/kg} \times \text{d}$ ab Tag 8 Block N5 und
 $5 \mu\text{g/kg} \times \text{d}$ ab Tag 9 Block N6

Diese Veränderungen haben neben der Reduzierung der Therapieletalität auch eine verbesserte Verträglichkeit der Behandlung zum Ziel. Es ist wahrscheinlich, dass dadurch der zeitliche Abstand der Blöcke verdichtet werden kann. Es soll untersucht werden, ob eine veränderte Dosisintensität sich in Response- und EFS-Daten widerspiegelt.

1.3.3.2 Megatherapie

Der Nutzen der Megatherapie mit autologer Stammzellrekonstitution (ASCT) bei der Behandlung von Stadium 4-Neuroblastompatienten wird immer wieder diskutiert (Frankreich: Philipp et al., 1993, Valteau-Couanet et al., 1996; UK/ENSG: Pritchard et al., 1982, Corbett et al., 1992, Pritchard et al., 1995; Deutschland: Kremens et al., 1994; USA: Matthay et al., 1994, Kamani et al., 1996; Japan: Ohnuma, 1995, Kawa-Ha, 1996). Die bisher einzigen Ergebnisse einer randomisierten Studie hatten einen leichten Vorteil für Kinder mit Hochdosistherapie gezeigt (ENSG: Pinkerton, 1991; Pritchard, 1995). Das damals verwendete Melphalan (140 mg/m^2) wurde zur Grundlage aller weiteren Konditionierungsschemata. Erste Ergebnisse einer amerikanischen randomisierten Studie (CCG, USA) werden für Ende 1997 erwartet (Matthay, 1997, persönliche Mitteilung). Eigene retrospektive Daten dürfen nur mit Vorsicht interpretiert werden, da ihnen eine Wahlentscheidung und keine Randomisierung zugrunde liegt. Sie sprechen aber dafür, dass eine Hochdosistherapie zusätzlich zu einer intensiven Chemotherapie nützlich sein kann (Abb. 16) (Hero et al., 1997).



	n	zensiert	5-Jahres-Überleben
Megatherapie	39	26%	27 ± 7%
Chemotherapie	49	14%	18 ± 5%

Abb. 16 Überleben von Neuroblastom-Stadium 4-Patienten in Abhängigkeit von der Realisierung einer Megatherapie. Wahlentscheidung.

NB 82/85. In die Analyse eingeschlossen wurden alle Patienten, die während der ersten sechs Chemotherapieblöcke kein Rezidiv, Progression oder Tod erlitten.

Auch in der Studie NB 90 wurde für 40 Protokollpatienten der Megatherapiearm gewählt. 2 Patienten verstarben an Therapietoxizität, 17 an Tumorprogression. Kein Patient der Megatherapiegruppe erlitt bislang ein Sekundärmalignom.

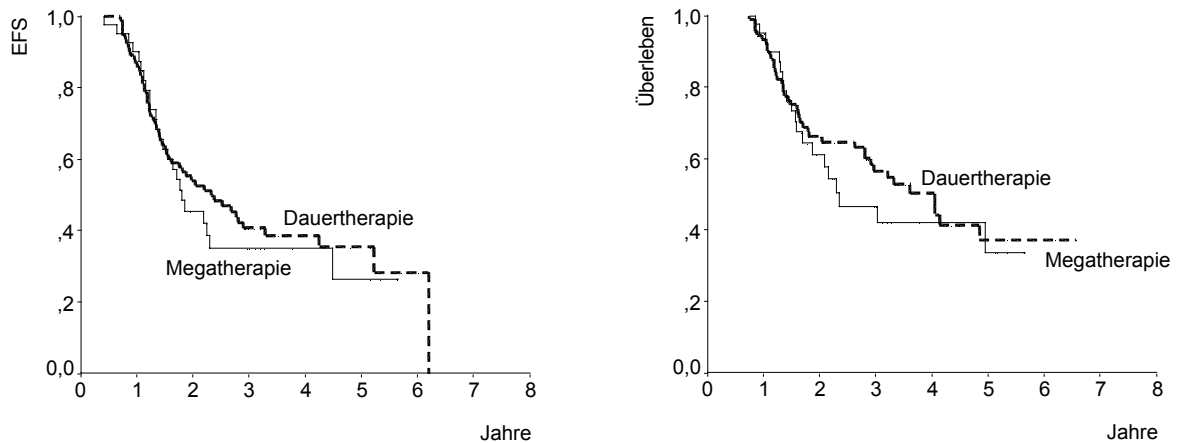
Eine Bestätigung der auf anderer Grundlage (verschiedene Chemotherapie, Supportivbehandlung, Zeitraum) erhaltenen Daten wäre von großer Bedeutung, da die Megatherapie eine erhebliche Belastung für die Patienten (Entnahme der Zellen, Toxizität der Megatherapie), die Logistik (Gewinnen der Zellen, CD34-Selektion, Sterileinheit) und die Kostenträger (Kosten für ASCT und stationäre Aufenthaltsdauer) darstellt. Gegenwärtig gilt die Rolle der Megatherapie beim Neuroblastom als ungelöst (Shuster, 1996). Ein Hauptanliegen dieser Studie ist es daher, die Frage nach dem Nutzen von Megatherapie für Hochrisikopatienten mit Neuroblastom zu beantworten. Dies erfolgt durch Randomisierung der Patienten in einen Arm mit Megatherapie gegenüber einem Arm mit Fortsetzung der Chemotherapie. Die Konditionierung zur Megatherapie erfolgt mit dem dosismodifizierten MEC-Protokoll und die hämatopoetische Rekonstitution mit positiv angereicherten autologen peripheren Stammzellen ($> 1 \times 10^6$ CD 34+ Zellen/kg).

1.3.3.3 Dauertherapie

Die einjährige Dauertherapie war in der Studie NB 90 hinsichtlich ereignisfreien Überlebens und Überlebens genauso effektiv wie die Megatherapie. Für die Mehrzahl der Patienten wurde dieser Behandlungszweig gewählt, weil er weniger intensiv und mit weniger stationären Aufenthalten verbunden zu sein schien, obwohl die Behandlungszeit deutlich länger war.

Dennoch verstarben zwei Kinder therapiebedingt in Knochenmarkaplasie. 35 erlitten weiterer Tumorprogression. Überraschenderweise erlitten 6 Kinder (5 aus Stadium 4, 1 Patient aus Stadium 3) des Dauertherapiearms eine myeloproliferative Erkrankung (4x AML, 1x RAEB, 1x CMML), wovon 4 verstarben. Die Zweitmalignome traten früh (1, 4, 7, 17, 18, 35 Monate nach Dauertherapieende) auf und könnten im Zusammenhang mit der protrahierten oralen Etoposid-Einnahme stehen, obwohl prinzipiell auch die Alkylantien Melphalan oder Cyclophosphamid als Ursache in Betracht kommen könnten. Im Megatherapiearm mit bioäquivalent vergleichbarer Dosis an Etoposid und Melphalan wurden dagegen bislang keine

Sekundärleukämien oder -malignome beobachtet. Zweitmalignome nach Neuroblastom sind bisher sehr selten gewesen (ca. 1:300).



	n	zensiert	5-Jahres-EFS	n	zensiert	5-Jahres-Überleben
Megatherapie	40	40%	26 ± 10%	Megatherapie	40	50%
Dauertherapie	92	42%	35 ± 6%	Dauertherapie	92	54%

Abb. 17 EFS und S bei 132 Studienpatienten mit Neuroblastom Stadium 4 in Abhängigkeit von der Art der Konsolidierungstherapie (Megatherapie oder Erhaltungstherapie).

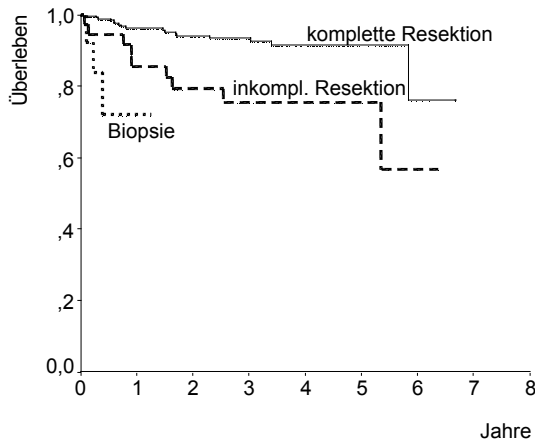
Wegen unabsehbarer Zweitmalignom-Risiken wurde der Dauertherapiearm trotz seiner Äquivalenz hinsichtlich EFS und S im Vergleich zur Megatherapie vorzeitig geschlossen. Da die lediglich aus Cyclophosphamid bestehende Dauertherapie der Studie NB82 aber ebenfalls effektiv war, ohne dass vermehrt Zweitmalignome beobachtet wurden, wird dieses Element als Block N7 im Erhaltungstherapiearm eingesetzt.

1.3.3.4 Operative Therapie

Die besseren Überlebenschancen für Kinder mit komplett exstirpiertem Primärtumor führten zur Empfehlung eines möglichst radikalen chirurgischen Ansatzes in der Studie NB 90, wenn notwendig mittels Zweit- oder Drittoperation. Die erste Operation wurde bei einem Drittel der Stadium 4-Patienten erst nach Vorschalten einer Chemotherapie verzögert durchgeführt, da hier die Möglichkeit einer zytologischen Diagnose aus dem Knochenmark bestand. Ein Drittel aller Patienten erhielt eine Zweitoperation, jedoch nur 4,8% eine Drittoperation.

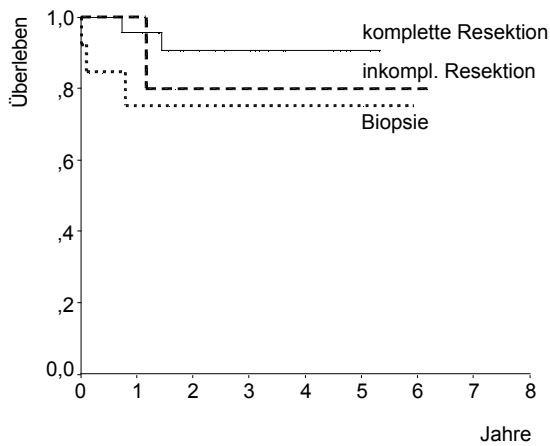
Bei 75% aller Patienten konnte der Primärtumor makroskopisch komplett entfernt werden. Für Stadium 1-Patienten traf dies definitionsgemäß für 100% zu, bei Stadium 2 für 77%, Stadium 3 71%, Stadium 4 64% und Stadium 4S für 57%.

Die Überlebenskurven in Abb. 18 zeigen einen Vorteil für alle Patienten, bei denen der Tumor besser als nur bioptisch entfernt werden konnte. Der Unterschied zwischen totaler und subtotaler Exstirpation ist aber nicht mehr so deutlich wie in früheren Studien und erreicht weder beim Stadium 4, noch beim Stadium 4S Signifikanz und beim Stadium 3 auch nur einen statistischen Trend.



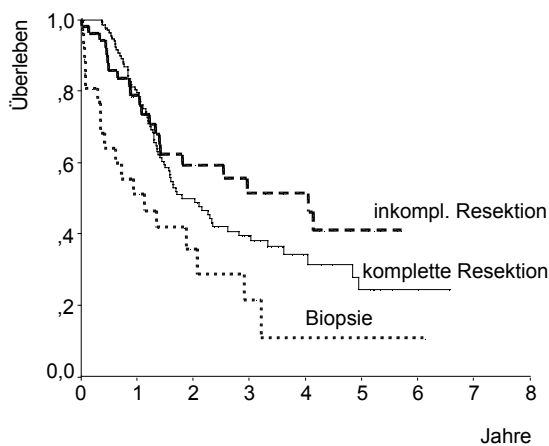
	n	zensiert	5-Jahres-Überleben
komplette Resektion	271	94%	92 ± 2%
inkomplette Resektion	36	75%	76 ± 8%
Biopsie	13	77%	72 ± 14%

a) Stadien 1 - 3, NB 90, n = 320, p < 0,0001



	n	zensiert	5-Jahres-Überleben
komplette Resektion	26	92%	96 ± 4%
inkomplette Resektion	7	86%	80 ± 18%
Biopsie	13	92%	96 ± 4%

b) Stadium 4S, NB 90, n = 40, p = 0,46



	n	zensiert	5-Jahres-Überleben
komplette Resektion	136	46%	24 ± 6%
inkomplette Resektion	52	60%	41 ± 9%
Biopsie	26	31%	11 ± 9%

c) Stadium 4, NB 90, n = 214, p = 0,0085

Abb. 18 Überleben in Abhängigkeit von der Operationsradikalität (bestes erreichtes Ergebnis)

Bei 20% der Patienten gab es eine oder mehrere postoperative Komplikationen, davon 10,6% lokale Störungen (z.B. 2,2% Blutungen, 0,5% Tumorrupuren, 2% thorakale und 2,5% abdominale Komplikationen, 2% Horner-Syndrom, 0,4% Querschnittslähmung), 6% allgemeine Organdysfunktionen (z.B. 3,3% Ileus, 2,6% Nieren-, 0,4% kardiale Funktionsstörungen, 0,2%

Krämpfe) und 5,6% Infektionen (lokal 0,8%, Pneumonie 1,6%, Peritonitis 0,2%, Sepsis/FUO 3,3%). Die Auflistung zeigt, dass sich darunter durchaus schwerwiegende Komplikationen befanden wie z.B. 4 Kinder mit postoperativem Querschnittssyndrom (Tab. 7).

Tab. 7 Ausgewählte schwerwiegende Komplikationen nach Operation (NB 90)

Diagnose	n	%	pro Eingriff
Ileus/Subileus	37	3,3	
Nephrektomie	56	(7,2)*	*pro Patient
Horner-Syndrom	23	(2,9)*	
Tumorroptur	6	0,5	
Querschnittssyndrom	4	0,4	

Nephrektomien wurden zum Großteil zur Erreichung der Radikalität und nur in einer Minderzahl wegen Durchblutungs- oder anderen Funktionsstörungen durchgeführt. 56 Nephrektomien wurden registriert, davon 7 im Stadium 1, 5 im Stadium 2, 18 im Stadium 3, 25 im Stadium 4 und 1 im Stadium 4S. Aufgrund nur geringer oder gar nicht mehr nachweisbaren Unterschieds zwischen subtotaler und totaler Tumoresektion soll eine Nephrektomie bei Nmyc-negativem Neuroblastom künftig nicht mehr zur Erzwingung einer kompletten Tumorentfernung angestrebt werden.

42 Patienten mussten sich aufgrund postoperativer Komplikationen Zweiteingriffen unterziehen (20x wegen Ileus, 2x wegen Blutungen oder lokaler Infektionen, 13x zur Beseitigung lokaler Komplikationen, 7x zur Entfernung einer stummen Niere).

Therapiebedingte Todesfälle traten in den lokalisierten Stadien zwar sehr selten auf (4 von 325 Protokollpatienten), waren dann aber überwiegend eine Operationsfolge. Es handelt sich im Stadium 1 um 1 von 137 Kindern und im Stadium 3 um 3 von 123 Patienten. In der vorliegenden Studie soll geprüft werden, ob mit einem weniger radikalen Ansatz zumindest bei der Erstoperation die operationsbedingte Letalität vermieden werden kann. Insbesondere im Säuglingsalter sollte vermutlich die Regression, bei älteren Kindern die Reifung in Richtung Ganglioneurom oder die Wirkung der Chemotherapie einen Zweiteingriff erleichtern oder sogar überflüssig machen.

Beim Stadium 4 wurden 2 OP-bedingte Todesfälle beobachtet, was in Relation zum Tod durch Chemotherapie (19 Patienten) und Tumorprogress (100 Patienten) aber gering war. Dennoch sollten auch diese Fälle analog zu den lokalisierten Stadien vermieden werden.

Im Gegensatz zu den Vorläuferstudien ist das erste Ziel des chirurgischen Eingriffs nicht mehr die möglichst komplette Tumorentfernung, sondern die Gewinnung von Tumorgewebe zur histologischen Diagnose und molekulargenetischen Risikoabschätzung. Ist Radikalität möglich, sollte sie angestrebt werden, ohne das Leben des Kindes oder eines wichtigen Organs (Niere, Darm, Rückenmark) zu gefährden. Wenn nicht, ist eine subtotale Tumorentfernung (> 50% Volumenreduktion) anzustreben. Diese ist kaum mit einer Verschlechterung der Prognose im Vergleich zur kompletten Resektion verbunden, wohl aber mit einer Verbesserung im Vergleich zum bioptischen Eingriff.

1.3.3.5 Radiotherapie

In der NB 90-Studie wurden der Primärtumor von Hochrisikopatienten des Stadiums 3 und aller Stadium 4-Patienten und 2-4 der aktivsten Knochenmetastasen mit 24 Gy (≤ 3 Jahre) bzw. 30 Gy (> 3 Jahre) bestrahlt. Das Ziel dieser Behandlung bestand in der Hoffnung, die hohe Lokalrezidivrate (37% beim Stadium 4) zu senken und die Überlebensrate durch strahlentherapeutische Ergänzung der schwierig chemotherapeutisch zu behandelnden Knochenmetastasen zu erhöhen.

Nicht alle Patienten erhielten protokollgerecht die vorgesehene Radiotherapie, so dass ein Vergleich auch innerhalb der Studie NB 90 möglich wird (Tab. 8).

Tab. 8 Orte des ersten Rezidivs in Abhängigkeit von der Strahlentherapie

Stadium	Ort	NB 82/85 ohne Radio- therapie	NB90 ohne Radio- therapie	NB 90 mit Radio- therapie	p
III/3-CD	Primärtumor	14/31 45%	4/18 22%	5/15 33%	0,264
4	Primärtumor	28/112 25%	7/49 14%	9/79 12%	0,044
	Knochen	32/112 29%	8/49 16%	15/78 19%	0,148
	Knochenmark	31/112 28%	7/49 14%	13/78 17%	0,076

Danach ergibt sich ein Rückgang der Rezidive im Primärtumorgebiet und beim Knochenmark für Stadium 4-Patienten von Studie NB 82/85 zu Studie NB 90. Dieser ist aber vermutlich mit verbesserter Chemotherapie und Operationstechnik zu erklären. Jedenfalls hatten strahlenbehandelte Patienten der Studie NB 90 keinen weiteren Zugewinn im Vergleich zu Kindern ohne Strahlentherapie.

Auch die Life-table-Analysen zeigten weder für Stadium 3CD (Primärtumor) noch für Stadium 4 (Knochenmetastasen) Vorteile hinsichtlich ereignisfreien Überlebens oder Überlebens für die Gruppe der bestrahlten Kinder. Allerdings fand sich ein Trend für besseres ereignisfreies Überleben bei Stadium 4-Patienten mit bestrahltem Primärtumor (Abb. 19 b).

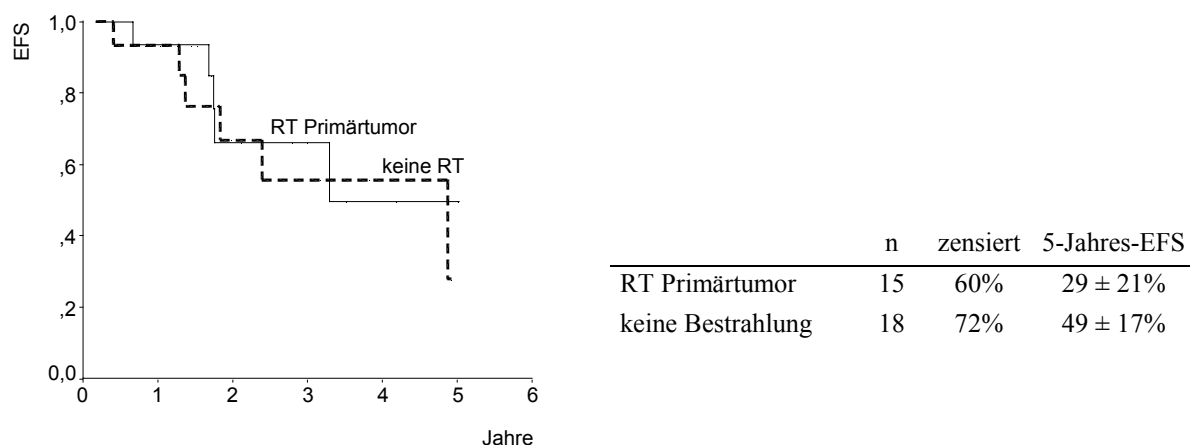
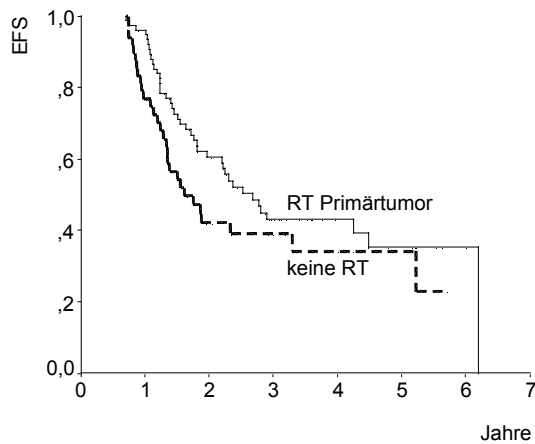


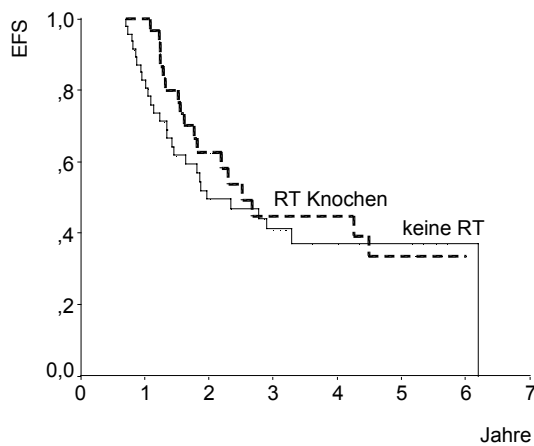
Abb. 19 Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von der Strahlentherapie. Studie NB 90, ausgewählte Gruppen.

a) Stadien 3 C,D, Primärtumor-RT, n = 33, p = 0,75



	n	zensiert	5-Jahres-EFS
Bestrahlung Primärtumor	76	46%	35 ± 7%
keine Bestrahlung Primärtumor	48	40%	34 ± 8%

b) Stadium 4, Primärtumor-RT, n = 124, p = 0,12



	n	zensiert	5-Jahres-EFS
Bestrahlung Knochenmetastasen	31	45%	34 ± 10%
keine Bestrahlung Knochenmetastasen	49	43%	37 ± 8%

c) Stadium 4 mit Knochenmetastasen, Knochen-RT, n = 80, p = 0,53

Auch bei der Kaplan-Meier-Analyse hinsichtlich Progression des Primärtumors als Ereignis fanden sich keine Unterschiede in bestrahlter und nicht-bestrahlter Gruppe. Weiterhin spielte keine Rolle, ob zum Zeitpunkt der Bestrahlung Vollremission bestand oder nicht. Obwohl weitere Subgruppenanalysen noch ausstehen, kann global schon jetzt der Schluss gezogen werden, dass die Strahlentherapie in der gewählten Dosis keinen wesentlichen Nutzen für das Überleben der Patienten gebracht hat.

Die Radiotherapie ist in der vorliegenden Studie daher nicht generell vorgesehen. Lediglich Patienten mit aktivem Residuum im Primärtumorbereich (aktiv Kontrastmittel- und mIBG-speicherndes Tumorgewebe nach 6 oder mehr Blöcken Chemotherapie und Zweit-Operation) sollen eine Lokalbestrahlung in höherer Dosis (36-40 Gy Herddosis auf den Tumorrest) erhalten. Auch in Palliativsituationen (z.B. drohende Erblindung durch Protrusio bulbi) kann eine Bestrahlung erfolgen.

1.3.3.6 Anti GD2-Antikörpertherapie (ch 14.18)

Der monoklonale Antikörper ch 14.18 erkennt das Gangliosid GD2, das sowohl auf ruhenden als auch auf proliferierenden Neuroblastomzellen exprimiert wird. Die Antigendichte ist mit bis zu $1,5 \times 10^7$ Bindungsstellen pro Zelle hoch. Andere Tumorarten mit GD2-Expression sind Melanom, Glioblastom, kleinzelliges Bronchialkarzinom und manche Osteosarkome.

Physiologisch ist GD2 nur im Gehirn und an peripheren Nervenendigungen zu finden (Mujoo, 1987). ch 14.18 ist eine gentechnisch gewonnene Chimäre mit murinen Antigen-bindenden Strukturen (Fab, 30%) und einem humanen Fc-Teil der IgG1-Subklasse (70%) (Gillies et al., 1989).

Nach Bindung von ch 14.18 an die Neuroblastomzelle kommt es zur Komplementaktivierung (CDC) und zur antikörperabhängigen Zytotoxizität (ADCC), was zur Tumorzlytolyse führt. Die Teilhumanisierung verbessert die biologische Funktion des Antikörpers im Organismus und macht ihn weniger immunogen. Die Entwicklung humaner Anti-Maus-Antikörper (HAMMA) wurde nur noch gegen den variablen Teil beobachtet und war klinisch nicht relevant (Uttenreuther-Fischer, 1995). Dadurch werden Mehrfachanwendungen möglich. An Nebenwirkungen treten vor allem Schmerzen (viszeral, Extremitäten) auf. Sie sind rasch reversibel und klingen Stunden nach dem Infusionsende von selbst ab. Der 3. oder 4. Kurs wird meist ganz schmerzfrei vertragen. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind allergische Hautausschläge mit starkem Juckreiz, flüchtige Gelenksbeschwerden und Allgemeinsymptome wie bei einer Serumkrankheit bis hin zum anaphylaktischen Schock. In der vorgesehenen Dosis von 20 mg/m²/Tag an 5 aufeinanderfolgenden Tagen sind die Schmerzen durch gleichzeitige Morphingabe und Serumkrankheits-ähnliche Symptome durch Antiallergika und Prednison gut kontrollierbar und rasch nach Infusionsende abgeklungen. Die Antikörper-Clearance aus dem Serum ($t_{1/2\beta}$) sinkt von 73 ± 20 Stunden bereits beim zweiten Zyklus auf 32 ± 18 Stunden (Uttenreuther-Fischer et al., 1995). Die Bindung an Strukturen des Gehirns wird in vivo durch die Bluthirnschranke verhindert. Bei radioaktiver Markierung des Antikörpers für szintigraphische Zwecke wurde das Zentralnervensystem nie dargestellt (Kemshead J. Bristol und Schrappe M., Hannover 1998, persönliche Mitteilung). ZNS-Schädigungen sind auch klinisch nicht beobachtet worden (Yu et al. 1998, Cheung et al. 1998). Dennoch sollte der Antikörper selbstverständlich bei Störung der Bluthirnschranke (z.B. bei Meningitis) nicht gegeben werden.

In Tab. 9 sind die vorläufigen Behandlungsergebnisse mit dem ch 14.18-Antikörper bei Kindern mit metastasiertem Neuroblastom zusammengefasst. Von 28 Kindern mit abgeschlossener Behandlung waren im November 1996 fünf in CR (18%), sechs in PR (21%), fünf in SD (18%), drei in MR (11%), neun in Progression (32%). Auch von 10 in Hannover therapierten Kindern sind drei Stadium 4-Patienten in Vollremission (M. Schrappe, persönliche Mitteilung 1997).

Tab. 9 Zusammenfassung bisheriger Behandlungsergebnisse der Tübinger Arbeitsgruppe mit dem Anti-GD2-AK ch 14.18 bei Kindern mit metastasiertem Neuroblastom (Handgretinger et al., 1997, persönliche Mitteilung)

Therapieform	Patienten- zahl	CR	PR	SD	MR	PROG
ch 14.18 150-800 mg/m ² , auch Mehr- fachtherapien	9	3	2	-	1	3
ch 14.18 + GM-CSF 100-200 mg/m ² ch 14.18	10	-	-	4	2	4
5 Zyklen nach Megatherapie z.T. adjuvant, 100 mg/m ² /Zyklus	9	2	4	1	-	2

Die Wirkung der Antikörper wird dadurch etwas relativiert, dass die Vorbehandlung und der Krankheitsstatus vor Antikörper-Therapie nicht einheitlich waren und teilweise später auch weitere Behandlungselemente eingesetzt wurden. Tab. 10 zeigt deshalb Einzelheiten der Krankheits- und Therapiedaten von sechs Kindern, bei denen Langzeitremissionen für mindestens 3 Jahre gerechnet ab Beginn der Antikörper-Therapie erreicht wurden und die keine weitere Therapie erhielten.

Tab. 10 Langzeitremissionen nach Behandlung mit monoklonalen Anti-GD2-Antikörpern (Handgretinger et al., 1997, persönliche Mitteilung)

Patient	Alter (bei Dx)	Erst-Dx (Mo/Jahr)	Krankheitsverlauf/Therapie	α GD2- Therapie	Status 11/96
1	1 4/12	9/86	Rezidiv 1/92, Restherde 9/92	11/92 2x ch 14.18	Voll- Remission
2	7 5/12	10/90	diffuse Metastasierung Restherde 7/91	10/93 6x ch 14.18	Voll- Remission
3	3 7/12	8/89	diffuse Metastasierung persistierende mIBG-Herde 4/91	12/91 2x ch 14.18	mIBG (+)
4	2 7/12	5/87	allogene KMT 9/88 Rezidiv 10/89	5/90 14. G2a*	Voll- Remission
5	1 8/12	9/91	Restherde nach CT, RT 4/92	8/92 2x ch 14.18	Voll- Remission
6	2 6/12	1/89	PR nach 2x AKMT und RT 4/91	12/91 3x ch 14.18	kleiner Restherd, stabil

*murine Variante des ch 14.18 Antikörpers

Die Ergebnisse werden durch Daten aus der Arbeitsgruppe von A.L. Yu (San Diego, USA) unterstützt (Yu et al., 1998). In einer Phase I-Studie mit dem ch 14.18 Antikörper bei elf Patienten wurden 1 PR, 2 MR, 2 SD und 4 Progressionen beobachtet. Die Kombination von ch 14.18 und GM-CSF erzielte in einer Phase II-Studie bei neun Kindern 2 CR, 1 MR, 3 SD und 3 Progressionen. Zusammengefasst ergeben sich bei diesen 20 Patienten 10% CR, 5% PR, 25% MR, 25% SD und 35% Progressionen, was sich nicht wesentlich von den deutschen Ergebnissen unterscheidet. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Cheung et al. (1998). Diese Arbeitsgruppe hat mit dem reinen murinen GD2-Antikörper (IgG3) 16 Patienten behandelt, wovon 3 Kinder Langzeitüberlebende (17-130 Monate) sind, ohne weitere systemische Therapie erhalten zu haben.

Der monoklonale Antikörper ch 14.18 verkörpert ein neues therapeutisches Prinzip, das nicht auf allgemeiner Zytoreduktion schnell wachsender Organe, sondern auf immunologischer, selektiv Tumorzell-zytotoxischer Wirkung beruht. Da die Effektivität in adjuvanter Situation vermutlich am höchsten ist, ist sein Einsatz im Anschluss an die Megatherapie platziert. Die Anwendung ist nur für Hochrisiko-Patienten vorgesehen.

2 Studienziele

2.1 Beobachtungspatienten

Hauptstudienziel ist die Beantwortung der Frage, wie häufig eine Spontanregression bei lokalisiertem Neuroblastom (Stadien 2, 3) vorkommt.

Sekundär damit verbunden sind folgende Fragen:

1. Wie ist der zeitliche Verlauf von Regressionen (radiologisch feststellbare Tumorgröße, Katecholaminmetabolite)?
2. Wievielen Patienten kann Chemotherapie ganz erspart werden bzw. wieviele benötigen verzögert eine Chemotherapie
 - a) während der 6-12monatigen Beobachtungszeit aufgrund von Progressionen mit bedrohter Organfunktion oder bedrohlichem Allgemeinzustand?
 - b) am Ende der Beobachtungszeit aufgrund ausgebliebener bzw. inkompletter Regression?
3. Wie hoch ist die Zuverlässigkeit der Risikoeinschätzung (Nmyc-Amplifikation, klinische Kriterien, del 1p, CD 44, weitere Marker)?

2.2 Hochrisikopatienten

Hauptstudienziel ist die Beantwortung der Frage, ob der randomisierte Einsatz der Megatherapie im Vergleich zur Fortsetzung der Chemotherapie zu einer Verbesserung der ereignisfreien Überlebensraten bei Hochrisikopatienten führt.

Sekundäre Studienziele sind folgende Fragen:

1. Ist eine Reduktion therapiebedingter Todesfälle durch Verminderung hämatotoxischer Chemotherapie, regelhaften Einsatz von G-CSF und weniger aggressives operatives Vorgehen möglich?
2. Sind die ereignisfreie Überlebenszeit und -rate von Hochrisikopatienten, die sich am Ende der Behandlungszeit (Operation, Chemotherapie, Radiotherapie, Megatherapie) noch in CR, VGPR, PR oder SD befinden, durch Behandlung mit dem Antikörper ch 14.18 zu verbessern?
3. Welche Korrelation besteht zwischen Zytostatikaspiegeln und Chemotherapie-bedingter Knochenmarktoxizität?
4. Besteht ein Zusammenhang zwischen frühem Katecholaminresponse (nach dem ersten Chemotherapieblock) und Langzeitüberleben?

3 Patientenauswahl und -ausschluss

Die an der Studie teilnehmenden Kliniken sind verpflichtet, die Grundsätze der "Good Clinical Practice" (GCP-Grundsätze) und der Deklaration von Helsinki einzuhalten. Die Kliniken melden ausnahmslos alle Patienten mit gesichertem Neuroblastom an die Studienzentrale. Dort wird der Patient als Studienpatient (Protokoll- oder Nicht-Protokoll-Patient) registriert.

Für die Aufnahme als Studienpatient sind folgende Voraussetzungen nötig:

1. Diagnose Neuroblastom nach den INSS-Kriterien (Brodeur et al.)
2. Alter: 0-20 Jahre
3. Diagnostik und Behandlung des Patienten in einer offiziell an der Studie teilnehmenden Klinik
4. Ein schriftliches Einverständnis der Eltern zur Aufnahme in die Studie liegt vor und die Eltern lehnen keine wesentlichen Teile der Studie ab.
5. Bei Jugendlichen dürfen weder Schwangerschaft noch Stillzeit vorliegen und ein sicherer Konzeptionsschutz ist zu berücksichtigen.

Bei Protokollpatienten sind zusätzlich folgende Kriterien erfüllt:

1. Ein aussagekräftiges Ergebnis der Nmyc-Untersuchung liegt vor.
2. Das Ergebnis der Referenzhistologie liegt vor.
3. Die Therapierichtlinien werden nicht grob verletzt (Beispiele für eine grobe Verletzung: Vortherapie, ausgebliebene Dosisanpassungen, Einführen zusätzlicher Therapieelemente, Weglassen wesentlicher Therapieelemente u.a.), die Dokumentationsbögen zeitgerecht ausgefüllt und die Randomisierungsergebnisse akzeptiert.
4. Im Säuglingsalter (0.-365. Lebenstag) zusätzlich:
 - a) keine Chemotherapie innerhalb der ersten 6 Monate nach Diagnose
 - b) das Minimum an radiologischen und biochemischen Verlaufskontrollen wird erfüllt
5. Es sind keine schwerwiegenden Grunderkrankungen wie z.B. schwere Herz- oder Niereninsuffizienz vorhanden, die die Anwendung des Protokolls verbieten würden (Neuroblastom als Zweit-Malignom zählt nicht zu diesen Ausschlusskriterien.)

Die Studienleitung teilt die Gründe für die Einstufung eines Patienten als Nicht-Protokollpatient der teilnehmenden Klinik schriftlich mit.

Jährlich ist im Bundesgebiet mit ca. 130 Kindern mit Neuroblastom zu rechnen (NB 90: 843 Patienten/6½ Jahre). Davon gehören erwartungsgemäß 25 ± 2 dem Stadium 1, 15 ± 1 dem Stadium 2, 26 ± 2 dem Stadium 3, 51 ± 4 dem Stadium 4 und 13 ± 1 dem Stadium 4S an. Falls das Neuroblastomscreening einen Effekt zeigt, können sich Aufkommen und Stadienverteilung in der späteren Studienzeit (etwa ab dem Jahre 2002) ändern. Es wird mit 80% Protokollpatienten gerechnet, das sind etwa 50 Patienten pro Jahr in der Hochrisikogruppe, 30 Patienten pro Jahr in der Standardrisikogruppe und 20 Patienten pro Jahr in der Beobachtungsgruppe.

4 Diagnostik

4.1 Diagnose

4.1.1 Pathologisch-anatomische Diagnose

Die Diagnose Neuroblastom wird durch histologische Untersuchungen von Tumorgewebe oder durch Nachweis typischer Tumorzellnester im Knochenmark in Verbindung mit erhöhten Katecholaminmetaboliten im Serum oder Urin gestellt (Tab.11).

Tab. 11 INSS-Diagnosekriterien für das Neuroblastom

-
1. Zweifelsfreie histologische Diagnose* aus Tumorgewebe **oder**
 2. Nachweis charakteristischer Tumorzellen im Knochenmarkspirat oder Knochenbiopsat (z. B. Tumorzellnester oder immunzytologisch positive Zellansammlungen) **und** erhöhter Katecholaminmetabolite (VMA, HVA, Dopamin) in Serum oder Urin
-

* Karyotyp-Anomalien, die charakteristisch für andere Tumoren sind (z.B. t (11; 22)) schliessen die Diagnose Neuroblastom aus, während genetische Veränderungen wie Nmyc-Amplifikation oder 1p-Deletionen die Diagnose Neuroblastom unterstützen.

Die Gewinnung von repräsentativem und qualitativ einwandfreiem Tumormaterial ist von kritischer Bedeutung für die Diagnose. Für diese Studie ist es zwingend, daß neben dem Material für die Histologie auch ausreichend Gewebe für Nmyc- und LOH 1p- Untersuchungen zur Verfügung steht. Die Bestimmung von LOH 1p (zusätzlich 3 - 5 ml Heparin-Blut) ist in jedem Fall anzustreben und bietet insbesondere bei nicht Nmyc-amplifizierten Tumoren die Möglichkeit einer weiteren Prognoseabschätzung. Wegen der Stratifizierung nach Nmyc ist die Bestimmung von Nmyc in zwei unterschiedlichen Labors nötig (Beschluss der Studienkommissionssitzung vom Juli 2001).

Es wird empfohlen, vor Ort ca. 20 Tumortupfpräparate herzustellen und Tumorgewebe noch im OP-Saal schockzugefrieren und mit Trockeneis an die Tumorbank „Embryonale Tumoren“ in Köln für die Untersuchung weiterer molekulargenetischer Marker zu senden (Tab 12). Material wird an die entsprechenden Labors weitergeleitet.

Tab. 12 Untersuchungstechniken für Tumorgewebe

Untersuchungstechnik	Versandmedium, -art	Adressat
Histologie, Immunhistologie	Formalin, Normalversand	Örtlicher Pathologe, Referenzpathologe
für Nmyc und weitere Molekulare Marker:		Tumorbank:
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 Tumortupfpräparate ▪ Tumorgewebe (schockgefroren) (wegen raschem RNA-Abbau noch im OP-Saal schockgefrieren) ▪ Citratblut 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ unfixiert ▪ Trockeneis ▪ Trockeneis 	<i>Embryonale Tumoren</i> (über Tumorbox ®) Kinderonkologisches Forschungslabor Joseph-Stelzmann-Str. 9 50924 Köln von dort Weiterversand an die gewünschten Labors

Eine fehlende zentrale Nachbegutachtung durch den Referenzpathologen und ein fehlendes Nmyc-Ergebnis führt zur Einstufung als Nichtprotokoll-Patient!

Die Diagnose wird in der Regel durch den örtlichen Pathologen gestellt. Der behandelnde Pädiater ist aber dafür verantwortlich, dass repräsentative Schnitte oder Blöcke einem Mitglied des Pathologen-Panel zur abschließenden Beurteilung, zum einheitlichen Grading und zur Verlaufsbeurteilung (Regression, Differenzierung) überlassen werden. Die Wichtigkeit und therapeutische Relevanz der Beurteilung machen es erforderlich, dass die zentrale Begutachtung rasch erfolgt.

Die Gradeinteilung erfolgt unverändert nach Hughes et al. mit Modifikationen von Harms et al. (Tab. 13), wobei die Shimada-Klassifikation parallel mitgeführt wird.

