



**34. Jahrestagung der Rhein.-Westf. Gesellschaft für Nuklearmedizin:
M. Schmidt, Th. Simon: Aktuelle Aspekte zur D und Th bei Neuroblastom**



**Aktuelle Aspekte zur Diagnostik und Therapie mit
mIBG bei Neuroblastom**

Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Schmidt

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin und

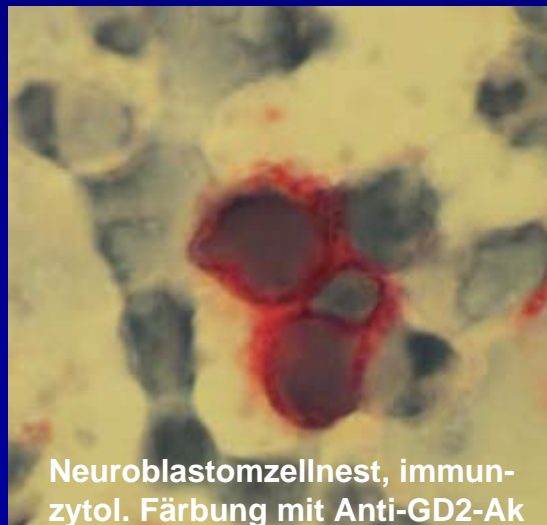
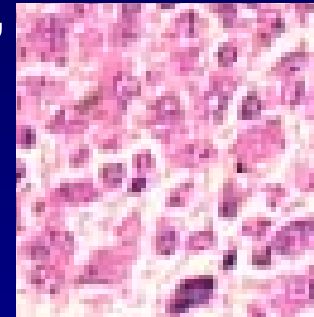
Priv.-Doz. Dr. med. Thorsten Simon

**Kinderonkologie und –hämatologie, Zentrum für Kinderheilkunde,
Universitätsklinikum Köln**



Das Neuroblastom

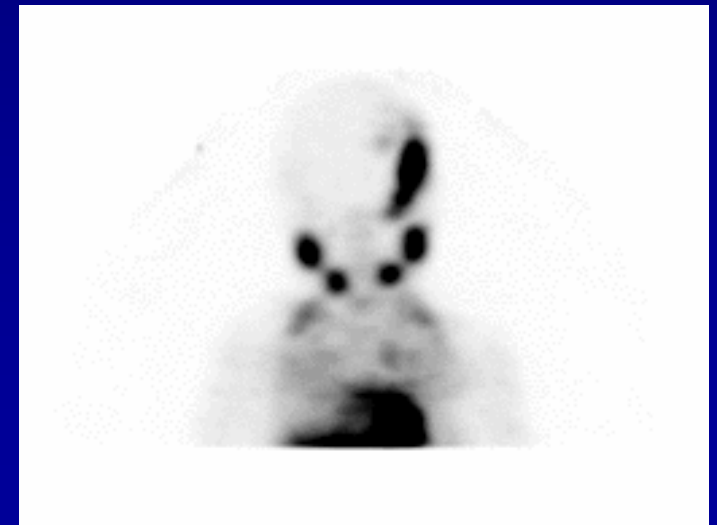
- **Definition:** maligner, embryonaler Tumor des autonomen Nervensystems
- **Entstehungsorte:** Nebennierenmark, sympathischer Grenzstrang, sympathische Paraganglien
- **Inzidenz:** 1,1 Erkrankungen auf 100000 Kinder < 15 Jahre
→ häufigster extrakranieller solider Tumor des Kindesalters



Neuroblastomzellnest, immun-
zytol. Färbung mit Anti-GD2-Ak



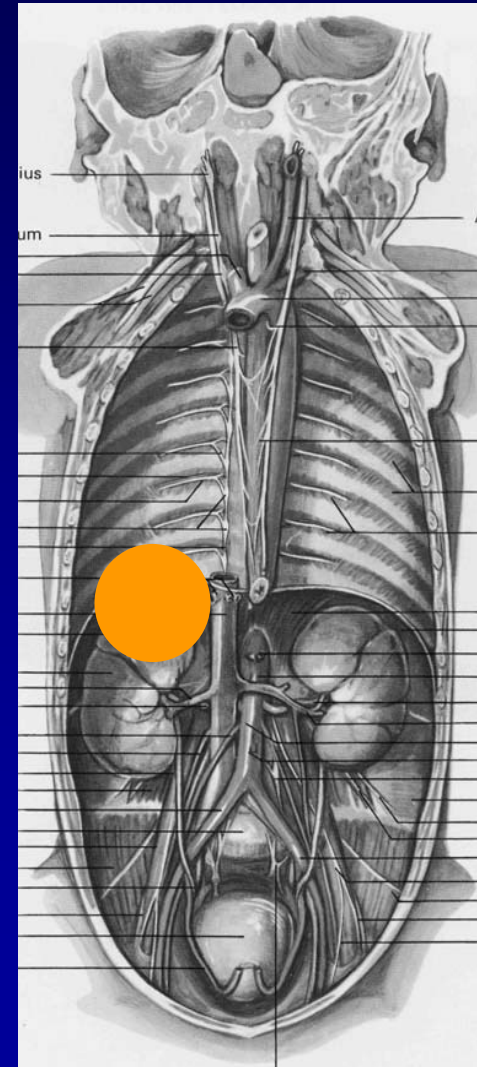
Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung:
grün: Kopien des MYCN-Onkogens





Neuroblastom, INSS-Stadien

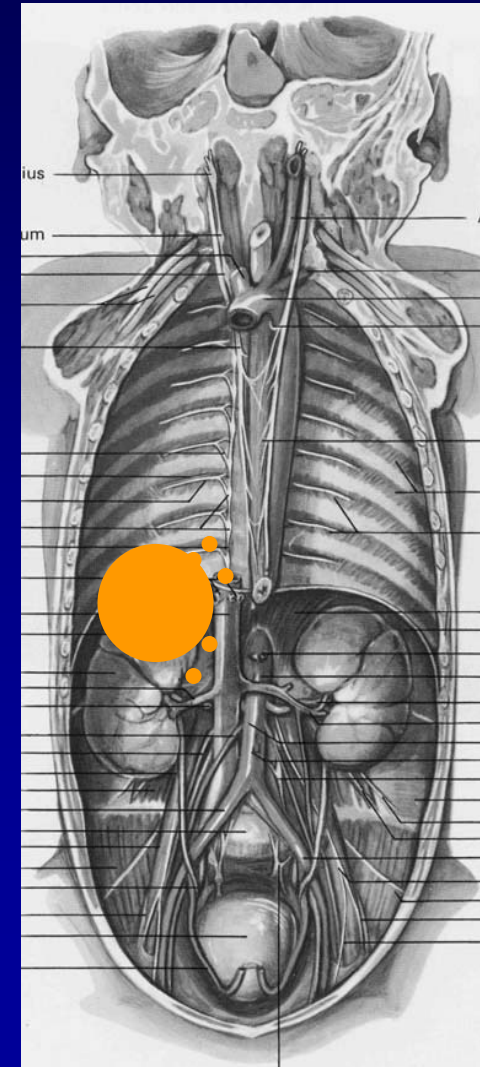
- 1 Isolierter einseitiger Tumor, vollständig entfernt, Lymphknoten frei





Neuroblastom, INSS-Stadien

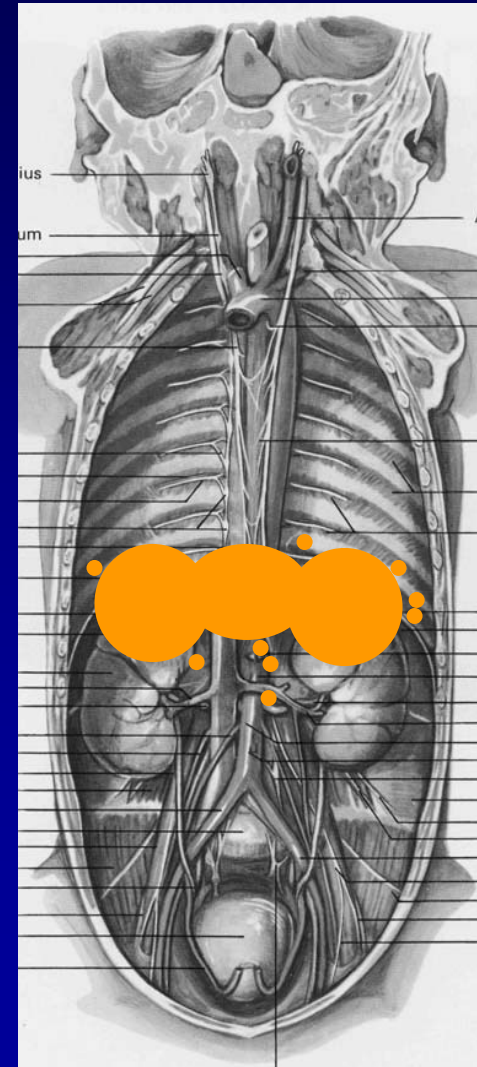
- 1 Isolierter einseitiger Tumor, **vollständig entfernt**, Lymphknoten frei
- 2 Isolierter einseitiger Tumor, nur zu 90% entfernt oder gleichseitige Lymphknoten befallen





Neuroblastom, INSS-Stadien

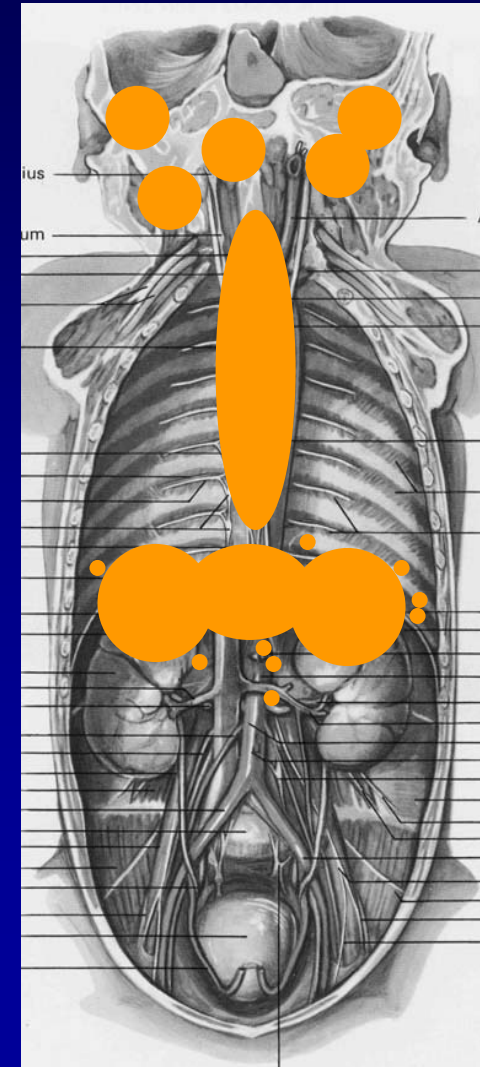
- 1 Isolierter einseitiger Tumor, **vollständig entfernt**, Lymphknoten frei
- 2 Isolierter einseitiger Tumor, nur zu 90% entfernt oder gleichseitige Lymphknoten befallen
- 3 **Inoperabler** Tumor mit Überschreitung der Mittellinie oder einseitiger Tumor mit gegenseitigem Lymphknotenbefall





Neuroblastom, INSS-Stadien

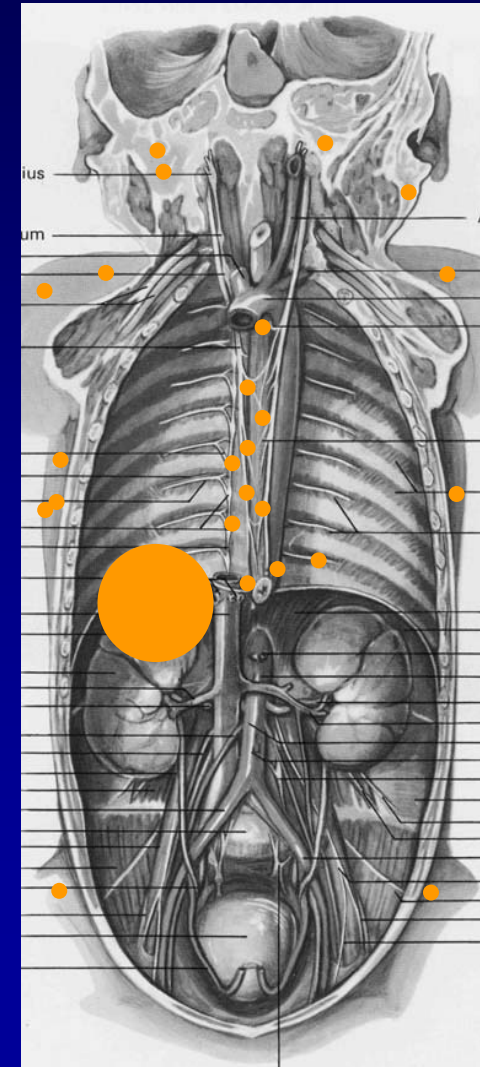
- 1 Isolierter einseitiger Tumor, **vollständig entfernt**, Lymphknoten frei
- 2 Isolierter einseitiger Tumor, nur zu 90% entfernt oder gleichseitige Lymphknoten befallen
- 3 **Inoperabler** Tumor mit Überschreitung der Mittellinie oder einseitiger Tumor mit gegenseitigem Lymphknotenbefall
- 4 **Metastasierung** (Knochenmark, Knochen....)





