



Stichting Kinderoncologie Nederland  
**SKION**

SKION dag

*Solide Tumoren*

10 juni 2021

# SYLLABUS SOLIDE TUMOREN

## Inhoud

<b>1.</b>	<b>Voorwoord.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Programma .....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Basisregistratie en ZA.....</b>	<b>7</b>
<b>4.</b>	<b>Overzicht behandelrichtlijnen en studie Solide Oncologie.....</b>	<b>12</b>
4.1.	Behandelrichtlijnen en studies (1 <sup>e</sup> lijnsbehandeling) .....	12
4.2.	Recidief behandeling & Company-Sponsored Studies .....	12
4.3.	Overige Unitspecifieke studies .....	14
<b>5.</b>	<b>Studie informatie .....</b>	<b>15</b>
5.1.	Neuroblastoom - VERITAS .....	15
5.2.	Neuroblastoom - NB-SCI .....	18
5.3.	Neuroblastoom - HR-NBL2.....	20
5.4.	Niertumoren - UMBRELLA .....	23
5.5.	Weke delen - FaR-RMS .....	28
5.6.	Zeldzame tumoren - PHITT .....	32

## 1. Voorwoord

### ***Namens SKION***

Dit jaar wordt voor de 19<sup>e</sup> keer de SKION-dag(en) georganiseerd. Echter vanaf 2021 in een ander jasje gestoken: In ieder kalender jaar zullen 2 afzonderlijke SKION-dagen worden georganiseerd, ieder gewijd aan 1 klinische afdeling van het Maxima. De komende SKION-dag op 10 juni 2021 zal gefocust zijn op 'Solide tumoren' in al haar aspecten.

De positie van SKION is per 1 januari 2021 enigszins veranderd: veel SKION activiteiten (laboratorium, biobank, trialbureau, LATER) zijn inmiddels opgenomen in het Maxima. SKION blijft bestaan als onafhankelijke stichting, ondersteund door een klein bureau. Het doel van SKION blijft onveranderd: het bevorderen van de kwaliteit van de diagnostiek en behandeling van kinderen met kanker.

SKION heeft daartoe 2 belangrijke taken: het vaststellen en monitoren van de nationale behandelrichtlijnen en SKION blijft het forum van alle kideroncologisch professionals om met elkaar te bespreken, evalueren en bediscussiëren wat belangrijk is, en wat in de komende tijd voor de kideroncologie van belang is. De SKION dagen zijn daar het uitgelezen moment voor om bij stil te staan.

Tevens blijft SKION lid van de Vereniging Prinses Máxima centrum voor Kideroncologie in coöperatief verband (de Coöperatie). Het Máxima is opgericht door een samenwerking van professionals en ouders. Uiteindelijk zijn deze eigenaar van het centrum. Dit eigenaarschap ligt vast in de coöperatie, het hoogste bestuursorgaan van het centrum en dat geeft ook verantwoordelijkheid, namelijk het bewaken van de missie van het Maxima.

Op ieder SKION-dag richt de focus zich dus op een van de "zuilen": hemato-oncologie (inclusief stamceltransplantatie), solide tumoren, neuro-oncologie en Quality of life, zodat niet alleen diepgaand op deze afdeling kan worden ingegaan, maar ook dat de andere afdelingen kennis kunnen opdoen over deze afdeling. De syllabus wordt dan ook gevuld met gegevens van die afdeling.

De spits wordt afgebeten door solide tumor-oncologie. Zoals vorige jaren de afstemming door SKION met de verschillende ziekte en protocolvoorzitters werd gezocht om de SKION-dagen te programmeren, zo is dit jaar voor het eerst een nauwe samenwerking opgezet met de betreffende Clinical Directors en het Trial- en Data Centrum (TDC). In deze syllabus leest u daarom een bijdrage van het TDC door Harm van Tinteren en vanuit de afdeling solide tumoren van Max van Noesel.

Ik wil een ieder die deze nieuwe jas van de SKION-dagen mogelijk heeft gemaakt van harte danken en verwacht dat deze nieuwe versie van de SKION-dagen zal bijdragen aan onze missie: maximale genezing van kinderen met kanker en behoud van kwaliteit van leven.

Ik wens ons allemaal een inspirerende SKION dag toe!  
Namens de SKION-dagen commissie Marc Bierings en Hans Merks,

Hanneke de Ridder

***Namens het Trial- en Data Centrum:***

Per 1 januari 2021 is het onderbrengen van alle SKION-medewerkers en de bijbehorende portfolio aan registraties en studies bij het Trial en Datacenter (TDC) van het Prinses Máxima Centrum een feit. Daarmee is belangrijke kennis met betrekking tot databeheer en –uitgifte, en uiteraard kennis op het gebied van studies en behandelprotocollen en de LATER-polikliniek/studies toegevoegd aan het arsenaal van het TDC.