Tab. 13 Histologische Gradeinteilung beim Neuroblastom (modifiziert nach Hughes)

Malignitätsgrad	Histologisches Bild
1	Ganglioneuroblastom 1a Diffuses Ganglioneuroblastom: diffuse Mischung von unreifen, ausreifenden und reifen Zellelementen 1b Ganglioneuroblastom vom Kompositionstyp: Ganglioneurom mit wechselnden Arealen undifferenzierten Neuroblastomgewebes (abrupter Übergang zwischen beiden Tumorkomponenten)
2	Mischbild aus undifferenzierten Zellen und mindestens einigen Zellen mit partieller Differenzierung in Ganglienzellen (vesikuläre Kerne mit erkennbarem Nukleolus, Zytoplasma-Kern-Relation angestiegen, zytoplasmatische Fortsätze)
3	Undifferenziertes, klein- und rundzelliges Tumorgewebe

Für die histologische Beurteilung von Regression (Reg.) und Differenzierung (Diff.) erfolgt die Klassifizierung entsprechend Tabelle 14.

Tab. 14 Histologische Klassifizierung von Regression (Reg.) und Differenzierung (Diff.) als Verlaufsparameter

Grad	Regression Definition	Grad	Differenzierung* Definition
Reg. 1	keine vitalen Zellen	Diff. 1	Ganglioneurom
Reg. 2	< 10% vitale Zellen	Diff. 2	< 10% unreife neuroblastische Anteile
Reg. 3	10-50% vitale Zellen	Diff. 3	10-50% unreife neuroblast. Anteile
Reg. 4	> 50% vitale Zellen	Diff. 4	> 50% unreife neuroblastische Anteile

* bezogen auf nicht regressiv verändertes Tumorgewebe

4.1.2 Klinische Diagnose

Für diese Studie ist die klinische Diagnose Neuroblastom präliminär für Säuglinge mit Stadium 4S zugelassen. Bei allen anderen Patienten muss die Diagnose bereits initial bioptisch mit Nmyc-Untersuchung gestellt werden.

Kriterien für die klinische Diagnose beim Stadium 4S:

1. Typisches klinisches Bild:
 - Kleiner Primärtumor (auch doppelseitig) mit heterogenem Schallmuster und Verkalkungen
 - sehr große Leber (z.T. bis zum kleinen Becken reichend) mit diffuser oder knotiger Tumordinfiltration
 - subkutane, livide durchschimmernde Hautknötchen
2. Eindeutig erhöhte Katecholaminmetabolite im Spontanurin oder Serum
3. Eindeutige szintigraphische Anreicherung von mIBG im Tumorgebiet bei fehlender Anreicherung in Knochenmark oder Knochen
4. Eventuell geringer Knochenmarkbefall (immer < 10%, meist < 1% Tumorzellen)

Die klinische Diagnose wird für das Stadium 4S zugelassen, weil eine Biopsie die z.T. kritisch kranken Säuglinge ungebührlich belasten würde und weil das klinische Erscheinungsbild so charakteristisch ist. Bei diesen Patienten ist eine Biopsie mit Nmyc-Bestimmung bei Erreichen eines guten klinischen Zustands, spätestens bis zum 6. Lebensmonat unbedingt nachzuholen. Die Progression Nmyc-amplifizierter 4S-Tumoren erfolgt rasch (Median 5,9 Monate)!

Eine weitere temporäre Ausnahme können Patienten aller Altersgruppen mit Sanduhrtumor und drohendem Querschnittssyndrom und nicht Biopsie-fähige Kinder im Stadium 4 darstellen. Für diese Patienten haben sich die 1990 eingeführten GPOH-Kriterien bewährt.

Kriterien für die klinische Diagnose beim Neuroblastom:

1. radiologisch typischer Tumor (Lokalisation, Struktur) in CT, MRT oder Ultraschall und
2. eindeutige szintigraphische Anreicherung von mIBG im Tumorgebiet und
3. eindeutig erhöhte Katecholaminmetabolite in Serum oder Urin

4.2 Stadieneinteilung

Das internationale Neuroblastomstadiensystem INSS wurde 1993 geringfügig modifiziert. Maßgebend sind chirurgische und histologische Kriterien. Besonders darauf hinzuweisen ist, daß ein beidseits der Mittellinie lokalisierter, makroskopisch aber resektabler Tumor (z.B. im Beckenbereich) dem Stadium 1 und nicht dem Stadium 3 zuzuordnen ist. Die Internationale Klassifikation ist an den arabischen Ziffern (Tab. 15), die ältere Evans-Klassifikation an den römischen Ziffern erkennbar.

Tab. 15 Internationale Stadieneinteilung des Neuroblastoms nach INSS

-
- Stadium 1: Lokalisierter Tumor mit makroskopisch kompletter Entfernung (mit oder ohne mikroskopischem Resttumor); repräsentative ipsi- und kontralaterale Lymphknoten sind histologisch ohne Tumorbefall. Lediglich unmittelbar am Tumor adhärente, chirurgisch entfernte Lymphknoten dürfen positiv sein. Auch bilaterale Tumoren, die makroskopisch komplett extirpiert werden können und keinen regionalen Lymphknotenbefall aufweisen, gehören zum Stadium 1.
- Stadium 2a: Unilateraler Tumor mit makroskopisch inkompletter Entfernung; repräsentative ipsi- oder kontralaterale (nicht am Tumor adhärente) Lymphknoten sind histologisch ohne Tumorbefall.
 2r (resektabel)¹: Resttumor ≤ 10% des Ausgangsvolumens oder < 2-5 ml
 2nr (nicht resektabel)¹: Resttumor > 10% des Ausgangsvolumens oder > 2-5 ml
- Stadium 2b: Unilateraler Tumor; regionale, ipsilaterale, nichtadhärente Lymphknoten zeigen Tumorbefall, kontralaterale Lymphknoten sind histologisch negativ.
- Stadium 3: **Nichtresektabler** unilateraler Tumor mit Überschreiten der Mittellinie mit oder ohne Lymphknotenbefall
 oder unilateraler lokalisierter Tumor mit kontralateralem Lymphknotenbefall
 oder **nichtresektabler** Mittellinientumor mit bilateraler Ausdehnung durch Infiltration oder durch Lymphknotenbefall.
 (Das Überschreiten der Mittellinie ist definiert durch infiltratives Erreichen/Überschreiten der Wirbelkante der Gegenseite)
- Stadium 4: Disseminierung des Tumors zu Knochenmark, Knochen, entfernten Lymphknoten, Leber, Haut und/oder anderen Organen.
- Stadium 4S: Lokalisierter Primärtumor wie beim Stadium 1, 2a oder 2b und Disseminierung nur in Leber, Haut und/oder Knochenmark. Nur Säuglinge im 1. Lebensjahr. Die Knochenmarkinfiltration ist gering (weniger als 10% Tumorzellen im Ausstrich, mIBG für Knochenmark negativ).

¹ GPOH-Definition, nicht Bestandteil der INSS-Klassifizierung

4.3 Risikogruppen

Die Behandlung erfolgt für die Stadien 1-3 und 4S risikoadaptiert.

Für das Stadium 4 spielen Risikogruppen nur eine Rolle für die Abschätzung der individuellen Prognose. Therapeutisch ist das Alter insofern von Bedeutung, als Säuglinge mit Stadium 4 von der Megatherapie ausgeschlossen werden. Ansonsten unterscheidet sich die Behandlung für alle Patienten im Stadium 4 nicht.

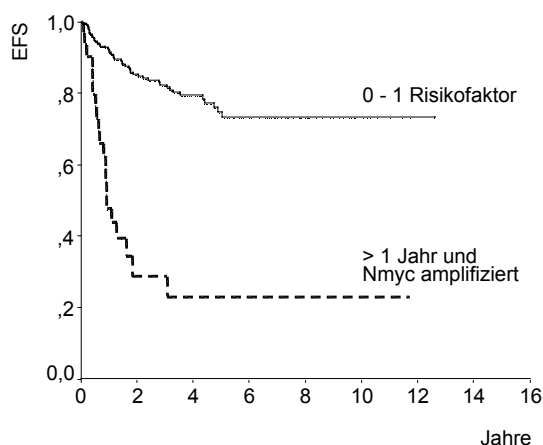
4.3.1 Stadien 1-3

a) Klassifizierung in Hochrisiko (HR)- vs. Standardrisiko (SR)-Gruppe

Als multivariat prognostisch bedeutsam und voneinander unabhängig erwiesen sich Nmyc-Amplifikation (β /SE (β): 2,53, exp (β) 4,26; 10,1% der Gesamtgruppe) und Alter über 1 Jahr bei Diagnose (β /SE (β): 2,06, exp (β) 5,09; 51,7% der Gesamtgruppe). Mit Hilfe dieser beiden Faktoren lassen sich Risikogruppen definieren (Tab. 2, Tab. 16, Abb. 20).

Tab. 16 Risikogruppen für Neuroblastompatienten der Stadien 1-3

Gruppe	Anteile	Definition	5-Jahres-EFS	5-Jahres-Überleben
1-3 SR	90,7%	0-1 Risikofaktor vorhanden	0,75 \pm 0,03	0,89 \pm 0,03
1-3 HR	9,3%	beide Risikofaktoren vorhanden	0,23 \pm 0,09	0,34 \pm 0,11
Risikofaktoren:		Nmyc-Amplifikation Alter > 1 Jahr bei Diagnose		



	n	zensiert	5-Jahres-EFS
0 - 1 Risikofaktor	301	84%	75 \pm 3%
> 1 Jahr und Nmyc amplifiziert	31	36%	23 \pm 9%

Abb. 20 Ereignisfreies Überleben in Abhängigkeit von Alter und Nmyc-Amplifikation bei 332 Patienten mit Neuroblastom der Stadien 1-3 (= Abb. 9a)

Aufgrund der geringen Anzahl von Säuglingen mit lokalisiertem Neuroblastom **und** Nmyc-Amplifikation (7/145) erschienen diese Patienten multivariat nicht als eigenständige Risikogruppe. Die sehr ungünstige Prognose (2/7 Tumorprogression, 1/7 verstorben) rechtfertigt nach Auffassung der Studienleitung ihre Klassifizierung in die aggressiv zu behandelnde Hochrisikogruppe. Damit werden alle Altersgruppen der Stadien 1 (!), 2 und 3 mit Nmyc-Amplifikation der Hochrisikogruppe zugeteilt. Abb. 8a zeigt die Kaplan-Meier-Schätzungen allein nach dem Kriterium der Nmyc-Amplifikation.

Die Nmyc-Amplifikation ist hochsignifikant mit dem Verlust der CD44-Expression und der Deletion 1p36 korreliert, so dass weder CD44 noch del-1p eine eigenständige prognostische Aussage zukommt (Gehring 1995, Berthold 1997). Andere Gruppen fanden die 1p-Deletion als prognostisch aussagekräftiger im Vergleich zur Nmyc-Amplifikation (Ambros 1996, Caron 1996). Die Chromosomenanalyse wird deshalb weiterhin parallel zur Nmyc-Amplifikation stets mit untersucht, ist technisch aber anfälliger. Deshalb wurde festgelegt, dass die wenigen Tumoren, die eine 1p-Deletion ohne Nmyc-Amplifikation aufweisen, in einem zweiten Labor nachuntersucht werden. Bei Bestätigung der 1p-Deletion werden diese Patienten ebenfalls in die Hochrisikogruppe eingeordnet und wie die Patienten mit Nmyc-Amplifikation behandelt.

Die molekulargenetische Untersuchung des Tumorgewebes ist für alle Patienten die notwendige Voraussetzung für die Therapiestratifizierung. Wird das unterlassen oder gibt es technische Probleme, muss auf klinisch definierte Risikogruppen zurückgegriffen werden. Als prognostisch relevante, ungünstige Faktoren erwiesen sich bei 341 Patienten das Stadium 3 nach INSS (β /SE (β) 2,71), die Nebenniere als Ursprungsort des Primärtumors (2,50), undifferenzierte Histologie Grad 3 nach Hughes (2,33), makroskopisch inkomplette Entfernbarkeit des Primärtumors (2,19), Alter über 1 Jahr bei Diagnose (2,11), LDH-Erhöhung im Serum (2,00) und das Vorhandensein von Symptomen bei Diagnose (1,99). Abb. 21 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven mit LDH und Alter als einfach zu bestimmende Faktoren. Sind Alter (> 1 Jahr) und LDH (Neugeborene > 500 U/l, Säuglinge > 400 U/l, über 1 Jahr > 300 U/l) ungünstig ausgeprägt, erfolgt die Zuteilung zur HR-Gruppe. Ähnliche Diskriminierungen konnten auch mit anderen Variablen erhalten werden.

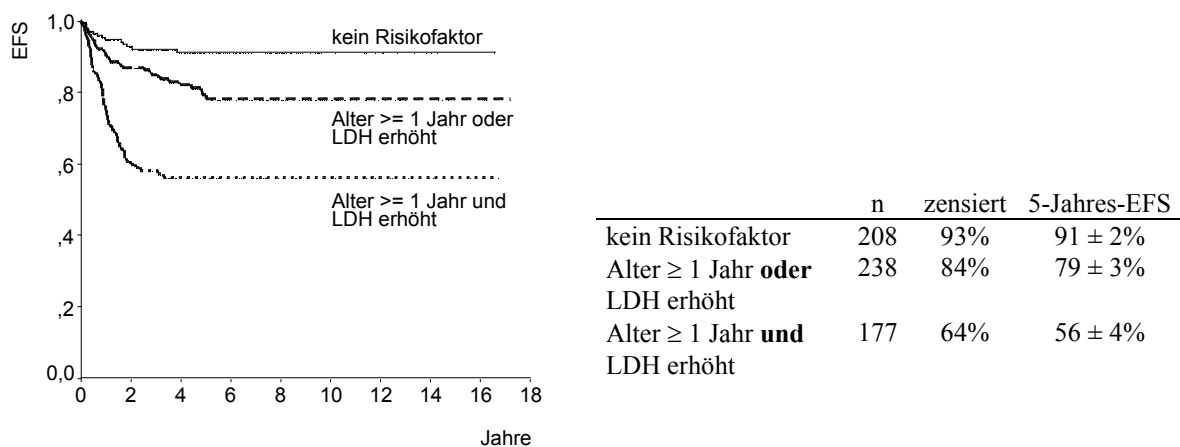


Abb. 21 Ereignisfreies Überleben für 623 Patienten mit Stadium 1-3 Neuroblastom in Abhängigkeit von den klinischen Faktoren Alter und LDH

Die Klassifizierung von Stadium 1-3 Patienten in die Hochrisikogruppe allein mit klinischen Variablen muss auf wenige Einzelfälle beschränkt bleiben und ist individuell unter Berücksichtigung weiterer Begleitfaktoren **stets** mit der Studienleitung abzusprechen.

b) Klassifizierung in Standardrisiko (SR)- vs. Beobachtungs-Gruppe

Nicht-HR-Patienten der Stadien 1-3 fallen entweder in die Standardrisiko- oder in die Beobachtungsgruppe. Nach der Operation erhält die Standardrisikogruppe 4 Blöcke Chemotherapie, während die Beobachtungsgruppe zunächst keine Behandlung bekommt.

Kriterien für die Einordnung in die Beobachtungsgruppe sind:

1. Säuglinge mit Neuroblastom der Stadien 1-3 ohne Nmyc-Amplifikation und ohne bedrohliche Symptomatik.
Bedrohliche Symptomatik ist definiert als bedrohlicher Allgemeinzustand (Kategorie 4 = schwerstkrank) oder drohende Querschnittssyndrome, drohende pulmonale, renale, gastrointestinale oder andere Organinsuffizienz.
2. Kinder über 1 Jahr mit Neuroblastom ohne Nmyc-Amplifikation und ohne bedrohliche Symptomatik der Stadien 1, 2r mit kleinem Residualtumor (< 10% des Ausgangsvolumens bzw. < 5 ml) oder des Stadiums 2b mit oder ohne mitresezierten regionalen Lymphknoten.

Kriterien für die Einordnung in die Standardrisikogruppe sind:

1. Säuglinge mit Neuroblastom der Stadien 1-3 ohne Nmyc-Amplifikation und mit bedrohlicher Symptomatik (Definition s.o.)
2. Kinder über 1 Jahr mit Neuroblastom ohne Nmyc-Amplifikation und
 - a) mit bedrohlicher Symptomatik (Definition s.o.) und/oder
 - b) großem Resttumor (Stadium 2nr, 3: > 10% des Ausgangsvolumens oder > 5 ml, Stadium 3)

Abb. 22 fasst die Entscheidungsabläufe schematisch zusammen:

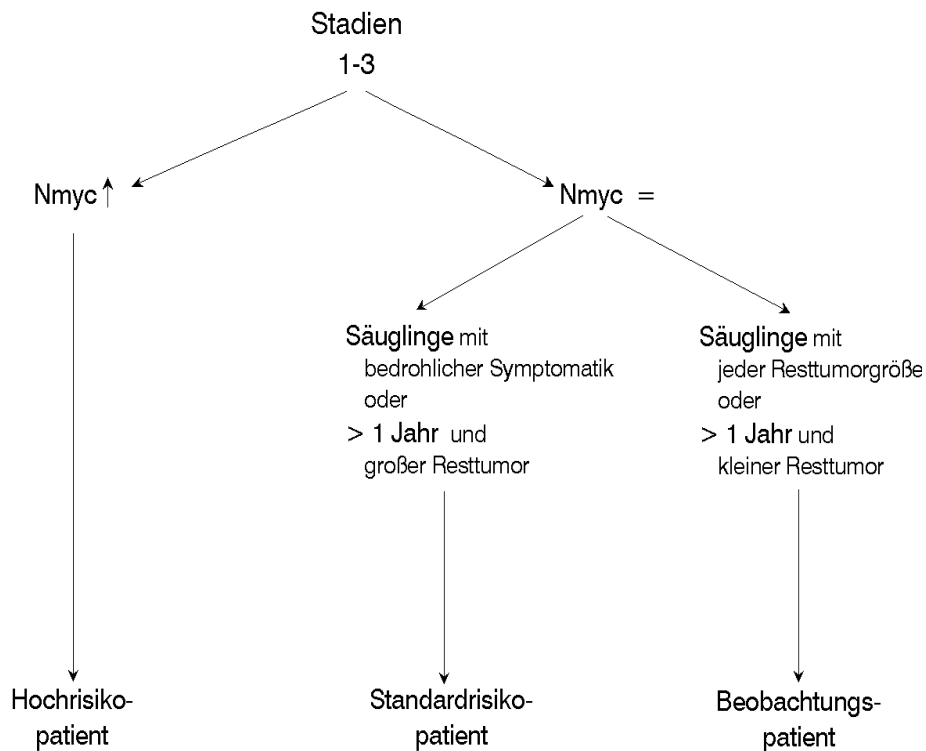


Abb. 22 Zuordnung von Neuroblastompatienten der Stadien 1-3 zu den Risikogruppen

4.3.2 Stadium 4S

Auch bei Säuglingen mit Stadium 4S hat die Nmyc-Amplifizierung einen hohen prognostischen Aussagewert für späte Progression mit Übergang in ein Stadium 4 (Abb. 8b). Wenn auch aufgrund der geringen Fallzahl das Ergebnis statistisch mit Vorsicht zu betrachten ist, werden Nmyc-amplifizierte Fälle der Hochrisikogruppe zugeordnet. (Abb. 20).

Von den klinischen Faktoren haben sich die Variablen „erniedrigte Thrombozytenzahl“ und „kritischer AZ“ als prognostisch wichtig erwiesen (Tab. 3, Abb. 9b). Die Thrombozytopenie (< 150/nl) ist nicht durch Verminderung der Knochenmarkkapazität wie beim Stadium 4 bedingt, sondern wird offenbar durch erhöhten Verbrauch verursacht. Der stark reduzierte Allgemeinzustand („kritisch krank“, Kategorie 4) hängt fast immer mit der enorm vergrößerten Leber und damit verbundenen pulmonalen und/oder renalen Insuffizienz zusammen. Die Definition des initialen Allgemeinzustands erfolgt unverändert nach der Einteilung aus den Mainzer Erhebungsbögen (WHO-Kriterien 0-4):

- 0 normale Aktivität, keine Beeinträchtigung
- 1. geringe Beeinträchtigung, jedoch keine zusätzliche Hilfe erforderlich
- 2. altersentsprechende Aktivität stark eingeschränkt (ältere Kinder besuchen Kindergarten oder Schule nicht)
- 3. stark pflegebedürftig (ältere Kinder: bettlägerig)
- 4. intensive Behandlung notwendig, schwerstkrank, moribund (= kritisch krank)

Abb. 23 zeigt den Entscheidungsablauf in einem Flussdiagramm.

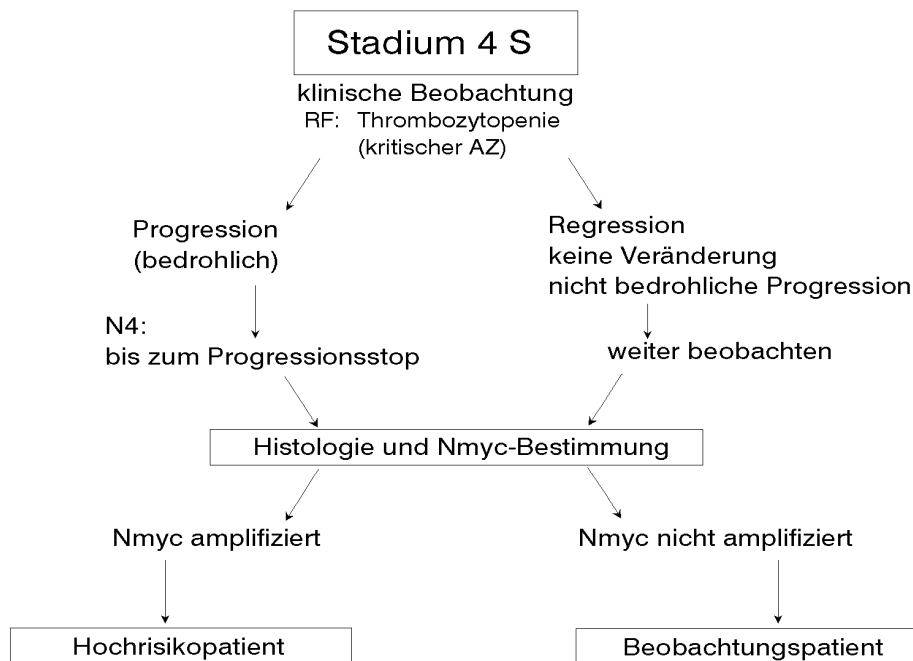


Abb. 23 Zuordnung von Neuroblastompatienten des Stadiums 4S zu den Risikogruppen

4.3.3 Stadium 4

Beim Stadium 4 haben die Risikogruppen keine unmittelbaren therapeutischen Konsequenzen, da alle Patienten maximal behandelt werden. Die einzige Ausnahme bilden Säuglinge mit Stadium 4 ohne Nmyc-Amplifikation, die protokollgemäß keine Megatherapie erhalten. Die Risikogruppen helfen aber bei der Abschätzung des individuellen Risikos eines Patienten, wenn auch nur in Form statistischer Gruppen.

Als wichtigste Risikofaktoren erwiesen sich die Nmyc-Amplifikation (Abb. 8c) und das Vorhandensein von mehr als 1 Symptom bei Diagnose (Tab. 4, Abb. 9c).

Als Erstsymptome gelten:

1. Schmerzen (vorhanden bei 54% der Stadium 4-Patienten)
2. Reduzierung des Allgemeinzustands (bei 51%)
3. Fieber (bei 42%)
4. Primär-Tumorschwellung (bei 38%)
5. Gewichtsabnahme/Stillstand (bei 28%)
6. Metastasenschwellung (bei 21%)
7. Lymphknotenvergrößerungen (bei 14%)
8. Querschnittssymptomatik komplett oder inkomplett (bei 5%)
9. therapieresistenter Durchfall (bei 4%)
10. Ataxie/Opsomyoklonus (bei 3%)
11. Hornersyndrom (bei 2%)

12. Hypertonie (< 1%)

Um eine vorläufige Risikoabschätzung vor Erhalt des Nmyc-Ergebnisses zu ermöglichen, können LDH und Thrombozytenzahl nach folgendem Schema eingesetzt werden:

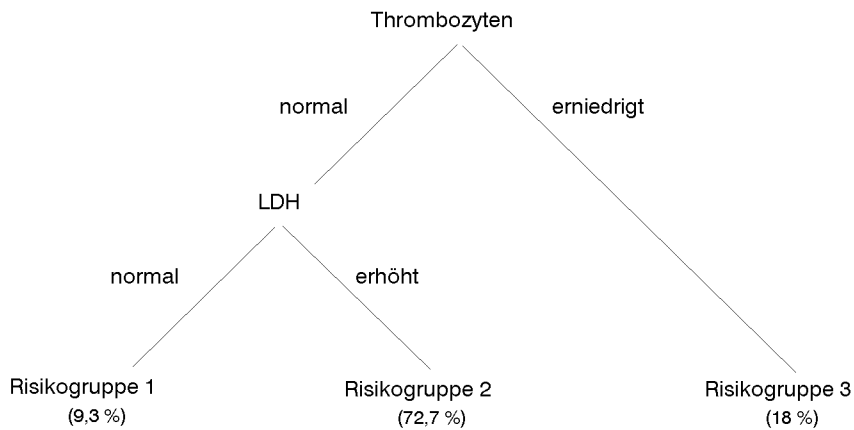


Abb. 24 Zuordnung von Neuroblastompatienten des Stadiums 4 zu den Risikogruppen anhand klinischer Kriterien

Erniedrigte Thrombozytenzahlen liegen bei < 150/nl vor, erhöhte LDH-Werte bei > 400 U/l für Säuglinge und > 300 U/l für ältere Kinder.

Die Abb. 25 zeigt die gute Diskrimination hinsichtlich ereignisfreier Überlebensprognose.

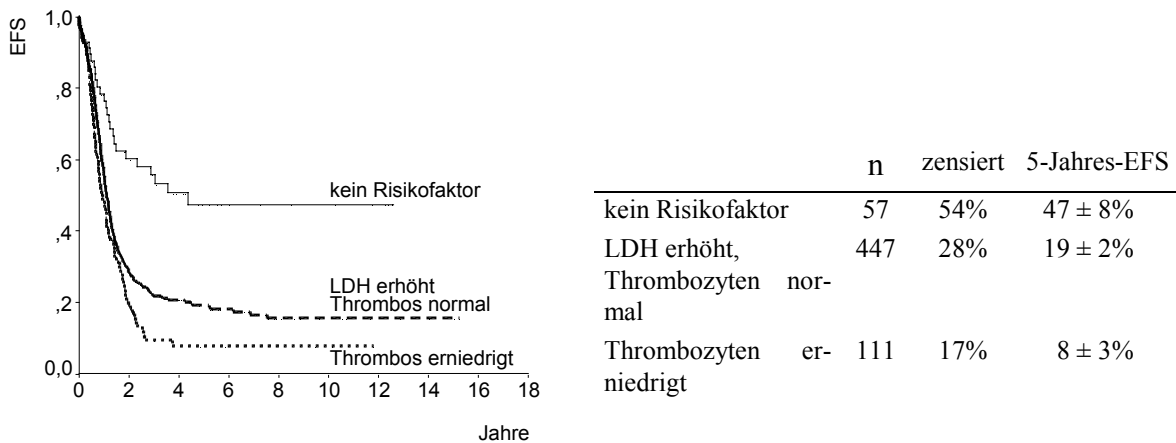


Abb. 25 Kaplan-Meier-Kurven für ereignisfreies Überleben nach Thrombozytenzahl und Serum-LDH bei 615 Patienten mit Neuroblastom Stadium 4

4.4 Remissionskriterien

Für die Gesamtbeurteilung gelten unverändert die Internationalen Remissionskriterien, wobei Primärtumor und Metastasen jeweils getrennt zu beurteilen sind. Das ungünstigere Ergebnis bestimmt die Gesamtbeurteilung. Beispielsweise würde eine komplette Rückbildung der Metastasen und eine Teilremission beim Primärtumor insgesamt als Teilremission gewertet werden (Tab. 17).

Tab. 17 Internationale Neuroblastomremissionskriterien (INRC)

Remission	Primärtumor	Metastasen
Vollremission (CR)	Kein Tumor	Kein Tumor Katecholamine normal
Sehr gute Teilremission (VGPR)	Verkleinert um 90-99%	Kein Tumor Katecholamine normal Skelett-Szintigramm darf noch positiv sein
Teilremission (PR)	Verkleinert um > 50%, alle messbaren Metastasen um mehr als 50% verkleinert, Zahl der Knochenläsionen um mehr als 50% vermindert, maximal 1 tumorzellhaltiges Knochenmarkaspirat oder Biopsie	
Gemischte Remission (MR)	Keine neuen Tumorherde; teils mehr als 50%, teils weniger als 50% Verkleinerung im Primärtumor oder Metastasen; weniger als 25% Zunahme irgend eines Tumorherdes	
Keine Remission (NR)	Keine neuen Tumorherde; weniger als 50% Abnahme, jedoch weniger als 25% Zunahme irgend eines Tumorherdes	
Progression (PROG)	Jeder neue Tumorherd; mehr als 25% Zunahme eines Tumorherdes; vorher negatives Knochenmark jetzt tumorzellhaltig	

Aufgrund der besonderen Bedeutung der radiologischen Beurteilung der Regression in dieser Studie wurden besondere radiologische Responsekriterien definiert (s. 4.5.1, Tab. 18). Die Quantifizierung der histologischen Beurteilung einer Regression oder Reifung wurde bereits in Kapitel 4.1.1 dargestellt (Tab. 14).

4.5 Spezielle Diagnostik

4.5.1 Bildgebende Verfahren

Je nach Tumorlokalisation und Erfahrungen des Untersuchers wird man Sonographie und Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) bevorzugen. Wichtig ist, dass Verlaufsuntersuchungen zum Tumolvolumen unverzichtbar sind und immer mit der gleichen Methode durchgeführt werden müssen.

Bei Mittellinientumoren ist initial immer ein spinales MRT der korrespondierenden Wirbelsäulenregion erforderlich, um intraspinale Tumoranteile nicht zu übersehen bzw. exakt darzustellen.

Tab. 18 Radiologische Responsekriterien

REGRESSION: (radiol.)	Volumenabnahme des Resttumors (= 100%) auf (ca.) 75% oder weniger im Vergleich zum postoperativen Ausgangsvolumen oder auf weniger als 2-5 ml Resttumor.
STILLSTAND: (radiol.)	Lediglich Volumenveränderung des Resttumors (= 100%) innerhalb der Grenzen von 75-125% im Vergleich zum postoperativen Ausgangsvolumen.

PROGRESSION: Volumenzunahme des Resttumors (= 100%) auf 125% oder mehr im (radiol.) Vergleich zum postoperativen Ausgangsvolumen. Jeder Nachweis einer neuen Läsion gilt ebenfalls als Progression. Bei Säuglingen führt der Nachweis einer Progression erst im Zusammenhang mit einer bedrohlichen klinischen Symptomatik zur Notwendigkeit einer chemotherapeutischen Behandlung!

Tumorvolumen

Die Berechnung der Rückbildung beruht auf der Ausmessung des Tumorvolumens im Sonogramm, MRT oder CT. Wie beim Nephroblastom soll das Tumorvolumen (V) nach folgender Näherungsformel geschätzt werden:

$$V \text{ (ml)} = \frac{\text{Länge (cm)} \times \text{Breite (cm)} \times \text{Tiefe (cm)}}{2}$$

Die Ausmessung der Raumforderung erfolgt in der Schnittebene der größten Ausdehnung und im Winkel von 90° dazu.

Die relative Tumorreduktion (TR) errechnet sich nach der Formel:

$$\text{TR (\%)} = \frac{V_1 - V_2}{V_1} \times 100$$

V_1 = Volumen (ml) postoperativ nach Diagnose

V_2 = Volumen (ml) zum Zeitpunkt der Responsebeurteilung

Zur einheitlichen Beurteilung des radiologischen Ansprechens bei Säuglingen müssen Filmkopien des postoperativen Ausgangsstatus und des Status zum Ende der Beobachtungsperiode an die Studienleitung geschickt werden. Bei fraglichen Situationen steht die Studienleitung auch zwischenzeitlich zur Beratung zur Verfügung.

4.5.2 Szintigraphische Verfahren (mIBG, Tc)

mIBG:

123-Jod-Metajodbenzylguanidin (mIBG) reichert sich über die Katecholaminrezeptoren der Neuroblastomzellen im Tumorgewebe an und kann daher sowohl Primärtumor als auch Metastasen spezifisch darstellen. In der Studie NB 90 hatten 81,8% der Patienten ein pathologisches mIBG-Szintigramm bei Diagnosestellung.

Die mIBG-Szintigraphie gehört auch beim Säuglingsneuroblastom stets zur Initialdiagnostik (Metastasensuche, Unterscheidung Stadium 4S vs. Stadium 4). Die Blockierung der Schilddrüse durch Kaliumjodid darf nicht vergessen werden.

Kaliumjodid (z.B. Jodid^R 100/200/500; 50 Tabl.)

10 µg/kg x d oral in 2-3 Einzeldosen, Tage -1 bis +3

Alternativ können auch Natriumperchlorat-Tropfen verwendet werden:

z.B. Irenat^R (40 ml): 1 Tr./kg x d oral in 4-6 Einzeldosen, Tage -1 bis +3

Skelettszintigramm:

Ein Skelettszintigramm ist nur bei Metastasennachweis durch das mIBG-Szintigramm erforderlich. Deckungsgleiche Anreicherung im mIBG- und Technetium-Szintigramm definiert Knochenmetastasen.

Eine weitere Indikation für ein Skelettszintigramm ist ein mIBG-negatives Neuroblastom. Als Routineuntersuchung kommt die Skelettszintigraphie aufgrund der relativ hohen Strahlenbelastung der Epiphysen insbesondere im Säuglingsalter nicht in Frage.

4.5.3 Tumormarker

Die in Tabelle 19 aufgelisteten Tumormarker unterscheiden sich hinsichtlich Spezifität, prognostischer Bedeutung und ihrer Eignung als Verlaufsparemeter.

Tab. 19 Tumormarker beim Neuroblastom

Tumormarker	Nutzen		
	Diagnostisch	Prognostisch	Verlauf
VMA ¹ , HVA ² , Dopamin	+	(+)	+
Neuronspezifische Enolase	(+)	(+)	+
LDH	-	++	-
Ferritin	-	+	-

¹VMA Vanillinmandelsäure

²HVA Homovanillinsäure

Die Häufigkeit pathologischer Werte korreliert mit dem Tumorstadium. Normalbefunde von Katecholaminmetaboliten und neuronspezifischer Enolase schließen daher das Vorhandensein eines Neuroblastoms nicht aus.

Im Urin werden 10-15% mehr pathologisch erhöhte Werte als im Serum gemessen. Eine 24h-Urinsammlung ist beim Säugling und Kleinkind eingreifend und erscheint auch entbehrlich, da Spontanurinproben gleich aussagekräftig sind, wie das Neuroblastom-Screening gezeigt hat. Lediglich bei zu wenig konzentriertem Urin (kenntlich an der Kreatininkonzentration) muss mit Kontrolleinsendungen gerechnet werden. Waren auch die Serumkatecholaminmetabolite initial erhöht, sind sie in gleicher Weise wie die Urinproben zur Verlaufskontrolle geeignet.

Die Einsendung aller Proben zur Katecholaminbestimmung an das Referenzlabor in Göttingen wird dringend empfohlen, da die Referenzwerte stark altersabhängig sind und dort mit gleicher Methodik erstellt wurden. Numerisch gleiche Werte in der ersten Lebenswoche und im 6. Lebensmonat sind völlig anders zu bewerten. Da es sich sowohl bei der Initialdiagnostik als auch bei der Verlaufskontrolle stets um Indikationsuntersuchungen handelt, sind Einsendungen an die Screening-Labors (Hamburg, Hannover, Stuttgart) konsequent zu unterlassen. Diese Labors dürfen Indikationsuntersuchungen nicht durchführen.

4.5.4 Sonstige Initialdiagnostik

a) Knochenmarkdiagnostik

Vier adäquate Proben sind zum Tumorausschluss nötig (4 Aspirate oder 2 Aspirate + 2 Stanzbiopsien):

1. Knochenmarkzytologie (Ausstrichpräparate)
2. Immunfluoreszenz- oder PCR-Nachweis von Neuroblastomzellen (EDTA-Knochenmark!)

b) Bildgebende Verfahren

1. Thorax-Röntgen, Abdomen-Sonogramm, linke Hand
2. nur Stadium 4: Schädel-CT oder -MRT zum Nachweis/Ausschluss intrakranieller Tumorherde
3. Szintigraphie mit Somatostatinanaloga (Octreotid) (Bartolomeo et al. 1996), Hydroxyephedrin (Shulkin et al. 1996), α GD2- und NCAM-Antikörpern (Cheung et al. 1987, Berthold et al. 1990) können ergänzende Informationen zu nicht-mIBG-speichernden Herden liefern, gehören aber nicht zum Routine-Diagnostikprogramm.

c) Blutuntersuchungen

Blutbild, Differentialblutbild, Blutgruppe, HLA-Muster zur Spenderauswahl für Thrombapherese (nur HR-Patienten), Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, GOT, GPT, Bilirubin, Eiweiß, IgA, IgG, IgM, Na, K, Ca, Mg, Cl, P, Quick, Fibrinogen, PTT, spezifische Virusantikörper

Tumormarker: NSE, LDH, Ferritin (VMA/HVA/Dopamin, sofern nicht im Urin bestimmt)

Heparinblut für Chromosomenlabor Gießen (Blutvergleichsprobe ist notwendig zum LOH1p-Nachweis im Tumor)

Zytostatikaspiegel: nur während der Chemotherapie

d) Urinuntersuchungen

Urinstatus mit Glucose, Eiweiß; nur vor Chemotherapie: Kreatininclearance, Na, K, P

e) Physikalische Untersuchungen (nur vor Chemotherapie)

EKG, Echokardiogramm, Audiogramm oder akustisch evozierte Potentiale, EEG. Verlaufsdagnostik

4.5.4.1 Beobachtungspatienten

Bei den in Tab. 20 angegebenen Verlaufsuntersuchungen handelt es sich um die Routinediagnostik für den unkomplizierten Normalfall. Frequenz und Untersuchungsspektrum müssen selbstverständlich bei auftretenden Besonderheiten erweitert und den klinischen Erfordernissen angepasst werden. Initial negative Untersuchungsergebnisse zur Tumorausbreitung müssen nicht routinemäßig wiederholt werden.

Nicht aufgeführt sind Untersuchungen, die zur Vorbereitung von Operationen bzw. Biopsien dienen und andere Untersuchungen aus klinischer Indikation. Bei unkompliziert verlaufendem, regredierendem Neuroblastom sollte sich die Verlaufsdagnostik auf das zur sorgfältigen Dokumentation benötigte Mindestmaß an diagnostischen Eingriffen beschränken. Bei Progression wird aus klinischer Indikation sehr viel mehr erforderlich sein. Dies ist aber dann dem Einzelfall anzupassen.

Tab. 20 Verlaufskontrollen bei Beobachtungspatienten (Säuglinge Stadien 1-3 und 4S, > 1 Jahr Stadien 1, 2r) während der 6-12monatigen Beobachtungszeit*

Parameter	bei Diagnose	während des Beobachtungszeitraums	Ende des Beobachtungszeitraums
Sonogramm/MRT/CT des Primärtumors	+	alle 6 Wochen	+
Katecholaminmetabolite (im Urin oder Serum)	+	alle 6 Wochen	+
NSE	+	alle 6 Wochen	+
LDH, Ferritin	+	-	-
Knochenmarkspirat (-biopsie)	+	-	-
mIBG-Szintigramm	+	-	+
Tc-Skelettszintigramm	(+)	-	-
Schädelsonogramm	+	-	+

* spätere Nachbeobachtung s. Tab. 22

4.5.4.2 Standardrisiko- und Hochrisiko-Patienten

Art und Anzahl der Nachuntersuchungen hängen von Tumorresponse und den Nebenwirkungen durch die Chemotherapie ab und müssen individuell angepasst werden. Die in Tab. 21 aufgelisteten Verfahren stellen Mindestanforderungen dar. Auch hier sind initial negative Ergebnisse zur Tumorausbreitung und von Markern nur bei klinischem Verdacht auf Progression zu wiederholen. Nicht aufgeführt sind Routineuntersuchungen wie Blutbild, Blutchemie, Röntgenthorax u.a..

4.5.5 Diagnostik in der Nachbeobachtungszeit

Das Minimalprogramm (Tab. 22) ist dann sofort gezielt zu erweitern, wenn Verdachtsmomente auf Tumorprogress oder auf Spätnebenwirkungen auftreten. Routinemäßige MRT-Diagnostik erscheint nur dann indiziert, wenn z.B. der Primärtumorort mittels Ultraschall auch nach guter Vorbereitung (z.B. 3x 5-10 ml Paractol) durch Luftüberlagerung regelmäßig ungenügend einsehbar ist. Auch mIBG-Szintigraphien sind erst bei Verdacht auf Tumorstadium einzusetzen.