Neuroblastom, INSS-Stadien

- ① Isolierter einseitiger Tumor, **vollständig entfernt**, Lymphknoten frei
- ② Isolierter einseitiger Tumor, nur zu 90% entfernt oder gleichseitige Lymphknoten befallen
- ③ **Inoperabler** Tumor mit Überschreitung der Mittellinie oder einseitiger Tumor mit gegenseitigem Lymphknotenbefall
- ④ **Metastasierung** (Knochenmark, Knochen....)
- ⑤ Stadium 4S: Wie oben 1-3 mit Metastasen in Leber, Haut, Knochenmark (<10%) bei Säuglingen



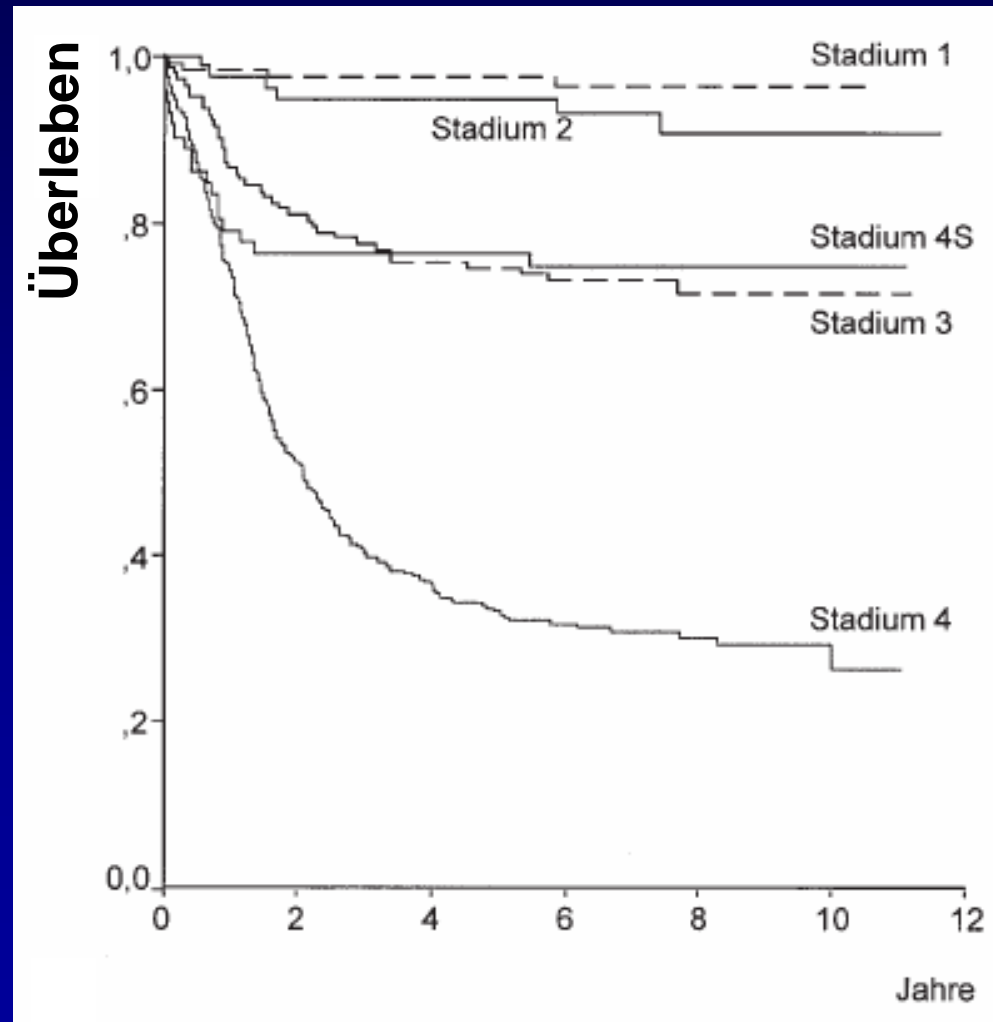


Verteilung der INSS-Stadien in NB97

- | | | |
|---|--|------|
| ① | Isolierter einseitiger Tumor, vollständig entfernt , Lymphknoten frei | 17 % |
| ② | Isolierter einseitiger Tumor, nur zu 90% entfernt oder gleichseitige Lymphknoten befallen | 11 % |
| ③ | Inoperabler Tumor mit Überschreitung der Mittellinie oder einseitiger Tumor mit gegenseitigem Lymphknotenbefall | 21 % |
| ④ | Metastasierung (Knochenmark, Knochen....) | 41% |
| ① | Stadium 4S: Wie oben 1-3 mit Metastasen in Leber, Haut, Knochenmark (<10%) bei Säuglingen | 10 % |



Stadienabhängiges Überleben NB97





Überleben von 746 Stadium IV-Pt: NB79 – NB97

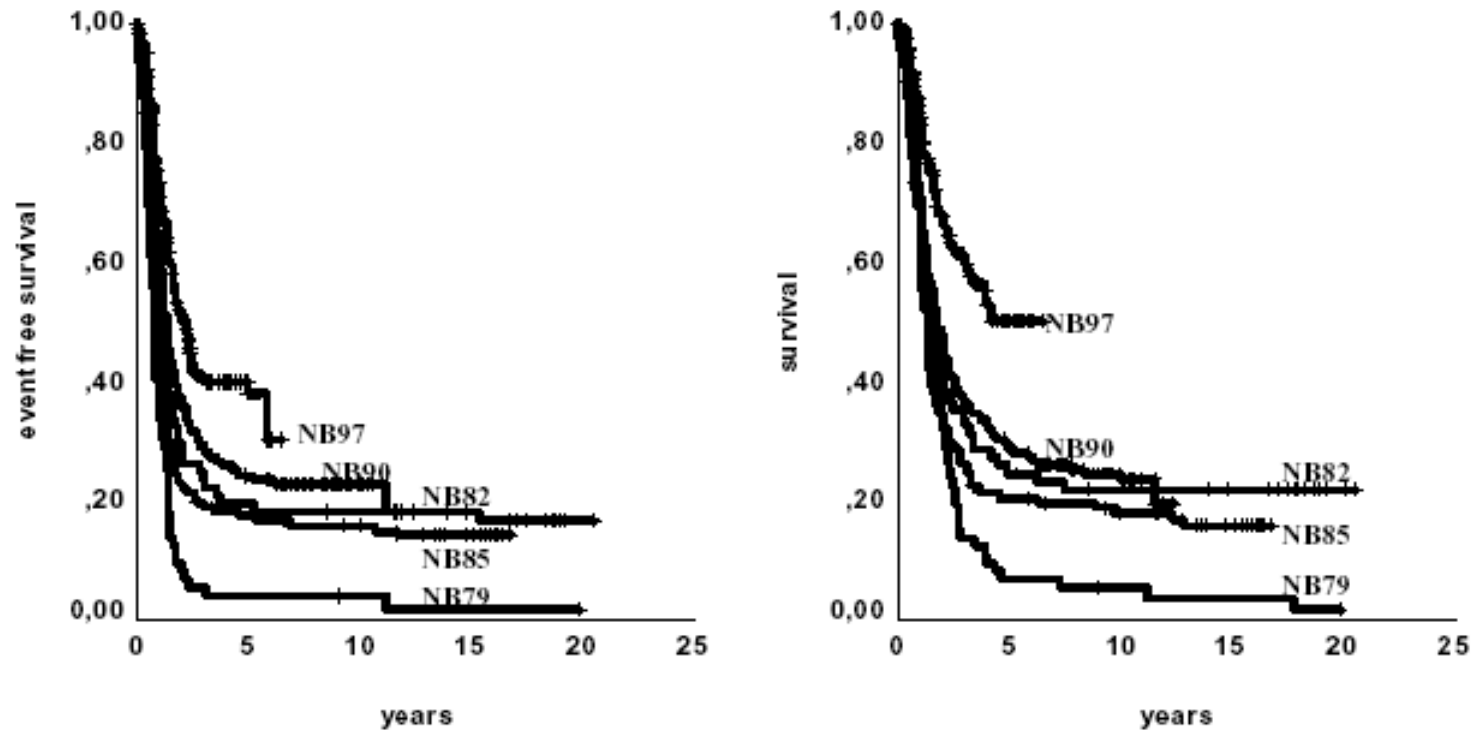


Figure 3: EFS and OS of 746 stage 4 protocol patients by trial. German trial NB79 n=72, NB82 n=79, NB85 n=141, NB90 n=228, NB97 n=226. LEFT EFS, logrank $p < 0.001$, RIGHT OS, logrank $p < 0.001$.



34. Jahrestagung der Rhein.-Westf. Gesellschaft für Nuklearmedizin: M. Schmidt, Th. Simon: Aktuelle Aspekte zur D und Th bei Neuroblastom



NB2004 Trial Protocol und NB 2004 High Risk Trial Protocol



Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
NB2004 Trial Protocol
for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma

Principal investigator:

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

Version: 1.00 from 01-Sept-2004

Status: final

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



Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
**NB2004 High Risk
Trial Protocol**
for the Treatment of Children with High Risk Neuroblastoma

Sponsor:

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

Principal investigator:

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

Version: 3.00 from 01.05.2007, Status: final

EUDRAC number: EU - 20661

Clinical Trials. gov Identifier: NCT 00410631

supported by Deutsche Krebshilfe



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



34. Jahrestagung der Rhein.-Westf. Gesellschaft für Nuklearmedizin: M. Schmidt, Th. Simon: Aktuelle Aspekte zur D und Th bei Neuroblastom



NB2004 Trial Protocol und NB 2004 High Risk Trial Protocol



Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
NB2004 Trial Protocol
for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma



Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
**NB2004 High Risk
Trial Protocol**
for the Treatment of Children with High Risk Neuroblastoma

**Prof. Dr. F. Berthold, Priv.-Doz. Dr. T. Simon, Frau Dr. B. Hero:
Behandelnde Ärzte können unter neuroblastomstudie@uk-koeln.de
(Tel: 0221 - 478 - 6853) das derzeit gültige Studienprotokoll erhalten.**

Principal investigator:

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

Version: 1.00 from 01-Sept-2004

Status: final

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

Principal investigator:

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

Version: 3.00 from 01.05.2007, Status: final

EUDRAC number: EU - 20661

Clinical Trials. gov Identifier: NCT 00410631

supported by Deutsche Krebshilfe



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



NB 2004 Allgemeine Übersicht



Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

NB2004 Trial Protocol

for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma

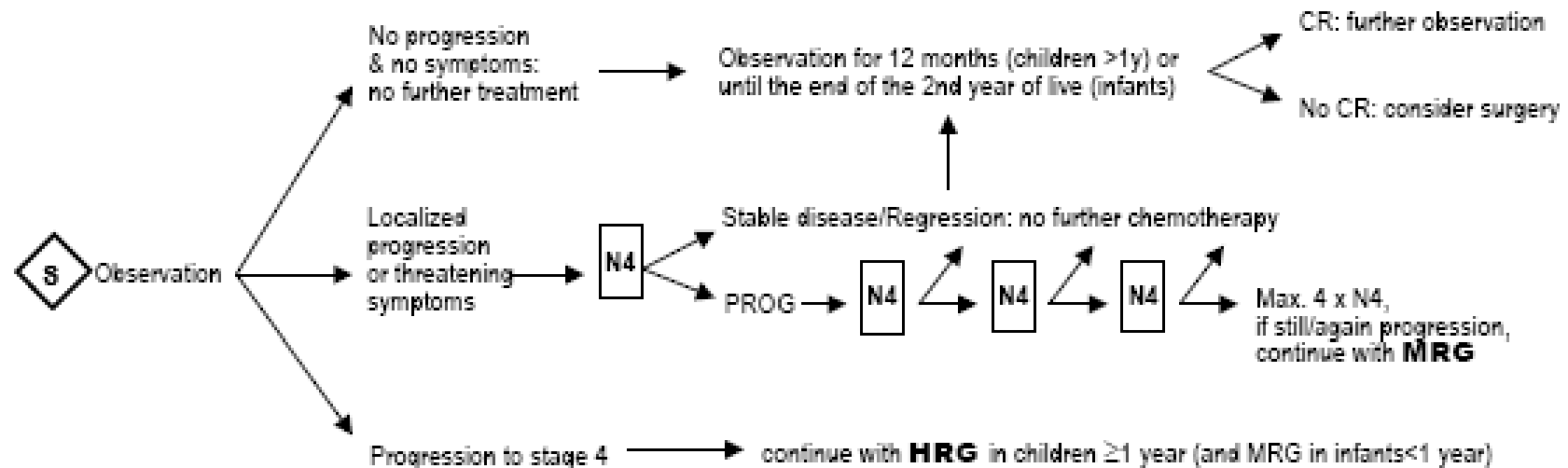
OBSERVATION GROUP (OG)

stage 1, 0-21 years, no MYCN-amplification

stage 2, 0-21 years, no 1p aberration, no MYCN-amplification

stage 3, 0-2 years, no 1p aberration, no MYCN-amplification

stage 4S, 0-1 year, no MYCN-amplification

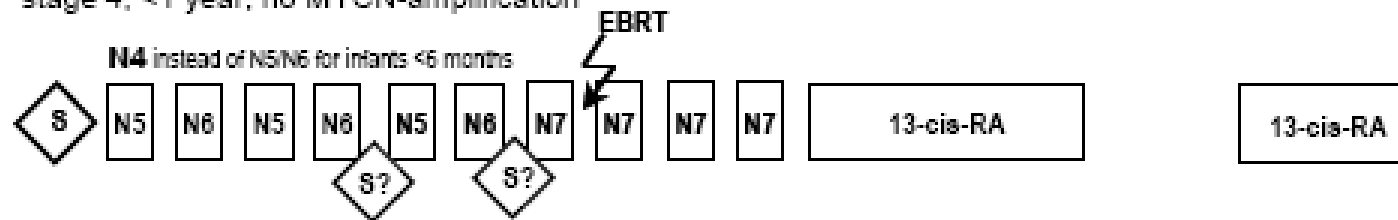




NB 2004 Allgemeine Übersicht

MEDIUM RISK GROUP (MRG)

stage 3, ≥ 2 years; no MYCN-amplification
stage 3, 0-21 years, 1p aberration, no MYCN-amplification
stage 2, 0-21 years, 1p aberration, no MYCN-amplification
stage 4, < 1 year, no MYCN-amplification



Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
NB2004 Trial Protocol
for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma

HIGH RISK GROUP (HRG)

stage 4, $\geq 1-21$ years,
Any stage, age 0-21 years, presence of MYCN amplification

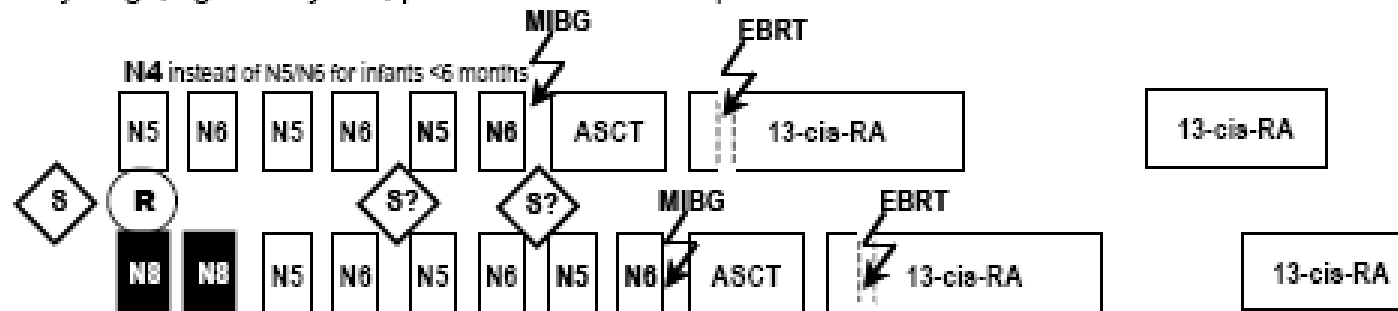


Figure 1: Overview over NB2004 treatment (S=surgery, R=randomization, N4/5/6/7/8=chemotherapy cycles, MIBG=MIBG treatment, EBRT=external beam radiation therapy, 13-cis-RA=13-cis-retinoic acid)



NB 2004 High Risk Trial Protocol

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
**NB2004 High Risk
Trial Protocol**
for the Treatment of Children with High Risk Neuroblastoma

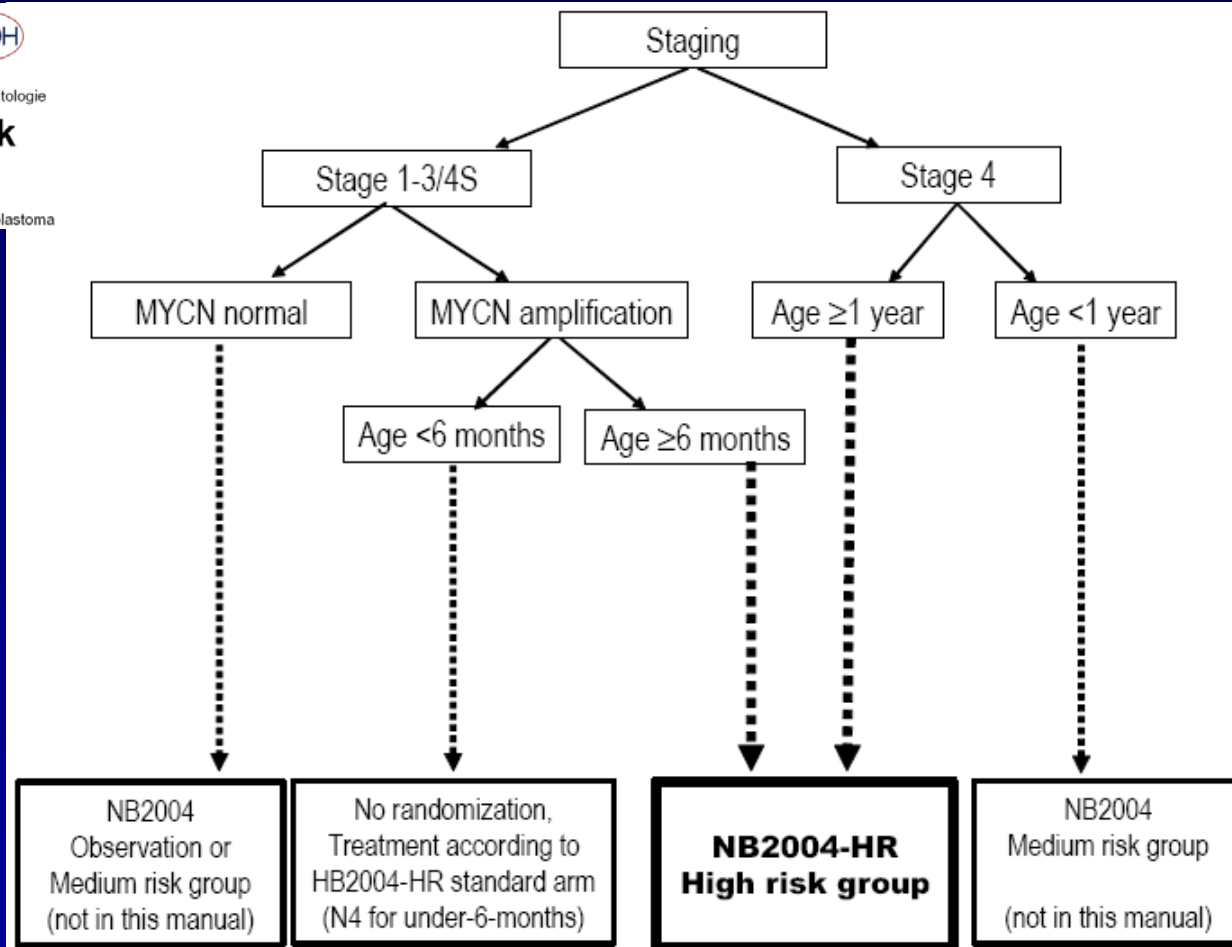


Figure 2: Risk group classification in NB2004

¹²³I-mIBG:
Knochenmark-
befall
→ Stadium IV



34. Jahrestagung der Rhein.-Westf. Gesellschaft für Nuklearmedizin:
M. Schmidt, Th. Simon: Aktuelle Aspekte zur D und Th bei Neuroblastom

Übersicht NB2004 - High Risk Therapie

HIGH RISK GROUP (HRG)

stage 4, age ≥ 1 - 21 years,

Or

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

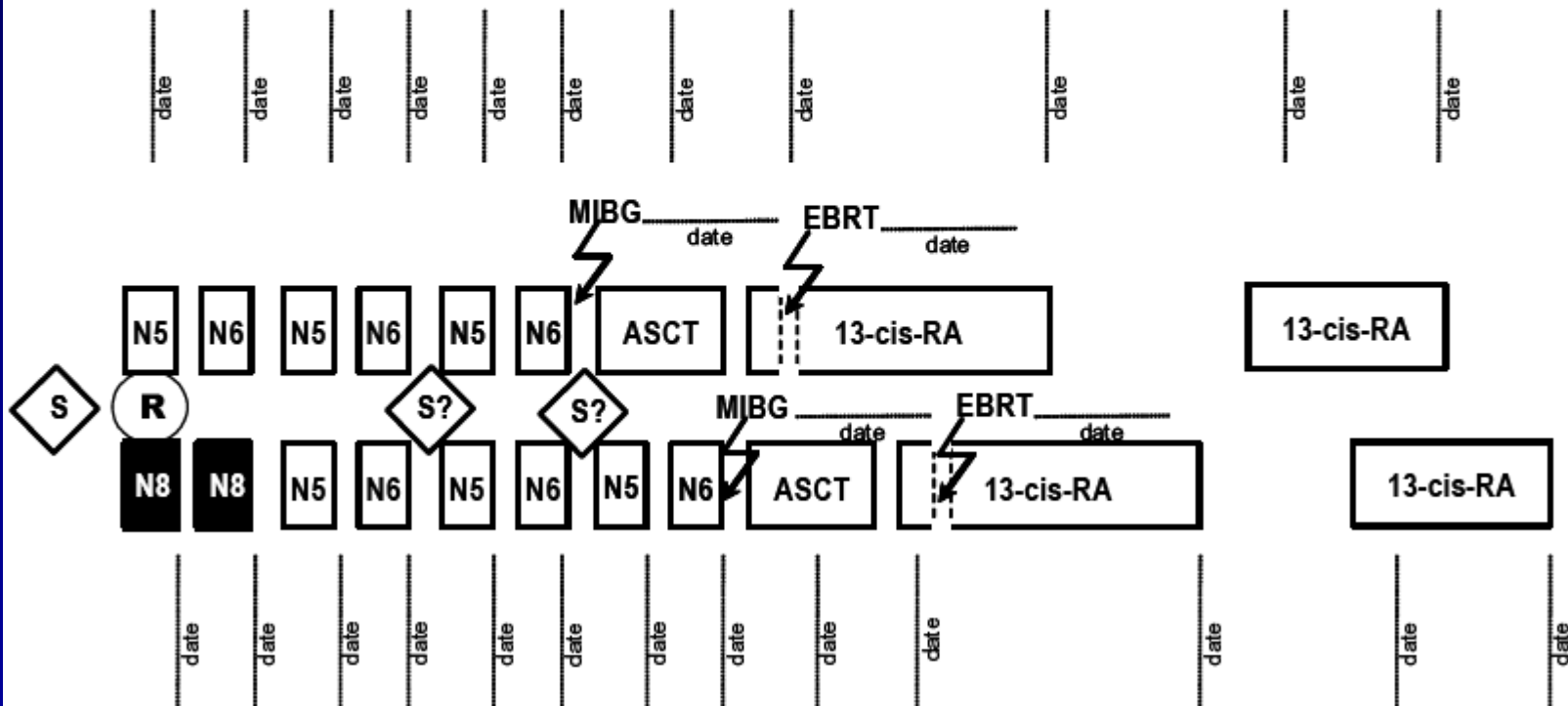


Figure 1: Overview over the NB2004-HR treatment (S=surgery, R=randomization, N5/6/8=chemotherapy cycles, MIBG=MIBG treatment, EBRT=external beam radiation therapy, 13-cis-RA=13-cis-retinoic acid)