Deze nieuwe situatie - alles onder één dak - biedt tegelijkertijd ook kansen om weer een nieuwe stap te maken wat betreft de procedures met betrekking tot dataverzameling, -opslag en -uitgifte en de daarvoor gebruikte applicaties. Steeds meer data kunnen bijvoorbeeld uit HIX, maar ook uit andere bronnen, elektronisch worden ontsloten. Dat biedt belangrijke voordelen op het gebied van verrijking van datasets. Tegelijkertijd zal de basisregistratie opnieuw onder de loep worden genomen en worden uitgebreid op tumorspecifiek gebied. Deze ontwikkelingen zullen ertoe gaan leiden dat de vragen vanuit de kliniek met betrekking tot de evaluatie van zorg steeds beter en efficiënter beantwoord kunnen gaan worden.

De gegevens voor deze syllabus zijn weer met zorg samengesteld door Jaap Mur en Jan Lieverst. Ze geven een overzicht van de behandelrichtlijnen en een gedetailleerd inzicht in de diverse lopende studies op het gebied van solide tumoren. Anders dan in vorige edities zijn de SKION-dagen nu gefocust op één zuil van het Prinses Máxima Centrum en dat geldt ook voor de syllabus.

We hopen dat u de syllabus met veel plezier zult lezen!

Michel Zwaan en Harm van Tinteren, Trial en Data Centrum

***Namens de unit Solide Oncologie:***

Dames en heren,

Het is een heugelijk jaar waarin Hanneke de Ridder in haar laatste jaar als voorzitter SKION nog maar eens het roer omgooit. Sedert vele jaren zijn de SKION dagen een bolwerk van informatie en verbinding. Het format was: Alle tumoren in twee dagen bij elkaar, strakke organisatie met veel gezelligheid en onderling contact. Dit jaar gaan we een iets andere kant op. We behouden de kernelementen, maar per jaar gaan er twee aparte SKION dagen georganiseerd worden met een thema per dag.

De spits wordt afgebeten door de Solide tumoren. Aan de ene kant gaan we proberen iets terug te halen van de oorsprong van de SKION dagen met aandacht voor het beleid rond Solide tumoren en de verantwoording van de professionals voor de resultaten binnen Nederland. Dat is een centrale taak van de SKION en heel belangrijk om kritisch naar onszelf te kijken en navelstaren te voorkomen. De Missie en onze patiënten moeten centraal blijven staan. Anderzijds willen we meer en meer de verbinding laten zien: multidisciplinair samenwerken binnen en buiten Utrecht voor de patiënt. En aandacht geven aan de vakontwikkeling van de grootste groep professionals, de verpleegkundigen.

Ten slotte hoop ik dat gezelligheid en verbindingen blijven behoren tot de kerntaken van iedereen, COVID en weder dienende. Ik wens iedereen een goede aftrap.

Prof. Dr. Max van Noesel  
Clinical director Solide tumoren

## 2. Programma

### Donderdag 10 juni 2020 (Auditorium Prinses Maxima Centrum, Utrecht; online)

08.30 - 09.00 uur            Ontvangst met koffie/thee voor aanwezigen in auditorium

**09.00 - 09.10 uur**            **Welkom en opening**  
*Hanneke de Ridder en Max van Noesel*

<b>09.10 - 12.30 uur</b>		
<b>Parallele sessie 1:            Trial updates, bijdrages van de verschillende M4C's</b>		
<i>Voorzitters: Annemarie Peek, Roelof van Ewijk, Lianne Haveman</i>		
09:10 - 09.30 uur	Niertumoren	Prof. dr. Marry van den Heuvel-Eibrink: Renal tumors
09.30 - 09.50 uur	Zeldzame tumoren	Dr. Sheila Terwisscha, Dr. Miranda Dierselhuis
09.50 - 10.10 uur	Rhabdomyosarcomen	Drs. Chantal Lebbink: Richtlijn voor de schildkliernodus
10.10 - 10.30 uur	Neuroblastomen	Dr. Hans Merks: Resultaten EpSSG RMS2005 en Update FaR-RMS.
		Prof. dr. Max van Noesel: Uitkomsten van de Nederlandse neuroblastoom patiënten tussen 1990-2014.
		Dr. Lieve Tytgat: Nieuw hoog risico protocol en refractaire patiënten.
<b>10.30 - 11.00 uur THEE / KOFFIE</b>		
11.00 - 10.20 uur	Ewing sarcomen	Dr. Lianne Haveman: Resultaten Ewing 2008 en huidige en toekomstige behandeling
11.20 - 11.40 uur	Non-rhabdomyo-NRSTS	Prof. dr. Max van Noesel: Verleden en toekomst van sarcomen en NRSTS
11.40 - 12.00 uur	Kiemceltumoren	Dr. Jozsef Zsiros
12.00 - 12.20 uur	Levertumoren	Dr. Kathelijne Kraal: RELIVE studie
12.20 - 12.30 uur	Afsluiting	Dr. Martine van Grotel: PHITT studie

<b>9.10 - 12.30 uur</b>		
<b>Parallele sessie 2:            Verpleegkundig programma</b>		
<i>Voorzitter: Renske Karens-van Vliet</i>		
9.10 - 10.30 uur	Casemanagement - visie/rol VS KOV in the lead - visie/rol KOV Uitleg best practice op de SO/NO	Charlotte Ligthart, Floor Verheij