Nach gegenwärtigem Kenntnisstand sind zur Erfassung potentieller Spätnebenwirkungen EKG, Echokardiogramm, Nierenfunktion und Audiogramm ausreichend. Diese Palette dürfte sich in den nächsten Jahren vermutlich erweitern (LESS-Studie).

Tab. 21 Verlaufskontrollen bei Standardrisiko- und Hochrisiko-Patienten

Parameter	initial	vor Block N5	vor Block N6	vor Mega- therapie	während Immun- therapie	bei Therapie- ende
Sonogramm/MRT/CT des Primärtumors	+	vor 3. N5	vor 1. N6	+	1x /3 Mo	+
4 KM-aspirate/ biopsien	+	vor 3. N5	-	+	initial und nach 6 Mo	+
kraniales CT/MRT (nur HR)	+	vor 3. N5	-	+	-	+
Katecholaminmeta- bolite (Urin/Serum) NSE	+	vor jedem N5	vor 1. N6	+	vor jedem Zyklus	+
LDH, Ferritin, Blutgruppe, HLA	+	-	-	-	-	-
mIBG-Szintigramm	+	vor 3. N5	-	+	initial und nach 6 Mo	+
Tc-Skelettszintigramm	+	-	-	-	-	+
EKG, Echokardiogramm	+	-	vor jedem N6	+	-	+
Nierenfunktion	+	vor jedem N5	-	+	-	+
Audiogramm (FAEP)	+	vor jedem N5	-	+	-	+

Tab. 22 Kontrolluntersuchungen in der Nachbeobachtungszeit
(ab Therapie-/Beobachtungsende)

Parameter	1. Jahr	Ende 1. Jahr	2. Jahr	3.-5. Jahr	ab 6. Jahr
Anamnese, ausführliche klinische Untersuchung	1x/ 6 Wo.	+	1x/ 6 Wo. od. 1x/ 3 Mo*	1x/ 3 Mo	1x/ 6 Mo
Katecholamine (Urin)	1x/ 6 Wo.	+	"	1x/ 3 Mo	1x/ 6 Mo
Primärtumorgröße (Sonogramm oder Thorax)	1x/ 3 Mo.	+	1x/ 3 Mo.	1x/ 3 Mo	1x/ Jahr
Blutbild, NSE	1x/ 3 Mo.	+	1x/ 3 Mo.	1x/ 3 Mo	-
mIBG	-	+	-	-	-
Spät-Nebenwirkungen-Diagnostik (Kardio-, Nephro-, Otoxizität)	-	+	-	-	+

* je nach initialem Stadium

5 Therapieplan

Die Behandlung erfolgt risikoadaptiert. Das Risiko wird durch die Faktoren Nmyc-Amplifikation, Alter, Stadium, das Vorhandensein einer bedrohlichen Symptomatik und das Volumen des in situ belassenen Tumorrestes beschrieben. Für therapeutische Zwecke lassen sich die Patienten als Beobachtungs-, Standardrisiko- und Hochrisikogruppe zusammenfassen.

Vereinfacht zusammengefasst wird bei Beobachtungspatienten die spontane Tumorregression nur beobachtet. Eine Behandlung erfolgt, wenn Nmyc-Amplifikation festgestellt wird, eine bedrohliche Symptomatik vorliegt oder die erwartete Regression nach 6-12 Monaten unvollständig bleibt.

Standardrisikopatienten erhalten postoperativ 4 Blöcke Chemotherapie und ggf. einen zweiten operativen Eingriff zur vollständigen Entfernung des Primärtumors.

Hochrisikopatienten erhalten alle derzeit als wirksam beurteilten Therapiemodalitäten. Dazu zählen Operation und Zweitoperation, 6 Blöcke Chemotherapie in hoher Therapieintensitätsdichte (G-CSF-Support), lokale Strahlenbehandlung des Primärtumors (falls ein aktiver Tumorrest nachweisbar ist), und zur Konsolidierung Megatherapie mit Stammzellsupport (**Randomisierung beendet am 01.11.2002**). Säuglinge im Stadium 4 ohne Nmyc-Amplifikation erhalten zur Konsolidierung vier Blöcke Erhaltungstherapie. Daran schließt sich für alle Patienten im Hochrisikoarm eine einjährige Therapie mit Retinsäure an.

Einzelheiten sind in den folgenden Abschnitten detailliert aufgeführt.

5.1 Beobachtungspatienten

5.1.1 Definition

Zu den Beobachtungspatienten gehören

- a) Säuglinge mit Neuroblastom der Stadien 2 und 3 ohne bedrohliche Symptomatik und ohne Nmyc-Amplifikation während der 6-12 Monate langen Beobachtungszeit. (Die Größe des Tumorrestes spielt keine Rolle).
- b) Kinder > 1 Jahr mit Stadium 2 und weitgehend reseziertem Tumor (2r) und ohne Nmyc-Amplifikation während der 6-12 Monate langen Beobachtungszeit. Eine bedrohliche Symptomatik ist in dieser Gruppe nicht zu erwarten.
- c) Säuglinge mit Neuroblastom der Stadien 1 und 4S sowie Kinder > 1 Jahr mit Stadium 1 und ohne Nmyc-Amplifikation. Die „Beobachtungszeit“ erstreckt sich bis zum Nachweis eines eventuellen Tumorprogresses.

5.1.2 Therapieplan für Beobachtungspatienten

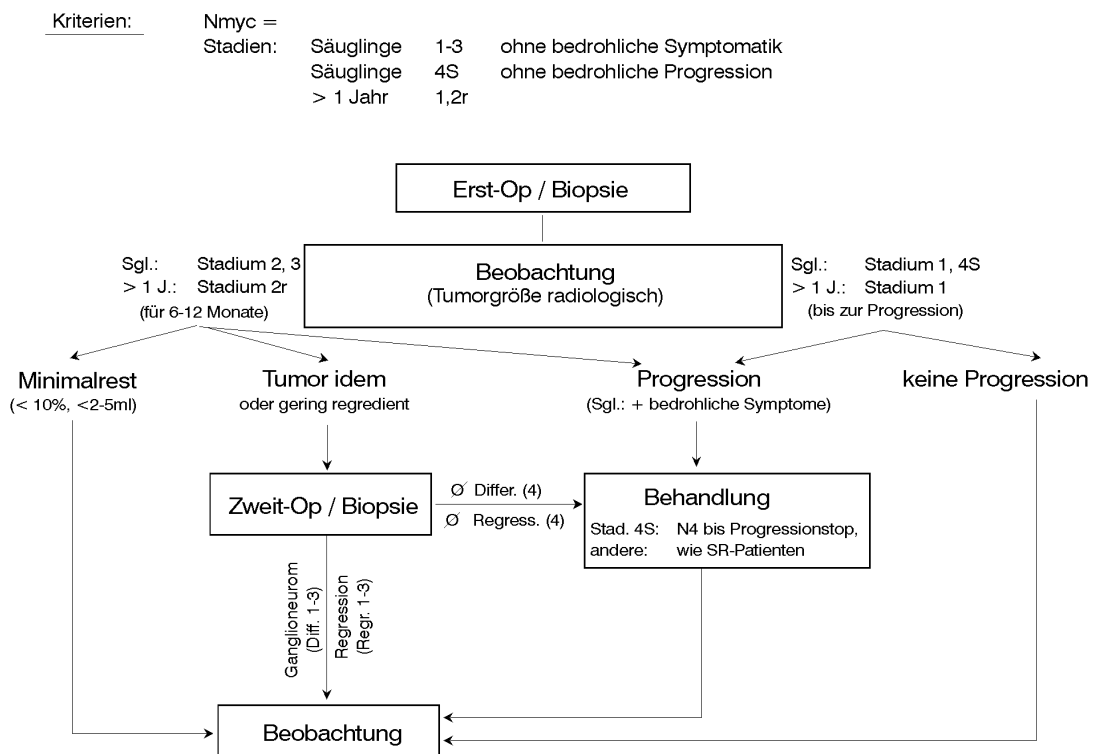


Abb. 26 Übersicht über die Abläufe therapeutischer Entscheidung für Beobachtungspatienten

5.1.3 Elemente des Therapieplans

5.1.3.1 Erst-Operation/Biopsie

Voraussetzungen für die Klassifizierung in die Beobachtungsgruppe sind die histologische Diagnose und der Ausschluss einer Nmyc-Amplifikation. Die operative Entfernung des Primärtumors wird angestrebt, soweit dies **ohne** Gefährdung des Patienten und seiner Organe

(z.B. Niere!) möglich ist. Aufgrund des Operationsergebnisses erfolgt die Stadieneinteilung nach INSS-Kriterien (Tab. 15). Als zusätzliche Informationen werden das Vorhandensein von mikroskopischen Resten in situ beim Stadium 1 und die Einbeziehung der Nebenniere in den Tumor (Nebenniere ohne Kontakt zum Tumor vs. Nebenniere intakt am Tumor anhängend vs. zerstört durch den Tumor) abgefragt (Operations- und Histologiebericht), weil sich daraus möglicherweise weitere Risikofaktoren ergeben.

5.1.3.2 Beobachtungsphase

Primäres Beobachtungskriterium ist die radiologische Tumorgroße, jedoch spielen für die Gesamteinschätzung das klinische Bild, der Verlauf der Tumormarker und ggf. die mIBG-Szintigraphie auch eine wichtige Rolle (s. Tab. 20).

Säuglinge der Stadien 2 und 3

Ein wichtiges Studienziel besteht darin, die vor allem im Säuglingsalter vermuteten Regressionen zuzulassen und diesen nicht mit Chemotherapie zuvorzukommen. Wie vom Stadium 4S seit langem bekannt, muss die Größenentwicklung eines Neuroblastoms bei Diagnosestellung nicht notwendigerweise abgeschlossen sein. Im Säuglingsalter kann daher das vorläufige Weiterwachsen eines Tumorrestes (Stadien 2A, 3) toleriert werden, sofern der Patient keine bedrohliche Symptomatik entwickelt.

Unter bedrohlicher Symptomatik wird verstanden, wenn tumorbedingt folgende Situationen eintreten:

- a) schwer reduzierter Allgemeinzustand, z.B.
 - schwer oder kritisch kranker Säugling
 - Nahrungsaufnahme dauerhaft nur über parenterale Ernährung zu sichern
 - unstillbare Dyspepsie (Sekretion großer Mengen vasointestinalen Peptids durch reifere Ganglioneuroblastome)
- b) Querschnittsymptomatik (auch inkomplett)
- c) drohende pulmonale Insuffizienz (Blutgasanalyse)
- d) drohende Niereninsuffizienz (Harnstoff-, Kreatininanstieg)
- e) drohende gastrointestinale Obstruktion
- f) weitere für ein Organ bedrohliche Symptomatik

Falls eine von klinischer Symptomatik begleitete Progression auftritt, werden die Säuglinge wie Standardrisiko-Patienten mit 4 Blöcken Chemotherapie (2x N5, 2x N6; Dosierung auf kg-Basis, < 6 Lebensmonaten: N4-Blöcke) behandelt.

Die Ausgangssituation wird vom postoperativen Zustand bestimmt. Kontrolluntersuchungen erfolgen in mindestens 6wöchigen Abständen, bei klinischem Bedarf wie z.B. in den ersten postoperativen Wochen auch häufiger. Bei fehlender klinischer Symptomatik wird wenigstens 6 Monate auf den Eintritt der Regression gewartet, die Beobachtungszeit aber nicht vor Vollendung des ersten Lebensjahres beendet. Tab. 23 nennt einige Beispiele, um die Beobachtungszeiten zu verdeutlichen.

Tab. 23 Beispiele für die Beobachtungsdauer einer Regression in Abhängigkeit vom Diagnosezeitpunkt

Diagnosezeitpunkt (vollendeter Lebensmonat)	Beobachtungsende (vollendeter Lebensmonat)	Beobachtungsdauer (Monate)
0	12	12
3	12	9
6	12	6
9	15	6
12	18	6

Kinder > 1 Jahr des Stadiums 2r

Für gut resektable Tumoren ohne Nmyc-Amplifikation erscheint es vertretbar, postoperativ auf eine Chemotherapie zu verzichten und diese erst bei radiologisch sichtbarer Progression einzusetzen. Postoperativ erfolgt daher

6 - 12 Monate Beobachtung

bei Stadium 2A mit kleinem Resttumor (< 10% des Ausgangsvolumens bzw. < 5 ml) und

bei Stadium 2B mit resezierten oder nichtresezierten regionalen Lymphknoten.

Anders als bei Säuglingen der Stadien 1-3 sollte das maximale Tumolvolumen bei Diagnose schon erreicht sein, so dass jede radiologisch eindeutige Progression (> 125-150% des postoperativen Ausgangsvolumens bzw. > 10 ml) auch ohne Auftreten einer klinischen Symptomatik zur Behandlung im Standardrisiko-Zweig qualifiziert.

Stadium 1 bei Säuglingen und bei Kindern > 1 Jahr

Wie in allen Vorläuferstudien erfolgt postoperativ nur eine Beobachtung. Verstärkt sollen das Vorhandensein mikroskopischer Residuen und die Unterscheidung adrenaler (ungünstiger) vs. paraadrenaler (günstiger) Primärtumororte beachtet werden (OP- und Histologiebericht).

Stadium 4S

Behandlungsziele für Säuglinge mit Neuroblastom des Stadiums 4S sind die Verhinderung einer lebensbedrohlichen Leberschwellung bis zum Einsetzen der Spontanregression und das frühzeitige Erkennen der Patientengruppe, bei der der Übergang in ein Stadium 4 droht. Die Abb. 23 zeigt das Zuordnungsschema.

Beobachtendes Verhalten ist indiziert, wenn keine Thrombozytopenie und kein kritischer Allgemeinzustand bei Diagnose vorliegen oder sich entwickeln. Bei der Mehrzahl der Patienten ist zunächst eine nichtbedrohliche Progression zu erwarten, da der Altersmedian bei Diagnose bei 2 Lebensmonaten liegt, das Maximum der Tumorgröße aber zwischen dem 4. und 6. Lebensmonat erreicht wird. Erst dann kommt es regelmäßig zum Stillstand und zur Regression.

In die Beobachtungsphase fällt die bioptische Diagnosesicherung und Nmyc-Bestimmung. Die Diagnose wird zunächst klinisch aufgrund des sehr charakteristischen Krankheitsbildes und der erhöhten Katecholaminmetabolite im Serum oder Urin gestellt. Die histologische Diagnosesicherung und Nmyc-Bestimmung kann in der Regel durch Leberbiopsie geschehen und soll rasch erfolgen (spätestens bis zum 6. Lebensmonat), um die Nmyc amplifizierten Tumoren, die regelmäßig in ein Stadium 4 übergehen, rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. Nur initial bedrohlich kranke, thrombozytopenische Säuglinge werden mit N4 Blöcken chemotherapeutisch erst stabilisiert, bevor sie biopsiert (Leber) oder operiert (Primärtumorentfernung) werden.

5.1.3.3 Chemotherapie

Die Chemotherapie ist für die Beobachtungspatienten nicht regelhaft vorgesehen und ist daher auf Sondersituationen zu beschränken.

Säuglinge der Stadien 2 und 3

Indikation für eine Chemotherapie sind eindeutige Tumorprogression mit Auftreten einer bedrohlichen Symptomatik. Die Behandlung erfolgt dann entsprechend dem Standardrisiko-Zweig (kg-Dosen), vor dem 6. Lebensmonat mit N4-Blöcken.

Kinder > 1 Jahr des Stadiums 2r und Stadium 1 in allen Altersgruppen

Eindeutige Tumorprogression (> 125-150% des postoperativen Ausgangsvolumens bzw. > 10 ml bei Stadium 2r) bzw. Tumorrezidiv (Stadium 1) erfordern auch ohne Auftreten einer klinischen Symptomatik den Einsatz von Chemotherapie nach dem Standardrisiko-Zweig. Tumorprogression bzw. Rezidiv dürfen nicht allein radiologisch, sondern müssen mindestens durch ein zweites unabhängiges Verfahren (z.B. Tumormarker, mIBG, Histologie) abgesichert sein.

Säuglinge des Stadiums 4S

Die Chemotherapie erfolgt zur Verhinderung einer lebensbedrohlichen Progression, nicht zur vollständigen Tumorregression.

Patienten mit Stadium 4S können initial durch eine mächtige tumorbedingte Leberschwellung gefährdet sein, da diese durch Distension des Abdomens zu mechanischer Beeinträchtigung von Nieren- und Lungenfunktion führt. Klinisch fallen die Säuglinge durch einen sehr schlechten Allgemeinzustand („kritisch krank“) bzw. durch Thrombozytopenie (Tab. 3) auf. Nur diese Patienten (15-20% der 4S-Säuglinge) bedürfen einer initialen Chemotherapie! In den Vorstudien sind regelmäßig zu viele Kinder behandelt worden (ca. zwei Drittel). Pathophysiologisch wichtig ist, daß die Thrombozytopenie nicht durch Minderproduktion im Knochenmark, sondern durch erhöhten Verbrauch (Hepatomegalie?, protrahierter Verbrauch bei schlechtem AZ?) bedingt ist.

Die empfohlene Chemotherapie (N4-Blöcke im Abstand von 2-3 Wochen bis zum Progressionsstop) ist effektiv, aber auch deutlich knochenmarktoxisch. Die Indikation ist daher streng zu stellen. Alle üblichen Supportivmaßnahmen müssen angewandt werden.

5.1.3.4 Zweit-OP/Biopsie

Nach Ende bzw. während der Beobachtungszeit können sich drei Situationen ergeben:

1. *Tumorrest minimal*

Darunter wird eine Reduktion des Tumolvolumens auf $< 10\%$ des postoperativen Ausgangsvolumens verstanden oder auf $< 2\text{-}5$ ml geschätzten Restvolumens. In diesem Fall wird weiter beobachtet. Diesen Patienten wird im Vergleich zum Protokoll NB 90 eine Chemotherapie ganz erspart.

2. *Tumorrest regredient oder unverändert*

In dieser Situation ist eine erneute Operation mit dem Ziel der Tumorentfernung, jedoch ohne das Kind oder ein Organ (z.B. Niere) zu gefährden, nötig. Mindestens ist aber eine Biopsie erforderlich. Bei histologisch eindeutig nachgewiesenen Regressionszeichen in $> 50\%$ der Schnittfläche (mindestens Reg. 3, s. Tab. 14) oder deutliche Ausreifung in Richtung eines Ganglioneuroms (mindestens Diff. 3, s. Tab. 14) kann weiter beobachtet werden. Die Nmyc-Kontrolluntersuchung darf erneut keine Amplifikation aufweisen.

Sind Reifung oder Regression nicht in o.g. Sinne nachweisbar, erfolgt eine Chemotherapie mit je 2 Blöcken N5 und N6 nach dem Standardrisiko-Zweig. Liegt eine Nmyc-Amplifizierung vor, wird nach dem Hochrisiko-Zweig behandelt (3-4x N5, 3-4x N6, Megatherapie, Immuntherapie). Im Vergleich zum Protokoll NB 90 profitieren diese Patienten vom Verzicht (histologisch Regression oder Reifung) oder von einem Verschieben der Chemotherapie (histologisch keine ausreichende Regression oder Reifung).

3. *Tumorrest progredient*

Säuglinge mit Tumorprogress **und** bedrohlicher Symptomatik während der Beobachtungszeit oder Patienten > 1 Jahr mit Tumorprogression erhalten ohne weitere Operation eine Chemotherapie (2x (N5 + N6)). Erst nach diesen 4 Blöcken erfolgt ein chirurgischer Eingriff. Im Falle einer partiellen oder kompletten Resektion und Vorliegen histologischer Regressions- und Reifungszeichen ist die Behandlung beendet. Bei ausgebliebener Regression und Reifung trotz Resektabilität ist ein individueller Therapieplan mit der Studienleitung abzusprechen. Dies gilt auch für den Fall, dass der Tumor lediglich biopsierbar bleibt und Aktivitätszeichen aufweist.

Im Vergleich zur Vorstudie NB 90 profitiert ein Teil dieser Patienten von einem verzögerten Einsatz der Chemotherapie. Potentiell sind Kinder und insbesondere Säuglinge mit Tumorprogredienz auch ohne Nmyc-Amplifikation aber gefährdet hinsichtlich Organfunktion und Überleben. Sorgfältige klinische, radiologische und biochemische Überwachung sind daher zwingend.

5.2 Standardrisiko-Patienten

5.2.1 Definition

Zu den Standardrisiko-Patienten gehören

- a) Säuglinge mit Neuroblastom der Stadien 2 und 3 mit bedrohlicher Symptomatik, jedoch ohne Nmyc-Amplifikation.
Die bedrohliche Symptomatik ist unter 5.1.3.2 auf Seite 44 definiert.
- b) Kinder > 1 Jahr mit Neuroblastom der Stadien 2nr und 3 und ohne Nmyc-Amplifikation. Als nicht weitgehend resektabel (nr) wird ein makroskopisch und radiologisch nachweisbarer Tumorrest von > 10% des Ausgangsvolumens bzw. von > 2-5 ml verstanden. In dieser Gruppe kommen symptomatische und asymptomatische Patienten vor.
- c) Patienten aus der Beobachtungsgruppe, die während der Beobachtungszeit Progression und klinische Symptomatik (Säuglinge) oder Progression (> 1 Jahr) oder ungenügende Regression (Reg. 4)/Differenzierung (Diff. 4) am Ende der Beobachtungszeit zeigen.

5.2.2 Therapieplan für Standardrisiko-Patienten

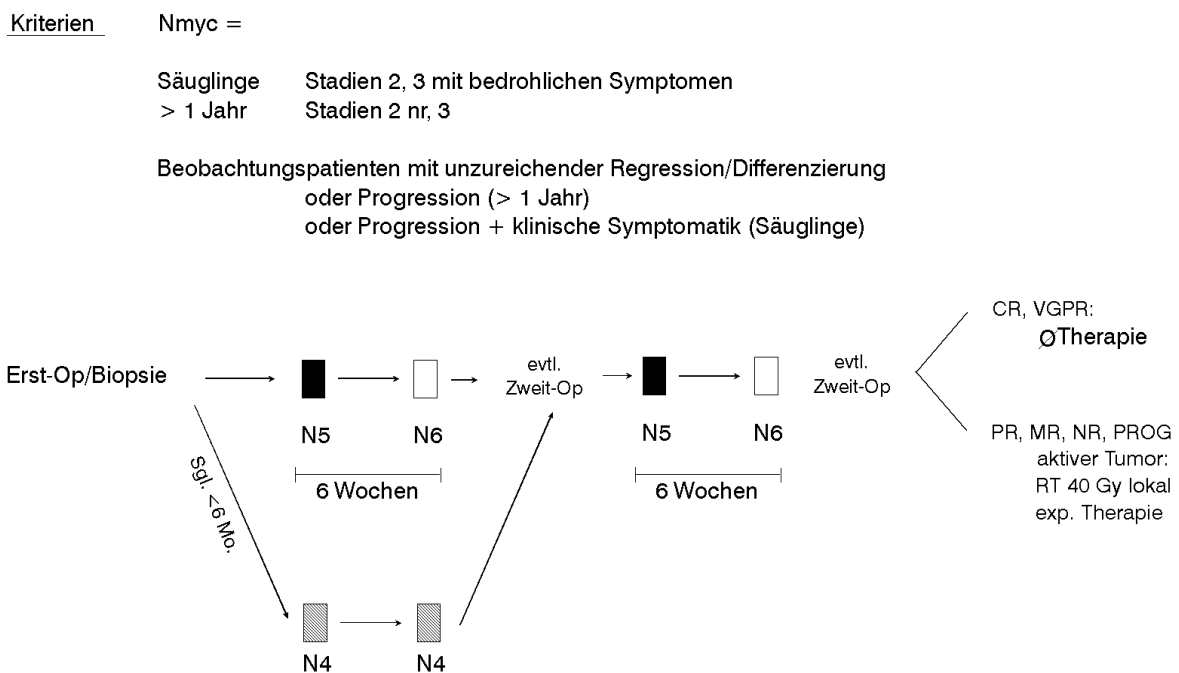


Abb. 27 Übersicht über die Abläufe therapeutischer Entscheidungen für Standardrisiko-Patienten

5.2.3 Elemente des Therapieplans

5.2.3.1 Operation/Biopsie

Ein wichtiges Studienziel besteht in der Reduzierung der zwar seltenen, dann aber überwiegend chirurgisch bedingten Therapietodesfälle bei den Stadien 1-3 und in der Verminderung schwerwiegender Komplikationen (Tab. 7). Im Gegensatz zu den Studien NB 79-90 ist das Ziel des ersten chirurgischen Eingriffs nicht Radikalität, sondern Gewinnung von Tumorgeewebe für Histologie und Molekularbiologie. Radikalität kann bei Standardrisiko-Patienten definitionsgemäß erst beim Zweiteingriff nach vorhergehender Chemotherapie erreicht werden (Ausnahme: Stad. 3 mit beidseitigem Lk-Befall). Die Zweitoperation ist vorzugsweise nach 2 Behandlungsblöcken vorzunehmen, kann jedoch zeitlich verschoben werden, wenn die Fortsetzung der Chemotherapie eine signifikante Verbesserung der Operationsbedingungen erwarten lässt.

5.2.3.2 Chemotherapie

Die Behandlung besteht aus je 2 Blöcken N5 und N6, die innerhalb von zweimal 6 Wochen realisiert werden sollen. Dies sollte auch ohne G-CSF möglich sein, da die Knochenmarktoxizität im Vergleich zu den NB 90-Blöcken N1 und N2 reduziert wurde. Weitere Regeln zur Detoxifizierung der Blöcke nach vorangehenden Komplikationen sind strikt zu beachten.

Neue Aspekte im Vergleich zu NB 90 sind:

1. Patienten des Stadiums 2A mit < 10% (2-5 ml) Resttumor und des Stadiums 2B (mit oder ohne mitresezierten regionalen Lymphknoten) erhalten **keine** Chemotherapie.
2. Mit Ausnahme der Patienten mit Nmyc-Amplifikation gibt es **a priori** keine Hochrisiko-Stadium 3-Patienten mehr, die in der Studie NB 90 wie Stadium 4 behandelt wurden. Die Mehrzahl dieser Hochrisiko-Patienten dürfte durch die Nmyc-Amplifikation erkannt werden. Die verbleibende Minderzahl wird dann durch ungünstiges Therapieansprechen (PR, MR, NR, PROG, Tab. 17) deutlich.

5.2.3.3 Weiterbehandlung von SR-Patienten mit ungenügendem Therapieansprechen

Bei ungenügendem Response (PR, MR, NR) nach 4 Blöcken Chemotherapie und Operation (en) dürfte ganz überwiegend die lokale Resezierbarkeit problematisch sein. mIBG-Szintigramm, Kontrastmittelaufnahme (CT/MRT) und Histologie können unterscheiden, ob es sich um aktive oder inaktive Tumorresiduen handelt. Inaktive Tumorreste brauchen nicht weiter behandelt zu werden.

Aktive Tumorreste werden mit 36-40 Gy Tumorherddosis therapiert, sofern dies aufgrund der im Strahlenfeld liegenden Organe (z.B. Nieren, Darm, Leber, Rückenmark) zu verantworten ist. Mit durch chirurgischen Clips gut markiertem Strahlenfeld, individualisierten Strahlenplänen und eventuell **gleichzeitiger** (!) „innerer Bestrahlung“ durch therapeutisches mIBG sollte eine möglichst hohe Tumorherddosis erreichbar sein. Die NB 90-Studie hat gezeigt, dass 24-30 Gy beim Neuroblastom als prinzipiell strahlensensiblen Tumor nicht ausreichend waren.

Unter 4 Blöcken Chemotherapie progrediente (PROG) oder unbeeinträchtigte (NR), histologisch voll aktive Tumoren (Diff. 4, Reg. 4) werden einem experimentellen Therapieansatz zugeführt. In Einzelfällen wäre auch die Weiterbehandlung im HR-Therapiezug denkbar. Die Studienleitung erwartet dazu eine individuelle Absprache.

5.3 Hochrisiko-Patienten

5.3.1 Definition

Zu den Hochrisiko-Patienten gehören

- a) alle Patienten mit Nmyc-Amplifikation (auch Stadium 1!)
- b) Kinder mit Neuroblastom des Stadiums 4

5.3.2 Therapieplan für Hochrisiko-Patienten

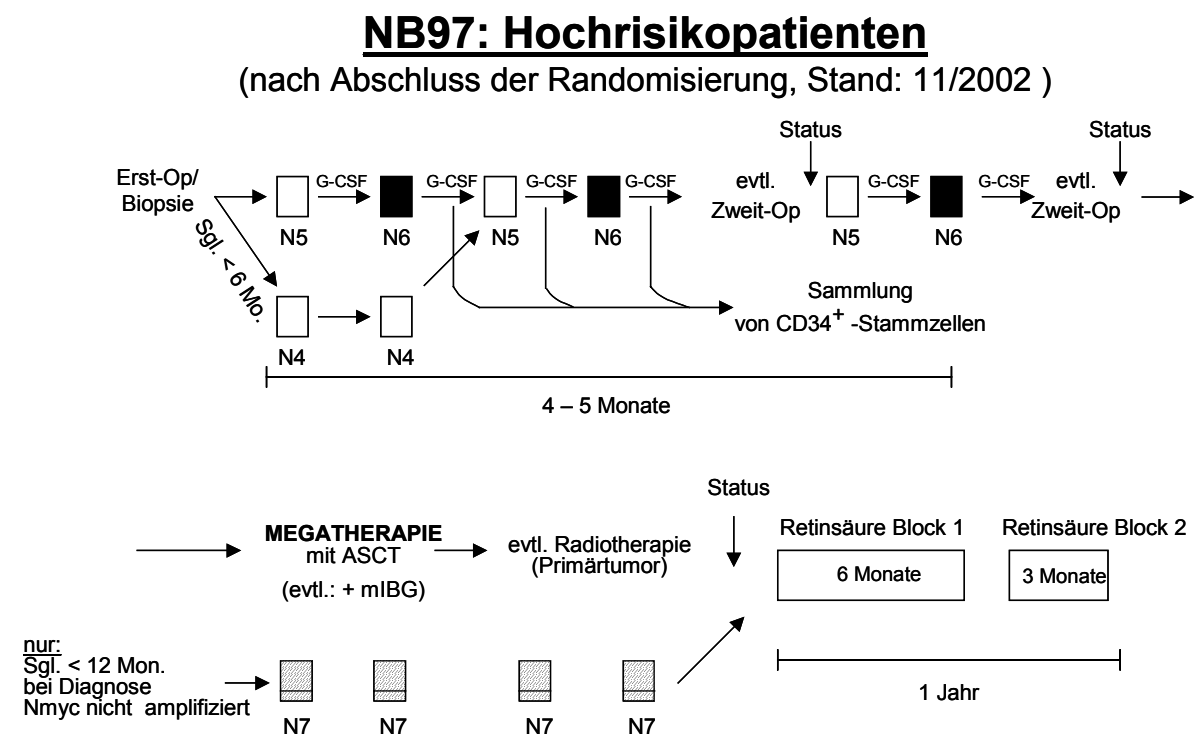


Abb. 28 Randomisierung beendet zu Gunsten des Megatherapiearms am 01.11.02; Erhaltungstherapie nur noch für Säuglinge im Stadium 4 ohne Nmyc-Amplifikation

5.3.3 Elemente des Therapieplans

5.3.3.1 Operation/Biopsie

Die bioptische Diagnosesicherung und Materialgewinnung für die Molekularbiologie ist auch der erste Behandlungsschritt für Hochrisiko-Patienten. Gewebe von Primärtumor und Metastasen (Lymphknoten, Knochenmark) gelten als gleichwertig, sofern der Neuroblastomzellgehalt in den Metastasen mindestens 50% beträgt, um die Aussagefähigkeit der molekulargenetischen Untersuchungen nicht zu gefährden. Ist der Primärtumor bereits initial ohne be-

sondere Gefahren für den Allgemeinzustand oder peritumoröse Organe chirurgisch gut entfernbar, sollte dies geschehen. Die Entscheidung bei der Erst-Operation wird daher zwischen Biopsie und potentieller kompletter Resektion getroffen. Eine subtotale Resektion zu Behandlungsbeginn ist nicht vorgesehen.

Ist nach der Erstoperation und zwischenzeitlich erfolgter Chemotherapie noch Tumorgewebe radiologisch nachweisbar, soll in einer zweiten Operation versucht werden, den Primärtumor zu entfernen. Ziel des Zweiteingriffes ist es, mehr als eine erneute Biopsie zu erreichen, d.h. wenigstens eine subtotale, besser noch eine radikale Entfernung des Primärtumors. Der Zusammenhang zwischen den verschiedenen Graden der Operationsradikalität und Überlebenschancen ist im Abschnitt 1.3.3.4 dargestellt. Auch der Zweit- oder Dritt-Eingriff darf den Patienten nicht gefährden und darf daher nur von kinderchirurgisch erfahrenen Kollegen durchgeführt werden.

Der Zeitpunkt für den Zweiteingriff ist variabel und in Abhängigkeit vom Tumorregress und anderen Therapieelementen (z.B. Stammzellsammlung) zu planen. Der Regelzeitpunkt liegt nach dem 4. Chemotherapieblock, spätestens jedoch zum Ende der Chemotherapie nach dem 6. Block.

5.3.3.2 Chemotherapie

Die Chemotherapie für Hochrisiko-Patienten besteht aus je 3 Blöcken N5 und N6 (6 Blöcke). Für Kinder mit Randomisierung in den Megatherapiearm erfolgt im Anschluss daran die Hochdosisbehandlung mit Stammzellsupport. Die Gesamtdauer für Chemotherapie bzw. Chemotherapie + Megatherapie beträgt damit ca. 7 Monate.

Die Aufeinanderfolge der Chemotherapie-Blöcke in 3-3,5 Wochen sollte die Patienten nicht durch Knochenmarkaplasie mit septischem Fieber gefährden. Dazu sind die Blöcke N5 (NB 97) gegenüber N1 (NB 90) und N6 (NB 97) gegenüber N2 (NB 90) dosismäßig entschärft worden. Weitere Dosisreduzierungen sind im Komplikationsfall vorgesehen (siehe S. 16, S. 59 bzw. Infusionspläne im Anhang). Zusätzlich erhalten alle HR-Patienten zwischen den Blöcken G-CSF. Diese Maßnahme soll die chemotherapiebedingten Verzögerungen reduzieren und vor allem die Therapieletalität senken. Um dieses wichtige Studienziel zu erreichen, wird die Einhaltung der Chemotherapierichtlinien anhand der Erhebungsbögen exakt überprüft.

Die begleitenden Zytostatikaspiegeluntersuchungen sollen dazu dienen, die individuelle und interindividuelle Schwankungsbreite zu erfassen und evtl. eine Korrelation zum Tumoransprechen zu entdecken.

5.3.3.3 G-CSF

Ziel des regelhaften G-CSF Einsatzes ist es, die Granulozytopeniedauer zu verkürzen, die Zahl der Fieberepisoden (FUO, Septikämien) unter Neutropenie zu reduzieren, die Aufenthaltstage im Krankenhaus zu verkürzen und chemotherapiebedingte Todesfälle zu vermeiden (Zeller et al., 1996). Mindestens vier klinische Studien belegen die Unschädlichkeit des G-CSF in Bezug auf das Neuroblastom (keine Rezeptoren, keine Wachstumsbeschleunigung) und den hämatopoetischen Nutzen (American Society of Clinical Oncology, 1994). Im Rahmen der Megatherapie wird G-CSF seit vielen Jahren bei der Neuroblastombehandlung in Deutschland angewandt. Der regelhafte Einsatz ist in diesem Protokoll nur für den Hochrisiko-Zweig vorgesehen.

5.3.3.4 Stammzellsammlung und CD34-Positivselektion

Bei HR-Patienten mit Randomisierung in den Megatherapiearm werden periphere Stammzellen gesammelt und kryokonserviert. Die Sammlung soll möglichst früh im Therapieplan erfolgen, um Zytostatika-bedingte Beeinträchtigungen der Repopularisationsfähigkeit des Knochenmarks gering zu halten. Da die Anzahl der im peripheren Blut nachweisbaren Neuroblastomzellen mit dem Remissionsstatus im Knochenmark korreliert, sollte sich das Knochenmark zum Zeitpunkt der Stammzellsammlung in **Vollremission** befinden bzw. **nur noch minimale Reste** ($< 1\%$ an 1 von 4 Punktionsstellen) aufweisen.

Es wird die Sammlung von Stammzellen aus dem peripheren Blut empfohlen, da diese leichter zugänglich sind und schneller zur Normalisierung der Thrombozytenzahlen führen. Die Stimulation und Ausschwemmung der Stammzellen erfolgt mit G-CSF in höherer Dosierung ($1-2 \times 10 \mu\text{g/kg} \times \text{d s.c.}$) nach den Chemotherapieblöcken N5 oder N6. Ziel ist die Sammlung von mindestens $1-2 \times 10^6$ CD34+Zellen/kg bzw. von 2×10^8 mononukleären Zellen/kg. Die gewonnenen Zellen sind positiv nach einem einheitlichen Verfahren anzureichern (CD34+-Selektion mittels Magnet-aktivierter Zell-Separation, MACS, Handgretinger et al., 1998). Die im Anhang genannten autorisierten Kliniken bieten das Selektions-Verfahren an. Die gesammelten und gepurgten Zellen sind auf fehlende Kontamination durch Neuroblastomzellen mit einem Verfahren zu prüfen, das mindestens 1 Tumorzelle pro 10^4 mononukleärer Zellen nachweisen kann (Immunfluoreszenz, RT-PCR auf Tyrosinhydroxylase).

5.3.3.5 Megatherapie (Randomisierung geschlossen zu Gunsten Megatherapiearm am 01.11.02)

Hochrisikopatienten (mit Randomisierung in den) im Megatherapiearm und CR, PR oder SD erhalten eine myeloablative Megatherapie gefolgt von der Rückgabe der autologen, positiv-selektierten Stammzellen. Einzige Ausnahme sind Säuglinge mit Stadium 4 ohne Nmyc-Amplifikation, die aufgrund ihrer deutlich besseren Prognose keiner Megatherapie unterzogen werden (keine Randomisierung). Selbstverständlich sind auch Patienten in Progression unter Induktionschemotherapie nicht für die Megatherapie qualifiziert.

Die myeloablative Behandlung besteht nur aus Chemotherapie. Eine Ganzkörperbestrahlung hat in keiner einzigen Studie einen Vorteil hinsichtlich Rezidiv- und Überlebensraten gegenüber Chemokonditionierung gezeigt und würde daher die Patienten nur mit Nebenwirkungen, die insbesondere für Kleinkinder erheblich sind, belasten.

Sind bei der Erhebung des Krankheitsstatus noch mIBG-anreichernde, aktive Knochenmetastasen nachweisbar, soll unmittelbar vor der myeloablativen Therapie eine mIBG-Behandlung mit ^{131}Jod vorgeschaltet werden. Da auf die Stammzellen des Knochenmarks keine Rücksicht genommen zu werden braucht, ist die sich aus den individuellen Berechnungen ergebende Höchstdosis anzuwenden.

Die lokale Strahlenbehandlung eines noch aktiv Kontrastmittel- und mIBG-aufnehmenden Primärtumors kann unmittelbar vor der Megatherapie erfolgen, sollte jedoch aus Toxizitätsgründen besser auf die späte Rekonstitutionsphase nach der Megatherapie verschoben werden.

5.3.3.6 Erhaltungstherapie

Hochrisiko-Patienten mit Randomisierung in den Arm "Erhaltungstherapie" erhalten oral 4,8 g/m² Cyclophosphamid verteilt auf 4 Blöcke im Abstand von je 3 Wochen. Nach den Erfahrungen aus der Studie NB 82 kann diese Behandlung ambulant erfolgen und ist nicht mit einem erhöhten Zweitmalignomrisiko belastet. G-CSF-Gaben sind für diesen Therapieabschnitt nicht vorgesehen.

Nachtrag 12/02:

Randomisierung geschlossen zu Gunsten des Megatherapiearms am 01.11.02, Erhaltungstherapie nur noch für Säuglinge im Stadium 4 ohne Nmyc-Amplifikation.

5.3.3.7 Radiotherapie

Aufgrund der Erfahrungen aus der Studie NB 90 wird auch bei HR-Patienten die Primärtumorregion nicht mehr prinzipiell bestrahlt. Eine Radiotherapie ist nur für Patienten mit einem Residualtumor vorgesehen, der auch nach Chemotherapie noch aktiv mIBG oder Kontrastmittel aufnimmt. Die Tumorherddosis beträgt 36-40 Gy, sofern dies tolerabel für mit im Strahlenfeld liegende Organe wie Darm, Rückenmark, Niere oder Leber erscheint.