34. Jahrestagung der Rhein.-Westf. Gesellschaft für Nuklearmedizin:
M. Schmidt, Th. Simon: Aktuelle Aspekte zur D und Th bei Neuroblastom

Übersicht NB2004 - High Risk Therapie

HIGH RISK GROUP (HRG)

stage 4, age ≥ 1 - 21 years,

Or

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

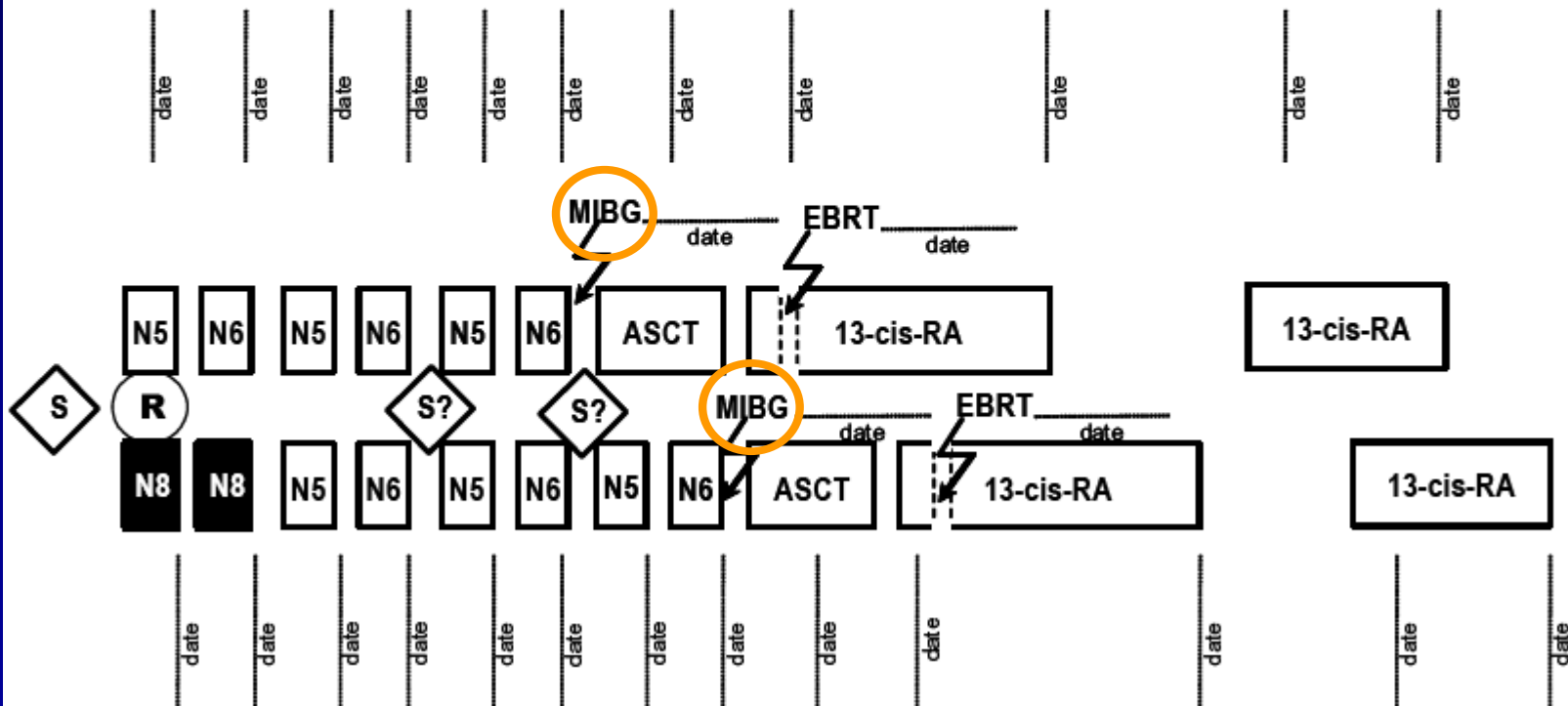


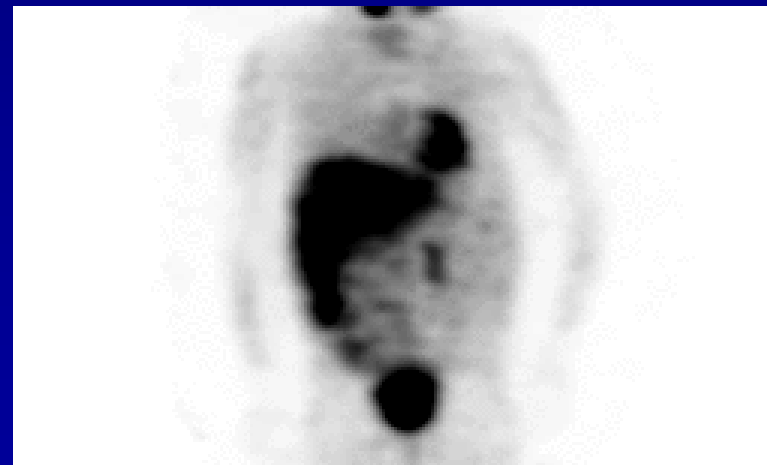
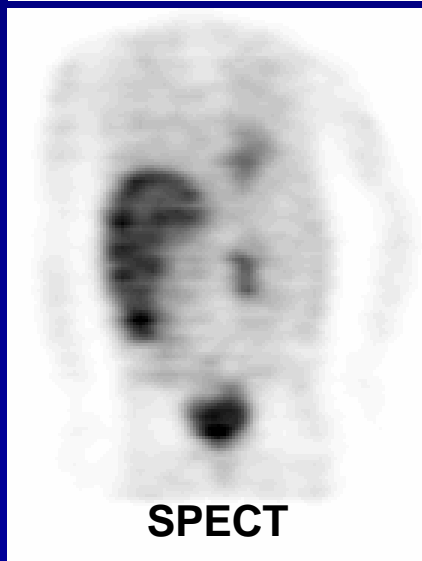
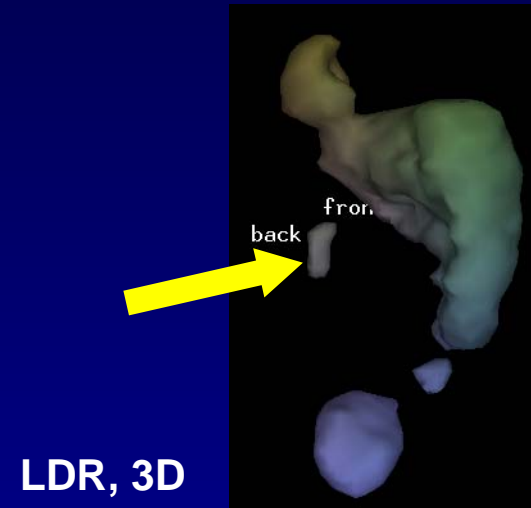
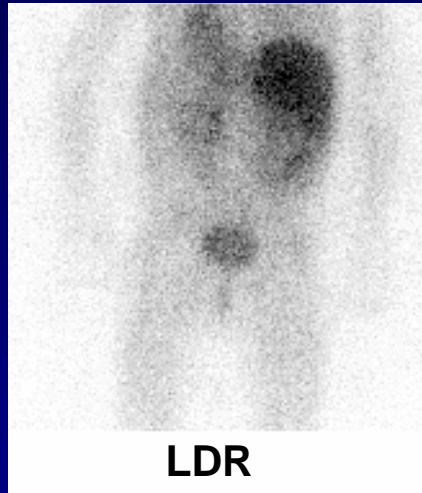
Figure 1: Overview over the NB2004-HR treatment (S=surgery, R=randomization, N5/6/8=chemotherapy cycles, MIBG=MIBG treatment, EBRT=external beam radiation therapy, 13-cis-RA=13-cis-retinoic acid)



34. Jahrestagung der Rhein.-Westf. Gesellschaft für Nuklearmedizin:
M. Schmidt, Th. Simon: Aktuelle Aspekte zur D und Th bei Neuroblastom



2 ½-jähriges Kind mit ^{123}I -mIBG-positivem Tumorrest
paravertebral links am Ende der Induktionschemotherapie

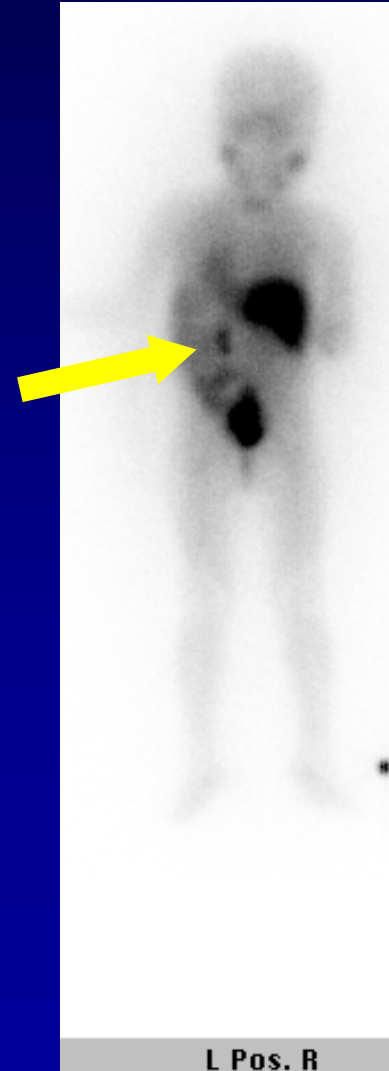
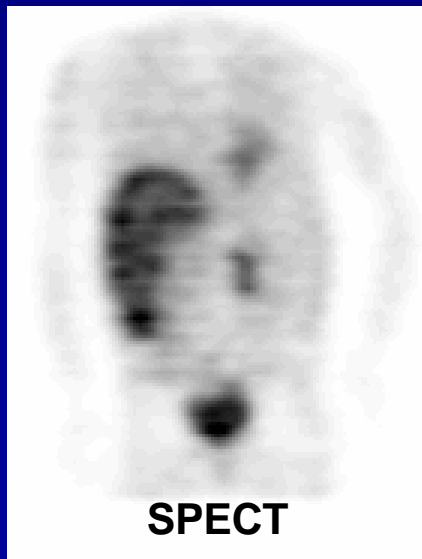
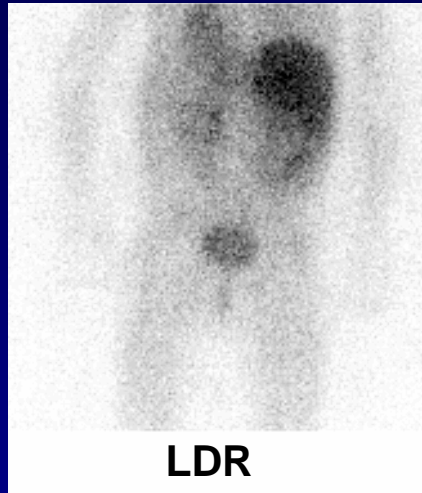




34. Jahrestagung der Rhein.-Westf. Gesellschaft für Nuklearmedizin:
M. Schmidt, Th. Simon: Aktuelle Aspekte zur D und Th bei Neuroblastom



2 ½-jähriges Kind mit ^{123}I -mIBG-positivem Tumorrest
paravertebral links am Ende der Induktionschemotherapie



Posttherapie-
Szintigramm,
6 GBq (~ 160 mCi)
 ^{131}I -mIBG



^{131}I -mIBG-Therapie im Hochrisikoarm – NB97



Is there a benefit of ^{131}I -MIBG therapy in the treatment of children with stage 4 neuroblastoma?