Der für die Radiotherapie empfohlene Zeitpunkt liegt kurz vor oder kurz nach der Megatherapie bzw. während der Erhaltungstherapie. Die zweite Variante vermeidet Nebenwirkungs-Interferenzen mit der Megatherapie. Der zeitliche Abstand der Megatherapie sollte dabei 6 - 8 Woche nicht überschreiten.

Die mIBG-Behandlung aktiver Knochenherde zu Beginn der myeloablativen Therapie ist im vorangehenden Abschnitt beschrieben (5.3.3.5).

5.3.3.8 Immuntherapie

Nach Abschluss der Megatherapie oder Erhaltungstherapie erhalten alle Hochrisikopatienten in CR, VGPR, PR oder SD eine Antikörperbehandlung über 1 Jahr. Die Behandlung mit dem Antikörper ch 14.18 besteht aus 6 Zyklen, die innerhalb 1 Jahres in 2monatigen Abständen gegeben werden. Jeder Zyklus besteht aus stationär zu gebenden Antikörperinfusionen über je 8 Stunden an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (Dosis 20 mg/m² x d, Tag 1-5). Zur Kupierung der Schmerzen durch Bindung des Antikörpers an periphere Schmerzrezeptoren ist die Morphingabe vorgeschrieben. Die körperliche Belastung durch die Immuntherapie wird erwartungsgemäß - im Vergleich zur vorangehenden Chemo- oder Megatherapiebehandlung - erheblich geringer sein. Der Tumorstatus wird nach 3 und 6 Zyklen beurteilt. Die Behandlung kann in allen kideronkologischen Zentren erfolgen, deren Ethikkommission vor Ort diese Anwendung gebilligt hat.

Die Abgabe des Antikörpers an diese Zentren erfolgt zentral (siehe Anhang) und ist dank der Übernahme der Kosten für die Produktion und Sicherheitstests durch die Deutsche Leukämieforschungshilfe kostenlos. Voraussetzung ist, dass die anfordernde Klinik an der Studie in allen Belangen teilnimmt und alle Patienten ohne Ausnahme einbringt und die Daten der Patienten dokumentiert.

Alternativ nach Beendigung der Antikörpertherapie (12/02):

Bei fehlender Verfügbarkeit der Antikörper Konsolidierung mit Retinsäure 160 mg/m² p. o. in 3 Einzeldosen, 14-tägig, anschließend 14 Tage Pause, über 6 Monate, dann 3 Monate Pause, erneut 3 Monate Retinsäure (Vergleiche Schema S. 124).

6 Therapieelemente und Nebenwirkungen

6.1 Operation/Biopsie

Ziele der Operation sind

2. die Gewinnung von Tumorgewebe für die Histologie, die Bestimmung von Nmyc und weiterer molekulargenetischer Marker;
3. die möglichst vollständige Tumorentfernung bzw. weitestgehende Reduktion des Tumorumfanges, jedoch ohne den Patienten oder ein Organ zu gefährden.
4. die Festlegung des Stadiums (Mittellinienüberschreitung, Lymphknoteninfiltration) und Beschreibung von Größe und Lokalisation eines evtl. verbliebenen Resttumors.

Es wird empfohlen, dass der pädiatrische Onkologe und ggf. der Pathologe im Operationsaal anwesend sind, um Stadium und angestrebte Radikalität der Operation gemeinsam festzulegen. Im Zweifelsfall wird man sich beim Ersteingriff mit der Gewinnung von Biopsiematerial begnügen und erst beim Zweiteingriff einen radikaleren Ansatz wählen. Dieser findet für Beobachtungspatienten nach der Beobachtungszeit und bei Standardrisiko- und Hochrisiko-Patienten nach vorausgegangener Chemotherapie statt.

Ein wichtiges Ziel dieser Studie ist es, die therapiebedingte Letalität zu reduzieren und mehr Organe (insbesondere Nieren) zu erhalten. In der NB 90-Studie wurden 7 Nephrektomien im Stadium 1 ($7/156 = 4,5\%$), 5 im Stadium 2 ($5/98 = 5,1\%$) und 18 im Stadium 3 ($18/169 = 10,6\%$) und 25 im Stadium 4 ($25/329 = 7,6\%$) vorgenommen. Zudem mussten 42 Patienten (7,3%) postoperativer Komplikationen wegen nachoperiert werden (20x Ileus, 15x lokale Komplikationen, 7x Entfernung einer stummen Niere). Eine Nephrektomie beim Ersteingriff gilt als nicht akzeptabler, mutilierender Eingriff, besonders im Säuglingsalter, wenn eine Regression noch möglich ist. Sie kann allerdings aus chirurgischen Gründen während einer Operation nötig werden (z.B. beim Auftreten von Komplikationen). Erst beim Zweit- oder Dritteingriff ist das Erreichen einer radikalen Tumorexstirpation als weiterer Grund für eine Nephrektomie akzeptabel (Voraussetzung: kontralaterale Seite tumorfrei), sollte aber auch hier möglichst vermieden werden.

Folgende allgemeine chirurgische Richtlinien sind zu beachten:

1. Kinder mit Neuroblastom dürfen nur von einem/er in der Kinderchirurgie erfahrenen Chirurgen/Chirurgin operiert werden.
2. Durch bildgebende Diagnostik ist **präoperativ** festzulegen, ob ein therapeutischer Eingriff oder - bei absehbar inoperablem Tumor - nur eine Biopsie geplant ist. Bei wirbelsäulennahen Tumoren ist ein MRT der korrespondierenden Myelonanteile notwendig, um einen intraspinalen Anteil nicht zu übersehen.

3. **Therapeutischer Eingriff (Tumorexstirpation)**

Über eine weite Inzision werden die genaue Exploration der Tumorregion und die intraoperative Beurteilung der Exstirpierbarkeit möglich.

Unverzichtbare Bestandteile des therapeutischen Eingriffs sind:

- Feststellung des Primärtumororts (z.B. adrenal vs. paraadrenal)
- Beschreibung seiner Beziehungen zu den Nachbarorganen und zu Gefäßen (Gefäße von Tumor eingeschlossen/anliegend/getrennt)

- Tumorexstirpation und Beschreibung von Lage und Größe eines evtl. verbliebenen Tumorrests
- Biopsie regionaler und verdächtiger weiterer intrakavitärer Lymphknoten
- Beurteilung der Mittellinienüberschreitung
- vorläufige Festlegung des Erkrankungsstadiums

4. **Bioptischer Eingriff**

Über eine kleine Inzision wird unter Sicht mindestens 2-3 ml Tumorgewebe für Histologie, Nmyc-Bestimmung und weitere molekulargenetische Marker (s. Tab. 12) gewonnen. Weitere Aufgaben hat der bioptische Eingriff nicht.

5. **Zweit-Operation**

Für alle Säuglinge mit radiologisch nachweisbarem Resttumor am Ende der Beobachtungszeit (Stadium 2 und 3) und alle älteren Kinder mit Verdacht auf Progression oder Lokalrezidiv ist ein Zweiteingriff geplant. Ziel ist es, erneut Gewebe zur histologischen Beurteilung von Regression oder Reifung und zur molekulargenetischen Analyse zu gewinnen (Biopsie). Zweites, aber nicht immer erreichbares Ziel ist die Tumorexstirpation (therapeutischer Eingriff).

6. **Hinweise zu den Zugangswegen**

- transversale Laparotomie bei retroperitonealem Neuroblastom im Abdominalbereich
- vertikale Laparotomie bei Beckentumoren
- doppelte Thorakotomie (mit 2-3 Interkostalräumen Distanz vom selben Schnitt ausgehend) für große Thoraxumoren
- Laminektomie als Soforteingriff bei kürzer als 12 Stunden bestehender kompletter Querschnittssymptomatik oder bei progredienter Symptomatik eines partiellen Querschnittssyndroms.

7. **Hinweise zur Lymphknotensammlung**

Genauere Inspektion und Entfernung befallener und nichtbefallener regionaler Lymphknoten sind essentiell für die exakte Stadienzuordnung. Mindestens folgende Lymphknotenregionen müssen biopsiert werden:

- a) cervicaler Primärtumor:
juguläre und supraclaviculäre Lymphknoten
- b) thorakaler Primärtumor:
mediastinale Lymphknoten oberhalb und unterhalb des Primärtumors
- c) abdominaler Primärtumor:
nicht nur regionale Lymphknoten medial, oberhalb und unterhalb des Tumors, sondern stets auch auf der kontralateralen Seite

8. Der Kinderonkologe ist für die korrekte Versendung des Tumormaterials zur histologischen Untersuchung (örtlicher Pathologe, später Referenzpathologe), zur Nmyc-Bestimmung (Gießen) und für weitere biologische Marker (Studienleitung) zuständig. Eine Kopie des Operationsberichts und des Histologiebefunds soll an die Studienleitung geschickt werden.

Die speziellen chirurgischen Richtlinien sind für Beobachtungspatienten in Kapitel 5.1.3.1 und 5.1.3.4, für SR-Patienten unter 5.2.3.1 und für HR-Patienten unter 5.3.3.1 ausgeführt.

6.2 Chemotherapie

6.2.1 Allgemeine Richtlinien für die Dosierung und Anwendung der Zytostatika

a) Dosierungen

Ein Ziel dieser Studie besteht in der Reduzierung der Zahl febriler Episoden unter Neutropenie und der chemotherapiebedingten Letalität. Dosisreduzierungen für alle Patienten (N5_{NB 97} < N1_{NB 90}, N6_{NB 97} < N2_{NB 90}), Einführung von G-CSF für Hochrisiko-Patienten und schrittweise weitere, *kontrollierte* Dosisverminderungen beim individuellen Patienten sollen dem Rechnung tragen. Die Einzelheiten sind in den Infusionsplänen aufgeführt. Sollten weitere Dosisänderungen erforderlich werden, sind diese mit der Studienleitung abzusprechen.

Säuglinge werden prinzipiell nach Gewicht dosiert. Die in den Infusionsplänen angegebenen Dosierungen sind schon „angepasst“, d.h. weitere Dosisveränderungen (etwa auf zwei Drittel wie in den Vorprotokollen) sind nicht vorgesehen. Säuglinge im ersten Lebenshalbjahr werden stets mit N4-Blöcken behandelt.

Bei Patienten ohne deutlich erkennbaren Nadir (Leukozyten < 2,5/nl und/oder Thrombozyten < 50/nl) ist eine Dosiserhöhung im nächsten Block vorzunehmen (N5: ETO + 20%, N6: IFO + 20%).

b) Zeitabstände

Der Regelzeitabstand zwischen zwei Chemotherapieblöcken beträgt 21 Tage (Tag 1 des vorangehenden bis Tag 1 des Folgeblocks). Die unter c) aufgeführten Voraussetzungen müssen erfüllt sein, um den neuen Chemotherapieblock zu starten.

Ein Verschieben um eine Woche ist unproblematisch, darf aber nicht zur Regel werden. Ist ein Zuwarten von 2 oder mehr Wochen (d.h. auf 5 Wochen oder 35 Tage von d1 → d1) z.B. aufgrund von Komplikationen notwendig, sind die o.g. Dosisreduzierungsschritte vorzunehmen. Sind die vorgesehenen 3 Schritte ausgeschöpft - was frühestens nach dem 4. Block der Fall sein kann - ist die Studienleitung zu kontaktieren.

c) Voraussetzungen zu Beginn der Zytostatikablöcke

N4: erster Block: Keine

ab 2. Block:

Stabilisierung des Allgemeinzustandes

Freisein von schweren Allgemeininfektionen

Leukozyten > 2,0/nl, Granulozyten > 0,5/nl

Thrombozyten (evtl. substituiert!) > 50/nl

N5: Guter Allgemeinzustand, Freisein von signifikanten Infektionen

Leukozyten > 2,0/nl, davon > 1,0/nl Lymphozyten

Thrombozyten > 50/nl

Ototoxizität audiometrisch/FAEP nicht > Grad 2

Nephrotoxizität nicht > Grad 1, Kreatininclearance nicht dauerhaft < 70 ml/min.

Abnormale Na-, K-, P-Ausscheidung ggf. im Infusionsplan berücksichtigen

N6: Guter Allgemeinzustand, Freisein von signifikanten Infektionen

Leukozyten > 2,0/nl, davon > 1,0/nl Lymphozyten, Thrombozyten > 50/nl

N7: Guter Allgemeinzustand, Freisein von signifikanten Infektionen
Leukozyten > 2,0/nl, davon > 1,0/nl Lymphozyten
Thrombozyten > 50/nl

Megatherapie: Guter Allgemeinzustand, Freisein von signifikanten Infektionen
Leukozyten > 2,0/nl, davon > 1,0/nl Lymphozyten
Thrombozyten > 50/nl
Ototoxizität audiometrisch/FAEP nicht > Grad 2
Nephrotoxizität nicht > Grad 1
Kreatininclearance nicht dauerhaft < 70 ml/min.
Abnormale Na-, K-, P-Ausscheidung ggf. im Infusionsplan berücksichtigen
Kardiotoxizität nicht > Grad 1

d) Spezielle Zytostatika-Toxizitäten

1. Cisplatin-Ototoxizität > Grad 2

Ersatz des Cisplatins durch
Carboplatin 100 mg/m² x d, d 1-4 (96 h)
Bitte sofortige Sondermeldung an die Studienleitung!

2. Cisplatin-Nephrotoxizität > Grad 1 bzw. Kreatininclearance dauerhaft < 70 ml/min.

Ersatz des Cisplatins durch
Carboplatin 100 mg/m² x d, d 1-4 (96 h)
Bitte sofortige Sondermeldung an die Studienleitung!

3. Kardiotoxizität > Grad 1

Adriamycin ersatzlos streichen.
Bitte sofortige Sondermeldung an die Studienleitung!

6.2.2 Wirkungen und Nebenwirkungen der verwendeten Zytostatika

1. Adriamycin (ADR)

Pharmakologie: Interkalation. Aktivierung durch Reduktion in der Leber über NAPDH-abhängige Enzymsysteme. Bildung von Semichinonradikalen, Hemmung der Topoisomerase II und der Tyrosinkinase. Induktion von Apoptose, rasche Elimination aus dem Plasma, Reduktion in der Leber, Ausscheidung vorwiegend über die Galle, nur geringe renale Elimination. Terminale Plasma-Halbwertszeit etwa 45 h, Ganzkörper-Halbwertszeit 168 h.

Dosierung: 30 mg/m² x d, d 6 + 7 des Blocks N6 als 4h-Dauerinfusion
0,5 mg/kg x d, d 1, 3 und 5 als 30min.-Kurzinfusion des Blocks N4

Kontraindikation: Nachweis verminderter Myokardfunktion (Kardiotoxizität > Grad 1)

Toxizität: Knochenmarkdepression mit Leukopenie und geringerer Thrombozytopenie und Anämie.

- Akute Kardiomyopathie (kurz, nicht dosisabhängig, mit Frequenzanstieg, QT-Verlängerung, SVES, VES)
- Chronische, kongestive Kardiomyopathie (chronisch, irreversibel) zunehmend ab 400 mg/m², jedoch auch schon früher jederzeit möglich, besonders nach vorheriger Bestrahlung des Myokards. Kein Ansprechen auf ein Digitalis-Präparat. Präklinischer Nachweis durch Echokardiogramm möglich (shortening fraction < 30%).
- Magen-Darm-Trakt: Stomatitis, Erbrechen, Diarrhoe, Leberdysfunktion
- Haut: reversibler Haarausfall, Hyperpigmentierung
- Paravasale Injektion führt zu schwerer lokaler Entzündung und Nekrose
- Behandlung von Paravasaten durch Kühlung, DMSO (z.B. DolobeneR Gel) oder subcutanes N-Acetylcystein (5%ig in 0,9% NaCl) bzw. 8,4%iges Natriumbicarbonat.
- Vorübergehende Rotfärbung des Urins

Zu verfolgende Parameter: Blutbild, EKG, Echokardiogramm, Leberwerte.

2. Carboplatin (CARBO)

Pharmakologie: Alkylierung, Behinderung der DNS-Synthese durch Brückenbildung an der DNS. Auch Reaktionen mit RNS, Proteinen und Zellmembran. Transport im Blut als inaktive Muttersubstanz, Anreicherung bis zum Zehnfachen in Leber, Nieren, Haut und Tumorgewebe. Elimination vorwiegend in unveränderter Form durch glomeruläre Filtration. Terminale Plasma-Halbwertszeit für freies Carboplatin 2-6 h, für Gesamtplatin 7-40 h.

Dosierung: 500 mg/m² x d, d -4 bis -2 als 1h-Infusion während der Megatherapie

Toxizität: Dosisabhängige Myelosuppression: Thrombozytopenie stärker als Leukozytopenie ausgeprägt.
Übelkeit, Erbrechen
Nephrotoxizität mit Abfall der glomerulären Filtrationsrate um 50% kommt vor, ist jedoch deutlich seltener als bei Cisplatin.
Geringe Neurotoxizität, geringe Ototoxizität.

Intoxikation: Als Antidot gegen die zytostatische Wirkung kann Natriumthiosulfat versucht werden. Da Carboplatin langsam an Protein bindet, ist in der frühen Phase eine Dialyse sinnvoll.

Zu verfolgende Parameter: Blutbild, Kreatininclearance, Audiogramm.

3. Cisplatin (DDP)

Pharmakologie: Alkylierung, DNS-Quervernetzung und -Punktmutationen, Hemmung der DNS-Reparatur, auch Alkylierung von RNS und Proteinen. Induktion von Apoptose. Rasche Bindung an Plasmaproteine (mehr als 90% in 4 h). Aufnahme ins Gewebe durch passive Diffusion und evtl. auch durch aktiven Transport. Anreicherung in parenchymatösen Organen, Muskulatur

und zum Teil auch in Tumorgeweben. Metabolite über die Niere durch glomeruläre Filtration eliminiert. Terminale Halbwertszeit für freies Platin < 1 h, für Gesamtplatin 44-190 h. Lange Halbwertszeit in den Organen (z.B. Haut: 30 Tage).

Gabe: 40 mg/m² x d, d 1-4, als 96h-Dauerinfusion des Blocks N5

Kontraindikation: 1. Nephrotoxizität Grad 2 und mehr (Kreatinin-clearance dauerhaft unter 70 ml/min.)
2. Ototoxizität Grad 3 und 4
3. Periphere Neuropathie Grad 3 und 4

Liegen Kontraindikationen vor, wird Cisplatin durch Carboplatin ersetzt (6.2.1.2)

Toxizität: Dosisabhängige und kumulative Nephrotoxizität mit Verminderung der Kreatinin-clearance und Erhöhung von Harnstoff und Kreatinin bis Tubulusnekrosen. Diese Nebenwirkung ist durch ausreichende Hydrierung und Forcierung der Diurese mit Mannit 15%ig zu minimieren, nicht mit Schleifendiuretika, Verstärkung dieser Nebenwirkung auch durch Aminoglycoside.
Dosisabhängige Neurotoxizität: Irreversible Innenohrschwerhörigkeit, besonders im Hochtonbereich von 4-8 kHz und periphere Neuropathie. Magen-Darm-Trakt: Heftiges, anhaltendes Erbrechen.
Elektrolytstoffwechsel: Hypocalcämie, Hypomagnesämie (stets Magnesiumersatz auch nach Ende des Blocks!)
Sekretion von antidiuretischem Hormon (SIADH)- Syndrom).
Sensibilisierung der Erythrozyten, Coombs-positive hämolytische Anämie, selten anaphylaktische Reaktionen.

Intoxikation: Als Antidot gegen die zytostatische Wirkung und Nephrotoxizität können Natriumthiosulfat, reduziertes Glutathion und andere SH-Gruppenhaltige Stoffe versucht werden. Eine Dialyse ist nur bei Einsatz innerhalb der ersten 1-2 h effektiv.

Zu verfolgende Parameter: Kreatinin-clearance, Harnstoff, Ca-, Mg-, Flüssigkeitsbilanz, Audiogramm, neurologischer Status.

4. Cyclophosphamid (CP)

Pharmakologie: Alkylierung, Aktivierung in der Leber über das mikrosomale p450-abhängige Enzymsystem. Elimination durch Inaktivierung in der Leber und Ausscheidung der Metaboliten über die Nieren. Terminale Plasma-Halbwertszeit 4-8 h.

Dosis: 10 mg/kg x d, d 1-7 im Block N4
(150 mg/m², d 1-8 im Block N7) *Erhaltungstherapiearm geschlossen am 01.11.02, nur noch für Säuglinge im Stadium 4 ohne Nmyc-Amplifikation.*

Toxizität: Knochenmarkdepression mit Leukopenie und Thrombozytopenie
hämorrhagische Zystitis (vermeidbar durch regelmäßige Mesna-Gabe).
Magen-Darm-Trakt: Erbrechen, Enterocolitis, Hypoproteinämie.
Bei hohen Dosen: Syndrom der unangemessenen ADH-Sekretion (SI-ADH).

Zu verfolgende Parameter: Blutbild, Urin.

5. Dacarbazin (DTIC)

Pharmakologie: Alkylans und evtl. auch Antimetabolit. Hemmung der DNS-, RNS- und Proteinsynthese, Aktivierung durch mikrosomale Leberenzyme, Induktion von DNS-Einzelstrangbrüchen, geringer lichtinduzierter Abbau. Metabolisierung in der Leber, renale Elimination. Terminale Plasma-Halbwertszeit ca. 5 h.

Dosis: 200 mg/m² x d als lichtgeschützte 1h-Infusion an den Tagen 1-5 des Blocks N6

Toxizität:

- Grippeähnliches Syndrom mit Fieber, Muskelschmerzen und Rötung
- Verzögerte Knochenmarkdepression mit Leuko- und Thrombozytopenie
- Übelkeit und Erbrechen
- Leberschäden

Zu verfolgender Parameter: Blutbild.

6. Etoposid (ETO)

Pharmakologie: Mitoseblockierung durch unklaren Mechanismus (Stabilisierung des Topoisomerase II-DNS-Komplexes, DNS-Strangbrüche, Hemmung der Proteinsynthese). Bildung freier Radikale, Induktion von Apoptose. Hemmung von Membrantransportvorgängen. Starke Plasma-Protein-Bindung (94%). Höchste Anreicherungen in parenchymatösen Organen. Ausscheidung nach Glucuronidierung bis zu 40% über die Nieren, geringer biliär. Terminale Plasma-Halbwertszeit 6,4 h.

Dosis: 100 mg/m² x d, d 1-4 als 96h-Infusion des Blocks N5
40 mg/kg x d, d -4 als 4h-Infusion während der Megatherapie

Toxizität:

- Ausgeprägte Knochenmarkdepression.
- Haut: Haarausfall, Hypersensitivitätsreaktion, bei hoher Dosierung Hand-Fuß-Syndrom mit schmerzhaftem Palmarerythem, Blasenbildung und Desquamation.
- Magen-Darm-Trakt: Übelkeit, Erbrechen, Mucositis, Durchfall.
- Blutdruckabfall bei zu rascher Infusion.
- Erhöhtes Myelodysplasie- und Leukämierisiko (beobachtet im Dauertherapiearm, nicht im KMT-Arm in der Studie NB 90)

Zu verfolgende Parameter: Blutbild, Blutdruck während der Infusion, Schleimhäute.

7. Ifosfamid (IFO)

Pharmakologie: Alkylierung. Wie beim CP ist die Aktivierung in der Leber erforderlich, es erfolgt aber eine langsamere Freisetzung der alkylierten Metaboliten. Terminale Plasma-Halbwertszeit der Muttersubstanz 4-7 h.

Dosis: 1,5 g/m² x d, d 1-5 des Blocks N6 als 120h-Dauerinfusion.
Gleichzeitige Mesna-Gabe in Äquidosis und Wässerung erforderlich.

Toxizität:

- Knochenmarkdepression (Granulozytopenie, Lymphopenie, seltener Thrombozytopenie).
- Magen-Darm-Trakt: Erbrechen, Enterocolitis.
- Hämorrhagische Zystitis (durch regelmäßige Mesna-Gabe vermeidbar)
- Nephrotoxizität: Fanconi-Syndrom (Aminoacidurie, renaler Glucose-, Phosphat-, Calcium-Verlust mit sekundären Knochenveränderungen).
- Beeinträchtigung der Spermatogenese
- Alopezie
- Encephalopathie (Desorientiertheit, Verwirrheitszustände), in der Regel reversibel
- Syndrom der unangemessenen ADH-Sekretion (SIADH)

Zu verfolgende Parameter: Blutbild, neurologischer Status, Nierenfunktion (besondere Vorsicht bei uninephrektomierten Patienten).

8. Melphalan (MEL)

Pharmakologie: Alkylierung, Induktion von Apoptose. Aufnahme in die Zellen durch aktiven Transport. Ausscheidung über den Darm (20-50%) und sehr unterschiedlich über die Nieren (3-93%). Teilweise tubuläre Sekretion und Reabsorption. Terminale Plasma-Halbwertszeit der Metaboliten 1-2,5 h.

Dosis: 45 mg/m² x d, d -8 bis -5, im Rahmen der Megatherapie als 30min-Infusion

Toxizität:

- Knochenmarkdepression (Leuko- und Thrombopenie).
- Haut: Haarausfall.
- Magen-Darmtrakt-Toxizität: Übelkeit, Brechreiz, Mucositis, Durchfall.
- Parotitis in Kombination mit Etoposid.
- Synergismus mit Cisplatin.
- Selten: sekundäre Leukämien, Lungenfibrose.

Zu verfolgende Parameter: Blutbild, Körpergewicht, Stuhlbild.

9. Vincristin (VCR)

Pharmakologie: Mitosehemmer. Durch intrazelluläre Hemmung der Tubulinsynthese Arretierung der Zellen in der Metaphase. Störung der DNS- und RNS-Synthese. Induktion von Apoptose. Rasche Eliminierung aus dem Plasma durch Aufnahme in praktisch alle Gewebe, jedoch auch schnelle Ent-

fernung aus dem Gewebe bei Abfall der Serumspiegel. Metabolisierung in der Leber, Ausscheidung über die Galle, weniger über die Nieren. Terminale Plasma-Halbwertszeit ca. 85 h.

Dosis: 1,5 mg/m² x d (Einzelmaximaldosis 2,0 mg) als 1h-Infusion an den Tagen 1 und 8 des Blocks N6.
0,025 mg/kg x d an den Tagen 1, 3 und 5 des Blocks N4.

Kontraindikation: Neuropathie Grad 3 und 4.

Toxizität:

- Periphere Neuropathie mit Neuralgie, Parästhesie, Verlust der tiefen Sehnenreflexe, Muskelschwäche (besonders Quadrizeps), Ataxie.
- Hirnnervenschädigung, bilaterale Facialisparesie, Ptosis, Doppelbilder.
- Dysfunktion des autonomen Nervensystems: Obstipation, selten paralytischer Ileus, Harnverhalten.
- Zentrale Neurotoxizität: Syndrom der unangemessenen ADH-Sekretion (SIADH), epileptische Anfälle.
- Haarausfall.
- Bei paravenösen Injektionen schwerste lokale Gewebsnekrosen.

Zu verfolgender Parameter: Neurologischer Status.

10. Vindesin (VDS)

Pharmakologie: Mitosehemmer. Wirkungsmechanismus wie Vincristin. Metabolisierung in der Leber und überwiegende biliäre Exkretion, weniger über die Nieren (13%). Terminale Plasma-Halbwertszeit ca. 24 h.

Dosis: 3 mg/m² x d, d 1 des Blocks N5 als 1h-Infusion, EMD 6 mg.

Kontraindikation: Neuropathie Grad 3 und 4.

Toxizität:

- Periphere Neuropathie mit Neuralgie, Parästhesie, Verlust der tiefen Sehnenreflexe, Muskelschwäche (besonders Quadrizeps), Ataxie.
- Hirnnervenschädigung, bilaterale Facialisparesie, Ptosis, Doppelbilder.
- Dysfunktion des autonomen Nervensystems: Obstipation, selten paralytischer Ileus, Harnverhalten.
- Zentrale Neurotoxizität: Syndrom der unangemessenen ADH-Sekretion (SIADH), epileptische Anfälle.
- Haarausfall.
- Bei paravenösen Injektionen schwerste lokale Gewebsnekrosen.

Zu verfolgender Parameter: Neurologischer Status.

6.2.3 G-CSF (Filgrastim, Lenograstim)

Wirkung: Proliferation und Differenzierung granulozytärer Zellen im Knochenmark und Blut, Steigerung der Granulozytenfunktionen.

Unterschiede zwischen Filgrastim und Lenograstim:

Filgrastim (Neupogen^R, Fa. AMGEN/Hoffmann La Roche)
 Hergestellt durch Expression des humanen Gens in Escherichia coli (r-met HUG-CSF); nicht glycosyliert.
 Nach subcutaner Injektion durchschnittliche Halbwertszeit von etwa 3,5 h; Bioverfügbarkeit 50-80%. Mit höheren Filgrastim-Dosen scheinen bessere Ausbeuten an CD34+-Zellen bei der Stammzellsammlung erreichbar zu sein (Zeller et al., 1996).
 Konfektionierung: Neupogen^R 30 FS = Fertigspritze mit 300 µg/1,0 ml Injektionslg.
 Neupogen^R 48 FS = Fertigspritze mit 480 µg/1,6 ml Injektionslg.
 Neupogen^R 30 = 300 µg in 1 ml Injektionslg.
 Neupogen^R 48 = 480 µg in 1,6 ml Injektionslg.

Lenograstim (Granocyte^R, Fa. Rhone-Poulenc Rorer)
 Gentechnisch hergestellt in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen); glycosyliert.
 Nach subcutaner Injektion durchschnittliche Halbwertszeit 3-4 h, die nach wiederholter Gabe (s.c. oder i.v.) jedoch auf 1-1,5 h absinkt (Tanaka et al., 1992); Bioverfügbarkeit ca. 30%.
 Konfektionierung: Granocyte^R 13 = 105 µg Lyophilisat zu lösen in 1 ml Injektionslg.
 Granocyte^R 34 = 263 µg Lyophilisat zu lösen in 1 ml Injektionslg.

Anwendung: im HR-Zweig während der Chemotherapiepausen und nach Megatherapie

Dosis: 5 µg/kg x d s.c. ab d 8 nach Beginn von Block N5 bzw.
 5 µg/kg x d s.c. ab d 9 nach Beginn von Block N6
 1-2x 10 µg/kg x d s.c. zur Stammzellsammlung nach Block 5 oder 6 wie oben
 10 µg/kg x d i.v. als 2h-Infusion oder s.c. ab d 0 nach myeloablativer Therapie
 Filgrastim und Lenograstim sind im gelösten, geöffneten Zustand 24h haltbar. Wegen der Dosis-Wirkungsbeziehung (Filgrastim) sollen nicht weiter verwendbare (z.B. für den nächsten Tag) Reste nicht verworfen werden, sondern können mitappliziert werden.
 Ende der Gaben: > 10 Leukozyten/nl bzw. spätestens 24 h vor Beginn des nächsten Blocks
 (Der Start eines neuen Blocks ist von weiteren Kriterien abhängig: > 1,0 Lymphozyten/nl, > 50/nl Thrombozyten, guter Allgemeinzustand).

Nebenwirkungen:

1. Knochen- und Muskelschmerzen
2. Alopezie
3. Lokale Reaktionen an der Einstichstelle
4. Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Kopfschmerzen
5. Reversibler, leichter bis mäßiger Anstieg der Harnsäure, LDH, γ-GT, alkal.Phosphatase, Eosinophilen, Monozyten.

6.3 Megatherapie

Für die Stammzellsammlung und Megatherapie mit autologem Stammzellsupport (ASCT) gelten folgende allgemeine Richtlinien:

a) Stammzellgewinnung

Die Stammzellen werden möglichst früh **nach Erreichen einer Remission** im Knochenmark aus peripherem Blut gewonnen. Die Verwendung hämatopoetischer Stammzellen aus dem Knochenmark ist nur für Sondersituationen vorgesehen, die Nutzung histokompatiblen *allogenen* Knochenmarks gar *nicht*. Die CD34-Positivselektion nach einem einheitlichen Verfahren (MACS) ist vorgeschrieben und wird zentral angeboten (Adressen siehe Anhang).

b) Megatherapie

Die Megatherapie mit autologem Stammzellsupport erhalten alle Hochrisiko-Patienten in CR, VGPR, PR und SD nach 6 Chemotherapieblöcken, sofern sie in diesen Therapiearm randomisiert wurden. Sie besteht aus Hochdosisschemotherapie für alle Patienten, aus mIBG-Behandlung (vor Megatherapie) für Kinder mit persistierendem, mIBG-anreicherndem Knochenbefall und aus Lokalbestrahlung (vor oder) nach der Megatherapie für Patienten mit aktivem Primärtumorrest. Eine Ganzkörperbestrahlung ist in keinem Fall vorgesehen. Nur Zentren mit ausreichend Erfahrungen für autologe Knochenmark- und Stammzelltransplantationen und der Möglichkeit der CD34+-Selektion dürfen die Megatherapie durchführen (siehe Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft Knochenmarktransplantationen der GPOH).

c) Nebenwirkungen

1. mIBG-Therapie:

Kurzzeitige Übelkeit und Erbrechen während der Infusion; Isolierungsnotwendigkeit in einer nuklearmedizinischen Abteilung.

2. Megatherapie:

Alle Nebenwirkungen der Chemotherapie in potenziertem Maße, wobei vor allem septische Infektionen in der Aplasiephase, schwere Blutungen, ausgeprägt Mucositis, ausgeprägte Durchfälle mit Bauchschmerzen, exfoliative Dermatitis und partielle Niereninsuffizienz drohen. Das Risiko der therapiebedingten Letalität lag in der NB 90-Studie bei 1,5% (Abb. 14), kann jedoch im individuellen Fall nicht abschätzbar sein.

Spezielle Richtlinien zur Durchführung sind im Kapitel Therapieplan für HR-Patienten 5.3.3.4 und 5.3.3.5 und im Anhang 11.4.5 gegeben.

6.4 Immuntherapie; entfällt, da Antikörper nicht mehr verfügbar

Die Immuntherapie besteht aus der Anwendung des monoklonalen Antikörpers ch 14.18 für 1 Jahr und ist vorgesehen für alle Hochrisikopatienten in CR, VGPR, PR oder SD nach Abschluß der Chemo- bzw. Megatherapie.

Monoklonaler Anti-GD2-Antikörper (ch 14.18)

Mensch-Maus-Chimäre mit menschlichem IgG1-Fc-Teil und Spezifität für das Gangliosid GD2 auf menschlichen Neuroblastomzellen.

Hersteller: BioInvent International AB, Lund, Schweden.

Die GMP-Zertifikate sind beim Paul-Ehrlich-Institut in 63255 Langen hinterlegt.

Wirkung: Nach Bindung an Neuroblastomzellen wird die komplementabhängige (CDC) und antikörperabhängige zellvermittelte Zytolyse (ADCC) induziert.

Gabe: 20 mg/m² x d, d 1-5 als 8h-Infusion Monat 2, 4, 6, 8, 10, 12 nach Megatherapie.
Nur für Hochrisiko-Patienten.

Toxizität:

1. Während der Infusion tritt praktisch immer ein intensiver Viszeral- und Extremitätenschmerz auf, der die prophylaktische Therapie mit Morphin erfordert. Er ist regelmäßig nach Infusionsende rasch reversibel.
2. Urtikarielle allergische Reaktionen, die selten mit Tachykardien, Hustenattacken, Fieber und CRP-Anstieg einhergehen können. Prinzipiell ist auch mit anaphylaktischen Reaktionen zu rechnen.
3. Reversible Pupillenlähmung.

6.5 Radiotherapie

6.5.1 Strahlenbehandlung des Primärtumors

Vorgesehen ist nur eine lokale Radiotherapie für Primärtumoren von Hochrisiko-Patienten, sofern noch vorhandene Residuen nach 6 Blöcken Chemotherapie und Zweitoperation Kontrastmittel aufnehmen und/oder mIBG speichern.

Technische Voraussetzungen:

Linearbeschleuniger (4-6 MeV, ultraharte Röntgenstrahlen).

Zeitpunkt der Strahlentherapie:

Die Radiotherapie ist unmittelbar vor oder nach der Megatherapie durchzuführen, jedoch stets nach Abschluß der Chemotherapie und operativen Behandlung. Der Zeitpunkt nach der Megatherapie vermeidet Interaktionen mit den in Höchstdosis gegebenen Zytostatika und ist daher zu bevorzugen.

Bestrahlungsvolumen:

Zielvolumen ist der verbliebene aktive Tumorrest mit einem Sicherheitsabstand von 1-2 cm. Die ursprüngliche Ausdehnung des Primärtumors vor Operation und Chemotherapie wird nicht berücksichtigt. Nur dadurch erscheint es möglich, die Bestrahlungsdosis signifikant anzuheben. Selbstverständlich ist die Strahlentoleranz von mit im Strahlenfeld liegenden Nichttumorgewebe wie Darm, Lunge, Rückenmark, Niere, Leber u.a. zu berücksichtigen und deren Volumen so klein wie möglich zu halten. Der Referenzstrahlentherapeut (Prof. Dr. Müller, Köln) bittet um Rücksprache und gemeinsames Festlegen der Feldgrenzen und -dosen in jedem Einzelfall.

Dosis und Fraktionierung:

Die zu applizierende Gesamtzielvolumen-Richtdosis beträgt 36-40 Gy und bezieht sich auf einen Dosis-spezifisierungspunkt in der Mitte des Zielvolumens. Die das Zielvolumen umschließende Isodose sollte 95% der Dosis im Spezifizierungspunkt nicht unterschreiten. Es ist an 5 Tagen pro Woche mit einer Einzeldosis von jeweils 1,6-2,0 Gy zu bestrahlen.

Unterbrechung der Strahlentherapie:

Das relativ kleine Bestrahlungsvolumen sollte kaum zu strahlentherapiebedingten Unterbrechungen führen. Bei Leukozytenwerten unter 0,8/nl, Thrombozytenwerten unter 30/nl wird die Radiotherapie solange unterbrochen, bis diese Grenzwerte wieder überschritten sind. Auch bei fieberhaften Allgemeininfektionen ist die Strahlenbehandlung auszusetzen, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Hautpflege:

Die Hautpflege der Bestrahlungsfelder besteht vor allem im Verzicht auf Waschen und Kontakt mit physikalischen oder chemischen Noxen bis zu 4 Wochen nach Strahlentherapieende. Im Bedarfsfall ist eine leichte Hautpflege mit Bepanthen-Salbe möglich, bei nässenden Hautarealen mit zusatzstofffreiem Baby-Puder.

6.5.2 Nebenwirkungen der Radiotherapie

Bei Bestrahlung im Thoraxbereich können sich mäßige Schleimhautreaktionen im Ösophagus einstellen, die zu diskreten Schluckbeschwerden oder einem Gefühl von Rauigkeit im Tracheobronchialsystem führen können. Ausgeprägtere Haut- oder Schleimhautreaktionen sind nicht zu erwarten.

Bei Bestrahlungen des wachsenden Skeletts können in Abhängigkeit von den Bestrahlungsfeldern Wachstumsstörungen geringeren Ausmaßes besonders im Wirbelsäulenbereich nicht ausgeschlossen werden und sind deshalb im Aufklärungsgespräch zu erwähnen. Da die Wirbelkörper stets komplett ins Strahlenfeld einzubeziehen sind, sollten sich skoliotische Veränderungen in Grenzen halten.

Im Abdominalbereich können enteritische Beschwerden auftreten. Bleibende Schäden sind auch hier nicht zu erwarten.

Eine strahleninduzierte Myelopathie kann bei Dosen deutlich oberhalb von 40 Gy auf das Rückenmark entstehen. Besondere Vorsicht ist aber geboten, wenn ein durch vorherigen intraspinalen Anteil vorgeschädigtes Rückenmark im Strahlenfeld liegt. Hier ist neben der sorgfältigen neurologischen Überwachung eine Begleitbehandlung mit Dexamethason initial in niedriger Dosis zu empfehlen.

Zweitumoren gehören zum Risiko jeder Strahlenbehandlung, auch wenn beim Neuroblastom bisher keine strahlentherapiebedingte Häufung berichtet worden ist. Außer myeloproliferativen Veränderungen, wie sie in der Vorstudie im - hier nicht mehr angewandten - Dauertherapiezeitraum beobachtet wurden, ist vor allem die Schilddrüse bei Bestrahlung im Halsbereich als gefährdetes Organ anzusehen.

6.5.3 mIBG-Therapie

Die mIBG-Behandlung ist Bestandteil des Megatherapieprotokolls, wenn nach Ende der Chemotherapie (6 Blöcke) noch mIBG-speichernde Knochenmetastasen nachweisbar sind.

Technische Voraussetzungen:

Die mIBG-Therapie kann nur in nuklearmedizinischen Abteilungen durchgeführt werden, die mit einer solchen Behandlung Erfahrung haben. Solche Abteilungen gibt es beispielsweise in den Universitätskliniken Tübingen, Frankfurt, Essen, Köln, Hannover und im nuklearmedizinischen Institut Kassel. Diese Abteilungen bieten die Behandlung von auswärtigen Patienten an, sofern vor Ort eine mIBG-Therapie nicht möglich ist. Die Behandlung erfolgt stationär in der nuklearmedizinischen Abteilung.

Zeitpunkt der Behandlung:

Die mIBG-Therapie ist ca. 10 Tage bis 1 Woche vor Beginn der Megachemotherapie einzuleiten, um ausreichend Zeit für das Abklingen der mit dem Urin ausgeschiedenen Reststrahlung zu ermöglichen.

mIBG-Strahlendosis:

Da wegen der nachfolgenden Megatherapie auf die Knochenmarksdosis keine Rücksicht genommen zu werden braucht, errechnet sich die maximale mIBG-Dosis individuell aus der Belastung des Ganzkörpers, die zwischen 1,36 und 2,11 Gy nach Applikation von 4,0-10,3 GBq lag ($0,25 \pm 0,09$ mGy/MBq) (Bolster et al., 1995). Höher als der Ganzkörper waren Blase (x 3,0 im Mittel), Leber (x 2,32) und Lunge (x 1,4) exponiert. Ein guter Urinfluß zur Verminderung der Kontaktzeit in der Blase ist daher anzustreben. Ziel ist es, eine möglichst hohe Strahlendosis in den Skelettmetastasen zu applizieren. Gerade diese Dosis ist aber prätherapeutisch nur schwer abzuschätzen und lag bei 7 Modellpatienten zwischen 4,4 und 4,5 Gy (Bolster et al., 1995).

Sorgfältige Blockierung der Schilddrüse mit 2x 100 mg Jodid/d (1 Tag vor Therapie bis 14 Tage danach) ist erforderlich, weil sonst eine therapieinduzierte Hypothyreose droht (Picco et

al., 1995). Für Rückfragen steht Herr Dr. Scheidhauer, Klinik für Nuklearmedizin der Universität Köln, zu Verfügung (Tel.: 0221/478 4052, Fax: 0221/478-6301).

6.6 Dokumentation und Meldeverfahren für schwerwiegende unerwartete Ereignisse

Die Wirkung aller Therapieelemente und sämtliche Nebenwirkungen sind in den patientenbezogenen Erst- und Folgerhebungsbögen zu dokumentieren. Die Dokumentationsbögen werden zeitbezogen zum Therapieverlauf der meldenden Klinik zugesandt oder können unter www.medizin.uni-koeln.de/klinik/kinder/onkologie/doku_boegen.htm abgerufen werden.

Unabhängig davon sind schwerwiegende oder unerwartete unerwünschte Ereignisse der Studienleitung direkt zu melden (telefonisch, per Fax oder e-mail) und zu besprechen (Bogen s. Anhang; S. 148).

6.7 Sondersituationen

6.7.1 Behandlung des Opsomyoklonus-Syndroms (Kinsbourne)

Das Opsomyoklonus-Syndrom ist definiert durch spontane, nichtrhythmische, multidirektionale Augenbewegungen (Syndrom der tanzenden Augen) und ist oft von all-gemeiner Ataxie begleitet. Bei starker Ausprägung ist infolge mangelnder Fixierungs-möglichkeit der Visus bedroht. Er kann beim Neuroblastom als paraneoplastisches Syndrom auftreten. Hohe Antikörpertiter (α HU, α RI; Bestimmung möglich im Labor Prof. Blaes, Gießen, Adresse siehe Anhang 11.8.10) im Serum von solchen Patienten und die Expression der korrespondierenden Antigene im Tumor und ZNS sprechen pathophysiologisch für eine sensorische Autoimmun-Enzephalomyelitis bzw. -Neuronopathie (Posner, 1996). Bei guter Prognose für diese Patienten hinsichtlich des Überlebens der Tumorkrankheit muß aber nicht nur mit einer Persistenz bzw. Rezidiven des Opsomyoklonus-Syndroms, sondern auch mit neurologischen, kognitiven und Entwicklungsdefiziten gerechnet werden (Koh et al., 1994).

Behandlungsvorschlag nach europäischem Protokoll ab 2003; bitte Rücksprache bei der Studienleitung.

6.7.2 Notfallbestrahlung bei drohender Erblindung oder Querschnittssyndrom

Bei drohender Erblindung durch ausgedehnte Orbitainfiltration mit Exophthalmus oder bei drohendem Querschnittssyndrom (trotz Chemotherapie und bei Kontraindikation gegen eine Laminektomie) durch intraspinale Tumoranteile wird die Applikation von 24 Gy Gesamtdosis in Einzelfractionen von 2 Gy empfohlen.

7 Auswertungskriterien und Statistik

7.1 Beobachtungspatienten

Die Beantwortung der Studienfrage nach der Häufigkeit von Spontanregressionen im Säuglingsalter (Stadien 2 und 3) und bei älteren Patienten des Stadiums 2r kann beschreibend erfolgen. Valide Vorinformationen aus anderen Studien liegen bisher nicht vor. In der Pilotphase dieser Studie betrug die Zahl der für diese Frage auswertbaren Patienten 20 pro Jahr. Bei einer Rekrutierungsphase von 5 Jahren ergibt sich ein Stichprobenumfang von 100 Patienten. Zusammen mit der 3jährigen Nachbeobachtung resultiert daraus eine Gesamtstudiendauer von 8 Jahren für diesen Studienteil.

Die Beobachtungspatienten sollen von der Studie dadurch profitieren, dass die Chemotherapie einem Teil der Patienten ganz gespart, einem weiteren Teil verzögert gegeben wird. 5-10 % der Patienten mit lokalisiertem Neuroblastom werden dagegen durch frühzeitige Identifizierung ihres sehr hohen Progressionsrisikos einer intensivierten Therapie zugeführt. Nach den Erfahrungen aus den Vorläuferstudien NB 79 - 90 betragen die Überlebensraten bei Säuglingen in Abhängigkeit vom Stadium und Zeit nach der Diagnose:

Stadium	Jahre nach Diagnose		
	1	2	3
1-3	0,96 ± 0,01	0,95 ± 0,01	0,94 ± 0,01
4S	0,83 ± 0,03	0,81 ± 0,04	0,80 ± 0,04
4	0,62 ± 0,06	0,52 ± 0,06	0,52 ± 0,06

Die Überlebenschancen der Beobachtungspatienten dürfen durch die Anwendung des in dieser Studie verwendeten Behandlungsprotokolls nicht beeinträchtigt werden. Um dies sicherzustellen, soll die beobachtete 3jährige Überlebensrate zum Ende der Studie statistisch untersucht werden. Aufgrund der relativ kurzen Follow-up-Phase von 3 Jahren wird die Lost-to-follow-up-Rate vernachlässigt. Ein einseitiger Binomialtest (Nullhypothese: Überlebenswahrscheinlichkeit größer 95%) zum Niveau von 6,3% führt bei einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 90% mit einer Wahrscheinlichkeit von 67,9% zur Ablehnung der Nullhypothese.

Ein weiteres Kriterium zur Beurteilung des Behandlungsprotokolls ist die Häufigkeit von Progressionen. Eine Progression gilt dann als solche, wenn sie behandlungspflichtig ist. Die Beurteilung, ob eine Progression vorliegt, erfolgt 6 Monate nach Diagnose, frühestens jedoch nach Vollendung des ersten Lebensjahres.

Die statistische Überprüfung der Progressionsrate soll sequentiell erfolgen und bei einer als nicht mehr akzeptabel geltenden Progressionsrate von 30% mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Abbruch führen. Der zu verwendende einseitige geschlossene Sequentialtest wurde vom klassischen Sequential-Probability-Ratio-Test nach Wald abgeleitet und führt zu folgender Abbruchregel: Sobald die Anzahl der bis zu einem Zeitpunkt beobachteten Progressionen die Grenze von $2,986 + 0,248 n$ (n gibt die Anzahl der bis dahin auf Vorliegen einer Progression untersuchten Säuglinge an) überschreitet, werden Studien- und Ethikkommission einberufen, um über einen Studienabbruch zu beraten. Die Abbildung 29 veranschaulicht dieses Abbruchkriterium.

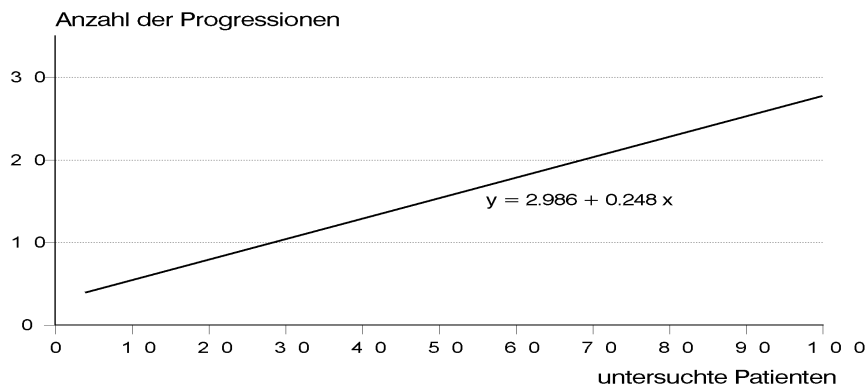


Abb. 29 Ablehnungsgrenze für Sequential-Probability-Ratio-Test von $H_0: p \leq 0,2$ vs. $H_1: p > 0,3$

Zur Bestimmung der Fehlerwahrscheinlichkeiten des obigen, geschlossenen Sequentialtest wurden Simulationen (Umfang: 1 000 000) mit dem Zufallsgenerator RANBIN aus SAS (Version 6.08) durchgeführt. Die Abbruchgrenze wurde so gewählt, da trotz der Beschränkung des Stichprobenumfangs auf maximal 100 Patienten die Wahrscheinlichkeit zur Entdeckung einer als nicht mehr akzeptabel geltenden Progressionsrate von 30% ausreichend hoch ist. Simulationen mit der oben angegebenen Grenze ergeben bei Vorliegen einer Progressionsrate von 30% eine geschätzte Überschreitungswahrscheinlichkeit von 82%. Liegt dagegen eine Progressionsrate von 20% vor, so wird die Grenze mit einer geschätzten Wahrscheinlichkeit von 14% überschritten.

Die Beschreibung der Überlebens- und EFS-Raten erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Für den historischen Vergleich mit den Vorläuferstudien werden die Subgruppen mit dem Log-Rank-Test verglichen. Bei Häufigkeitsvergleichen wird der "Exakte Test" nach Fisher verwendet. Für die statistische Auswertung stehen ein IBM Personalsystem als Hardware und Statistikprogramme BMDP, SAS sowie SPSS zur Verfügung.

7.2 Hochrisikopatienten

In der Gruppe der Hochrisiko-Patienten soll gezeigt werden, dass sich die Verteilung der ereignisfreien Überlebenszeiten (EFS) bei Fortsetzung der Chemotherapie im Erhaltungstherapiezeitweig nicht wesentlich von derjenigen bei Anwendung der Megatherapie unterscheidet.

Die Gesamtstudiendauer beträgt 6 Jahre. Nach 5-7 Monaten (s. Therapieplan) erfolgt eine randomisierte Aufteilung der Patienten in solche, bei denen die Chemotherapie fortgesetzt wird, und solche, bei denen die Megatherapie angewandt wird. Bei einer Rekrutierungsrate von 50 Patienten im Jahr ergibt sich für beide Gruppen demnach ein Gesamtstichprobenumfang von ca. 275 Patienten.

Im allgemeinen erfordert der statistische Nachweis der Äquivalenz zweier Therapieformen wesentlich größere Stichprobenumfänge als der Nachweis eines Unterschiedes. Demzufolge ist die Power eines zum Ende der Studiendauer durchgeführten einseitigen Log-Rank-Tests auf Äquivalenz bei der durch die Inzidenzen vorgegebenen Rekrutierungsrate gering: Unterstellt man bei Anwendung der Megatherapie eine ereignisfreie Überlebenszeit von 30% nach 4,5 Jahren (d.h. 5 Jahre nach Diagnose), so kann man, wenn die Chemotherapie tatsächlich eine identische EFS-Rate wie die Megatherapie besitzt, mit einer Wahrscheinlichkeit (Power) von 53% zeigen, dass die Chemotherapie nicht um mehr als 10% schlechter als die Megatherapie abschneidet.

Die statistische Analyse der EFS-Raten erfolgt aus diesem Grund primär deskriptiv: Zum Studienende nach 6 Jahren werden die Kaplan-Meier-Schätzer und zugehörigen Konfidenzintervalle beider Therapieformen ermittelt und gegenübergestellt. Die Vergleichbarkeit beider Gruppen wird durch die Randomisierung sichergestellt.

Die Studie wird abgebrochen, wenn die Kurven der ereignisfreien Überlebensrate von Hochrisikopatienten nach NB 97 im Wilcoxon- und logrank-Test signifikant ($p < 0,05$) unter der historischen Vergleichsgruppe (NB 90) liegt oder wenn die Zahl der therapiebedingten Todesfälle 20% übersteigt (bezogen auf Patienten mit abgeschlossener Behandlung, $n \geq 50$). Sollte während der Laufzeit der Studie ein gesichert besseres Therapiekonzept publiziert werden, wird die Studienkommission ggf. mit Einschaltung der Ethikkommission einberufen, um über einen Therapieabbruch zu beraten.

Der Studienabbruch im Einzelfall kann nicht reglementiert werden, sondern steht unter der Verantwortung des örtlichen behandelnden Arztes unter Abwägung von potentielltem Nutzen und Risiko bei individuellen Gegebenheiten und unter engster Absprache mit den Eltern des Patienten und bei Einsichtsfähigkeit auch mit dem Patienten selbst. Die Eltern des Patienten bzw. der Patient selbst können jederzeit die Behandlung ohne Angabe von Gründen abbrechen (Deklaration von Helsinki).

Das Erreichen der sekundären Studienziele wird ebenfalls mittels üblicher deskriptiver Statistik untersucht (Kaplan-Meier-Analysen, t, χ^2 -Test usw.).

Nachtrag 12/02:

Die vorläufige Analyse der Randomisierungsfrage zum Abschluss der Rekrutierungsphase zeigte einen Vorteil des Megatherapiearms sowohl bei der Analyse nach Randomisierungsergebnis („intent to treat“) als auch bei der Analyse nach durchgeführter Therapie („as treated“).

Auf der Studienkommissionssitzung vom 30.10.02 wurde beschlossen, aufgrund dieser Ergebnisse bei Erreichen des geplanten Gesamtstichprobenumfangs die Randomisierung zu beenden und den Erhaltungstherapiearm zu schließen. Künftig werden Patienten (ab dem 01.11.02) nur im Megatherapiearm der Studie NB97 weiterbehandelt. Bei bereits randomisierten Patienten bleibt die festgelegte Randomisierung gültig.

Eine Ausnahme stellen Säuglinge unter 1 Jahr dar, bei denen Nmyc nachweislich nicht amplifiziert ist. Diese Säuglinge haben auch mit der Erhaltungstherapie eine günstige Prognose, so dass die Durchführung einer Megatherapie bei diesen kleinen Patienten nicht gerechtfertigt erscheint.

8 Administration, Randomisierung und Überwachungsbehörden

8.1 Registration

Die teilnehmenden Kliniken haben ausnahmslos alle Patienten mit Neuroblastom in die Studie einzubringen, der Studienleitung zu melden und Diagnostik und Therapie zu dokumentieren.

Die Meldung eines neuen Patienten erfolgt unmittelbar nach Diagnosestellung auf dem einheitlichen Meldebogen an das Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. J. Michaelis, Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz). Von dort wird auch der Ersterhebungsbogen an die meldende Klinik versandt.

8.2 Dokumentation und Qualitätskontrolle

Die Studienleitung erhält durch das Mainzer Institut Kenntnis von der Existenz des Patienten und versendet zu den entsprechenden Zeitpunkten die Folgerhebungsbögen an die betreffenden Kliniken. Alle Erhebungsbögen (Ersterhebung, Folgerhebungen) sind rasch auszufüllen und direkt an die Studienleitung nach Köln zurückzusenden. Die Datenerfassung erfolgt nach GCP-Richtlinien. Die Eintragungen in die Dokumentationsbögen werden bei der Studienleitung auf Vollständigkeit und Plausibilität systematisch überprüft (Datenqualitätskontrolle). Bei Unstimmigkeiten erfolgen Rücksprache, schriftliche Anfragen und ggf. Überprüfung anhand der Originaldaten. Die Archivierungszeit für die Studiendaten beträgt mindestens 20 Jahre.

8.3 Patientenaufklärung

Vor Therapiebeginn sind die Sorgeberechtigten eingehend über Diagnose, Therapie und Behandlungsrisiken aufzuklären und das Einverständnis zum vorliegenden Diagnostik-, Beobachtungs- und Therapieplan schriftlich einzuholen. Die Sorgeberechtigten sind darüber zu informieren, dass sie die Therapie nach dem vorliegenden Protokoll ablehnen können und dass ihnen daraus kein Nachteil entsteht. Als Alternativtherapie kann die Behandlung nach dem Protokoll NB 90 oder einem anderen etablierten ausländischen Protokoll vorgeschlagen werden.

Es wird empfohlen, von den Sorgeberechtigten ein Protokoll über das Aufklärungsgespräch unterschreiben zu lassen, wobei auch ein Zeuge unterschreiben sollte (Muster s. Anhang 11.1 und 11.3 für die Antikörpertherapie). Wird auf die Unterschrift der Sorgeberechtigten verzichtet, sollte das Aufklärungsgespräch und dessen Inhalt von dem aufklärenden Arzt und einem Zeugen schriftlich fixiert und unterschrieben werden.

Unverzichtbar ist die schriftliche Einwilligung des Sorgeberechtigten für die Weitergabe der Patientendaten und deren maschinelle Verarbeitung (Musterformular s. Anhang 11.2).

8.4 Randomisierung

Alle Hochrisikopatienten (außer Säuglinge mit Stadium 4 ohne Nmyc-Amplifikation) werden durch Randomisierung einem Therapiearm "Megatherapie-Arm" oder "Erhaltungstherapie-Arm" zugeordnet. Zur Randomisierung sind erforderlich

1. Meldung des Patienten über das Mainzer Institut an die Studienleitung

2. Bestätigung der Diagnose und der Einordnung als Hochrisikopatient durch die Studienleitung. Für die erforderliche Risikowichtung (Alter, Nmyc, LDH) wird der ausgefüllte Ersterhebungsbogen benötigt.

Das IMSD in Mainz führt die Randomisierung durch. Über die Studienleitung wird der Klinik das Randomisierungsergebnis mitgeteilt (**Randomisierung geschlossen am 01.11.02**).

8.5 Überwachungsbehörde

8.5.1 Ethikkommission

Das Studienprotokoll wurde der nach Landesrecht gebildeten Ethikkommission der Universität zu Köln vorgelegt und für ethisch unbedenklich befunden (s. Anhang 11.4). Falls künftig nötig, informiert die Studienleitung die Ethikkommission über Auftreten unerwünschter schwerwiegender Ereignisse und notwendige Protokolländerungen. Die örtlichen Ethik-Kommissionen der teilnehmenden Kliniken prüfen das Protokoll bezüglich örtlicher Bedingungen auf der Grundlage des Kölner Votums.

8.5.2 Fördereinrichtungen

Das Studienprotokoll wird von der Deutschen Krebshilfe sächlich gefördert (T12/97/Be1) und hat von der Leitkommission "Krebstherapiestudien" das Qualitätssiegel der Deutschen Krebsgesellschaft erhalten (26.08.1998).

8.5.3 Paul-Ehrlich-Institut und Regierungspräsident

Das Studienprotokoll und die Sicherheitszertifikate der Antikörper-produzierenden Firma BioInvent, Lund, Schweden (GCP-Qualitätsstandards), sind beim Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, als zuständiger Behörde hinterlegt (Nr. 0243/01 gem. §40 Abs.1 Nr.6 AMG). Beim Regierungspräsident Köln ist die Studie angezeigt. Teilnehmende Kliniken des Auslands (Schweiz) haben ihr entsprechendes nationales Recht zu beachten.

8.5.4 Probandenversicherung

Für Hochrisikopatienten, die den Antikörper erhalten, wurde eine Probandenversicherung lt. § 40 AMG über die Deutsche Krebsgesellschaft mit der Gothaer (Versicherungsnummer 11.444.546060) abgeschlossen.

8.6 Protokolländerungen

Protokolländerungen können nur durch die Studienkommission im Rahmen regelmäßiger oder einberufener Kommissionssitzungen beschlossen und von der Ethikkommission der Universität Köln bestätigt werden. Die teilnehmenden Kliniken werden davon schriftlich informiert.

8.7 Berichte und Publikationen

Mündliche Berichte über den Studienverlauf werden bei den GPOH-Tagungen und bei Studienteilnehmerkonferenzen gegeben. Bei schriftlichen Publikationen wird nach den Regeln der Fachgesellschaft (GPOH), die z.Zt. vom Vorstand ausgearbeitet werden, verfahren.

9 Rezidivtherapie

Sollte im Falle eines Rezidives oder einer Progression eine weitere Behandlung medizinisch indiziert und vom Patienten bzw. dessen Eltern ausdrücklich gewünscht werden, wird empfohlen, diese Therapie nicht als "individuellen Heilversuch" durchzuführen, sondern den Patienten im Rahmen einer individuell ausgewählten, aber etablierten Phase I/II-Studie zu behandeln. Die Studienleitung berät bei der Auswahl, falls das gewünscht wird. Hier folgt lediglich eine Listung der zur Zeit angebotenen Behandlungsoptionen. Neue Entwicklungen sind absehbar und werden die Liste ergänzen.

9.1 Topotecan (*Studie geschlossen*)

~~Rationale: Zytotoxische Chemotherapie durch Topoisomerase-I-Hemmung
Toxizität: im wesentlichen nur Hämatotoxizität, bei subjektiv sehr geringen Nebenwirkungen; in Phase I/II-Studien schon bei inhomogenen pädiatrischen Patientenkollektiven erprobt.
Phase I/II-Studie.~~

~~Vorgehen: Topotecan 1 mg/m² x d, d 1 - 5 als 30min-Kurzinfusion
intraindividuelle Dosisescalation in den folgenden Therapiezyklen je nach Toxizität
Wiederholung alle 21 Tage, in der Regel ambulant durchführbar~~

~~Ziel: Erreichen einer Zweitremission, Palliation~~

~~Kontaktadresse: Dr. A. Längler, Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde
der Universität zu Köln, Joseph-Stelzmann-Str. 9, 50924 Köln
(Tel.: 0221 - 478 6820, Fax: 0221 - 478 6821)~~

9.2 Carboplatin-Etoposid für Säuglinge

Rationale: Tumorprogressionen im Säuglingsalter können nach französischen und eigenen Erfahrungen durch Carboplatin-Etoposid aufgehalten werden. Im Vergleich zum N4-Block ist die Datenbasis allerdings deutlich schwächer. Dennoch kann die einfach durchzuführende Therapie eine sinnvolle Alternative darstellen. Bitte Absprache mit der Studienleitung, Phase II-Studie.

Vorgehen: Carboplatin 6,6mg/kg x d, d 1-3 als 1h-Infusion (5% Glucose, 5ml/kg)
Etoposid 5mg/kg x d, d 1-3 als 2h-Infusion (NaCl 0,9%, 12,5ml/kg)

Ziel: Erreichen einer Zweitremission

Kontaktadresse: Studienleitung

9.3 Retinsäure

- Rationale: 13cis-Retinsäure hat nach einer ersten CCG-Analyse das ereignisfreie Überleben bei Stadium 4-Patienten verbessert (3-Jahre EFS für Stadium 4: 40 vs. 22%; für Stadium 3 (HR): 77 vs. 49%; Reynolds et al., 1998). Außer einer Reifungsinduktion mit Herunterregulation von Nmyc scheint ein direkter zytotoxischer Einfluß zu existieren. Aufgrund der geringen und gut kontrollierbaren Nebenwirkungen ist die Substanz für Palliativsituationen geeignet. Phase II-Studie.
- Vorgehen: Roaccutan ® 160mg/m² x d oral, verteilt auf 2-3 ED für 14d/ Monat, 6 Monate lang.
- Ziel: Palliation
- Kontaktadresse: Studienleitung

9.4 Anti-Neuroblastom-IgM-Antikörper

- Rationale: Im Serum erwachsener Blutspender sind Anti-Neuroblastom-IgM-Antikörper nachweisbar, die Neuroblastomzellen in Gegenwart von Komplement spezifisch lysieren können. Phase I/II-Studie.
- Vorgehen: Vollständiger Plasmaaustausch mittels maschineller Plasmapherese gegen Plasma von Anti-Neuroblastom-IgM-positiven und Blutgruppenkompatiblen Blutspendern.
- Ziel: Toxizitätsstudie, Erreichen einer Zweitremission
- Kontaktadresse: Prof. Dr. R. Erttmann, Abteilung für Päd. Hämatologie und Onkologie, Universitäts-Kinderklinik, Martinistr. 52, 20246 Hamburg (Tel.: 040/4717 4270, Fax: 040/4717 4601)

9.5 ch 14.18 -Antikörper mit Kopplung an Rhenium oder IL2

(Studie geschlossen)

- Rationale: Unterstützung der durch den Anti-GD2-Antikörper vermittelten Zytolyse durch
 a) Kopplung eines Interleukin 2-Fusionsproteins
 oder
 b) Kopplung an Rhenium (92% β -Strahlung)
 Phase I/ II-Studie
- Vorgehen: Infusion der Antikörper, evtl. mehrere Zyklen, Durchführung nur in Tübingen möglich
- Ziel: Erhaltung einer Zweitremission bzw. Tumorregression bei progredientem Neuroblastom
- Kontaktadresse: PD Dr. R. Handgretinger, Universitätskinderklinik Tübingen Rümelinstr. 23, 72070 Tübingen (Tel.: 07071/298-3781, Fax: 07071/298 4713)

9.6 Peptidvakzine (Studie geschlossen, Alternativstudie: Nachfrage bei der Studienleitung)

- Rationale:** Nach eigenen Untersuchungen werden MAGE 1 zu 65%, NY-ESO1 zu 39% und MAGE 3 zu 24% selektiv von Neuroblastomgewebe exprimiert. Die Antigenpräsentation erfolgt HLA-restringiert (HLA-A1,-A2,-B44,-Cw1601). Aufgrund der geringen oder fehlenden HLA-Klasse-I-Expression von Neuroblastomzellen ist eine gleichzeitige Induktion mittels γ -Interferon in niedriger Dosierung erforderlich. Phase I/II-Studie.
- Vorgehen:** Wöchentliche intracutane Injektionen des Peptides (Woche 1,2,3,4 und 9,10,11,12, Tagesklinik Köln) und subcutane Injektionen von IFN γ , 3x/Woche (zu Hause).
- Ziel:** Erreichen einer Zweitremission, Toxizitätsstudie.
- Kontaktadresse:** Studienleitung

9.7 Zellvakzine

9.7.1 Adjuvante Vakzination mit Interleukin-2-produzierenden Neuroblastomzellen (Phase II)

- Rationale:** Die wiederholte Injektion von autologen, Interleukin-2 (IL-2) produzierenden Neuroblastomzellen induziert zytotoxische Effektor-funktionen, die spezifisch gegen die Neuroblastomzellen des Patienten gerichtet sind. Dies ist im Rahmen einer Phase I-Studie in den USA am St. Jude Children's Research Hospital nachgewiesen worden (Leimig et al., 1996). Dieser immuntherapeutische Ansatz ist besonders für den adjuvanten Einsatz geeignet. Daher wird er für Patienten in zweiter Vollremission oder zweiter sehr guter Teilremission, die bereits eine Rezidivtherapie erhalten haben, angeboten.
- Vorgehen:** Zum Rezidivzeitpunkt Tumorgewebe (Primärtumor, Knochenmark) nach Düsseldorf zur gentechnischen Aufbereitung einsenden: Tumormaterial in sterilem RPMI oder NaCl 0,9%, Knochenmark unverdünnt unter Zusatz von stabilisatorfreiem Heparin, beides mit Eilpost bei Raumtemperatur. Subkutane Injektion der Vakzine nach Erreichen einer Zweitremission (CT, VGPR) zur Woche 7, 8, 9, 12, 24, 52 (nur in Düsseldorf möglich).
- Ziel:** Erhaltung der Zweitremission
- Kontaktadresse:** Frau PD Dr. D. Dilloo
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
der Universität Düsseldorf
Labor für Experimentelle Hämatologie
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
(Tel.: 0211/811-6103; Fax: 0211/811-6436)
e-Mail: dilloo @ uni-duesseldorf.de

9.7.2 Kombinationsvakzine mit Lymphotaktin- und IL-2- sezernierenden Neuroblastomzellen (Phase I)

- Rationale:** Durch die Kombination von Interleukin-2 und Lymphotaktin läßt sich, wie vorklinische Untersuchungen zeigen konnten, die Effektivität der Tumorkombinationssignifikant steigern. Durch das Lymphotaktin werden vermehrt T-Lymphozyten an den Vakzinationsort gelockt, wo dann über das IL-2 die Stimulation einer tumorspezifischen Immunantwort erfolgt. Die Kombinationsvakzine wird Patienten mit therapieresistentem Neuroblastom im Rahmen einer Phase I-Studie angeboten.
- Vorgehen:** Zum Rezidivzeitpunkt Tumorgewebe (Primärtumor, Knochenmark) nach Düsseldorf zur gentechnischen Aufbereitung einsenden: Tumormaterial in sterilem RPMI oder NaCl 0,9%, Knochenmark unverdünnt unter Zusatz von stabilisatorfreiem Heparin, beides mit Eilpost bei Raumtemperatur. Patienten können bis zu sechs subkutane Injektionen der autologen Neuroblastomvakzine erhalten (nur in Düsseldorf möglich).
- Ziel:** Tumorregression, Toxizitätsstudie
- Kontaktadresse:** Frau PD Dr. D. Dilloo
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
der Universität Düsseldorf
Labor für Experimentelle Hämatologie
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
(Tel.: 0211/811-6103; Fax: 0211/811-6436)
e-Mail: dilloo @ uni-duesseldorf. de

9.8 Systemische und regionale Hyperthermie

- Rationale:** Die regionale Hyperthermie bei 40°-43°C hat sich zur Intensivierung der Chemo- und Strahlentherapie bei verschiedenen Tumoren zumindest in vitro als wirkungsvoll erwiesen. Da ein Rezidiv eines Neuroblastoms in den meisten Fällen systemisch auftritt, ist in diesen Fällen eine Ganzkörperhyperthermie eine Therapieoption. Die hierbei erreichbare Temperatur ist auf maximal 42°C limitiert, aber homogener als bei der regionalen Hyperthermie. Nur in Fällen eines lokalisierten, therapieresistenten Rezidivs wird eine regionale Tiefenhyperthermie in Frage kommen.
- Vorgehen:** Kombination der entsprechenden Hyperthermieformen mit Chemotherapie. Da es sich um eine experimentelle Therapie handelt, sind diese Behandlungen im Rahmen einer Studie (Phase II) anzustreben.
- Ziel:** Remission: Dokumentation des Ansprechens und der Nebenwirkungen dieser Therapieformen.

Kontaktadressen: Herrn

Dr. R.van Heek-Romanowki (systemische Hyperthermie)
Zentrum für Kinderheilkunde
Abt. f. Hämatologie/ Onkologie und Endokrinologie
Hufelandstr. 55, 45122 Essen
Tel.: 0201/ 723-2506, Fax: 0201/ 723-5942

Herrn

Dr. R. Wessalowski (regionale Hyperthermie)
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
der Universität Düsseldorf
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
(Tel.: 0211/ 811-6233, Fax: 0211/ 811-6206)

9.9 Kombinierte perkutane und mIBG-Bestrahlung

Rationale: Da ¹³¹Jod-mIBG nicht die aufnehmende Neuroblastomzelle, sondern nur die in der Umgebung liegenden Zellen wirksam bestrahlt (Kreuzfeuer-Effekt), ist ein zweites Prinzip notwendig. Dies kann externe Strahlentherapie sein. Aufgrund der niedrigen Dosisleistung von ¹³¹Jod-mIBG soll die externe Dosisaufsättigung zeitnah erfolgen. Die Knochenmarkkapazität des Patienten ist zu beachten.

Vorgehen: 1-3 Zyklen ¹³¹Jod-mIBG + 20 Gy extern unmittelbar nach dem 1. Zyklus. Die Ganzkörperbelastung durch mIBG soll 1 Gy nicht überschreiten. Die mIBG-Dosis wird auf dieser Grundlage individuell berechnet (ca. 2-4 GBq)

Ziel: Palliation

Kontaktadresse: mIBG:

Dr. Schmidt, Institut für Nuklearmedizin des Klinikums der Universität
Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9, 50924 Köln
(Tel.: 0221/478 4058)

Perkutane Radiotherapie:

Prof. Dr. Müller, Klinik für Strahlentherapie der Universität Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9, 50924 Köln
(Tel.: 0221/478 5449)

10 Literatur

Ambros PF, Ambros IM, Strehl S, Bauer S, Luegmayr A et al.:
Regression and Progression in Neuroblastoma. Does Genetics Predict Tumour Behaviour?
Eur J Cancer 1995; 31: 510-515.

Ambros IM, Zellner A, Roald B, Amann G, Ladenstein R et al.:
Role Of Ploidy, Chromosome 1p, And Schwann Cells In the Maturation Of Neuroblastoma.
New Engl J Med 1996; 334: 1505-1511.

American Society of Clinical Oncology:
Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-
Based, Clinical Practice Guidelines.
J Clin Oncol 1994; 12: 2471-2508.

Berthold F:
Multizentrische Therapiestudie zur Behandlung von Neuroblastomen bei Kindern und Jugend-
lichen (Neuroblastomstudie NB 85).
Studienprotokoll vom 16.09.1985.

Berthold F:
Multizentrische therapiebegleitende Studie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen
mit Neuroblastom (Neuroblastomstudie NB 90).
Studienprotokoll vom 30.12.1990.

Berthold F, Waters W, Sieverts H, and Linden A:
Immunoscintigraphic Imaging of mIBG-Negative Metastases in Neuroblastoma.
Am J Pediatr Hematol Oncol 1990; 12: 61-62.

Berthold F, Hunneman DH, Käser H, Harms D, Bertram U et al.:
Neuroblastoma Screening: Arguments from Retrospective Analysis of Three German Neuro-
blastoma Trials.
Am J Pediatr Hematol Oncol 1991; 13: 8-13.

Berthold F, Trechow R, Utsch S, Zieschang J:
Prognostic Factors in Metastatic Neuroblastoma: A Multivariate Analysis of 182 Cases.
Am J Pediatr Hematol Oncol 1992; 14: 207-215.

Berthold F, Kassenböhmer R and Zieschang J:
Multivariate Evaluation of Prognostic Factors in Localized Neuroblastoma.
Am J Pediatr Hematol Oncol 1994; 16: 107-115.

Berthold F, Hero B, Breu H, Christiansen H, Erttmann R et al.:
The recurrence patterns of stages I, II and III neuroblastoma: Experience with 77 relapsing
patients.
Annals of Oncology 1996; 7: 183-187.

Berthold F, Sahin K, Hero B, Christiansen C, Gehring M et al.:
The current contribution of molecular factors to risk estimation in neuroblastoma patients.
Eur J Cancer 1997; 33: 2092-2097.

Berthold F, Hero B:

Kooperative multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die Behandlung von Säuglingen mit Neuroblastom (Säuglings-Neuroblastom-Pilotprotokoll NB 95-S (P)).
Studienprotokoll vom 01.07.1995.

Bolster AA, Hilditch TE, Wheldon TE, Ganze MN and Barrett A:

Dosimetric considerations in ¹³¹I-MIBG therapy for neuroblastoma in children.
Brit J Radiol 1995; 68: 481-490.

Boos J, Krümpelmann S, Schulze-Westhoff P, Euting T, Berthold F and Jürgens H:

Steady State Levels and Bone Marrow Toxicity of Etoposide in Children and Infants: Does Etoposide Require Age-Dependent Dose Calculation?
J Clin Oncol 1995; 13: 2954-2960.

Borgna-Pignatti C:

Treatment with intravenously administered immunoglobulins of the neuroblastoma-associated opsoclonus-myoclonus.
J Pediatr 1996; 129: 179-180.

Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen N, Castel V et al.:

Revisions of the International Criteria for Neuroblastoma Diagnosis, Staging, and Response to Treatment.
J Clin Oncol 1993; 8: 1466-1477.

Brodeur GM:

Molecular Basis for Heterogeneity in Human Neuroblastomas.
Eur J Cancer 1995; 31: 505-510.

Caron H, van Sluis P, de Kraker J, Bokkerink J, Egeler M et al.:

Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma.
N Engl J Med 1996; 334 (4): 225-230.

Castleberry RP, Kun LE, Shuster JJ, Altshuler G, Smith IE et al.:

Radiotherapy Improves the Outlook for Patients Older Than 1 Year With Pediatric Oncology Group Stage C Neuroblastoma.
J Clin Oncol 1991; 9: 789-795.

Castleberry RP, Shuster JJ, Altshuler G, Smith IE, Nitschke R et al.:

Infants With Neuroblastoma and Regional Lymph Node Metastases Have a Favorable Outlook After Limited Postoperative Chemotherapy: A Pediatric Oncology Group Study.
J Clin Oncol 1992; 10: 1299-1304.

Cheung N-KV, Kushner BH, Yeh SDI, Larson SM:

3F8 monoclonal antibody treatment of patients with stage 4 neuroblastoma: a phase II study.
Int. J Oncol. 1998; 12: 1299-1306

Christiansen H, Sahin K, Berthold F, Hero B, Terpe HJ and Lampert F:

Comparison of DNA Aneuploidy, Chromosome 1 Abnormalities, MYCN Amplification and CD44 Expression as Prognostic Factors in Neuroblastoma.
Eur J Cancer 1995; 31: 541-544.

Corbett R, Pinkerton R, Pritchard J, Meller S, Lewis I, Kingston J, McElwain T
Pilot Study of High-dose Vincristine, Etoposide, Carboplatin and Melphalan with Autologous Bone Marrow Rescue in Advanced Neuroblastoma
Eur J Cancer 1992; 28A: 1324-1328.

Craft AN, Parker L:
Screening for neuroblastoma: 20 years and still no answer.
Eur J Cancer 1996; 32A: 1540-1543.

Dilloo D, Grossmann M, Leimig T und Brenner M:
Die Vakzination mit Interleukin-2 (IL-2) produzierenden Neuroblastomzellen stimuliert lokale und systemische zytotoxische Effektorfunktionen in Kindern mit therapieresistentem Neuroblastom.
Monatsschr Kinderheilkd 1996; 144: 1287.

Fichtner I, Lemm M, Becker M, Berthold F:
Effects of Amifostine (WR-2721, Ethyol) on tumour growth and pharmacology of cytotoxic drugs in human xenotransplanted neuroblastomas.
Anti-Cancer Drugs 1997; 8: 174-181.

Gehring M, Berthold F, Edler L, Schwab M, Amler LC:
The 1p deletion is not a reliable marker for the prognosis of patients with neuroblastoma.
Cancer Res 1995; 55: 5366-5369.

Gillies SD, Lo KM, Wesolowski J:
High level expression of chimeric antibodies using adopted cDNA variable region cassettes.
J Immunol Methods 1989; 125: 191-202.

Handgretinger R, Anderson K, Lang P, Dopfer R, Klingebiel T et al.:
A Phase I Study of Human/Mouse Chimeric Anti-ganglioside GD2 Antibody ch14.18 in Patients with Neuroblastoma.
Eur J Cancer 1995; 31: 261-267.

Handgretinger R, Otto M, Klingebiel T, Niethammer D:
Behandlung des metastasierenden Neuroblastoms mittels mehrfacher Applikation des chimären Antikörpers ch 14.18.
Monatsschr Kinderheilkd 1996; 144: 1287.

Handgretinger R, Lang P, Schumm M, Taylor G, Neus, Koscielna E, Niethammer D, Klingebiel T:
Isolation and transplantation of autologous peripheral CD 34+ progenitor cells highly purified by magnetic-activated cell sorting. Bone Marrow Transplantation 1998; 21:987-93

Harms D, Wilke H:
Neuroblastom-Grading.
Klin Pädiatr 1979; 191: 228-233.

Hero B, Kremens B, Klingebiel T, Bender-Götze C, Burdach S et al.:
Does megatherapy contribute to survival in metastatic neuroblastoma? A retrospective analysis.
Klin Pädiatr 1997; 209: 196-200.

Hughes M, Marsden HB, and Palmer MK:

Histologic Patterns Of Neuroblastoma Related To Prognosis And Clinical Staging.
Cancer 1974; 34: 1706-1711.

Hutter JJ Jr., Doner C, Ghory MJ and Crowe CP:

Conservative management of unresectable neuroblastoma in infants less than six months of age.

Med Pediat Oncol 1994; 23: 205.