A retrospective evaluation of The German Neuroblastoma Trial NB97 and
implications for the The German Neuroblastoma Trial NB2004

M. Schmidt¹, T. Simon², B. Hero², W. Eschner¹, M. Dietlein¹, F. Sudbrock¹, R. Bongartz³,
F. Berthold², H. Schicha¹.

¹Department of Nuclear Medicine, ²Children's Hospital, ³Department of Radiotherapy
University of Cologne, Germany

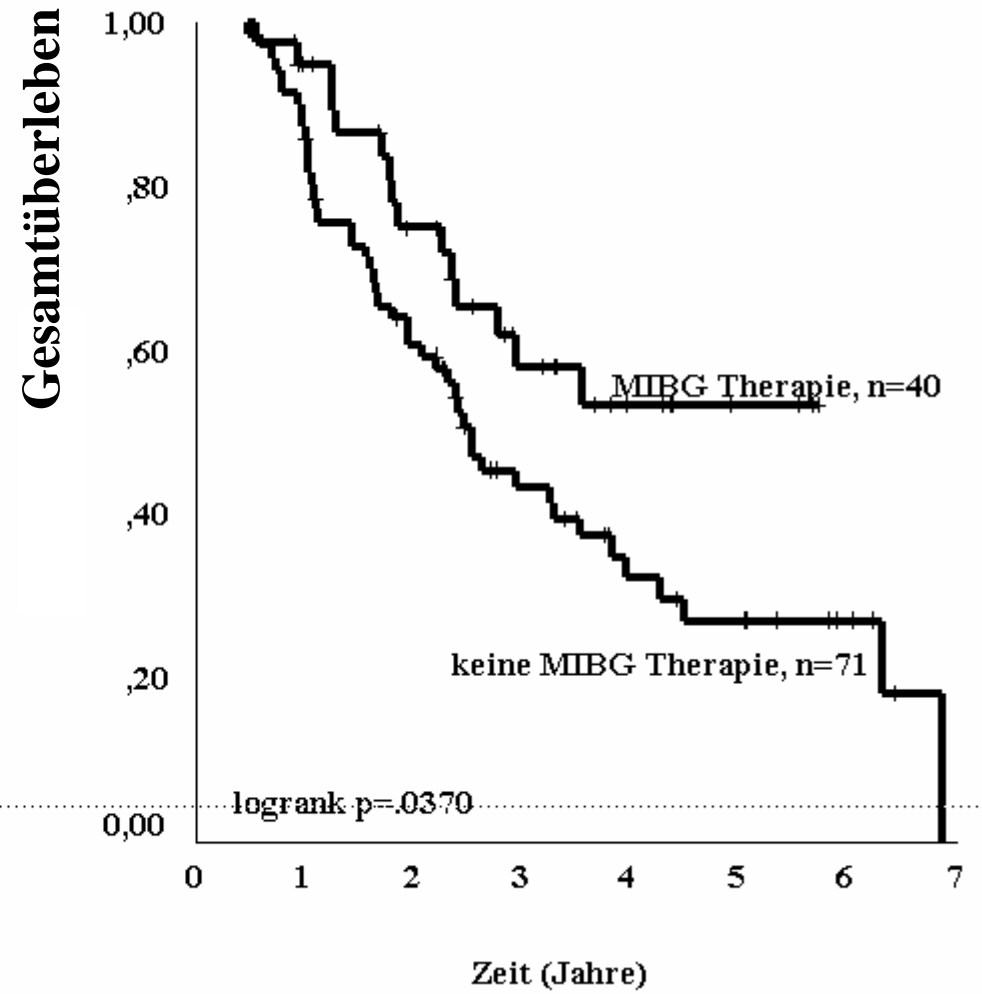
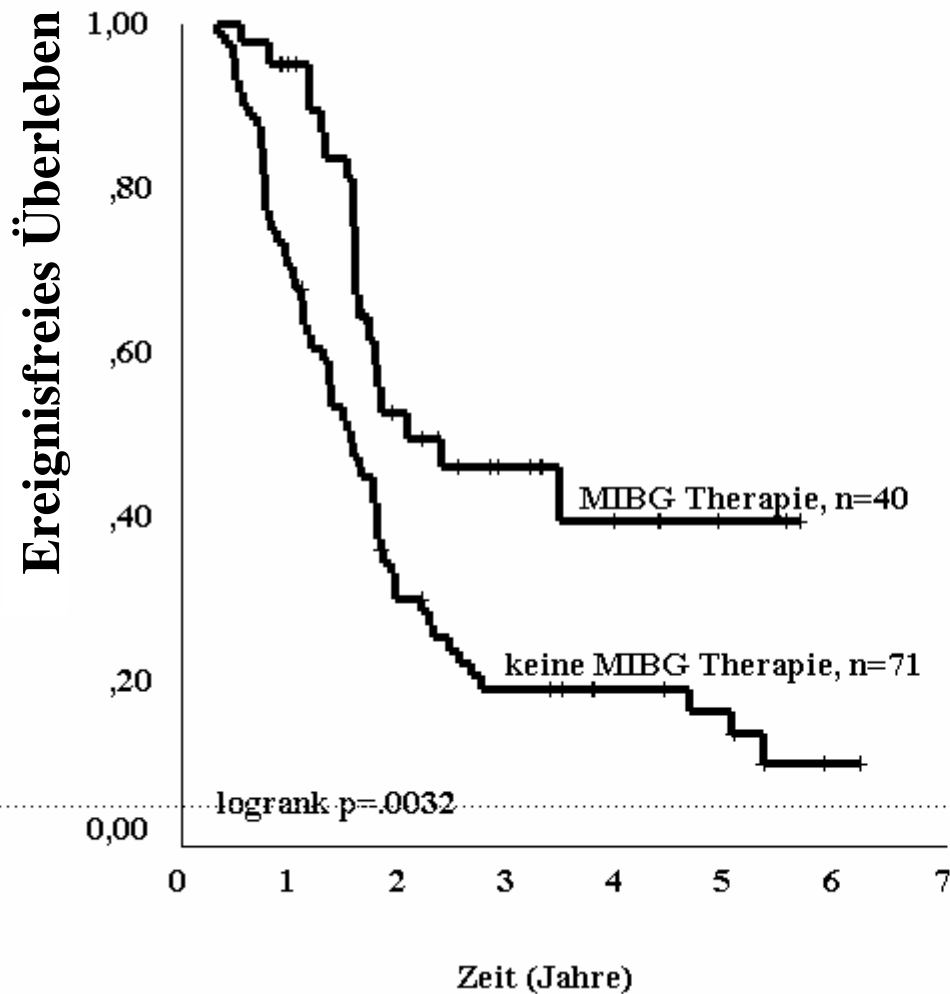
*Gibt es einen Nutzen durch die
 ^{131}I -MIBG-Therapie bei der
Behandlung von Kindern mit
Neuroblastom Stadium 4?
Eine retrospektive Datenana-
lyse der Deutschen Neuro-
blastom-Studie NB97 und Aus-
wirkungen auf die Nachfolge-
studie NB2004*



34. Jahrestagung der Rhein.-Westf. Gesellschaft für Nuklearmedizin:
M. Schmidt, Th. Simon: Aktuelle Aspekte zur D und Th bei Neuroblastom



NB 97: 111 Pt., mediane Aktivität: 0,45 GBq (12 mCi) / kg KG
(Streuung 0,14 – 1,46 GBq (3,8 – 39,5 mCi) / kg KG)





^{131}I -mIBG-Therapie im Hochrisikoarm – NB97

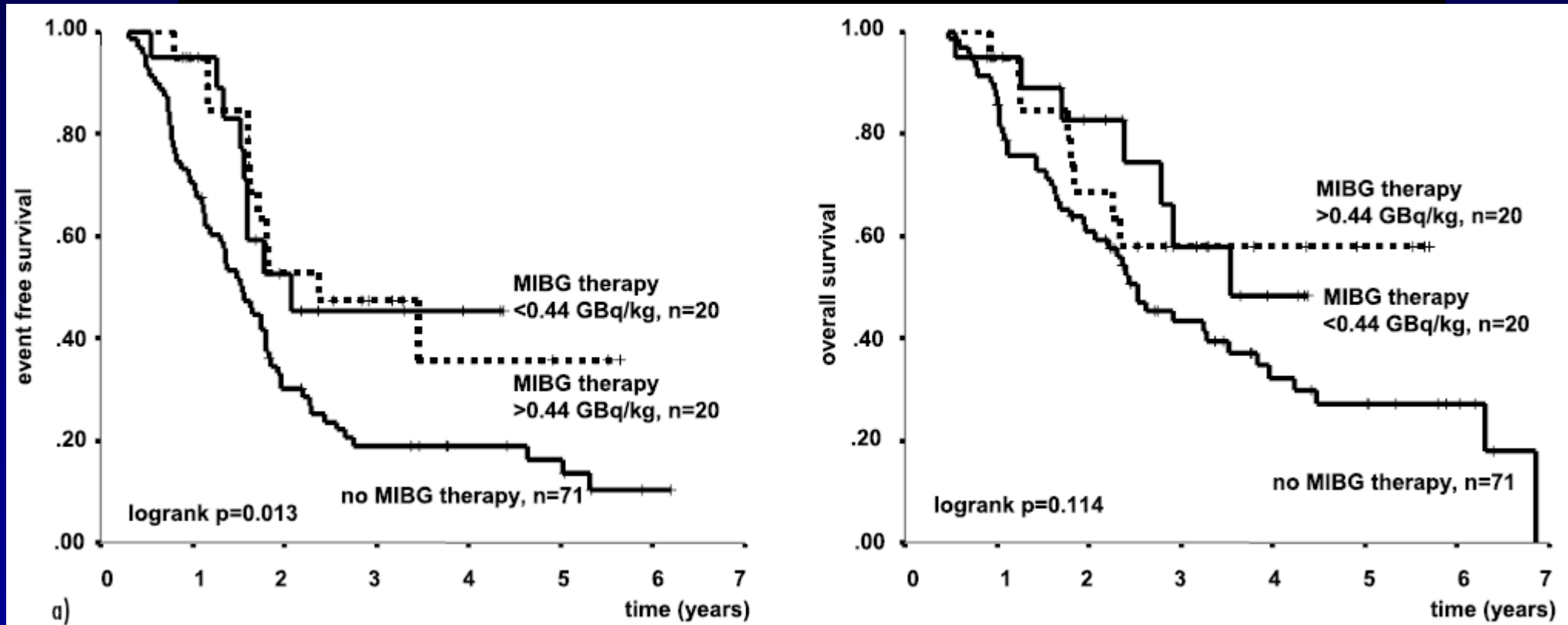


Fig. 2 Event free and overall survival of

a) all 111 patients included in the analysis dependent on ^{131}I -MIBG therapy: No MIBG therapy 3-y-EFS $19 \pm 5\%$, 3-y-OS $43 \pm 6\%$; MIBG therapy with <0.44 GBq/kg 3-y-EFS $45 \pm 13\%$, 3-y-OS $58 \pm 14\%$; MIBG therapy with >0.44 GBq/kg 3-y-EFS $48 \pm 12\%$, 3-y-OS $58 \pm 11\%$