Kaletsch U, Kaatsch P, Michaelis J:

Jahresbericht 1995 des Deutschen Kinderkrebsregisters.
1996

Kamani N, August CS, Bunin N, Leahey A, Bayever E, Goldwein J, Zusman J, Evans AE, D'Angio, G

A study of thiotepa, etoposide and fractionated total body irradiation as a preparative regimen prior to bone marrow transplantation for poor prognosis patients with neuroblastoma

Bone Marrow Transplant 1996; 17: 911-916.

Kawa-Ha K, Yumura-Yagi K, Inoue M, Park D-Y, Okamura T, Yasui M, Oota H, Sakata N, Yoneda M, Imura K

Results of single and double autografts for high-risk neuroblastoma patients

Bone Marrow Transplant 1996; 17: 957-962.

Koh PS, Raffensperger JG, Berry S, Larsen MB, Johnstone HS et al.:

Long-term outcome in children with opsoclonus-myoclonus and ataxia and coincident neuroblastoma.

J Pediatr 1994; 125: 712-716.

Kremens B, Klingebiel T, Herrmann F, Bender-Götze C, Burdach S et al.:

High-dose consolidation with local radiation and bone marrow rescue in patients with advanced neuroblastoma.

Med Pediat Oncol 1994; 23: 470-475.

Kushner BH, La Onaglia MP, Ambros PF:

Survival from locally invasive metastatic neuroblastoma without cytotoxic therapy.

Proc Am Soc Clin Oncol 1993; 12: 413, Abstract 1417.

Lampert F, Berthold F:

Neuroblastom. Kooperative Studie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (NB 79).

Studienprotokoll vom 01.07.1979.

Lampert F, Berthold F:

Kooperative Therapiestudie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie für das Neuroblastom bei Kindern (GPO-NB 82).

Studienprotokoll vom 15.06.1982.

Leimig T, Brenner M, Vanin E, Blaese M, Dilloo D:

High-efficiency transduction of freshly isolated human tumor cells using adenoviral Interleukin-2 vectors.

Human Gene Ther 1996; 7: 1233.

Matthay KK, Seeger RC, Reynolds CP, Stram DO, O'Leary MC, Harris RE, Selch M, Atkinson JB, Haase GM, Ramsay NK
Allogeneic versus autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a report from the Childrens Cancer Group
J Clin Oncol 1994; 12: 2382-2389.

Mujoo K, Cheresch DA, Ming Yang H, and Reisfeld RA:
Disialoganglioside GD₂ on Human Neuroblastom Cells: Target Antigen for Monoclonal Antibody-mediated Cytolysis and Suppression of Tumor Growth.
Cancer Res 1987; 47: 1098-1104.

Ohnuma N., Takahashi H, Kaneko M, Uchino J, Takeda T, Iwafuchi M, Ohhira M, Nishihira H, Mugishima H, Yokoyama J, Okada A, Nagahara N, Taguchi N, Tsuchida Y
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. Ped. Oncol. 1995; 24: 181-187.

Petruzzi MJ and de Alarcon PA:
Neuroblastoma-associated opsoclonus-myoclonus treated with intravenously administered immune globulin G.
J Pediatr 1995; 127: 328-329.

Picco P, Garaventa A, Claudiani F, Gattorno M, de Bernardi B, and Borrone C:
Primary Hypothyroidism as a Consequence of 131-I-Metaiodobenzylguanidine Treatment for Children with Neuroblastoma.
Cancer 1995; 76: 1662-1664.

Pinkerton, CR
ENSG 1-randomised study of high dose-melphalan in neuroblastoma
Bone Marrow Transplant 1991; 7: 112 - 113 (suppl 3)

Philip T, Ladenstein R, Zucker JM, Pinkerton R, Bouffet E, Louis D, Siegert W, Bernard JL, Frappaz D, Coze C, Wyss M, Beck D, Soulliet G, Michon J, Philip I, Chauvin F, Favrot M, Biron P
Double megatherapy and autologous bone marrow transplantation for advanced neuroblastoma: the LMCE2 study
Br J Cancer 1993; 67: 119-127.

Pritchard J, McElwain TJ, Graham-Pole J
High-dose melphalan with autologous marrow for treatment of advanced neuroblastoma
Br J Cancer 1982; 45: 86-94

Pritchard J
"Megatherapy" for advanced neuroblastoma - rationale and role
Eur J Cancer 1995; 31A: 134-136.

Posner JB:
Paraneoplastic Syndroms.
Cancer Vaccines, International Symposium, New York, October 7-9, 1996; 23-24.

Reynolds CP, Villablanca JG, Stram DO, Harris R, Seeger RC, Matthay KK: 13-cis-retinoic acid improves event-free survival for neuroblastoma: A Childrens Cancer Group (CCR) study. Abstract WS04, Advances in Neuroblastoma Research, Meeting Bath 17.06.1998.

Shulkin BL, Wieland DM, Baro ME, Ungar DR, Mitchell DS et al.:
PET Hydroxyephedrine Imaging of Neuroblastoma.
J Nucl Med 1996; 37: 16-21.

Shuster JJ
The role of autologous bone marrow transplantation in advanced neuroblastoma
J Clin Oncol 1996; 14: 2413-2414.

Tanaka H, Kaneko T:
Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparisons between Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor Purified from Human Bladder Carcinoma Cell Line 5637 Culture Medium and Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor Produced in Escherichia coli. J Pharmacol Exp Ther 1992; 262: 439-444.

Treuner J and Schilling FH:
Neuroblastoma Mass Screening: The Arguments For and Against.
Eur J Cancer 1995; 31: 565-568.

Uttenreuther-Fischer MM, Yu A, Gaedicke G and Fischer P:
A human anti-idiotypic MAb against anti-GD2 chimeric antibody ch 14.18 from a patient treated for neuroblastoma.
Cancer Immunol Immunother 1995; 41: 29-36.

Uttenreuther-Fischer MM, Huang CS, Yu AL:
Pharmacokinetics of human-mouse chimeric anti-GD2 mAb ch 14.18 in a phase I trial in neuroblastoma patients.
Cancer Immunol Immunother 1995; 41: 331-338.

Valteau-Couanet D, Vassal G, Pondarré C, Bonnay M, Benhamou D, Couanet D, Plantaz D, Hartmann O
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.

Yu AL, Uttenreuther-Fischer MM, Huang CS, Tsui CC, Gillies SD, Reisfeld RA, Kung FH:
Phase I trial of a human-mouse chimeric antidisialoganglioside monoclonal antibody ch 14.18 in patients with refractory neuroblastoma and osteosarcoma. J Clin Oncol 1998; 16:2169-2180

Zeller W, Gutensohn K, Stockschröder M, Dierlamm J, Kröger N et al.:
Increase of mobilized CD34-positive peripheral blood progenitor cells in patients with Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma, and cancer of the testis.
Bone Marrow Transplantation 1996; 17: 709-713.



Prof. Dr. F. Berthold
Studienleiter



Dr. B. Hero
Studienassistentin

11 Protokollanhänge

11.1 Muster eines Protokolls über das Aufklärungsgespräch zur Unterschrift der Sorgeberechtigten (Stand 01.11.2002)

Betrifft: Behandlung von

Vorname	Name	geb.
---------	------	------

mit der Diagnose Neuroblastom und der Eingruppierung als

Beobachtungspatient	<input type="checkbox"/>
Standardrisikopatient	<input type="checkbox"/>
Hochrisikopatient	<input type="checkbox"/>

nach den Richtlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (Neuroblastomstudie NB 97), den Grundsätzen der Guten Klinischen Praxis (GCP-Grundsätze) und den ethischen Grundsätzen nach der Deklaration von Helsinki. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln hat das Studienprotokoll geprüft und keine ethischen Bedenken gegen die Anwendung gefunden.

Die Behandlung Ihres Kindes soll im Rahmen der Behandlungsstudie für Säuglinge, Kinder und Jugendliche mit Neuroblastom (Neuroblastomstudie NB 97) entsprechend einem Plan erfolgen, nach dem über 80 Kinderkliniken des Bundesgebiets und der Schweiz vorgehen. Das Therapiekonzept ist aus dem ausgehändigten Übersichtsschema ersichtlich. Es sieht die chirurgische Entfernung des Tumors vor. Gelingt die operative Entfernung nicht, muss man sich zunächst mit Entnahme eines kleinen Gewebstückes zur mikroskopischen und molekulargenetischen Untersuchung begnügen. Dies ist notwendig, um die Diagnose mikroskopisch zu sichern und besondere Risiken für Ihr Kind (z.B. erkennbar an der Vermehrung des Onkogens Nmyc) frühzeitig festzustellen.

Die weitere Behandlung hängt sehr vom Alter Ihres Kindes, von der Ausbreitung der Erkrankung (Stadien) und weiteren Risikofaktoren wie der Nmyc-Vermehrung ab. Auf der Grundlage dieser medizinischen Daten erfolgt die Eingruppierung als Beobachtungspatient, Risikopatient oder Hochrisikopatient.

Während bei Beobachtungspatienten nach der Operation zunächst abgewartet werden kann, erhalten Risiko- und Hochrisikopatienten stets eine Chemotherapie. Diese hat das Ziel, einen Tumor operabel zu machen und eventuell vorhandene Absiedlungen zum Verschwinden zu bringen. Die Chemotherapie besteht aus 6 Blöcken und dauert ca. 5 Monate. Patienten der Hochrisikogruppe bekommt zusätzlich eine sogenannte Megatherapie, die mit besonders hohen Medikamentendosen und vom Patienten selbst gewonnenen Blutstammzellen arbeitet. Noch vor kurzer Zeit wurde dieses Verfahren autologe Knochenmarktransplantation genannt. Die Megatherapie ist allerdings meistens mit stärkeren Nebenwirkungen verbunden als die Chemotherapie. Bei Säuglingen mit Stadium 4 ohne Nmyc-Amplifikation wird anstelle der Megatherapie die Chemotherapie für drei Monaten in modifizierter Form fortgesetzt (Erhaltungskemotherapie).

Hochrisikopatienten erhalten im Anschluss daran noch eine Therapie mit Retinsäure über ein Jahr, eine Anschlussbehandlung, deren Wirkung kürzlich von einer amerikanischen Studie belegt wurde.

Eine Strahlenbehandlung ist nur für besondere Situationen vorgesehen und wird daher nur bei den wenigsten Patienten erfolgen.

Sämtliche Therapieelemente können zum Teil erhebliche Nebenwirkungen haben. Da Operation, Megatherapie und Strahlentherapie noch in gesonderten Aufklärungsgesprächen behandelt werden, sollen hier nur die Nebenwirkungen der Chemotherapie und der Retinsäurebehandlung erwähnt werden. Die Gefahren der Chemotherapie bestehen vor allem in einem vorübergehenden Haarverlust, in Übelkeit, Erbrechen, Schädigung der Mundschleimhaut, Reizung der Blase, Nierenschäden, Beeinträchtigung der Herzfunktion und der Blutbildung, was Blässe, Blutungs- und Infektionsgefahr bedeutet. An Spätfolgen ist die Möglichkeit einer verminderten Zeugungsfähigkeit bei Jungen und das Risiko von Zweittumoren zu erwähnen. Prinzipiell ist jede therapeutische und diagnostische Maßnahme mit einem zwar kleinen, aber doch vorhandenen eigenen Risiko für Langzeitschäden oder sogar tödlichen Folgen behaftet. Im Vergleich zur Gefährdung durch den Tumor selbst ist dieses Risiko aber sehr gering. Um die Wirksamkeit der Behandlung zu kontrollieren und um Nebenwirkungen rechtzeitig begegnen zu können, sind Blut-, Knochenmark-, Gehör-, Herz-, Röntgen-, Ultraschall- und weitere Untersuchungen in gewissen Abständen erforderlich.

Die Nebenwirkungen der Retinsäuretherapie bestehen vor allem in Hauttrockenheit mit Juckreiz, aufgesprungenen Lippen und gelegentlichen Durchfällen. Weiterhin muss mit Erhöhungen der Leberenzyme im Blut (GOT, GPT), mit Calciumanstieg und Erhöhung der Blutfette (Triglyceride) gerechnet werden. Seltene Nebenwirkungen sind Knochenmarkbeeinträchtigungen, Schwindelgefühl und Ohrgeräusche. Die bisherigen Erfahrungen zeigen aber, dass Retinsäure grundsätzlich viel besser als Chemotherapie sonst vertragen wird.

Die Behandlungsdauer ist sehr unterschiedlich und aus dem individuellen Plan ersichtlich. Nachuntersuchungen nach Ende der Therapie zur Kontrolle des Behandlungsergebnisses und zur Erfassung eventueller Spätnebenwirkungen sollen mindestens 5 Jahre, besser mehr als 10 Jahre erfolgen (zuletzt in jährlichen Abständen). Um neue Erkenntnisse für den Krankheitsverlauf und die Wirksamkeit der Therapie zu gewinnen, werden eine Reihe zusätzlicher Untersuchungen z.B. an Tumorgewebe im Rahmen von Forschungsprogrammen durchgeführt. Zusätzliche Eingriffe, Blutentnahmen oder Kosten sind für den Patienten jedoch damit nicht verbunden.

Ich bestätige hiermit, dass ich heute durch den unten aufgeführten Arzt ausführlich über die bei meinem Kind vorgesehene Behandlung informiert worden bin. Ich bin damit einverstanden, dass nach dem oben genannten Behandlungsplan vorgegangen wird. Mir ist versichert worden, dass mir aus einem späteren Widerruf dieser Einwilligung keinerlei Nachteile hinsichtlich der weiteren medizinischen Betreuung meines Kindes erwachsen werden. Sollten sich während der Laufzeit der Studie neue wesentliche medizinische Erkenntnisse ergeben, die Bedeutung für die Behandlung meines Kindes haben, werde ich unverzüglich informiert.

Ich bin damit einverstanden, dass Tumorgewebe meines Kindes zur Erforschung der Krankheit in ihren molekularen, genetischen, immunologischen und anderen Eigenschaften untersucht und gegebenenfalls 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 medizinischen chirurgischen Notwendigkeiten gesundes Gewebe mitentfernt werden muss, darf dieses als

Vergleichsgewebe für die Tumoreigenschaft eingesetzt werden. Eine medizinische nicht notwendige Erweiterung des chirurgischen Eingriffes 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 GPOH gelagert und kostenfrei und anonymisiert Wissenschaftlern, die in universitären Einrichtungen oder in Krankenhäusern tätig und in GPOH-Studien kooperativ eingebunden sind, für 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.

Ich fühle mich genügend informiert und habe keine weiteren Fragen.

Datum Patient (ab einsichtsfähigem Alter)

Datum Sorgeberechtigte/Mutter

Datum Sorgeberechtigter/Vater

Datum Zeuge

Datum Verantwortlicher Arzt

11.2 Einverständniserklärung zur maschinellen Verarbeitung der Patientendaten im Rahmen der Neuroblastomstudie NB 97

Betrifft:

Vorname	Name	geb.
---------	------	------

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass von meinem Kind personenbezogene medizinische Daten gesammelt, gespeichert und übermittelt werden. Das Verarbeiten der Daten dient der medizinischen Dokumentation im Rahmen der Zusammenarbeit mehrerer Kliniken und soll z.B. beim Erarbeiten der Diagnose und bei der Überwachung der Therapie eine raschere Zusammenarbeit der Kliniken untereinander gewährleisten. Eine solche Dokumentation ist daher als wichtiges Hilfsmittel einer zeitgemäßen Behandlung anzusehen. Die Daten werden hierzu an folgende Zentren übermittelt:

Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde der Universität zu Köln (Prof. Dr. F. Berthold), Joseph-Stelzmann-Str. 9, 50924 Köln (Studienleiter)

Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz (Direktor: Prof. Dr. J. Michaelis), Projektgruppe Pädiatrische Onkologie, Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz (Zentrales Kinderkrebsregister für die Bundesrepublik)

Institut für Pathologie der Universität Kiel (Prof. Dr. D. Harms/ Frau Dr. Jänig), Michaelisstr. 11, 24105 Kiel (Kindertumorregister der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie)

Molekulargenetische Referenzlaboratorien (Prof. Dr. M. Schwab, Heidelberg, Deutsches Krebsforschungszentrum, PD Dr. H. Christiansen, Universitäts-Kinderklinik Marburg und Dr. P. Ambros, St. Anna Kinderspital, Wien).

Überwachungsbehörden für Antikörperbehandlung (neues Medikament) Gesundheitsamt der Stadt Köln (Frau Paul), Neumarkt 15-21, 50667 Köln.

Prof. Willich, Dr. Schuck, Studie zur Erfassung von behandlungsassoziierten Spätfolgen nach Strahlentherapie maligner Erkrankungen im Kindesalter, Klinik für Strahlentherapie, Universität Münster, 48129 Münster)

Die Auswertungen erfolgen unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Mein Einverständnis zu der Datenverarbeitung ist freiwillig. Für den Fall, dass ich meine Mitwirkung versage, entstehen mir oder meinem Kind daraus keine Nachteile. Ich kann mein Einverständnis jederzeit widerrufen.

Datum Patient (ab einsichtsfähigem Alter)

Datum Sorgeberechtigte/Mutter

Datum Sorgeberechtigter/Vater

Datum Verantwortlicher Arzt

11.3 Muster eines Protokolls über das Aufklärungsgespräch zur Antikörper-therapie bei Hochrisikopatienten zur Unterschrift der Sorgeberechtigten

Entfällt ab 11/ 2002, da Antikörper nicht mehr verfügbar

Betrifft: Behandlung von

Vorname

Name

geb.

Bei mir (Patient) bzw. bei Ihrem Kind (Eltern) wurde die Diagnose eines Neuroblastoms der Hochrisikogruppe gestellt. Zur Hochrisikogruppe zählen alle Patienten mit metastasierter Erkrankung (Stadium 4) und/oder Nmyc-Amplifizierung. Zur Verbesserung der Langzeitprognose dieser Kinder sieht das Therapieprotokoll NB 97 den Einsatz des monoklonalen Antikörpers ch 14.18 vor.

Der Antikörper wurde von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Reisfeld am Scripps Institut in La Jolla (Kalifornien), USA, entwickelt, von der Firma BioInvent, Lund, Schweden, produziert, von der Firma Q-One Biotec Ltd., Glasgow, Schottland, auf Sicherheitsrisiken geprüft und von der Firma Retscher, Laupheim in Ampullen abgepackt. Die Unterlagen sind beim Paul-Ehrlich-Institut (Bundesamt für Sera und Impfstoffe, 63207 Langen) hinterlegt (Nr. 0243/01 gemäß §40 Abs.1 Nr.6 AMG) und die Anwendung im Rahmen dieser Studie ist beim Regierungspräsidenten Köln angezeigt. Eine Patientenversicherung wurde über die Deutsche Krebsgesellschaft bei der Gothaer Versicherung abgeschlossen (Vers.-Nr. 11.444.546060).

Der Antikörper ch 14.18 erkennt das Molekül Gangliosid GD2, das Neuroblastomzellen in hoher Dichte an der Zelloberfläche tragen. Durch Bindung des Antikörpers an die Neuroblastomzellen wird die körpereigene Abwehr, die die im Körper noch vorhandenen Neuroblastomzellen zerstören soll, angeregt. Solche Wirkungen wurden in Zellkulturexperimenten und in Versuchstieren beobachtet. Die bisherigen Erfahrungen bei der Anwendung an ca. 100 Kindern mit Neuroblastom (weltweit) lassen den Schluß zu, daß diese Mechanismen auch im menschlichen Organismus greifen.

Die vorgesehene Therapie besteht aus 6 Zyklen im Abstand von 2 Monaten (Gesamtdauer 1 Jahr). Jeder Zyklus dauert etwa 1 Woche und beinhaltet 5 Tage mit Antikörperinfusionen über je 8 Stunden und durchgehender Schmerzprophylaxe.

Die Hauptnebenwirkungen der Behandlung besteht in Schmerzen, die während der Antikörperinfusion auftreten können. Sie sind üblicherweise gut durch frühzeitige Gabe von Schmerzmitteln (Morphin, Paracetamol) kontrollierbar, können in Einzelfällen aber durchaus erheblich sein. Die Schmerzen entstehen vermutlich durch die Bindung des Antikörpers an die freien Enden peripherer Schmerzfasern und sind rasch reversibel. Nervenzellen des Gehirns und des Rückenmarks sind durch die sogenannte Bluthirnschranke geschützt.

Weitere mögliche Nebenwirkungen sind allergische Hautausschläge mit starkem Juckreiz, flüchtige Gelenksbeschwerden, Husten und Allgemeinsymptome wie bei einer Serumkrankheit bis hin zum allergischen Schock. Sie entstehen durch körpereigene Antikörperbildung gegen fremdes Eiweiß. Der injizierte Antikörper ch 14.18, mit dem das Neuroblastom behandelt wird, besteht zu ca. 75% aus menschlichem und zu ca. 25% aus tierischem (Maus)-Eiweißbruchstücken. Nach bisherigen Erfahrungen sind leichte Nebenwirkungen dieser Art häufig, schwere aber äußerst selten. Wie bei jedem neuen Arzneistoff können bislang unbe-

kannte, auch schwerwiegende Nebenwirkungen mit dauerhaften Schäden nicht vollständig ausgeschlossen werden. Im Gegensatz zu den Nebenwirkungen unter Chemotherapie kommt es aber durch die Antikörpertherapie zu *keiner* Beeinträchtigung des Knochenmarks (d.h. keine erhöhte Blutungs- oder Infektionsgefahr).

Ich bestätige hiermit, daß ich durch den unten aufgeführten Arzt ausführlich über die bei meinem Kind vorgesehene Antikörper-Behandlung informiert worden bin. Ich bin damit einverstanden, daß nach dem genannten Behandlungsplan vorgegangen wird. Ich bin davon informiert, daß die zuständigen Landesgesundheitsbehörden (z.B. Gesundheitsamt Köln) Einblick in die Dokumentation der Antikörperbehandlung als klinische Prüfung nehmen können. Mir ist versichert worden, daß mir aus einem späteren Widerruf dieser Einwilligung keinerlei Nachteile hinsichtlich der weiteren medizinischen Betreuung meines Kindes erwachsen werden.

Ich fühle mich genügend informiert und habe keine weiteren Fragen.

Datum Patient (ab einsichtsfähigem Alter)

Datum Sorgeberechtigte/Mutter

Datum Sorgeberechtigte/Vater

Datum Zeuge

Datum Verantwortlicher Arzt

Datum Zeuge

11.4 Teilnehmende Kliniken

Ihre Teilnahme an der vorliegenden Studie haben schriftlich erklärt die Leiter/Leiterinnen von 94 kideronkologischer Einrichtungen der

Universitätskliniken:

Aachen, Basel, Berlin, Bonn, Dresden, Düsseldorf, Erlangen, Essen, Frankfurt, Freiburg, Gießen, Göttingen, Greifswald, Halle, Hamburg, Hannover, Heidelberg, Herdecke, Homburg, Jena, Kiel, Köln, Leipzig, Lübeck, Luzern, Maastricht, Magdeburg, Mainz, Marburg, München (v. Hauner), München (LMU), München (TU), Münster, Rostock, Tübingen, Ulm, Würzburg, Zürich

Kinderkliniken in städtischer oder anderer Trägerschaft:

Augsburg (Josephinum), Augsburg (KZVA), Bad Mergentheim, Bayreuth, Berlin-Buch, Bielefeld, Braunschweig, Bremen, Coburg, Cottbus, Datteln, Detmold, Dortmund, Erfurt, Gelsenkirchen, Gummersbach, Halle, Hamburg, Hamm, Hannover, Iserlohn, Kaiserslautern, Karlsruhe, Kassel, Kassel (Park Schönfeld), Kiel, Koblenz, Köln, Konstanz, Krefeld, Ludwigshafen, Mannheim, Minden, München-Harlaching, Neunkirchen, Nürnberg (Cnopf'sche Kinderklinik), Nürnberg (Klinikum Süd), Osnabrück (Marienhospital), Osnabrück (Kinderhospital), Regensburg, Rosenheim, Saarbrücken, Schwäbisch Hall, Schweinfurt, Schwerin, Siegen, St. Augustin, Stuttgart, Trier, Vechta, Wilhelmshaven, Wuppertal

11.5 Ethikkommission

Ethikkommission der Medizinischen Fakultät
der
Universität zu Köln

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. M. Staak

Institut für Rechtsmedizin

D-50823 Köln, Melatengürtel 60-62, Tel.: 0221-4784253, Fax: 0221-4784261

Köln, den 30. Juni 1997

PI/tr

Betr.: Ihr Antrag Nr. 9764
Kooperative multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die Behandlung von Säuglingen,
Kindern und Jugendlichen mit Neuroblastom (Neuroblastomstudie NB 97)
Fassung vom 30.04.1997

Sehr geehrter Herr Kollege Berthold,

die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln hat sich in ihrer Sitzung vom 26.06.1997 mit Ihrem Antrag befaßt und diesen **zustimmend bewertet**.

Wir dürfen Sie vorsorglich auf die vom Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit am 9. Dezember 1987 erlassenen "Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln" (Bundesanzeiger Nr. 243 vom 30.12.1987, Seite 16 617) sowie das Arzneimittelgesetz in seiner Fassung vom 17. August 1994 (Bundesgesetzblatt, Jahrgang 1994 (Teil 1, Seite 3018 bis 3067)) aufmerksam machen. Insbesondere wird dringend empfohlen, die dort festgehaltenen Grundsätze zur Aufklärung der Patienten zu beachten.


Überdies weisen wir auf das Krankenhausgesetz des Landes Nordrhein-Westfalen vom 03.11.1987, Abschnitt 1, § 9 Abs. 4 hin (Die Arzneimittelkommission ist über alle im Krankenhaus zur Anwendung kommenden Arzneimittel, die nicht in der Arzneimittelliste enthalten sind, zu informieren. Sie ist von der Durchführung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln zu unterrichten. Nebenwirkungen von Arzneimitteln, die nach Art und Umfang über das bekannte Maß hinausgehen, sind der Arzneimittelkommission unverzüglich mitzuteilen).


Ferner dürfen wir Sie bitten, die Ethikkommission unverzüglich von sämtlichen nachträglichen Änderungen im Prüfplan (abgesehen von rein formellen) zu unterrichten, da sie eine erneute Beratung erforderlich machen.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, bitten wir gemäß AMG Paragraph 40 Absatz 1 Satz 4 sofort informiert zu werden (bitte Bewertung des jeweiligen Ereignisses hinsichtlich Schwere und Kausalzusammenhang durch den Prüfleiter sowie eine Mitteilung über eventuell oder geplante Maßnahmen oder Schlußfolgerungen beifügen), ebenso über einen Abbruch der Studie.

Entsprechend der Funktion der Ethikkommission betrifft dieses Votum nur die ethische Beurteilung der Konzeption, der vorgesehenen Methoden, Durchführung und Überwachung des betreffenden Projektes sowie der beabsichtigten Patientenaufklärung. Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt jedoch uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern, so daß alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, von dieser Seite zu tragen sind.

Mit den besten Empfehlungen
und freundlichen Grüßen


(Univ.- Prof. Dr. med. M. Staak)


(Dr.med.Dr.jur. F. Pluisch)

11.6 *Übersichtspläne und Schemata für Entscheidungsabläufe*

Gesamtübersicht

Therapieplan Beobachtungspatienten

Therapieplan Standardrisikopatienten

Therapieplan Hochrisikopatienten

Zuordnung von Patienten der Stadien 1-3 zu den Risikogruppen

Zuordnung von Patienten des Stadiums 4S zu den Risikogruppen

Block N4

Block N5

Block N6

Block N7

Megatherapie

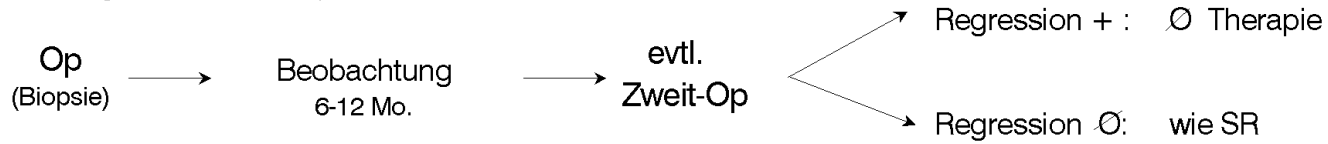
Retinsäuretherapie

11.6.1 Gesamtübersicht

Neuroblastomstudie NB 97
(vereinfachte Übersicht)

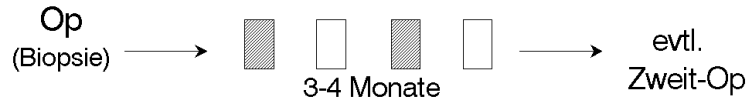
Beobachtungspatienten

(MYCN=, Sgl: 1-3, 4S; >1J: 1, 2r)



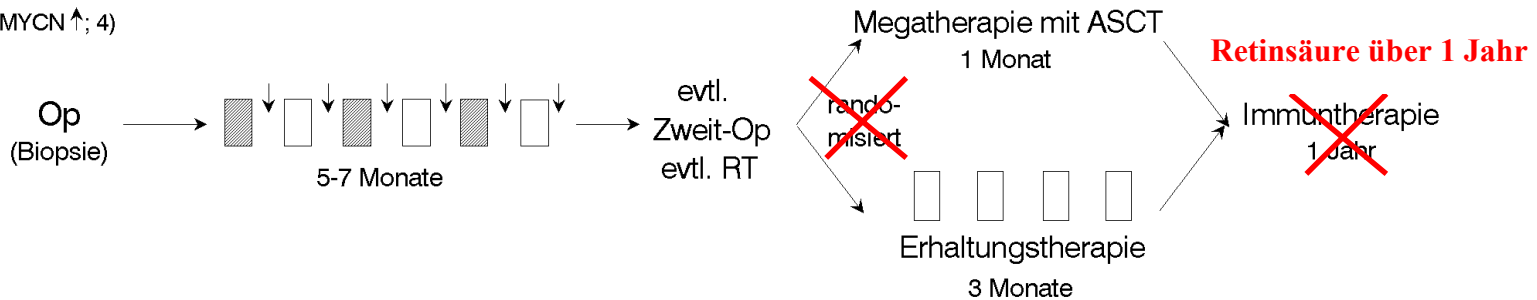
Standardrisiko-Patienten

(MYCN=, Sgl.1-3 mit Symptomen; >1J: 2nr, 3)



Hochrisiko-Patienten

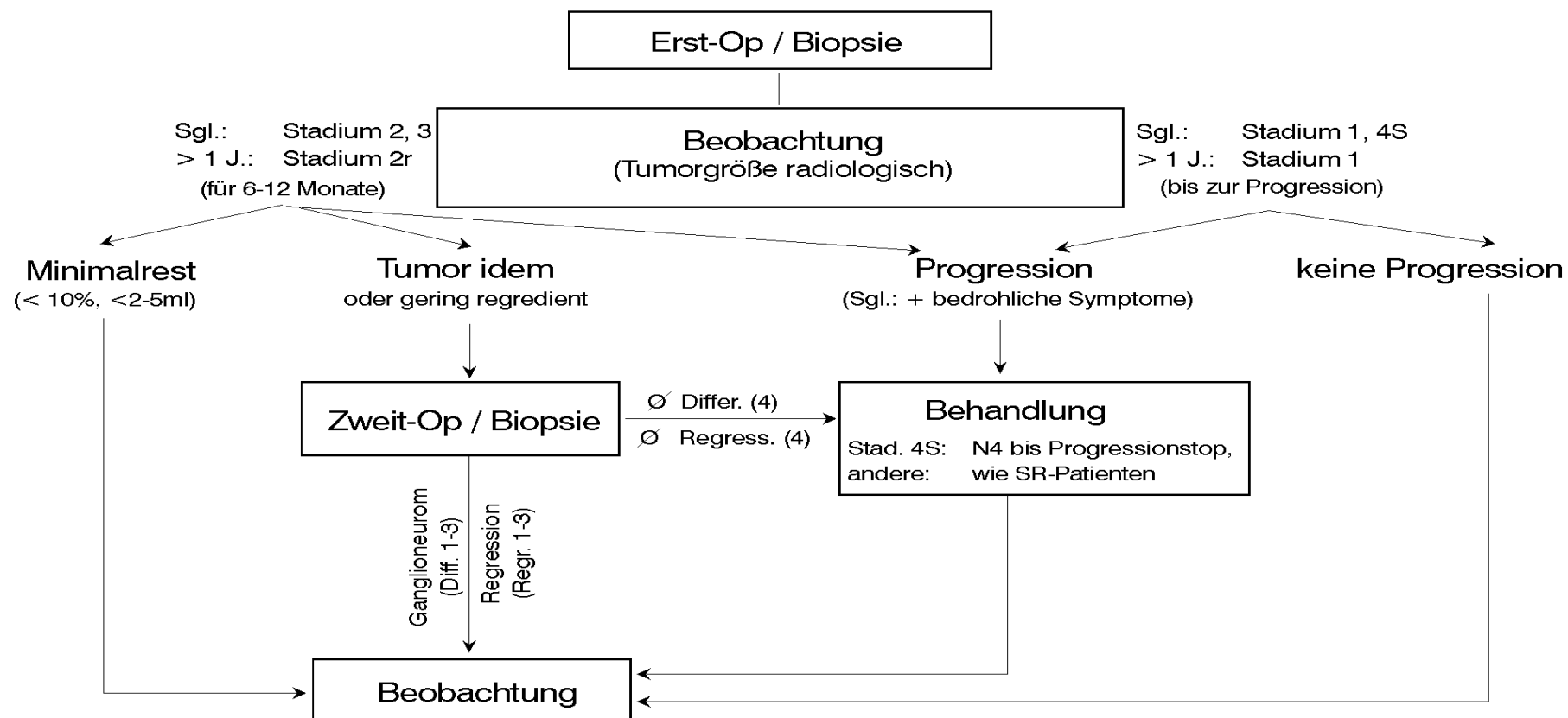
(MYCN↑; 4)



Randomisierung geschlossen am 01.11.02, Erhaltungstherapie nur für Säuglinge Stadium 4 ohne Nmyc-Amplifikation.

11.6.2 Therapieplan Beobachtungspatienten

<u>Kriterien:</u>	Nmyc =			
	Stadien:	Säuglinge	1-3	ohne bedrohliche Symptomatik
		Säuglinge	4S	ohne bedrohliche Progression
		> 1 Jahr	1,2r	



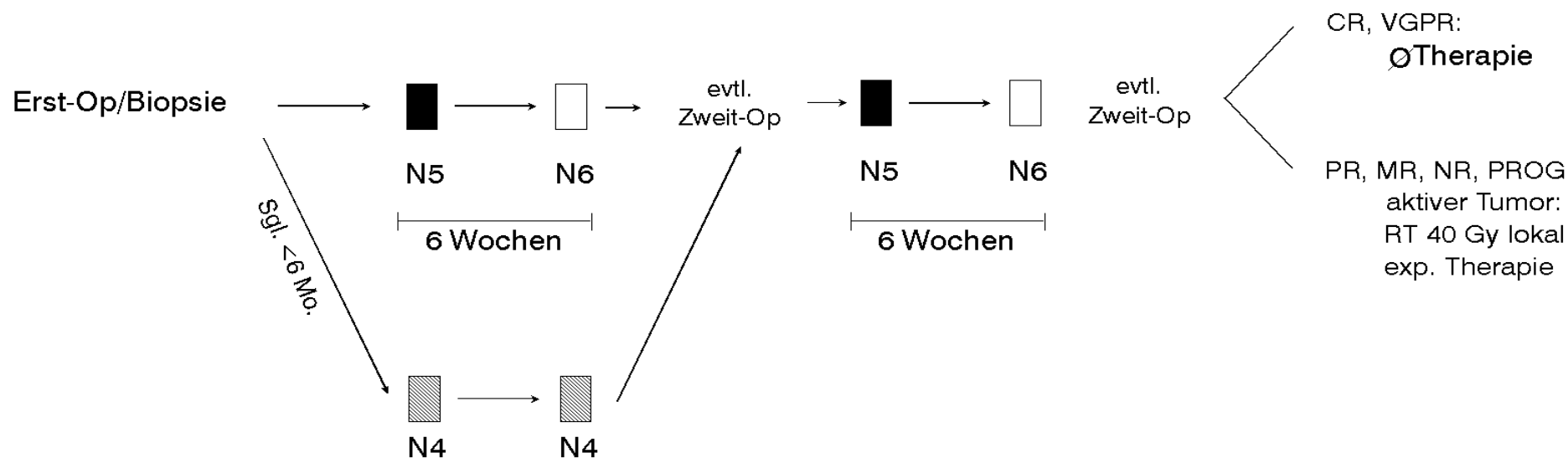
11.6.3 Therapieplan Standardrisikopatienten

Kriterien

Nmyc =

Säuglinge > 1 Jahr Stadien 2, 3 mit bedrohlichen Symptomen
 Stadien 2 nr, 3

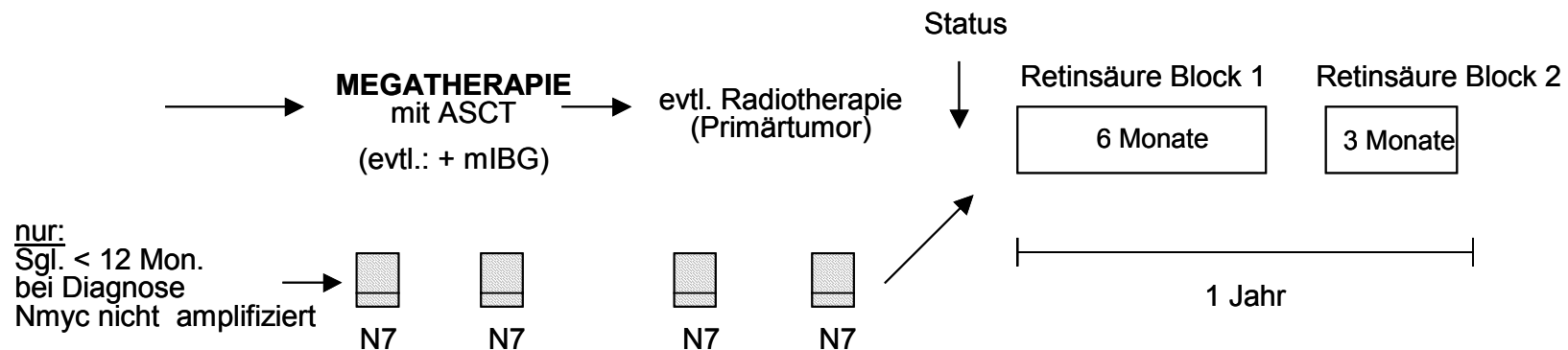
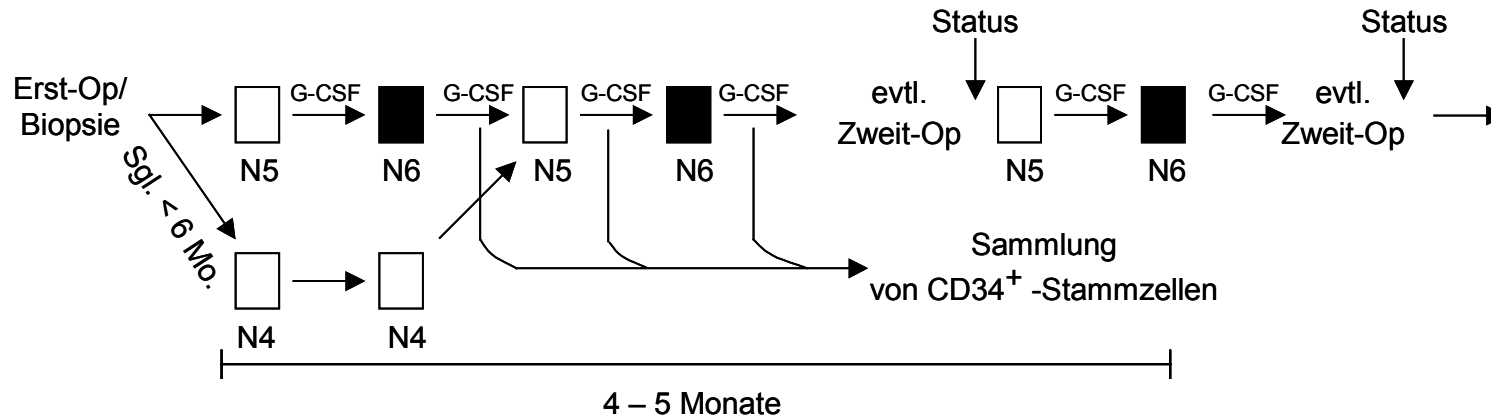
Beobachtungspatienten mit unzureichender Regression/Differenzierung
 oder Progression (> 1 Jahr)
 oder Progression + klinische Symptomatik (Säuglinge)



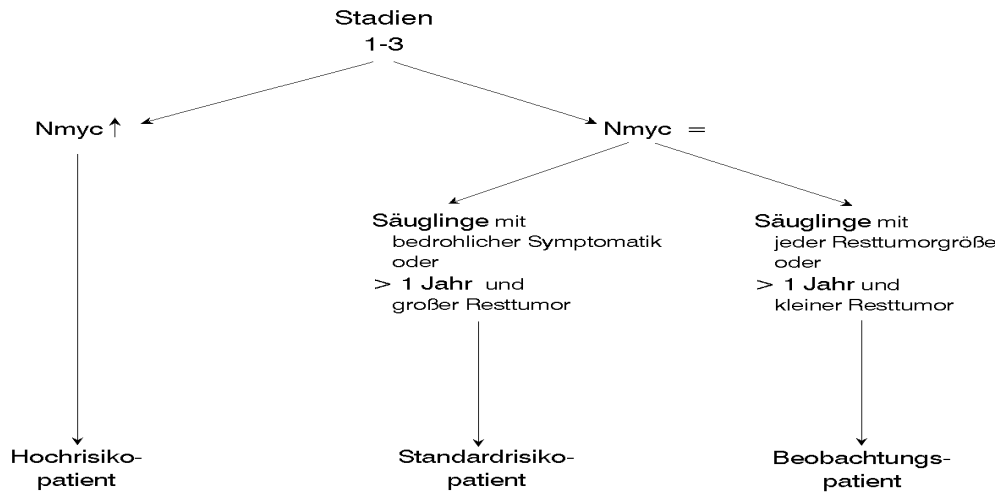
11.6.4 Therapieplan Hochrisikopatienten

NB97: Hochrisikopatienten

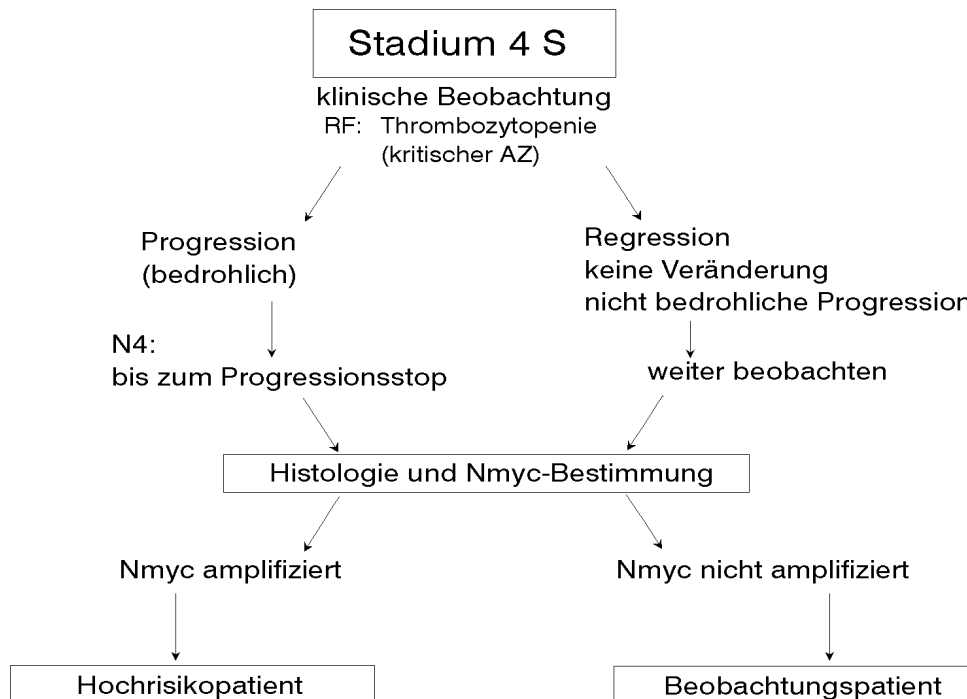
(nach Abschluss der Randomisierung, Stand: 11/2002)



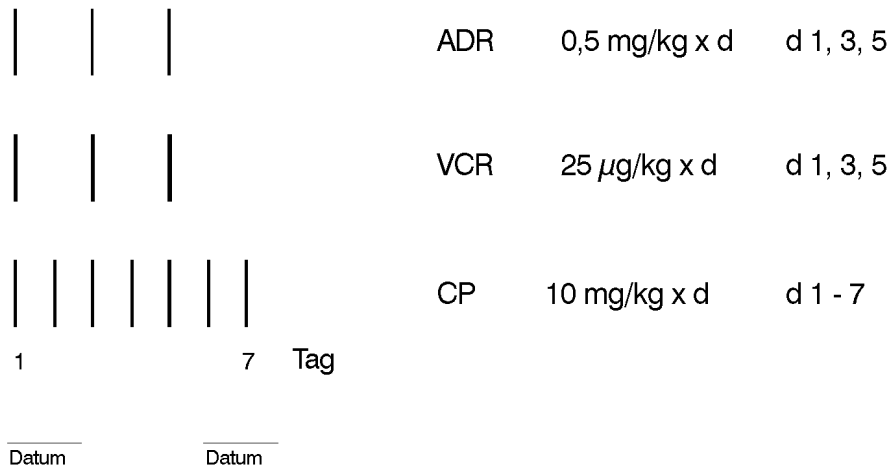
11.6.5 Zuordnung von Patienten der Stadien 1-3 zu den Risikogruppen



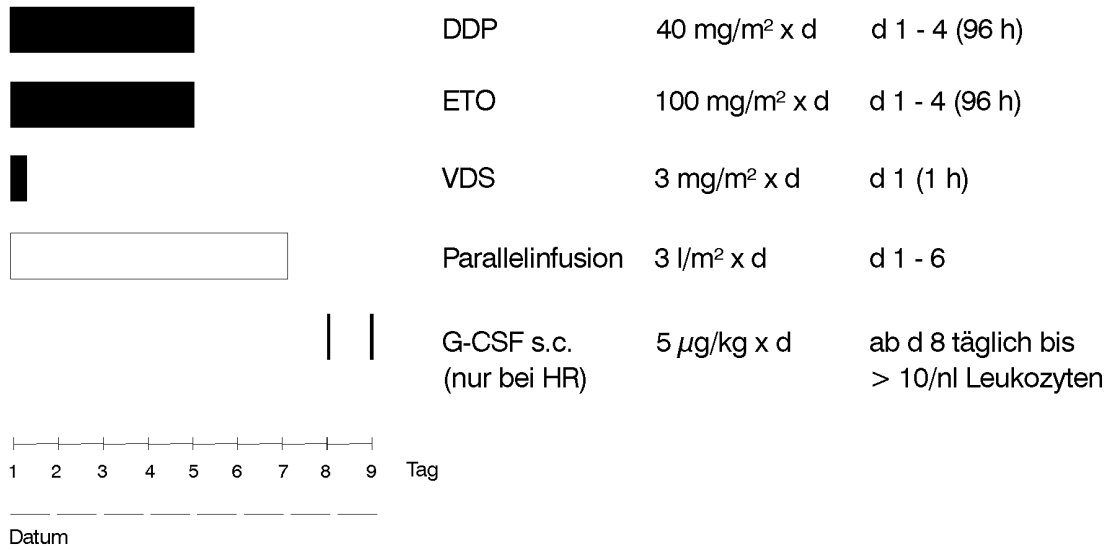
11.6.6 Zuordnung von Patienten des Stadiums 4S zu den Risikogruppen



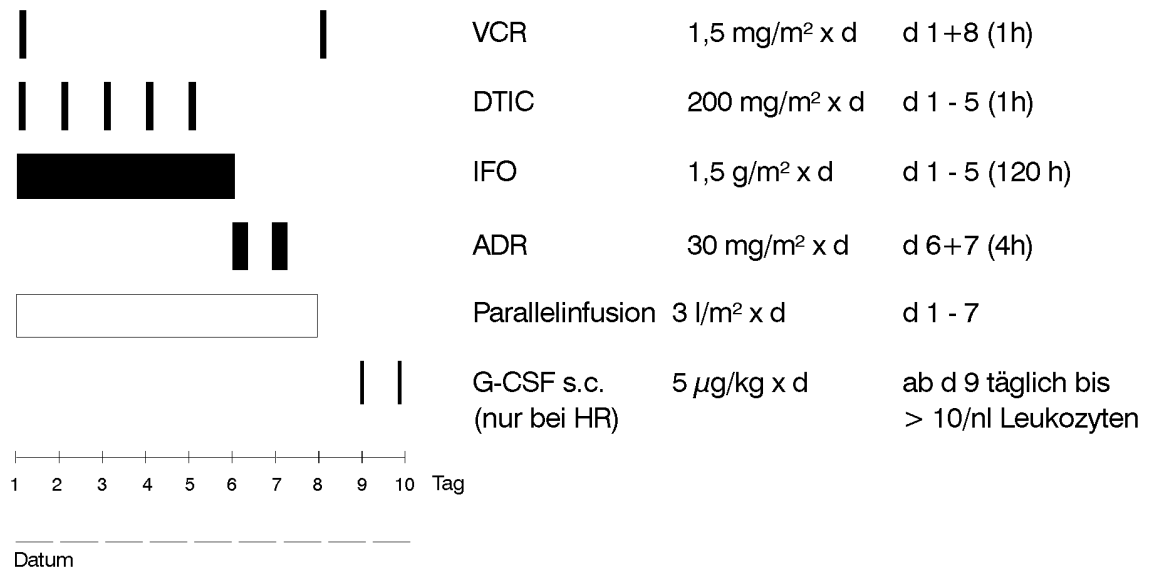
11.6.7 Block N4



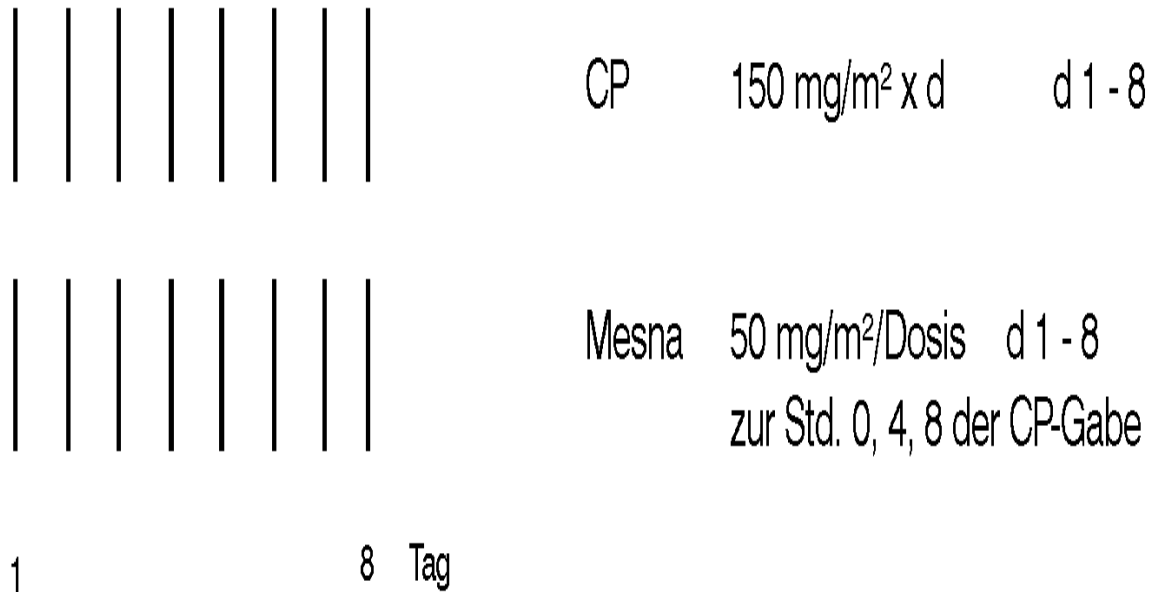
11.6.8 Block N5



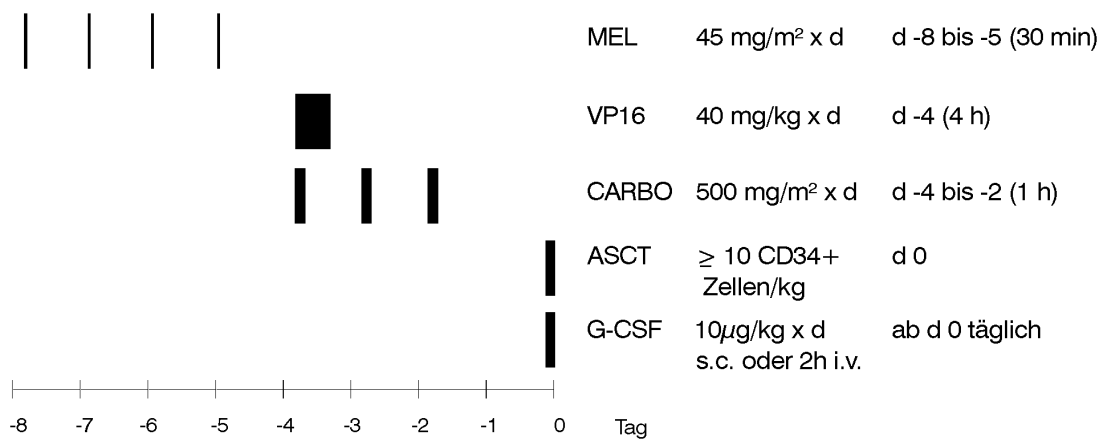
11.6.9 Block N6



11.6.10 Block N7 (ab 01.11.02 nur für Säuglinge im Stadium 4 ohne Nmyc-Amplifikation)



11.6.11 Megatherapie



bei aktiven mIBG speichernden Knochenherden vor Megatherapie:
zusätzlich HD-mIBG-Therapie vor Megatherapie

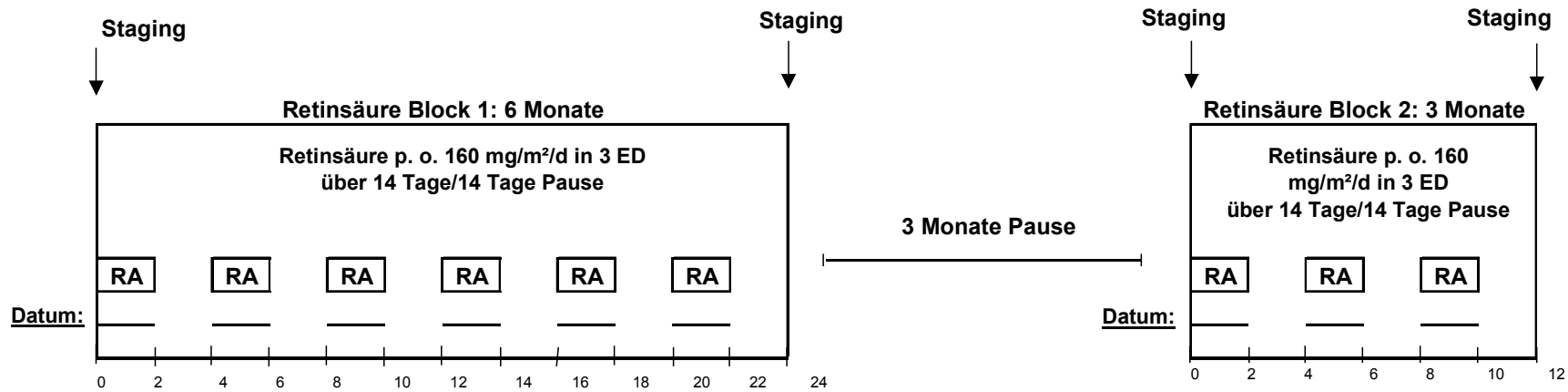
bei aktivem Primärtumor vor Megatherapie:
zusätzlich lokale Radiotherapie (40 Gy) vor oder nach Megatherapie

11.6.12 Retinsäuretherapie

NB 97

Konsolidierung mit Retinsäure

für _____ geb.: _____ Patnr.: _____



Beginn Retinsäure Block 1:

- 4 (-6) Wochen nach Megatherapie
- 4 Wochen nach Beginn des letzten Blocks Erhaltungstherapie

Beginn Retinsäure Block 2:

- 3 Monate nach Ende Retinsäure-Block 1

11.7 **Behandlungspläne von einzelnen Therapieelementen**

11.7.1 **Chemotherapieplan Block N4**

Eingangskriterien für den 1. Block N4

1. Säuglinge mit Stadium 4S und kritischem Allgemeinzustand und/oder Thrombozytopenie bis zum Progressionsstop
oder
2. Säuglinge mit Stadium 2 oder 3 und bedrohlichen Symptomen in den ersten 6 Lebensmonaten
oder
3. Säuglinge mit Stadium 4 in den ersten 6 Lebensmonaten.

Eingangskriterien ab 2. Block N4

1. Zeitpunkt: variabel
Der zweite N4-Block sollte bei anhaltender, wenn auch gebremster Progression möglichst früh nach Erholung von der myelotoxischen Phase gegeben werden. Bei erkennbarer klinischer Stabilisierung ist etwas mehr Zeit. Regelzeitpunkt ca. 2-3 Wochen nach Beginn des vorausgehenden Blocks N4. Steuerungsmittel ist der Zeitabstand zwischen zwei Blöcken, Dosisreduktion oder G-CSF-Gaben sind nicht vorgesehen.
2. Leukozyten > 2,0/nl, Granulozyten > 0,5/nl, Thrombozyten (evtl. substituiert!) > 50/nl
3. Allgemeinzustand zumindest etwas stabilisiert, Freisein von schweren Allgemeininfektionen.

Therapiedauer:

Beim Stadium 4S bis zum Progressionsstop bzw. bis zur sicheren Stabilisierung des klinischen Zustands. In der Regel wird dies nach 2-4 Blöcken N4 der Fall sein. Eine einmal in Gang gekommene Regression braucht nicht durch weitere Chemotherapie-Blöcke unterstützt zu werden. Erst bei erneutem Auftreten einer klinischen Progression sollte weiterbehandelt werden.

Bei den Stadien 2, 3 und 4 erfolgt die Therapie mit N4 bis zum 6. Lebensmonat, danach Übergang auf N5 und N6.

BESONDERHEITEN

Bestimmung der Zytostatika-Spiegel (optional, aber wichtiges Studienziel)

Adriamycin: 100-150 µl Kapillarblut oder peripher-venöses Blut
→ 50-100 µl Serum → rasches Einfrieren bei -20°C

Zeitpunkt (kurz vor Infusionsende)

Datum

Uhrzeit

Einzelheiten siehe Anhang 11.9.6.

Chemotherapieplan Block N4

für

Vorname
Name
geb.
kg

Block N4

				ADR	0,5 mg/kg x d	d 1, 3, 5
				VCR	25 µg/kg x d	d 1, 3, 5
				CP	10 mg/kg x d	d 1 - 7
	1		7	Tag		
	Datum		Datum			

Adriamycin (ADR)

0,5 mg/kg x d Tage 1, 3, 5 i.v. als 30 Minuten-Kurzinfusion

Tag 1
Datum
 Tag 3
 Tag 5

(falls kein zentralvenöser Katheter: sorgfältige Beobachtung der Infusionseintrittsstelle zur Vermeidung lokaler Nekrosen)
 errechnete Tagesdosis mg

Vincristin (VCR)

0,025 mg/kg x d Tage 1, 3, 5 i.v. als push

Tag 1
Datum
 Tag 3
 Tag 5

errechnete Tagesdosis: mg

Cyclophosphamid (CP)

10 mg/kg x d Tage 1-7 als 5 Minuten-Kurzinfusion oder oral

Tag 1
Datum
 Tag 2
 Tag 3
 Tag 4
 Tag 5
 Tag 6
 Tag 7

errechnete CP-Tagesdosis: mg
 Mesna 6mg/kg x d Tage 1-8 in der Begleitinfusion oder
 in 3 Einzeldosen als push zur Stunde 0, 4 und 8 bezogen auf CP
 errechnete Mesna-Tagesdosis: mg/d (Dauerinfusion)
 oder 3x mg/d (Einzeldosen)

Toxizitätsbogen Block N4

für _____

Vorname

Name

geb. _____

Start Block N4: _____

Bitte die maximale Toxizität im Verlauf und **nach** dem Therapiekurs ankreuzen und mit dem 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 Std.	> 40 für ≥ 24 Std.
Stomatitis	keine	schmerzlose Ulzera, Erythem	schmerzendes Erythem oder Ulzerationen, kann aber essen	schmerzendes Erythem oder Ulzerationen, nur flüssige Nahrung möglich	TPN wegen Stomatitis erforderlich
Diarrhoe (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
Kardiotoxizität Echo LV-SF	> 30%	> 25 und ≤ 30%	> 20 und ≤ 25%	> 15 und ≤ 20%	≤ 15%
Neurotoxizität peripher Obstipation	keine oder keine Veränderung	mild	moderat	schwer	Ileus > 96 h
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
Sonstiges					

Stempel:

Datum:

Unterschrift

11.7.2 Chemotherapieplan Block N5

Eingangskriterien:

1. Standardrisiko- und Hochrisiko-Patienten jenseits des 6. Lebensmonats
2. Guter AZ, Freisein von signifikanten Infektionen oder Toxizitäten
3. Leukozyten > 2,0/nl, davon > 1,0/nl Lymphozyten
(Der Leukozytenabfall von > 10/nl nach G-CSF-Gabe braucht nicht abgewartet zu werden).
Regelbeginn: 3 Wochen nach Beginn des vorangehenden Blocks N6
4. Ototoxizität audiometrisch/FAEP nicht > Grad 2
5. Nephrotoxizität nicht > Grad 1, Kreatininclearance nicht dauerhaft < 70 ml/min, abnorme N-, K-, P-Ausscheidung ggf im Infusionsplan berücksichtigen.

Block N5

	DDP	40 mg/m ² x d	d 1 - 4 (96 h)
	ETO	100 mg/m ² x d	d 1 - 4 (96 h)
	VDS	3 mg/m ² x d	d 1 (1 h)
	Parallelinfusion	3 l/m ² x d	d 1 - 6
	G-CSF s.c. (nur bei HR)	5 µg/kg x d	ab d 8 täglich bis > 10/nl Leukozyten

	Tag
	Datum

Dosierung bei Säuglingen:

ETO 4,2 mg/kg x d
VDS 0,1 mg/kg x d

DDP 1,3 mg/kg x d

Bei zu geringem hämatopoetischen Nadir im vorangehenden N5-Block.:

(Leukozyten nicht mindestens < 2,5/nl, Thrombozyten nicht < 50/nl):

ETO-Dosis um 20 % erhöhen

Bei Auftreten von Knochenmark-Toxizität:

ETO 100 → 80 mg/m² x d
(Säuglinge 4,2-3,2 mg/kg x d)

Definition der Knochenmarktoxizität

1. Blutbild: Leukopenie Grad 4 und/oder Neutropenie > 7 Tage **oder**
2. Fieberhafte Infektion während < 1,0/nl Granulozyten
Infektion: > 2x Grad 2 oder 1x Grad 3 oder 4

Bei Auftreten von Ototoxizität Grad 3 und 4:

DDP durch Carboplatin ersetzen: 100 mg/m² x d, d 1-4 (96 h)

Chemotherapieplan Block N5

für

Vorname

Name

geb.

m²**Vindesin (VDS) 3 mg/m² x d** (Sgl. 0,1 mg/kg x d) Tag 1 als 1h-Inf. (**EMD 6mg**)

Tag 1 errechnete Tagesdosis: mg
 Datum
 Verdünnung mit NaCl 0,9% ml
 Infusionsgeschwindigkeit: ml/h

Cisplatin (DDP) 40 mg/m² x d (Säuglinge 1,3 mg/kg x d) Tage 1-4
als 96h-Dauerinfusion (4x 24h)

Tag 1 Tag 1 nach Vindesin!
 Datum errechnete Tagesdosis: mg
 Tag 2
 Tag 3 evtl. Verdünnung mit NaCl 0,9%: ml
 Infusionsgeschwindigkeit: ml/h
 Tag 4

Etoposid 100 mg/m² x d (Säuglinge 4,2 mg/kg x d) Tage 1-4
als 96h-Dauerinfusion (4 x 24h)(Bei Knochenmarktoxizität: 80 mg/m²/d, Sgl. 3,3 mg/kg x d)

Tag 1 bei ungenügendem Nadir nach vorangegangenem Block N5: + 20%
 Datum Tag 1 nach Vindesin!
 Tag 2 errechnete Tagesdosis: mg
 Tag 3 Verdünnung mit NaCl 0,9% 1 : 100: ml
 (Konz. max. 0,4 mg/ml;
 Tag 4 notwendig aus Stabilitätsgründen)
 Infusionsgeschwindigkeit: ml/h

Parallelinfusion 3000 ml/m² x d Tage 1-6 (TMD 5000 ml/24h)
(Säuglinge: ca. 100 ml/kg x d)

Tag 1		ml	
Datum			
Tag 2	Zusammensetzung	pro 1000 ml	ml/24h
Tag 3	NaCl 0,9%	475 ml
Tag 4	Glucose 5%	475 ml
Tag 5	Magnorbin 20 %	13 ml
Tag 6	Calciumgluconat 10%	12 ml
	KCl 7,45%	25 ml
Tag 6	Infusionsgeschwindigkeit:	 ml/h

Mannitdauerinfusion 1g/kg x 24h (TMD 1,5 g/kg) = 6,7 ml Mannit 15%/kg x 24h
(Diureseanregung) Tage 1-4

errechnete Tagesdosis: ml
 Infusionsgeschwindigkeit: ml/h

Nach Infusionsende **Mg-Substitution** für 14 Tage (siehe Besonderheiten).

Toxizitätsbogen Block N5

für _____

Vorname Name geb.

Start Block N5: _____

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 Std.	> 40 für ≥ 24 Std.
Stomatitis	keine	schmerzlose Ulzera, Erythem	schmerzendes Erythem oder Ulzerationen, kann aber essen	schmerzendes Erythem oder Ulzerationen, nur flüssige Nahrung möglich	TPN wegen Stomatitis erforderlich
Diarrhoe (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
Sonstiges					

Stempel:

Datum:

Unterschrift

BESONDERHEITEN

1. *Bestimmung der Zytostatika-Spiegel* (optional, aber wichtiges Studienziel)

Etoposid und Cisplatin (gemeinsam): 500 µl Kapillarblut oder peripher-venöses Blut
 → 200µl Serum → rasches Einfrieren bei -20°C

Zeitpunkt: nach 24h
 Datum Uhrzeit

nach 95h
 Datum Uhrzeit

Einzelheiten siehe Anhang 11.9.6.

2. *G-CSF s.c.*

Gabe ab Tag 8 bei Hochrisiko-Patienten

Einzelheiten siehe G-CSF-Injektionsplan 11.63.3.

3. *Magnesium*

Nach Beenden der Mg-haltigen Infusion ist zur Prophylaxe einer Hypomagnesiämie die weitere orale Substitution zu empfehlen.

Dosis: 7 mg/kg x d oral in 2-3 Einzeldosen.

errechnete Dosis: x mg

..... x Tabl.

Beginn ab Tag 7

11.7.3 G-CSF-Injektionsplan

für Hochrisiko-Patienten

für

Vorname

Name

geb.

kg

Medikament: subcutan**Dosis:** 5 µg/kg:µg =ml subcutan

(Nicht am Folgetag verwendbare kleine Reste nicht verwerfen, sondern spritzen)

Beginn: nach Block N5 ab Tag 8, nach Block N6 ab Tag 9

N5 Datum	N6 Datum	N5 Datum	N6 Datum	N5 Datum	N6 Datum
d 1	d 1	d 1	d 1	d 1	d 1
d 8	d 9	d 8	d 9	d 8	d 9
d 9	d 10	d 9	d 10	d 9	d 10
d 10	d 11	d 10	d 11	d 10	d 11
d 11	d 12	d 11	d 12	d 11	d 12
d 12	d 13	d 12	d 13	d 12	d 13
d 13	d 14	d 13	d 14	d 13	d 14
d 14	d 15	d 14	d 15	d 14	d 15
d 15	d 16	d 15	d 16	d 15	d 16
d 16	d 17	d 16	d 17	d 16	d 17
d 17	d 18	d 17	d 18	d 17	d 18
d 18	d 19	d 18	d 19	d 18	d 19
d 19	d 20	d 19	d 20	d 19	d 20
d 20	d 21	d 20	d 21	d 20	d 21

Ende: Leukozyten > 10-20/nl,
spätestens jedoch 24h vor dem nächsten Chemotherapie-Block

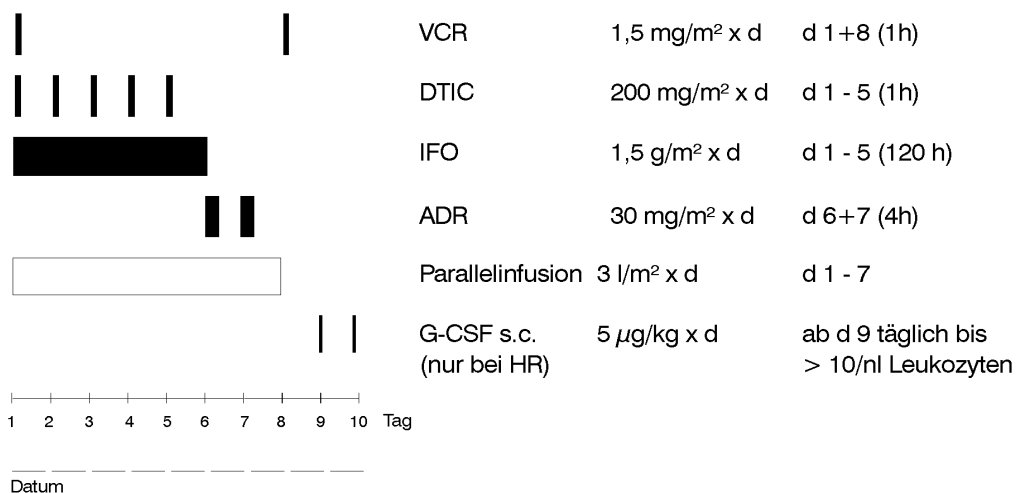
Höhere Dosen (1-2x 10 µg/kg x d) vor Stammzellgewinnung und nach Megatherapie (siehe dort).

11.7.4 Chemotherapieplan Block N6

Eingangskriterien:

1. Standardrisiko- und Hochrisiko-Patienten jenseits des 6. Lebensmonats
2. Guter AZ, Freisein von signifikanten Infektionen oder Toxizitäten
3. Leukozyten > 2,0/nl, davon > 1,0/nl Lymphozyten
(Der Leukozytenabfall von > 10/nl nach G-CSF-Gabe braucht nicht abgewartet zu werden).
Regelbeginn: 3 Wochen nach Beginn des vorangehenden Blocks N5
4. Nephrotoxizität nicht > Grad 1, Kreatininclearance nicht dauerhaft < 70 ml/min, abnorme N-, K-, P-Ausscheidung ggf. im Infusionsplan berücksichtigen.

Block N6



Dosierung bei Säuglingen:

DTIC 6,7 mg/kg x d
IFO 50 mg/kg x d
ADR 1 mg/kg x d

VCR 0,05 mg/kg x d

Bei zu geringem hämatopoetischen Nadir im vorangehenden N6-Block::

(Leukozyten nicht mindestens < 2,5/nl, Thrombozyten nicht < 50/nl):

IFO-Dosis um 20 % erhöhen

Bei Auftreten von Knochenmark-Toxizität:

1. Stufe IFO 1,5 → 1 g/m² x d
2. Stufe DTIC streichen

Definition der Knochenmarktoxizität

1. Blutbild: Leukopenie Grad 4 und/oder Neutropenie Grad 4 > 7 Tage **oder**
2. Fieberhafte Infektion während < 1,0/nl Granulozyten
Infektion: > 2x Grad 2 **oder** 1x Grad 3 oder 4

Chemotherapieplan Block N6

für

Vorname

Name

geb.

m²**Vincristin (VCR) 1,5 mg/m² x d** (Sgl. 0,05 mg/kg x d) als 1h-Infusion (**EMD 2mg**)Tag 1 vor DTIC bzw. Tag 7, **separate Infusion!**

Tag 1 errechnete Tagesdosis: mg
 Datum
 Tag 8 Verdünnung mit NaCl 0,9% ml
 Infusionsgeschwindigkeit: ml/h

Dacarbazin (DTIC) 200 mg/m² x d (Säuglinge 6,7 mg/kg x d) Tage 1-5
als lichtgeschützte 1h-Infusion

Tag 1 (Bei Knochenmarkstoxizität wird als 2. Stufe DTIC ersatzlos gestrichen)
 Datum
 Tag 2 errechnete Tagesdosis: mg
 Tag 3 evtl. Verdünnung mit NaCl 0,9%: ml
 Tag 4 Infusionsgeschwindigkeit: ml/h
 Tag 5 Beginn am Tag 1 nach VCR und vor IFO

Ifosfamid (IFO) 1,5 g/m² x d (Säuglinge 50 mg/kg x d) Tage 1-5
als 115h-Dauerinfusion (23h/d), Unterbrechung für DTIC

Tag 1 (Bei Knochenmarkstoxizität 1. Stufe: 1,0 g/m²/d,
 Datum bei ungenügendem Nadir nach vorangegangenen Block N6: + 20%)
 Tag 2
 Tag 3 errechnete Tagesdosis: mg
 Tag 4 evtl. Verdünnung mit NaCl 0,9%: ml
 Tag 5 Infusionsgeschwindigkeit: ml/h

Adriamycin (ADR) 30 mg/m² x d (Säuglinge 1 mg/kg x d) Tage 6 + 7 als 4h-Infusion
separate Infusion!

Tag 6 errechnete Tagesdosis: mg
 Datum
 Tag 7 evtl. Verdünnung mit NaCl 0,9%: ml
 Infusionsgeschwindigkeit: ml/h

Parallelinfusion 3000 ml/m² x d Tage 1-7 (TMD 5000 ml/24h)
(Säuglinge: ca. 100 ml/kg x d)

Tag 1 ml
 Datum
 Tag 2 **Zusammensetzung pro 1000 ml ml/24h**
 Tag 3 Mesna (100 mg/ml) 5 ml
 Tag 4 NaCl 0,9% 485 ml
 Tag 5 Glucose 5% 485 ml
 Tag 6 KCl 7,45% 25 ml
 Tag 6 Infusionsgeschwindigkeit: ml/h

Toxizitätsbogen Block N6

für _____

Vorname

Name

geb.

Start Block N6: _____

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 Std.	> 40 für ≥ 24 Std.

Stomatitis	keine	schmerzlose Ulzera, Erythem	schmerzendes Erythem oder Ulzerationen, kann aber essen	schmerzendes Erythem oder Ulzerationen, nur flüssige Nahrung mög- lich	TPN wegen Stomatitis erforderlich
Diarrhoe (Anstieg Stuhl- frequenz/Tag)	keine	2-3	4-6 o. nächtl. Stuhl o. leichte Bauchkrämpfe	7-9 oder Inkontinenz oder starke Bauchkrämp- fe	≥ 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 Schwä- che	unerträgliche Parästhe- sien, deutliche motori- sche Verluste	Paralyse
----------------------------	-------	--------------	--	--	----------

Sonstiges					
-----------	--	--	--	--	--

Stempel:

Datum:

Unterschrift

BESONDERHEITEN

1. *Bestimmung der Zytostatika-Spiegel* (optional, aber wichtiges Studienziel)

Ifosfamid: 3 ml peripher-venöses Blut → 1,5 ml Serum
→ rasches Einfrieren bei -20°C

Zeitpunkt: nach 48h
Datum Uhrzeit

nach 119h
(1h vor Ende) Datum Uhrzeit

Adriamycin: 100-150 µl Kapillarblut oder peripher-venöses Blut
→ 50-100 µl Serum → rasches Einfrieren bei -20°C

Zeitpunkt: nach 30 min
Datum Uhrzeit

nach 3,5 h
Datum Uhrzeit

Einzelheiten siehe Anhang 11.9.6.

2. *Diureseanregung bei Ausscheidungsdefizit*

Furosemid 0,5-1,0 mg/kg x Dosis i.v.

errechnete Einzeldosis:mg

3. *G-CSF s.c.*

Gabe ab Tag 9 bei Hochrisiko-Patienten

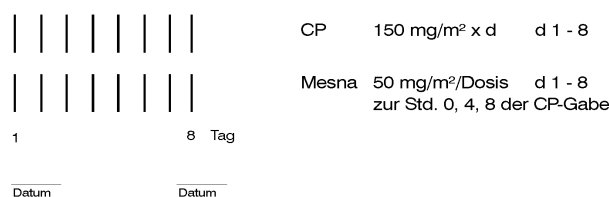
Einzelheiten siehe G-CSF-Injektionsplan 11.6.3.

11.7.5 Chemotherapieplan Block N7 (Erhaltungskemotherapiearm)

Eingangskriterien:

1. Hochrisikopatienten mit Randomisation in den Erhaltungs-Chemotherapiearm. Evtl. auch Wahlentscheid durch Patient oder Eltern (Randomisierung geschlossen 01.11.02). Säuglinge im Stadium 4 ohne Nmyc-Amplifikation
2. Guter AZ, Freisein von signifikanten Infektionen oder Toxizitäten
3. Leukozyten > 2,0/nl, davon > 1,0/nl Lymphozyten
(Der Leukozytenabfall von > 10/nl nach G-CSF-Gabe braucht nicht abgewartet zu werden).
Regelbeginn: 3 Wochen nach Beginn des vorangehenden Blocks N6 oder N7

Block N7



Chemotherapieplan Block N7

für _____
 Vorname Name geb. m²

Cyclophosphamid (CP) 150 mg/m² x d Tage 1 - 8 oral
 Woche 1, 4, 7, 10

errechnete Tagesdosis: mg
 = Tbl.

Mesna oral (CP) 50 mg/m²/Dosis
 je 1 Dosis zur Stunde 0, 4, 8 der CP-Einnahme

errechnete Einzeldosis: mg
 = ml

1. Block N7	Tag 1	Tag 8
	Datum	Datum
2. Block N7	Tag 1	Tag 8
	Datum	Datum
3. Block N7	Tag 1	Tag 8
	Datum	Datum
4. Block N7	Tag 1	Tag 8
	Datum	Datum

G-CSF ist nicht vorgesehen für diesen Chemotherapieteil

Toxizitätsbogen Block N7

für _____

Vorname

Name

geb.

Start Block N7: _____

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 Std.	> 40 für ≥ 24 Std.

Kreatinin	Altersnorm	< 1,5 x Norm	1,5-3,0 x Norm	3,1-6,0 x Norm	> 6,0 x Norm
-----------	------------	--------------	----------------	----------------	--------------

Sonstiges					
-----------	--	--	--	--	--

Stempel:

Datum:

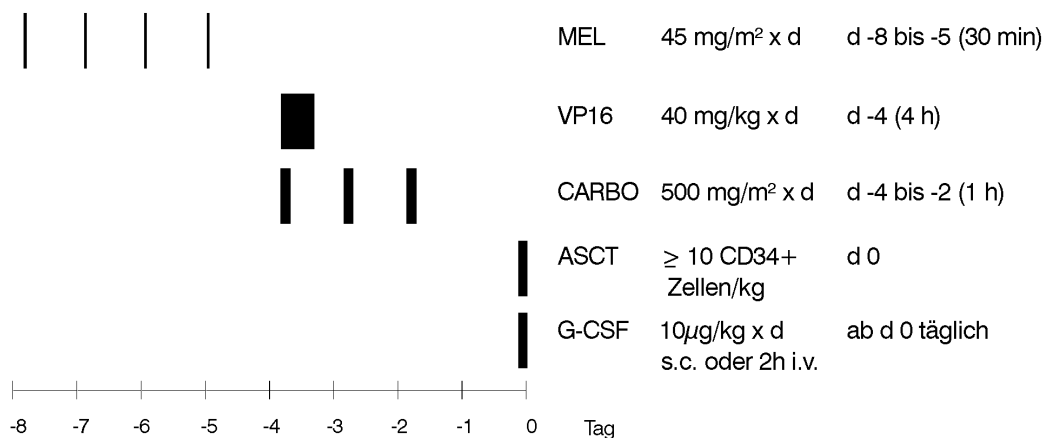
Unterschrift

11.7.6 Megatherapieplan

Eingangskriterien

1. Guter Allgemeinzustand, Freisein von signifikanten Infektionen
2. Leukozyten > 2,0/nl, davon > 1,0/nl Lymphozyten, Thrombozyten > 50/nl
3. Ototoxizität audiometrisch/FAEP nicht > Grad 2
4. Nephrotoxizität nicht > Grad 1, Kreatininclearance nicht dauerhaft < 70 ml/min.
Abnormale Na-, K-, P-Ausscheidung ggf. im Infusionsplan berücksichtigen
5. Kardiotoxizität nicht > Grad 1

Megatherapie



bei aktiven mIBG speichernden Knochenherden vor Megatherapie:
zusätzlich HD-mIBG-Therapie vor Megatherapie

bei aktivem Primärtumor vor Megatherapie:
zusätzlich lokale Radiotherapie (40 Gy) vor oder nach Megatherapie

Megatherapieplan

für

Vorname	Name	geb.	kg m ²

Melphalan (MEL)**45 mg/m² x d** Tage -8 bis -5 als 30Minuten-Infusion

Herstellung unmittelbar vor Applikation!