^{131}I -mIBG-Therapie im Hochrisikoarm – NB97

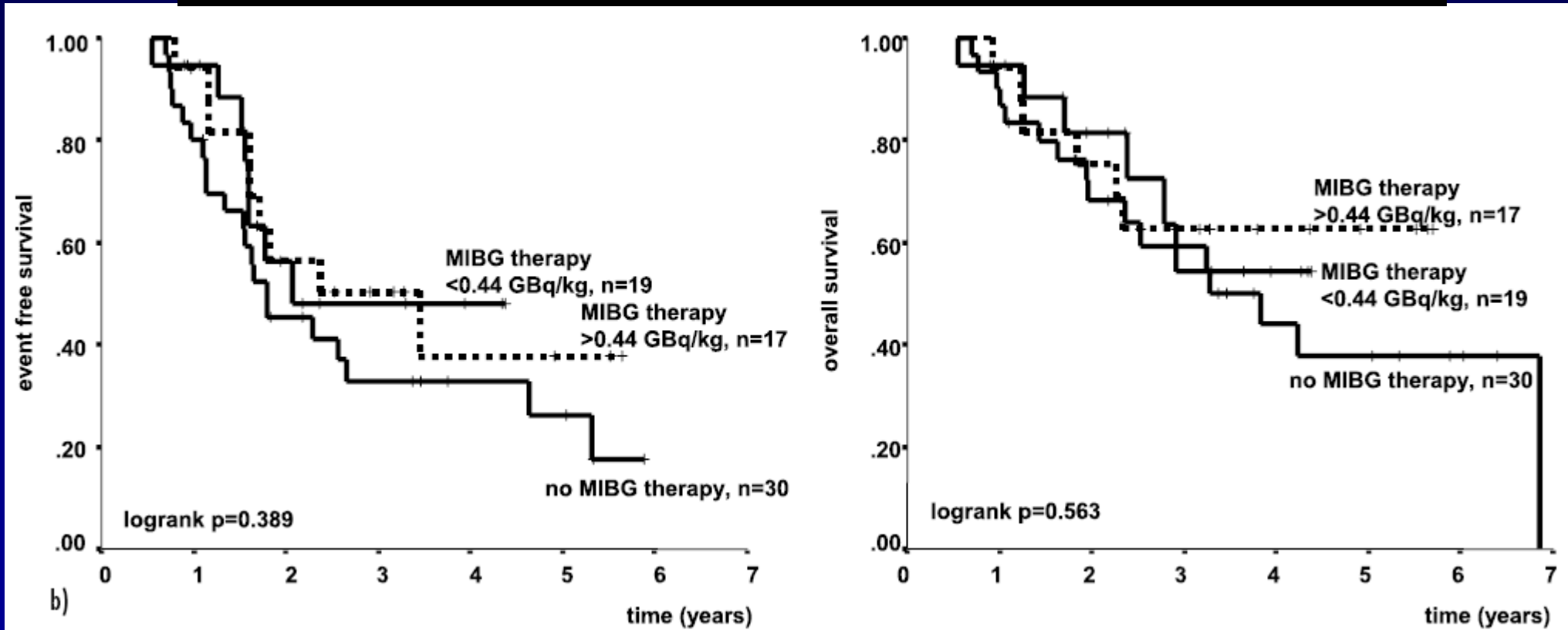
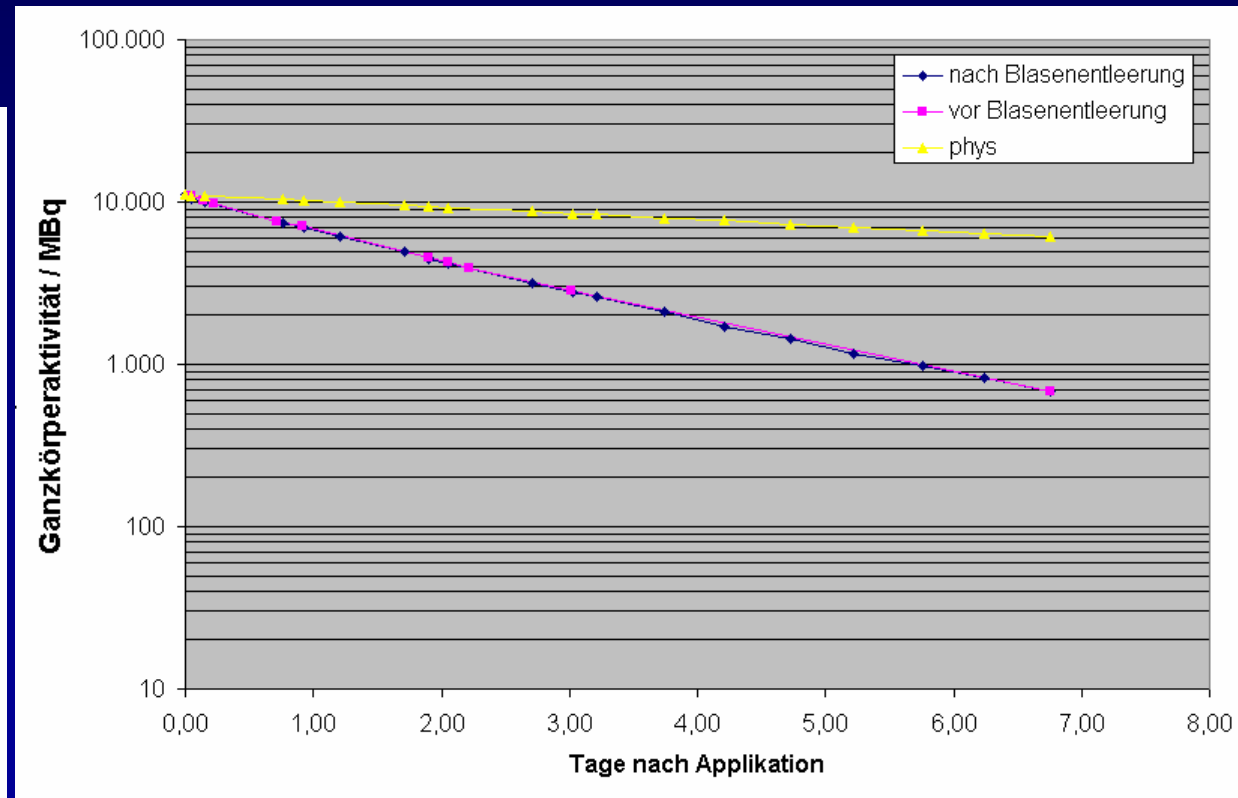
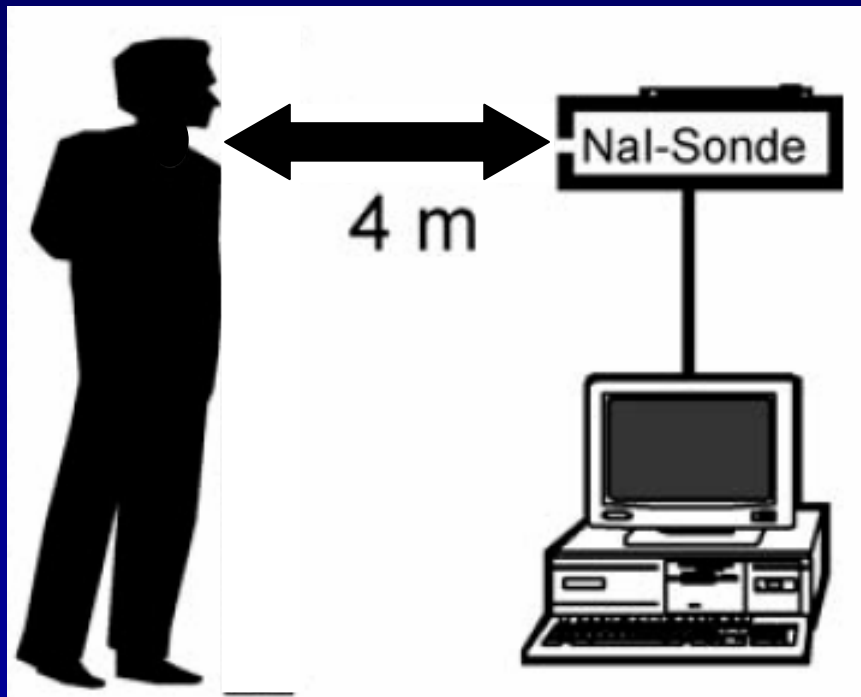


Fig. 2 Event free and overall survival of

b) 66 patients who underwent ASCT during first line treatment dependent on ^{131}I -MIBG therapy: No ^{131}I -MIBG therapy 3-y-EFS 33 ± 9%, 3-y-OS 59 ± 9%; MIBG therapy with <0.44 GBq/kg 3-y-EFS 48 ± 13%, 3-y-OS 54 ± 14%; MIBG therapy with >0.44 GBq/kg 3-y-EFS 50 ± 12%, 3-y-OS 63 ± 12%



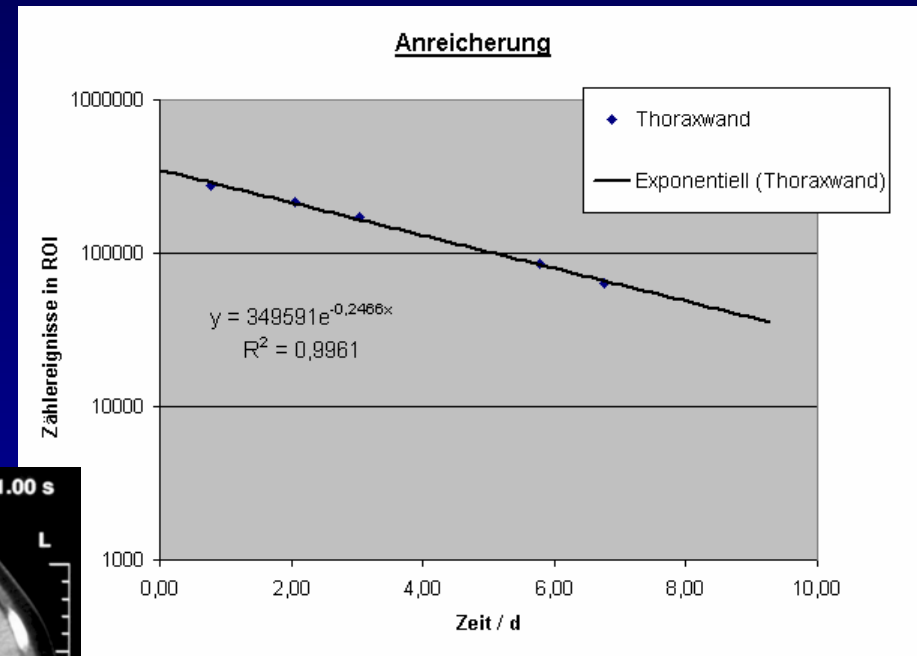
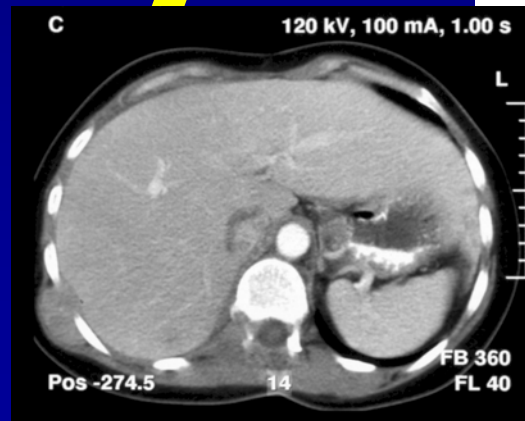
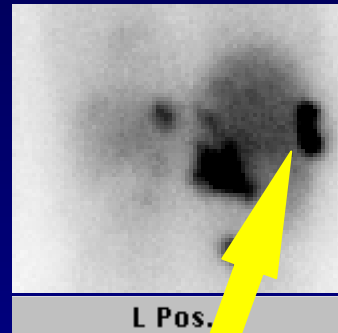
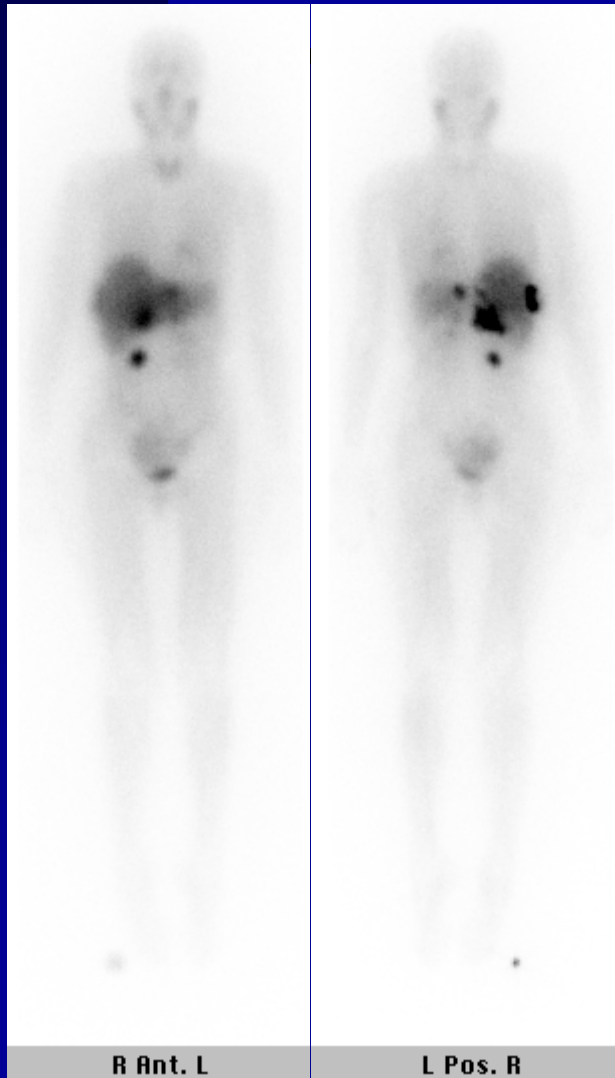
Ganzkörper-Dosimetrie