Tag -8	errechnete Tagesdosis:	mg
Datum			
Tag -7	evtl. Verdünnung mit NaCl 0,9%:	ml
Tag -6	Infusionsgeschwindigkeit:	ml/h
Tag -5			

Etoposid**40 mg/kg x d** Tag -4 als 4h-Infusion

Tag -4	errechnete Tagesdosis:	mg
Datum			

Verdünnung mit 100 ml NaCl 0,9% pro 100 mg Etoposid erst während der Infusion über Y-Stück, dabei PVC-freie Schlauchleitungen verwenden. In dieser Zeit Parallelinfusion stoppen. Getrennt von Carboplatin infundieren!

errechnetes NaCl-Volumen:	ml
Infusionsgeschwindigkeit:	ml/h
errechnetes ETO-Volumen:	ml
Infusionsgeschwindigkeit:	ml/h

Carboplatin (CARBO)**500 mg/m² x d** Tage -4 bis -2 als 1h-Infusion

Tag -4	errechnete Tagesdosis:	mg
Datum			
Tag -3	evtl. Verdünnung mit NaCl 0,9%:	ml
Tag -2	Infusionsgeschwindigkeit:	ml/h

Parallelinfusion 3000 ml/m² x d Tage -8 bis -1 (TMD 5000 ml/24h)

Tag -8	errechnetes Tagesvolumen:	ml
Tag -7	Zusammensetzung	pro 1000 ml	ml/24h
Tag -6	Glucose 50%	100 ml
Tag -5	Glucose 5%	800 ml
Tag -4	NaCl 5,85%	40 ml
Tag -3	Magnorbin 20 %	15 ml
Tag -2	Calciumgluconat 20%	15 ml
Tag -1	KCl 7,45%	20 ml
Tag -2	Infusionsgeschwindigkeit:	ml/h
Tag -1			

Stammzell-Reinfusion (ASCT) 1-2 x 10⁶ CD34+ Zellen/kg (mittels CD34-Positivselektion angereichert und kryokonserviert)

Tag 0 Datum *Reinfusion:* mg

G-CSF 10 µg/kg x d als 2h i.v. Infusion (bei Thrombozyten < 30/nl), sonst besser subcutan.
Nicht am Folgetag verwendbare Reste nicht verwerfen, sondern spritzen.
Erste Dosis frühestens 2h nach Stammzellreinfusion

Tag 0 Datum

Tag 1 errechnete Tagesdosis: ml

Tag 2

Tag 3

Tag 4

Tag 5

Tag 6

Tag 7

Tag 9

Tag 10

Toxizitätsbogen Megatherapie

für

Vorname

Name

geb.

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 Std.	> 40 für ≥ 24 Std.
Hautveränderungen	keine	Erythem	trockene Desquamation, Vaskulitis Pruritus	feuchte Desquamation, Ulzerationen	exfoliative Dermatitis, Nekrosen
Stomatitis	keine	schmerzlose Ulzera, Erythem	schmerzendes Erythem oder Ulzerationen, kann aber essen	schmerzendes Erythem oder Ulzerationen, nur flüssige Nahrung möglich	TPN wegen Stomatitis erforderlich
Diarrhoe (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
Sonstiges					

Rekonstitutionsdaten: Leukozyten > 1,0/nl
 Datum
 Entlassung nach Hause
 Datum
 Thrombozyten > 20/nl
 (unsubstituiert) Datum

Stempel:

Datum:

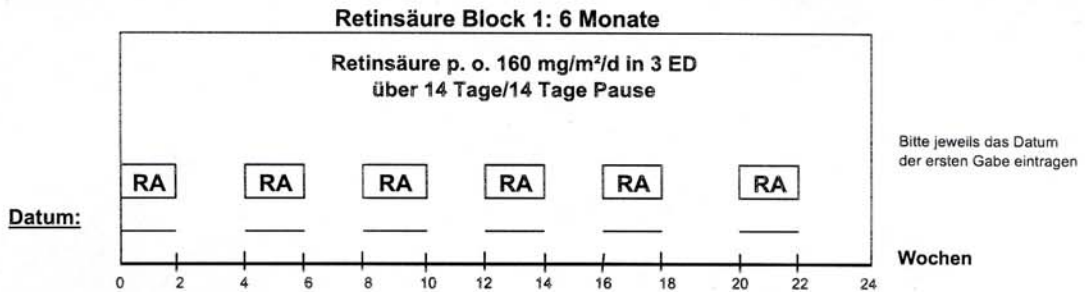
Unterschrift

11.7.7 Retinsäuretherapie

NB 97

Retinsäure-Dokumentation Block 1

für _____ geb.: _____ Patnr.: _____



Therapieverzögerungen (Startverzögerung mehr als 14 Tage):

nein ja Grund: _____

Dosisreduktion:

nein ja welche, ab wann: _____

Grund: _____

Vitamin E-Gabe:

nein ja, lokal ja, oral
 teilweise teilweise
 durchgehend durchgehend

Nebenwirkungen:

WHO-Grad	0	I	II	III	IV
Hb-Abfall (g/dl)	Altersnorm (N)	10.0 - < N	8.0 - < 10.0	6.5 - < 8.0	< 6.5
Leukopenie (G/l)	≥ 4.0	3.0 - < 4.0	2.0 - < 3.0	1.0 - < 2.0	< 1.0
Thrombopenie (G/l)	≥ 100	75 - < 100	50 - < 75	10 - < 50	< 10
Haut/Exantheme	keine	Erythem	trockene Desquamat. Vaskulation, Pruritus	feuchte Desquamation, Ulzerationen	exfoliative Dermatitis, Nekrosen
Bilirubin- erhöhung	o. B.	-	1,5 fach erhöht	1,5 - 3 fach erhöht	> 3 fach erhöht
GOT/GPT- Erhöhung	o. B.	≤ 2,5 fach erhöht	2,6 - 5 fach erhöht	5,1 - 20 fach erhöht	> 20 fach erhöht
Kopfschmerzen:	keine	tolerabel ohne Behandlung	stark, Behandlung nötig	sehr stark (Abbruch, Verzögerung)	
Cheilitis:	keine	tolerabel ohne Behandlung	stark, Behandlung nötig	sehr stark (Abbruch, Verzögerung)	
Konjunktivitis:	keine	tolerabel ohne Behandlung	stark, Behandlung nötig	sehr stark (Abbruch, Verzögerung)	
Hyperglyzeridämie:	nicht gemessen	nein	ja, max. Wert:		
Hyperkalziämie:	nicht gemessen	nein	ja, max. Wert:		
Nachblindheit:	nicht evaluierbar	nein	ja, max. Wert:		
Sonstige Nebenwirkungen:					

Tumormarker:

	Wert		path.	normal
NSE	ng/ml		0	0
Katecholamine im Serum		Faktor		
HVA	ng/ml		0	0
VMA	ng/ml		0	0
Katecholamine im Urin	nmol/ μ mol Krea			
HVA			0	0
VMA			0	0

Diagnostik bei Remissionsbeurteilung:

	unauffällig	pathologisch gebessert	pathologisch unverändert	nicht durchgeführt
Sonographie/CT/NMR (Primärtumor)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
J-Benzylguanidin-Szintigramm (mIBG)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- PT	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Met.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Skelett-Szintigramm	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schädel-CT	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Knochenmark - Zytologie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Immunfluoreszenz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
sonstige Untersuchungen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Status nach Retinsäure Block 1:

(Kriterien siehe Protokoll)

- VR
- sehr gute Teilremission
- Teilremission
- gemischte Remission
- kein Ansprechen

Stichtag: _____

- Rezidiv

Datum: _____

Lokalisation: _____

- Progression

Datum: _____

Lokalisation: _____

Geplante weitere Therapie:

- Fortführung der Retinsäuretherapie
- Sonstiges

Folgende Unterlagen lagen der Studienleitung noch nicht vor:

- Kopie des OP-Berichts (OP vom _____)
- Kopie des histologischen Befundes (OP vom _____)
- Sonstiges:

Datum und Stempel

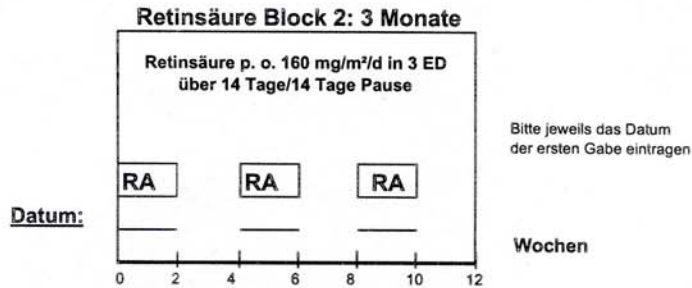
Unterschrift

Bitte senden an: NB-Studie, Prof. Dr. F. Berthold, Universitäts-Kinderklinik, Joseph-Stelzmann-Str. 9, 50924 Köln, Tel.: 0221/478-6853, Fax: 0221/478-6851

NB 97

Retinsäure-Dokumentation Block 2

für _____ geb.: _____ Patnr.: _____



Therapieverzögerungen (Startverzögerung mehr als 14 Tage):

nein ja Grund: _____

Dosisreduktion:

nein ja welche, ab wann: _____

Grund: _____

Vitamin E-Gabe:

nein ja, lokal ja, oral
 teilweise teilweise
 durchgehend durchgehend

Nebenwirkungen:

WHO-Grad	0	I	II	III	IV
Hb-Abfall (g/dl)	Altersnorm (N)	10.0 - < N	8.0 - < 10.0	6.5 - < 8.0	< 6.5
Leukopenie (G/l)	≥ 4.0	3.0 - < 4.0	2.0 - < 3.0	1.0 - < 2.0	< 1.0
Thrombopenie (G/l)	≥ 100	75 - < 100	50 - < 75	10 - < 50	< 10
Haut/Exantheme	keine	Erythem	trockene Desquamat. Vaskulation, Pruritus	feuchte Desquamation, Ulzerationen	exfoliative Dermatitis, Nekrosen
Bilirubin- erhöhung	o. B.	-	1,5 fach erhöht	1,5 - 3 fach erhöht	> 3 fach erhöht
GOT/GPT- Erhöhung	o. B.	≤ 2,5 fach erhöht	2,6 - 5 fach erhöht	5,1 - 20 fach erhöht	> 20 fach erhöht
Kopfschmerzen	keine	tolerabel ohne Behandlung	stark, Behandlung nötig	sehr stark (Abbruch, Verzögerung)	
Cheilitis	keine	tolerabel ohne Behandlung	stark, Behandlung nötig	sehr stark (Abbruch, Verzögerung)	
Konjunktivitis	keine	tolerabel ohne Behandlung	stark, Behandlung nötig	sehr stark (Abbruch, Verzögerung)	
Hyperglyzeridämie	nicht gemessen	nein	ja, max. Wert:		
Hyperkalzlämie:	nicht gemessen	nein	ja, max. Wert:		
Nachblindheit:	nicht evaluierbar	nein	ja, max. Wert:		
Sonstige Nebenwirkungen:					

Tumormarker:

	Wert		path.	normal
NSE	ng/ml		0	0
Katecholamine im Serum		Faktor		
HVA	ng/ml		0	0
VMA	ng/ml		0	0
Katecholamine im Urin	nmol/μmol Krea			
HVA			0	0
VMA			0	0

Diagnostik bei Remissionsbeurteilung:

	unauffällig	pathologisch gebessert	pathologisch unverändert	nicht durchgeführt
Sonographie/CT/NMR (Primärtumor)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
J-Benzylguanidin-Szintigramm (mIBG) - PT	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Met.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Skelett-Szintigramm	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schädel-CT	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Knochenmark - Zytologie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Immunfluoreszenz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
sonstige Untersuchungen:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Status nach Retinsäure Block 2:

(Kriterien siehe Protokoll)

- VR
- sehr gute Teilremission
- Teilremission
- gemischte Remission
- kein Ansprechen

Stichtag: _____

Rezidiv

Datum: _____

Lokalisation: _____

Progression

Datum: _____

Lokalisation: _____

Geplante weitere Therapie:

- Fortführung der Retinsäuretherapie
- Sonstiges

Folgende Unterlagen liegen der Studienleitung noch nicht vor:

- Kopie des OP-Berichts (OP vom _____)
- Kopie des histologischen Befundes (OP vom _____)
- Sonstiges:

Datum und Stempel

Unterschrift

Bitte senden an: NB-Studie, Prof. Dr. F. Berthold, Universitäts-Kinderklinik, Joseph-Stelzmann-Str. 9, 50924 Köln, Tel.: 0221/478-6853, Fax: 0221/478-6851

11.8 Toxizitätsskala für die Nebenwirkungen nach der WHO

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 Std.	> 40 für ≥ 24 Std.
Hautveränderungen	keine	Erythem	trockene Desquamation, Vaskulitis Pruritus	feuchte Desquamation, Ulzerationen	exfoliative Dermatitis, Nekrosen
Stomatitis	keine	schmerzlose Ulzera, Erythem	schmerzendes Erythem oder Ulzerationen, kann aber essen	schmerzendes Erythem oder Ulzerationen, nur flüssige Nahrung mög- lich	TPN wegen Stomatitis erforderlich
Diarrhoe (Anstieg Stuhl- frequenz/Tag)	keine	2-3	4-6 o. nächtl. Stuhl o. leichte Bauchkrämpfe	7-9 oder Inkontinenz oder starke Bauchkrämp- fe	≥ 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%
Neurotoxizität Peripher	keine	Parästhesien	schwere Parästhesien und/oder milde Schwä- che	unerträgliche Parästhe- sien, deutliche motori- sche Verluste	Paralyse
Obstipation	keine oder keine Veränderung	mild	moderat	schwer	Ileus > 96 h
Ototoxizität Hörverlust bei 2kHz	keine	< 15 dB	16-30 dB	31-60 dB	> 60 dB

11.9 Adressen zur Therapie und Diagnostik

11.9.1 Therapie

Studienleitung: Prof. Dr. F. Berthold
Tel.: 0221/ 478-4380
Fax: 0221/ 478-4689

Studienassistenten: Dr. B. Hero/ Dr. T. Simon
Tel.: 0221/ 478-6853
Fax: 0221/ 478-6851
e-mail: neuroblastomstudie@medizin.uni-koeln.de

Studiensekretariat: Frau Schmitz, Frau Breuer, Frau Schröder-Berg
Tel.: 0221/ 478 6853
Fax: 0221/ 478 6851

Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde
des Klinikums der Universität zu Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln

Kinderchirurgen: Prof. Dr. A.M. Holschneider
Kinderkrankenhaus Köln-Riehl
Amsterdamer Str. 59
50735 Köln
Tel.: 0221/7774-261
Fax: 0221/7774-492

Prof. Dr. D. von Schweinitz
Universitätskinderspital Basel (UKBB)
Abt. Kinderchirurgie
Postfach
CH-4005 Basel
Tel.: 0041/ 61/ 685 6565
Fax: 0041/ 61/ 685 6566

Strahlentherapeut: Prof. Dr. R.P. Müller
Klinik für Strahlentherapie
des Klinikums der Universität zu Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln
Tel.: 0221/478-5450
Fax: 0221/478-6158

mIBG-Therapie: Dr. Schmidt
Klinik für Nuklearmedizin
des Klinikums der Universität zu Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln
Tel.: 0221/ 478 4059

11.9.2 autologe Stammzellsammlung mit CD34-Positivselektion

KMT-Einheiten der Universitätskliniken Hamburg, Hannover, Essen, Berlin, Jena, Köln, Bonn, Frankfurt, Erlangen, Stuttgart, Tübingen (Liste unvollständig)

für besondere Rückfragen: Studienleitung

11.9.3 Referenzlabor Histologie

Frau OÄ Dr. Jänig
Institut für Pathologie der Universität Kiel
Kindertumorregister der GPOH
Michealisstr. 11
24105 Kiel
Tel.: 0431/597-3450
Fax: 0431/587-3428

oder

Prof. Dr. H. Schäfer
Institut für Pathologie
Universitätskrankenhaus Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Tel.: 040/4717-2163
Fax: 040/4717-4961

*Material: Repräsentative Paraffinblöcke oder
-schnitte*

Anforderungsschein (s. S. 135)

11.9.4 Molekularbiologie

Bitte senden an:

Tumorbank „Embryonale Tumoren“
Kinderonkologisches Forschungslabor
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln
Tel.: 0221/ 478 6843
Fax: 0221/ 478 6851

(Tumorbank-Einsendebogen s. S.136)

*Material: schockgefrorenes Tumormaterial,
Tumortupfpräparate, schockgefrorenes Cit-
ratblut(Vergleiche auch Anleitung zur As-
servierung von Tumorgewebe s. S. 138)
Versand in der Tumorbox ®*

Von dort Weiterleitung an die beteiligten Labors:

OA PD Dr. H. Christiansen
Universitätskinderklinik
Neuroblastom-Labor
Deutschhausstr. 12
35033 Marburg
Tel: 06421-28-2650
Fax: 06421-28-6824

Dr. R. Spitz/ Prof. Dr. F. Berthold
Onkologisches Labor
Universitätskinderklinik
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln
Tel.: 0221/478-6845
Fax: 0221/478-6841

Prof. Dr. M. Schwab
Abteilung für Zytogenetik des
Deutschen Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg
Tel.: 06221/ 423 220
Fax: 06221/ 423 277

11.9.5 Referenzlabor Katecholaminmetabolite

Dr. D.H. Hunneman
Universitätskinderklinik
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
Tel. und Fax: 0551/396236

Anforderungsschein: s. S. 141

11.9.6 Immunzytologie Knochenmark

Prof. Dr. F. Berthold
Onkologisches Labor
Universitätskinderklinik
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln
Tel.: 0221/478-4390
Fax: 0221/478-6801

*Material: 4 Punktionsstellen, je Punktionsstelle
5 Ausstriche und 3-5 ml Heparin-Blut.
Anforderungsschein: s. S.*

Versand innerhalb 24 Stunden!

11.9.7 Referenz-Kinderradiologie

Frau Prof. Dr. G. Benz-Bohm
Kinderradiologie des Instituts für Radiologie
der Universität zu Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln
Tel.: 0221/478-4228

*Material: MR-, CT- oder Röntgenbilder mit allen Vor-
aufnahmen, einschließlich der dazugehöri-
gen Befunde und der Fragenstellung zur
Studienleitung, von dort Organisation der
referenzradiologischen Beurteilung.*

11.9.8 Zytostatikaspiegel

Prof. Dr. J. Boos
Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
Albert-Schweitzer-Str. 33
48129 Münster
Tel.: 0251/834-7865
Fax: 0251/834-7828

Material: siehe Anforderungsschein s. S. 143

Versand auf Trockeneis

11.9.9 Opsomyklonus-DiagnostikAntikörperbestimmung

Nachweis von Autoantikörpern, Pathogenese-Grundlagen

Dr. F. Blaes

Justus Liebig-Universität

Am Steg 14

35385 Gießen

Tel.: 0641 - 9945 317

Fax: 0641 - 9945 309

Material: 2ml Serum, 2 ml Liquor

11.9.10 Dokumentationsbögen

Dokumentationsbögen werden entsprechend der Therapiestratifizierung für die jeweiligen Patienten zugesandt. Fehlende Bögen können im Studiensekretariat (Tel. 0221 - 478 6853) angefordert oder unter

www.medizin.uni-koeln.de/kliniken/kinder/onkologie/doku_boegen.htm

abgerufen werden. Schwerwiegende unerwartete Ereignisse (s. Bogen S. 148) sind innerhalb von 24 Stunden der Studienleitung zu melden (Fax: 0221 - 478 6851).

11.10. Anforderungsscheine/ Bögen

11.10.2 Tumorbank-Einsendebogen**Tumorbank-Einsendebogen****Patientendaten:**

Patientenetikett:

Name:.....

Vorname:.....

Geburtsdatum:.....

Geschlecht: []w[]m

OP-Datum:.....

Diagnose:.....

[] Erstdiagnose [] Verlaufskontrolle [] Rezidiv [] nach Chemotherapie [] nach KMT

Therapie-Studie:.....

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

Untersuchungsmaterial:

Entnahme-Datum:.....

Bitte ankreuzen: Lokalisation:

0 Tumor

0 Tumortupfpräparate

0 Blut (Monovette grün) für DNA-Extraktion

0 Blut (Glasmonovette) für Leukozytenisolation und Serum

0 Serum

0 Normalgewebe

0 tumorzellhaltiges Knochenmark für Molekularbiologie (nicht Immunfluoreszenz!, für IF per Express übersenden)

0 Sonstiges:.....

Ansprechpartner (+ Telefon-Nr.):

(Stempel)

Datum:.....

Unterschrift:.....

Adressen:**Hirn- und Lebertumoren :**

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

Neuroblastom, Keimzelltumoren, seltene embryonale Tumoren:

Prof. Dr. F. Berthold
 Universitäts-Kinderklinik
 Zentrum für Kinderonkologie
 Joseph-Stelzmann-Str. 9
 50924 Köln;
 Tel.: 0221-478 4390

Nierentumoren:

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

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

Präferenzlabor für das Neuroblastom

Bitte ankreuzen, welches Labor, insbesondere für die N-myc-Bestimmung bevorzugt wird.
Falls keine Angabe vorliegt, wird die Entscheidung von der Tumorbank vorgenommen.

	Prof. Schwab		Vergleichsblut anbei
--	---------------------	--	-----------------------------

	PD Dr. Christiansen		Vergleichsblut anbei
--	----------------------------	--	-----------------------------

	Prof. Berthold
--	-----------------------

seltene Tumoren, Keimzelltumoren

	nur Asservierung
--	-------------------------

Wird vom Labor ausgefüllt:

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

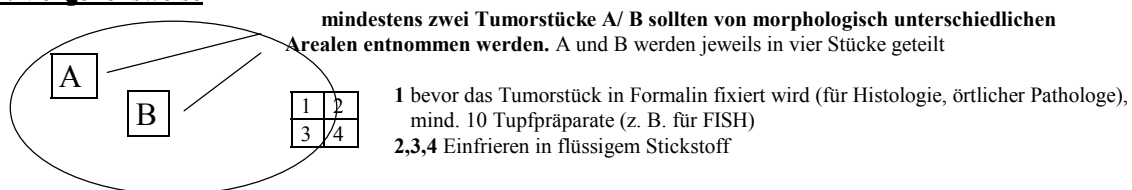
11.10.3 Materialanleitung

Anleitung zur Asservierung von Tumorgewebe

A. Benötigtes Material

1. diese Anleitung
2. Tumorgewebe-Set:
 - 20 Superfrost-Objekträger für Tumortupfpräparate
 - 5 Objekträger-Boxen
 - 1 100 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 Objekträgern 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



Resektabler Tumor:

1. Aufteilen des Tumormaterials

Gemeinsam mit dem zuständigen Pathologen Tumor aufschneiden und Gewebeprobe aus unterschiedlichen, aber mindestens zwei repräsentativen Arealen gewinnen **A** und **B** (Größe 1 cm³, wenn möglich mehr: **C**, **D** etc.; nicht vom Tumorrand, kein Bindegewebe, keine nekrotischen Bezirke asservieren, beim Neuroblastom nodale Areale beachten). Falls mehr Stücke (**C**, **D**) gewonnen werden, neues Tumor-Röhrchenset verwenden. Die Stücke dann jeweils in 4 repräsentative 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 20 Minuten nach der chirurgischen Entnahme). Übriges Tumorgewebe für den Pathologen zur Diagnostik in Formalin geben.

Falls bei einem größeren Operationspräparat der Pathologe nicht das gesamte restliche Tumorgewebe zur Diagnostik braucht, übrig gebliebenes Tumorgewebe kleinschneiden, 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 und RNase-frei schockgefrieren. Falls die Stücke nicht in die Röhrchen passen teilen bzw. in kleine Stücke schneiden.

Schockgefrieren des Gewebes durch Einfallen-Lassen 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 Röhren flüssigen Stickstoff dekantieren. Dabei darauf achten, daß sich kein flüssiger Stickstoff mehr im 1,8ml Röhren befindet.

Schockgefrorenes Tumorgewebe aus dem 50ml Becher in die roten 1,8 ml Röhren 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, aber in jedem Operationssaal vorhanden.)

Von den Tumorteilen **A1** und **B1** jeweils zehn Tumortupfpräparate herstellen. *Behutsames* Abtupfen der oberflächlichen Zellschicht der Tumorprobe auf *Superfrost-Objektträger* (ca. 6 Tupfungen pro Schnittfläche, max. 10 Objektträger 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 Diagnostik und Bestimmung des Tumoranteils.

Nichtresektabler Tumor:

1. **Aufteilung des Tumormaterials**

Zusammen mit dem Pathologen von unterschiedlichen Arealen möglichst 2 repräsentative Tumorstücke **A** und **B** (Größe ca. 1cm³) entnehmen (nicht vom Tumorrand, möglichst kein Bindegewebe, keine nekrotischen Bezirke asservieren). Vor der Weiterverarbeitung vorsichtig und steril Blut vom Tumorgewebe abtupfen. **A** und **B** in jeweils 4 repräsentative Tumorstücke **A1, A2, A3, A4** und **B1, B2, B3, B4** teilen (s. o.). Bei kleineren Biopsien gemeinsam mit dem Pathologen besprechen wieviel Tumorgewebe eingefroren werden kann.

2. und 3.

Verfahren wie bei resektablem Tumor.

C. Gewinnen von Vergleichs-DNA und Leukocyten 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. Durchmischen und 1x abzentrifugieren: 20 Minuten bei Raumtemperatur, **1650 x g** (Dies entspricht bei einer Zentrifuge mit einem **Radius von 25-30cm** etwa **2300** Umdrehungen/min). Diese Glasmonovette **NICHT** tiefrieren 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 zerkleinert und im grünen Röhren 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°C oder in flüssigem Stickstoff lagern. Der Versand erfolgt tiefgefroren auf Trockeneis in der Tumorbox an das zuständige molekulargenetische Labor. Die gesamte Kammer der Tumorbox muß mit Trockeneis aufgefüllt werden. Zehn luftgetrocknete 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

Nierentumoren:

Prof. Dr. M. Gessler

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

Neuroblastom, Keimzelltumoren,
seltene embryonale Tumoren:

Prof. Dr. F. Berthold

Universitäts-Kinderklinik -Zentrum für Kinderonkologie-
Joseph-Stelzmann-Str. 9
50924 Köln
Tel.: 0221-478 4390

11.10.4 VMA, HVA, Dopamin Göttingen

Georg-August-Universität Göttingen

Zentrum Kinderheilkunde
 Abteilung: Kinderheilkunde/Schwerpunkt Neuropädiatrie
 Prof.Dr.med.Dr.h.c.F.Hanefeld

Absender (Adresse für Befund)

PROBEN AN:

**Dr.D.H.Hunneman
 Univ.Kinderklinik
 Robert-Koch-Str.40
 37075 Göttingen**

**Tel. & Fax.:
 0551-396236**

**UNTERSUCHUNGS-AUFTRAG FÜR
 KATECHOLAMINE UND METABOLITE IM
 URIN , PLASMA/SERUM ODER
 LIQUOR**

Etikett oder :

Name: _____

Vorname: _____

GEB.DATUM (Tag,Monat,Jahr): ____ ____ ____

Plasma oder Serum 0,5 ml ungekühlt DATUM : ____ ____ ____

Spontanurin DATUM : ____ ____ ____ Angesäuert ? Ja Nein

Sammelurin DATUM: ____ ____ ____ 24 St. Urinmenge in ml: _____
 24-Stundenurin sammeln; laufend mit 1 ml Salzsäure (25%) pro 100 ml Urin auf pH 2-4 ansäuern; ca. 10 ml des gepoolten Urins unter Angabe der 24-Stundenmenge einsenden.

Liquor (0,5 ml tiefgefroren) DATUM : ____ ____ ____ bei Verdacht auf neurometabolische Erkrankung

Kostenträger

Amb.
 Stat.

Privatpatient **
 Selbstzahler **
 Kassenpatient

****RECHNUNGSEMPFÄNGER ANGEBEN:**

Verantwortlicher Arzt: _____

- Bekannter Patient mit NEUROBLASTOM (Stadium _____) Unter Therapie
 - Rezidivverdacht Persistierender Tumor OP am ____ ____ ____
 - Keine Änderung seit letzter Einlieferung; Routine Verlaufskontrolle.
- Initiale diagnostische Untersuchung: Verdacht auf:
 - Neuroblastom/Ganglioneuroblastom Stadium ? _____ Phaeochromocytom
 - Ganglioneurom Carcinoid anderes oder unklar

- SYMPTOME: Hypertonie Durchfall Flushing Schwitzen
 Hypoglykämie Raumforderung Klinisch unauffällig

11.10.5 Knochenmark

Klinikum der Universität zu Köln

Klinik für allgemeine Kinderheilkunde



Kinderonkologisches Labor
Kinderklinik des Klinikums der Universität zu Köln
Joseph-Stelzmann-Str. 9

studie NB97
Tel.: 0221 – 478 4390
Fax: 0221 – 478 6801

50924 Köln

Betr.:

Vorname

Name

Geburtsdatum

Entnahme-Datum:

Krankheitsstatus:

- Initialdiagnostik
- Nach.....Blöcken Chemotherapie
-
- Vor Antikörpertherapie (vor Zyklus.....)
- Vor Retinsäuretherapie
- Therapieende
- Rezidivverdacht
- Routineverlaufskontrolle ohne Rezidivverdacht
- Sonstiges:

Hiermit bitten wir um den Nachweis von Neuroblastomzellen im Knochenmark (4 Punktionsstellen)

- Punktionsort 1 _____
- Punktionsort 2 _____
- Punktionsort 3 _____
- Punktionsort 4 _____

Je Punktionsort sind 3 – 5 ml Heparin-Knochenmark und 5 Ausstriche erforderlich, ungekühlter Versand per Eilbote.

Stempel

Datum

Unterschrift

11.10.6 Zytostatikaspiegel, Münster



WESTFÄLISCHE WILHELMS-UNIVERSITÄT MÜNSTER
 Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde - Pädiatrische Hämatologie/Onkologie -
 LEITER PROF. DR. MED H. JÜRGENS - ALBERT-SCHWEIZER-STR. 33, 48149 MÜNSTER,

Arbeitsgruppe Klinische Pharmakologie - Priv.Doz. Dr. Joachim Boos
 TEL: 0251/83-56757 oder -47865 TELEFAX: 8347828 EMAIL: BOOSJ@uni-muenster.de

Bestimmung von Zytostatika

I. Angaben zum Patienten:

Name:..... Länge:.....Gewicht:.....m².....
 Vorname:..... Bilirubin: GPT:.....
 Geburtsdatum:..... Creatinin:..... Harnstoff:.....
 Adresse:..... klinische Hinweise auf Malabsorption ? ja
 nein
 Kostenträger:.....
 Gewicht:.....
 Diagnose:..... Therapieprotokoll:.....

II. Probenmaterial (bitte nicht aus der Medikamentenzuleitung entnehmen:

Plasma Serum Vollblut kapillär peripher-venös gestochen aus dem liegenden Zugang
 Liquor Urin Speichel Knochenmark **infektiös ?** ja nein

Probenentnahmedatum:..... Uhrzeit:..... Medikament:..... Dosis:.....
 oral..... bzw. Infusion gegeben am:..... von:.....bis:..... Uhr
Ergänzende Information/Fragestellung:

Zusätzlich gegebene Medikamente:

III. Gewünschte Untersuchung:

- | | | |
|---|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Asparaginase-Aktivität | <input type="checkbox"/> Methotrexat | <input type="checkbox"/> Teniposid |
| <input type="checkbox"/> Asparagin (spez. Probenaufarbeitung) | <input type="checkbox"/> Taxol | <input type="checkbox"/> Cisplatin |
| <input type="checkbox"/> ATRA, Metabolite | <input type="checkbox"/> Taxotere | <input type="checkbox"/> Carboplatin |
| <input type="checkbox"/> 13-cis-Retinsäure, Met. | <input type="checkbox"/> Idarubicin | <input type="checkbox"/> Cytarabin <u>Spezialröhrchen!!!</u> |
| <input type="checkbox"/> Cyclophosphamid | <input type="checkbox"/> Doxorubicin | <input type="checkbox"/> Asparaginsynthetase in Zellen |
| <input type="checkbox"/> Ifosfamid, Metabolite | <input type="checkbox"/> Daunorubicin | <input type="checkbox"/> Ara-CTP in Zellen |
| <input type="checkbox"/> Trofosfamid, Metabolite | <input type="checkbox"/> Epirubicin | <input type="checkbox"/> Vincristin (bei Intoxikationen) |
| | <input type="checkbox"/> Etoposid | <input type="checkbox"/> sonstige: (wird evtl. vermittelt) |

Probenversand (nach tel. Anmeldung):
 Cisplatin, Carboplatin: Trockeneis, EDTA o. Heparin-Plasma
 Etoposid: Bei Raumtemperatur, Serum
 zelluläre Proben: Raumtemperatur, Heparin-Vollblut o. KM
 Retinoide: Citratplasma, sofort lichtgeschützt u. kühl -
 Versand auf Trockeneiswie
 alle anderen Proben: Serum auf Trockeneis

Stempel und Unterschrift d. einSENDENDEN Arztes

ambulant: Überweisungsschein beigelegt
 stationär: Klinikstempel bitte Rechnung

Ergebnis: **Beurteilung:**

Handhabung von Plasmaproben:

- Patientendaten (Name, Gewicht, Größe, Geb.-datum, Diagnose, aktuelle Therapie, Dosierung) notieren und bei Versendung mitschicken
- Infusionsanfang und -ende sowie die Abnahmezeitpunkte bitte genau dokumentieren.
- Probenentnahmen möglichst nicht aus einem liegendem zentralen Zugang (in den das Cytostatikum eingelaufen ist) !

Wenn dies trotzdem notwendig ist , bitte unbedingt vermerken !

Etoposid, Cisplatin, Carboplatin:

Etwa 300µl Kapillarblut oder peripher-venöses Blut abnehmen, zentrifugieren
≥ 100µl Serum in beschriftete Eppendorfgefäße abfüllen
und bei -18°C lagern.

Die Proben können ohne Kühlung versendet werden.

Adriamycin (Doxorubicin):

Etwa 100 µl Kapillarblut oder peripher-venöses Blut abnehmen, zentrifugieren
≥ 50µl Serum in beschriftete Eppendorfgefäße abfüllen
und sofort bei -18°C einfrieren.

Die Proben unbedingt auf Trockeneis verschicken.

Ifosfamid:

Etwa 1,5 ml peripher-venöses Blut abnehmen, zentrifugieren und
≥ 1,5ml Serum in beschriftete Gefäße abfüllen (z.B. in Serumröhrchen)
und bei -18°C lagern.

Die Proben unbedingt auf Trockeneis verschicken.

Versendung an folgende Adresse:

PD Dr.med. Joachim Boos / Frau Elvira Ahlke
Kinderklinik der Universität Münster
Station 17a West - Kinderonkologie -
Albert-Schweitzer-Straße 33
D-48129 Münster

11.10.7 UKCCSG Guidelines für mIBG-Diagnostic scans

Neuroblastomstudie NB 97

Fassung vom 31.03.98

UKCCSG GUIDELINES FOR mIBG DIAGNOSTIC SCANS
in Paediatric NeuroblastomaRadiopharmaceutical: ^{123}I -mIBG

Administered activity: 400 MBq for adult,
 reduce activity according to weight *
 use maximum activity allowed by ARSAC guidelines*
 inject slowly and flushed with saline
 peripheral line rather than central line

Thyroid blockade: for ^{123}I -mIBG * dose appropriate to weight
 local regime to provide:
 - adequate thyroid blockade at time of injection,
 - blockade for the day of injection,
 - and the day after that.

ie: 1 day prior and 2 days after injection with ^{123}I -mIBG

Time of Scan:

24 hours post injection
 (earlier scans for kidneys if desired)

Collimator: Low-energy, high resolution

Energy Window: 20% centred at 159 keV photopeak for ^{123}I

Views: To include whole body:

LFOV spot views of whole body with patient lying
 on collimator face:
 Right and left lateral skull and arm
 Ant and post chest
 Ant and post abdomen
 Ant and post pelvis/femora (with empty bladder)
 Posterior legs
 Number of spot films depends on patient size
 Extra under-camera views (i.e. ant head and neck
 may be required in some patients)

Acquisition: 10 minute timed images, LEHR Collimator, (counts
 acquired will depend on part of body examined)
 128 x 128 or 256 x 256 word mode digital images
 saved, analogue images optional.
 IF time is restricted use LEAP collimator and scan
 for 6 minutes per field.

Sedation and restraint: As required

Monitoring: pulse oximetry monitoring is essential
 if basal sedation is employed.

Display & hard copy:

Interactive reporting from screen.
 Hard copy with optimum post-processing
 Two independent observers
 Permanent storage of digital data on appropriate
 magnetic or optical media for later review.

* = ARSAC 1993 guidelines

Neuroblastomstudie NB 97

Fassung vom 31.03.98

NOTES:**Thyroid blockade:**

Potassium iodide powder can be made into capsules or a simple solution in Chloroform water. Dose 250 mg m^{-2} per day in 2 or 3 divided doses.

Rapid blockade - if above regime has not been used - sodium perchlorate injection, one dose i/v, by slow injection over 5-10 minutes, given 60 minutes before mIBG injection.

Dose = $\frac{\text{Wt of patient}}{70} \times 200 \text{ mg}$

Injection:

Peripheral line injection is preferred rather than central line -
a) binding to central line may cause problems in interpretation
b) activity in the line may mask activity from thoracic metastases if scan is made on 'counts' rather than 'time' basis.
c) central line injection has a theoretically higher risk of hypotensive reaction to mIBG injection.

Drs Meller, Lee and Sprigg.
On behalf of the UKCCSG neuroblastoma group.

October 1996

Schilddrüsenblockade:

Kaliumjodid (z.B. Jodid^R, 100/200/500; 50 Tabl.)
10 µg/kg x d oral in 2-3 Einzeldosen, Tage -1 bis +3

Natriumperchlorat (z.B. Irenat^R, 40 ml)
1 Tropfen /kg x d oral in 4-6 Einzeldosen, Tage -1 bis +3

11.10.8 Meldebogen für das Kinderkrebsregister in Mainz

- Bitte beachten Sie die Erläuterungen auf der Rückseite -

Version 15 28.2.2002

MALIGNOME* IM KINDESALTER - Meldebogen	
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR) am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI)	
Bitte senden Sie die weißen Bögen an: Deutsches Kinderkrebsregister am IMBEI, 55101 Mainz Telefon: 06131/17-3227 oder -6808, Telefax: 06131/17-4462	
Adresse der Klinik (Stempel), Telefon:	Adressette:
Aufnahmenr. der Klinik: _____	
Nachname: _____	Geschlecht: <input type="checkbox"/> 1=m, 2=w
Vorname: _____	Geburtsdatum: _____
Adresse (ständiger Wohnsitz zur Zeit der Erkrankung):	Geburtsort (falls im Ausland erkrankt: Geburtsland):
Straße: _____	_____
PLZ: _____ Wohnort: _____	GPOH-PID: _____
Diagnose: _____	Lokalisation: _____
_____	_____
Stadium: _____ Malignitätsgrad: _____	Diagnosedatum: _____
Sicherung der Diagnose durch:	Seite:
<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	<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: Studienname: _____	
	(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 -
_____	_____
Name des dokumentierenden Arztes (Stempel)	Datum
	Unterschrift

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

11.10.9 Meldung unerwarteter Ereignisse

Name:		Vorname:		Geb.-Datum:	
--------------	--	-----------------	--	--------------------	--

nach (bitte ankreuzen):

<input type="checkbox"/>	N5	Datum Beginn:
<input type="checkbox"/>	N6	Datum Beginn:
<input type="checkbox"/>	N7	Datum Beginn:
<input type="checkbox"/>	Retinsäure	Datum Beginn:
<input type="checkbox"/>	Megatherapie	Datum Beginn:

Ereignis Toxizität Grad 4 (außer Myelosuppression) Tod anderes
 Datum _____
 Organ und Symptome _____
 Kommentar: _____

Alle vor dem SAE gegebenen Medikamente:

Medikament & Charge	mg/Tag	Route	Gegeben von ... bis	Indikation

Alle zur Behandlung des SAE gegebenen Medikamente:

Medikament	Dosis/Tag	Route	Gegeben von ... bis	Indikation

Zusammenhang zwischen SAE und Studienmedikation?:

- sicher wahrscheinlich möglich unwahrscheinlich
 kein Zusammenhang nicht zu entscheiden

Ausgang des SAE?:

- keinerlei Folgeschäden bleibende Schäden Tod
 unbekannt zu früh für eine Beurteilung

Stempel	Datum, Unterschrift
---------	---------------------