Tumor-Dosimetrie

Ganzkörper-Szintigramme
von ventral und dorsal von
Tag 2 bis Tag 7 incl. SPECT





34. Jahrestagung der Rhein.-Westf. Gesellschaft für Nuklearmedizin: M. Schmidt, Th. Simon: Aktuelle Aspekte zur D und Th bei Neuroblastom



¹²³I-MIBG-Diagnostik im NB 2004 High Risk Trial Protocol

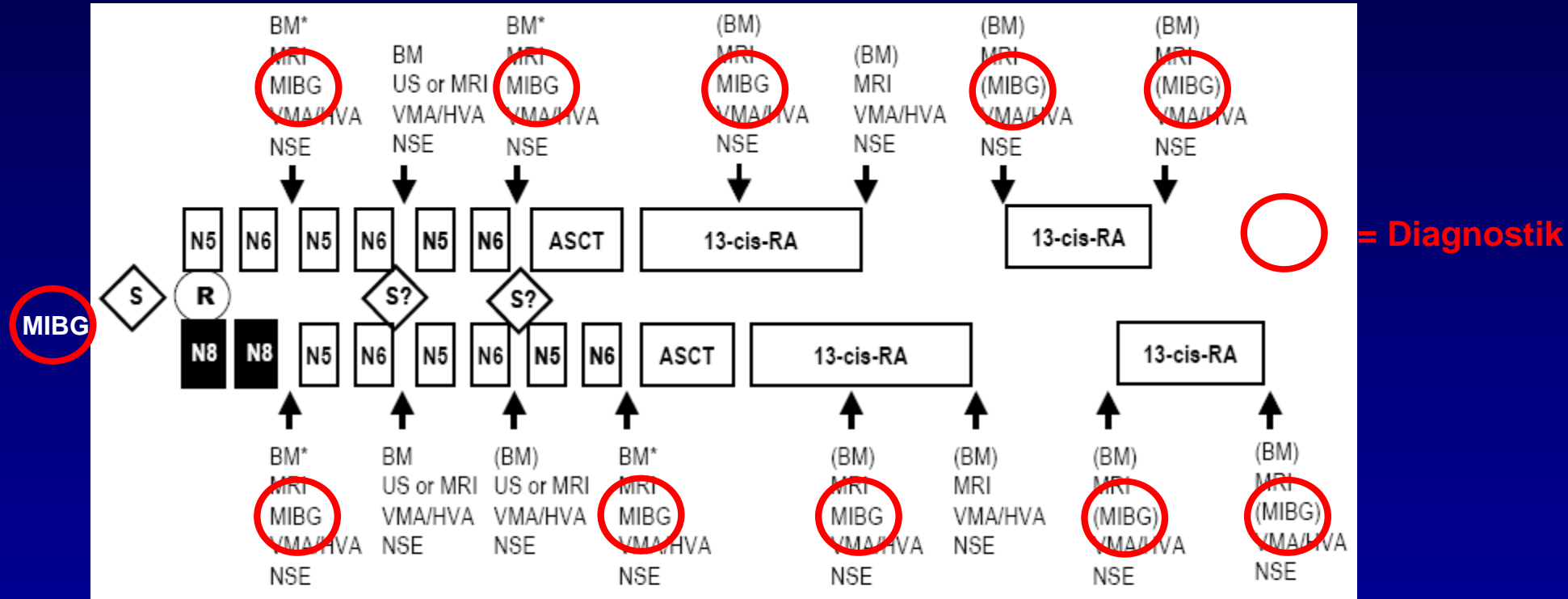
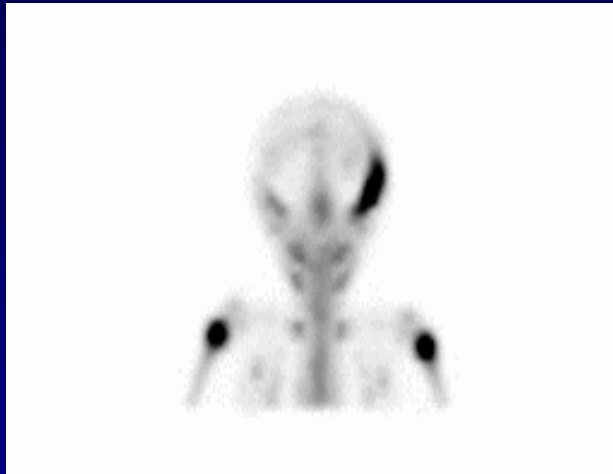


Figure 5: Follow-up during high risk group treatment: the arrows represent staging, BM=bone marrow, (BM)=only if previous bone marrow was not free of tumor cells, BM*=send bone marrow samples to Cologne for central review, US=ultrasound, MRI=MRI mandatory, VMA/HVA=catecholamines metabolites in urine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



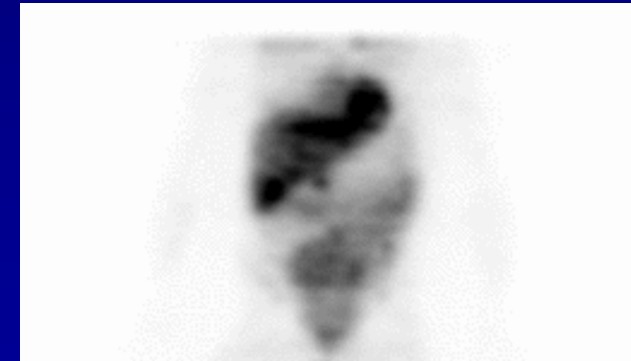
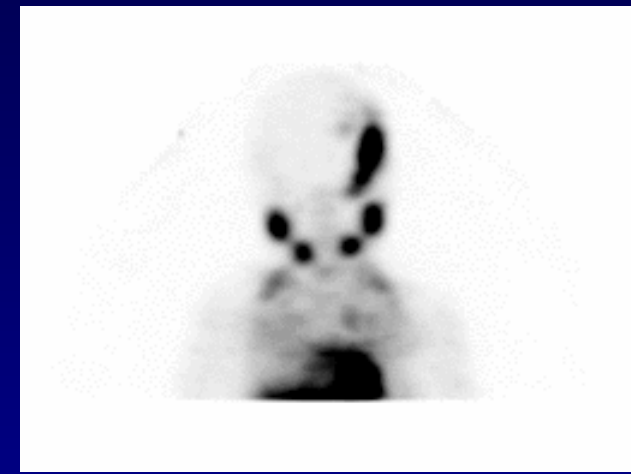
Primärtumorsuche bei 2-jährigem Kind mit zerebraler Neuroblastommanifestation



Skelett-
Szintigraphie
- SPECT -
mit ^{99m}Tc -MDP



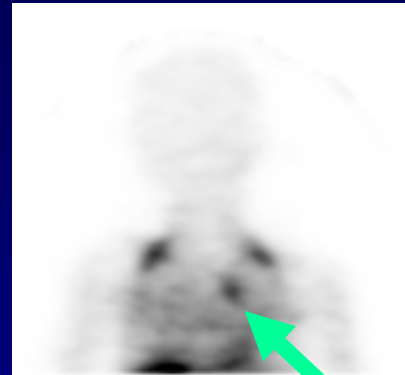
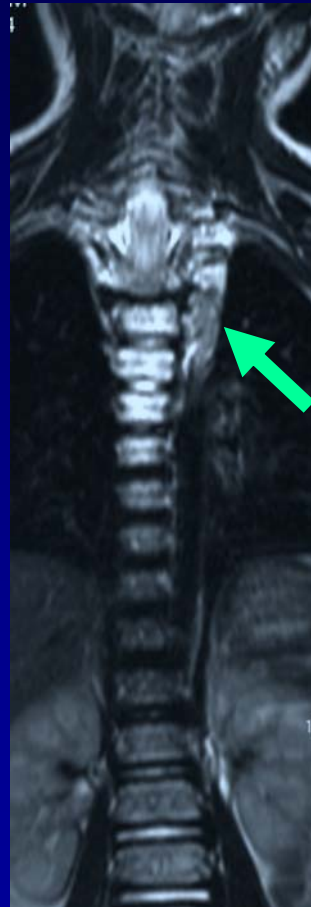
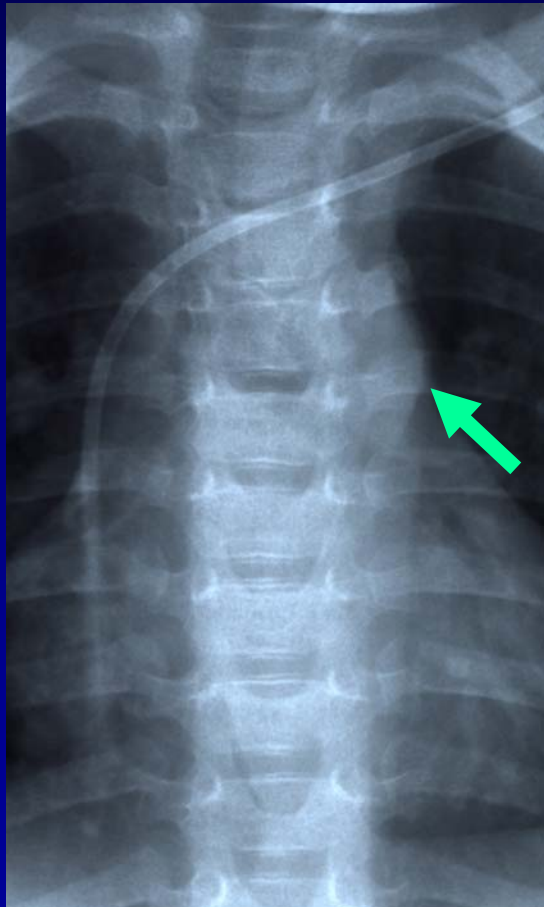
Tumor-
Szintigraphie
- SPECT cor.-
mit ^{123}I -MIBG



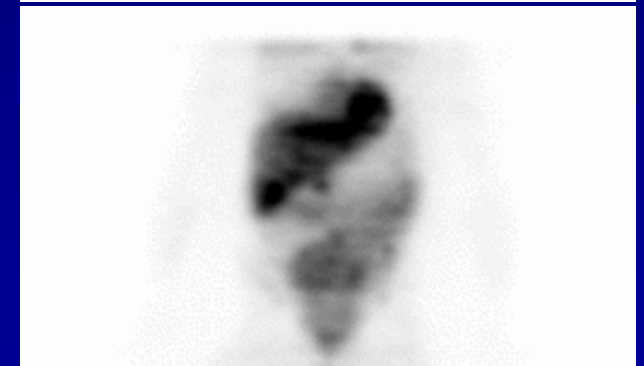
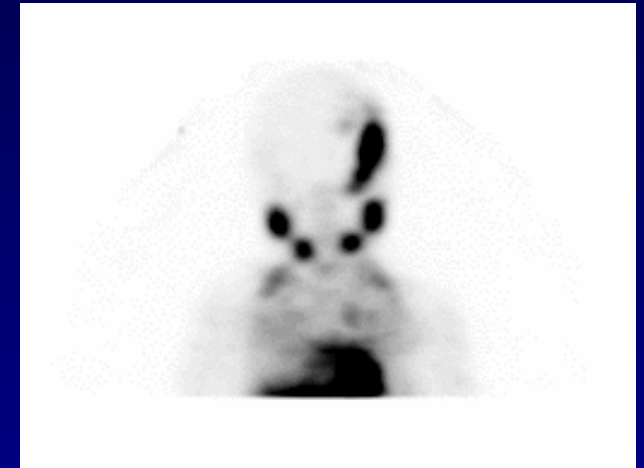
Tumor-Szintigraphie
- SPECT -
mit ^{123}I -MIBG



Primärtumorsuche bei 2-jährigem Kind mit zerebraler Neuroblastommanifestation



Tumor-
Szintigraphie
- SPECT cor.-
mit ^{123}I -MIBG



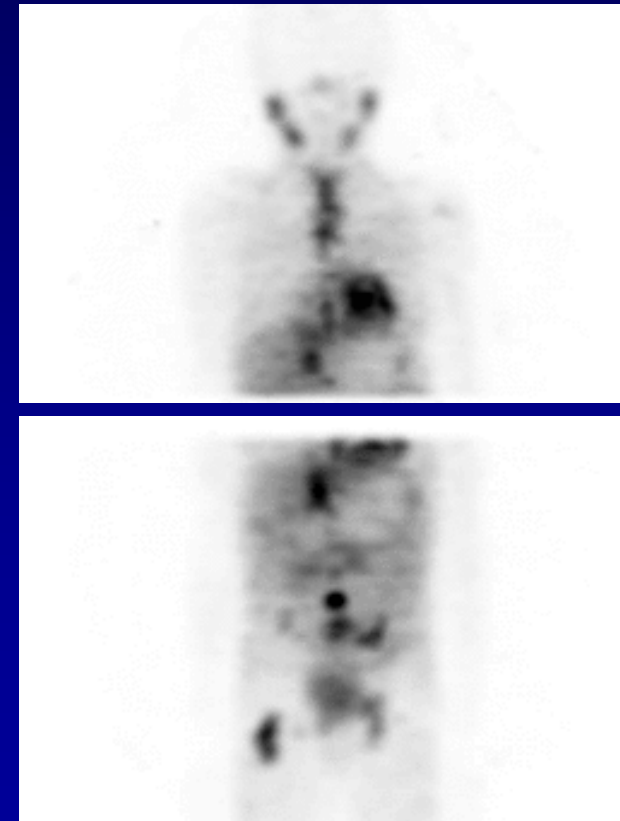
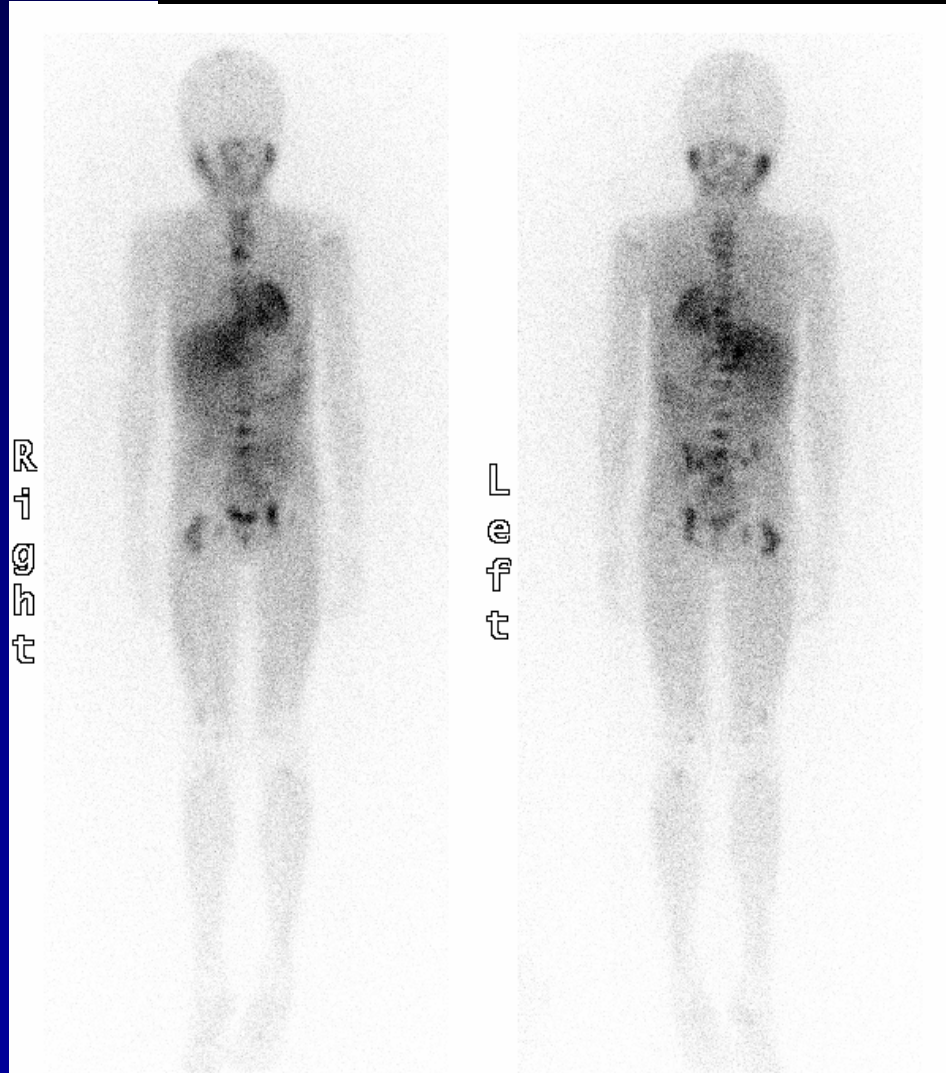
Tumor-Szintigraphie
- SPECT -
mit ^{123}I -MIBG





Bisheriger Beurteilungs-Standard: qualitativ

**Neuroblastom-Rezidiv
bei 6-jährigem Kind**





Empfehlungen zur Durchführung der mIBG-Szintigraphie bei Kindern

Autoren der EANM Leitlinie (2002)*

P. Olivier¹, P. Colarinha², J. Fettich³, S. Fischer⁴, K. Hahn⁴, U. Pom⁴, J. Frökier⁵, F. Giannarile⁶, I. Gordon⁷, L. Kabasakal⁸, M. Mann⁹, M. Mitjaviila^{1a10}, A. Piepsz¹¹, R. Sixt¹², J. van Velzen¹³

Deutsche Übersetzung (2002)**

K. Hahn⁴

Überprüfung und Aktualisierung der deutschen Version (2007)

C. Franzius¹⁴, M. Schmidt¹⁵, B. Hero¹⁶, T. Pfluger⁴, K. Hahn

Welche Aktivität injizieren ?

Körpergewicht (kg)	Aktivität für ¹²³ I-mIBG [MBq], Anpassung nach EANM Dosiskarte, Version 1990	Aktivität für ¹²³ I-mIBG [MBq], Anpassung nach geplanter EANM Dosiskarte, Version 2007
3	80	80
4	80	80
6	80	80
8	85	80
10	100	80
12	118	88
14	133	100
16	148	112
18	163	124
20	170	136
30	229	192
40	281	248
50	326	300
60	355	356
>= 65	370	370

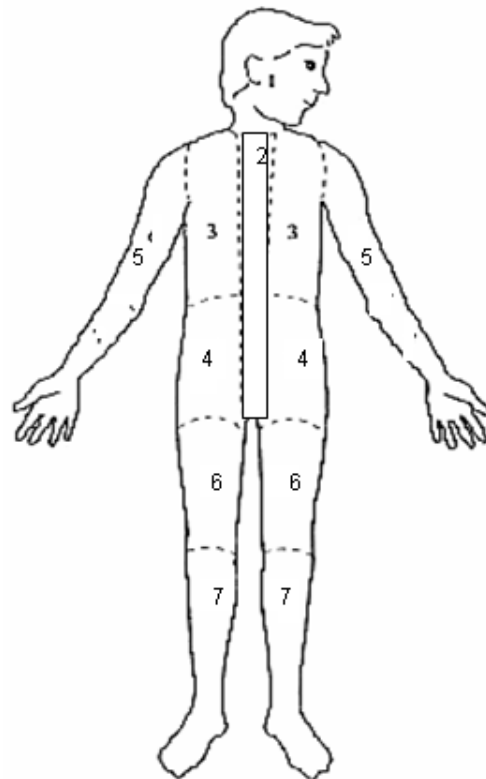


mIBG-Score: INRG Meeting: Los Angeles 17.5.2006

mIBG-INRG-Score

Proposed International MIBG Score

Total score 0-21 for 7 regions of body
(soft tissues included)



Extension Score

- 0 No sites
- 1 1 site
- 2 > 1 site
- 3 Diffuse uptake

Intensity Score

- 0 No uptake
- 1 Doubtful
- 2 Definite
- 3 Strong (> Liver)



Vorläufige Aussagen zu mIBG-Scores

- 1. Es wurden in Studien zur Response-Evaluation mittels mIBG verschiedene „Scores“ angewandt.**
 - Unterschiede in der Zahl der Zonen (10 Zonen vs. 7 Zonen vs. 9 Zonen)
 - Schädel insgesamt vs. Unterteilung Schädelkalotte (Dome of the skull) und Gesichtsschädel und Schädelbasis (Orbital and facial bones and base of skull)
 - Wirbelsäule insgesamt vs. „upper and lower spine“
 - Extremitäten insgesamt vs. Unterteilung in prox. und distale Abschnitte
- 2. Teils nur „extension score“ teils „extension score“ und „intensity score“**
- 3. Beschränkung meist auf Knochenmark-Läsionen,
Nutzen durch Beurteilung extramedullärer (extraossärer) Läsionen ?**
- 4. Heterogene Beurteilung hinsichtlich Eignung der Prognosebeurteilung**



Kölner Meinung zu mIBG-Scores

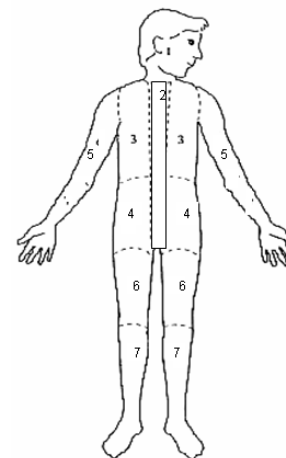
5. Kölner Meinung:
- Responsebeurteilung mittels ^{123}I -mIBG-Szintigraphie ist möglich und hat prognostische Bedeutung.
 - Nutzen eines „scoring“-Systems unklar
 - Studie zur Nutzenevaluation eines mIBG-Score geplant
 - Unterstützung durch leihweises Überlassung von mIBG-Szintigrammen erbeten

mIBG-INRG-Score



Proposed International MIBG Score

Total score 0-21 for 7 regions of body
(soft tissues included)



Extension Score

- 0 No sites
- 1 1 site
- 2 > 1 site
- 3 Diffuse uptake

Intensity Score

- 0 No uptake
- 1 Doubtful
- 2 Definite
- 3 Strong (> Liver)



Zusammenfassung: Nuklearmed. D + Th des Neuroblastoms

- **Diagnostik und Therapie des Neuroblastoms nach NB2004-Studienprotokoll**
- **mIBG-Therapie bei mIBG-speichernden Tumoren / Metastasen am Ende der Induktionschemotherapie**
- **mIBG-Diagnostik: Probleme mit der Bildqualität bei zu niedriger injizierter Aktivität**
- **Heterogene Aussagen zur Response-Evaluation mit der mIBG-Szintigraphie**
- **Eigene Daten: Response-Evaluation ist möglich (Datenpublikation vorgesehen)**
- **Die mIBG-Szintigraphie hat prognostische Bedeutung !**
- **Nutzen von Scoring-Systemen unklar**
(Aussagen hierzu wären nur mit Unterstützung anderer nuklearmedizinischer Kliniken möglich.)



34. Jahrestagung der Rhein.-Westf. Gesellschaft für Nuklearmedizin: M. Schmidt, Th. Simon: Aktuelle Aspekte zur D und Th bei Neuroblastom



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !



Priv.-Doz. Dr. M. Schmidt
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln
Tel.: 0221 / 478 – 4052
FAX: 0221 / 478 – 6777



Priv.-Doz. Dr. Th. Simon
Kinderonkologie und –hämatologie,
Zentrum für Kinderheilkunde
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln
Tel.: 0221 / 478 – 6800
FAX: 0221 / 478 – 7357