<b>10.30 - 11.00 uur</b>	<b>THEE / KOFFIE</b>	
11.00 - 11.30 uur	Post operatieve zorg 1. Wondzorg - ontwikkelingen binnen wondzorg/resultaten - EBP in wondzorg op verpleegkundig gebied	Abeltje Schmidt, Annemarie Koppelaar
11.30 - 12.30 uur	Post operatieve zorg 2. Vitale functies post operatief - casus patiënt Solide - Dutch PEWS - rol van data en rol van verpleegkundige	Marc Wijnen, Teus Kappen, Natasja Dors, Romy Wichink Kruit

**12.30 - 13.30 uur**

**LUNCH**

**13.30 - 17.00 uur**

**Plenair middagprogramma**

*Voorzitters: Annemarie Peek, Roelof van Ewijk, Lianne Haveman*

**13.30 - 14.30 uur**

**Plenaire sessie 1**

**'Failures' in de diagnose en behandeling van bottumoren**

*m.m.v. Prof. Dr. Bart Schreuder, Dr. Simone ter Horst, Drs. Annemarie Peek*

**14.30 - 15.30 uur**

**Intermezzo 'Kijken naar kunst'**

*Introductie Hans Merks*

**15.30 - 16.00 uur**

**THEE / KOFFIE**

**16.00 - 17.00 uur**

**Plenaire sessie 2**

**Tumor board Solide Tumoren: Van initiële behandeling tot fase 1-2 studies**

*m.m.v. Dr. Annemiek Littooj, Drs. Natasha van Eijkelenburg, Prof. Dr. Jan Molenaar, Dr. Bart de Keizer, Dr. Laura Hiemcke-Jiwa*

**17.00 uur**

**Afsluiting**

*Hanneke de Ridder en Max van Noesel*

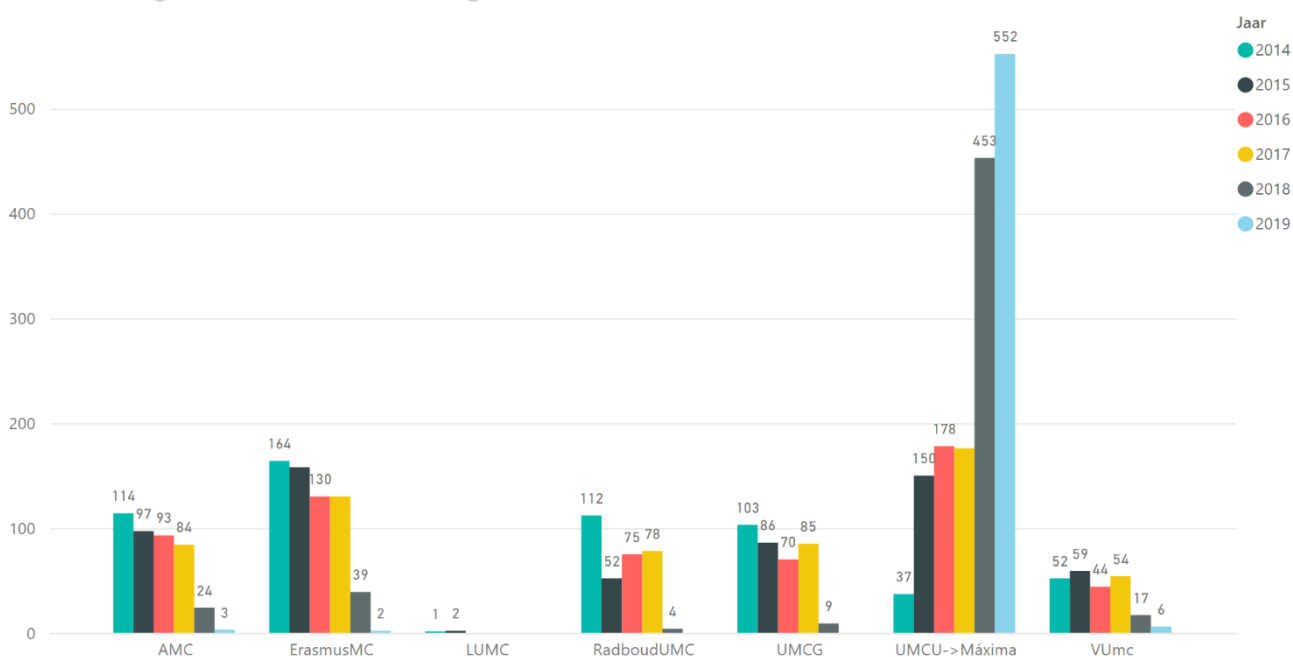
***De syllabus kan tijdens de SKION dag direct op tablet of laptop worden ingezien***

### 3. Basisregistratie en ZA

#### SKION Basisregistratie

In de SKION Basisregistratie worden sinds 2003 alle kinderen met een (pre-)maligne aandoening geregistreerd. Eligible voor inclusie in de Basisregistratie zijn kinderen van 0 tot en met 18 jaar.

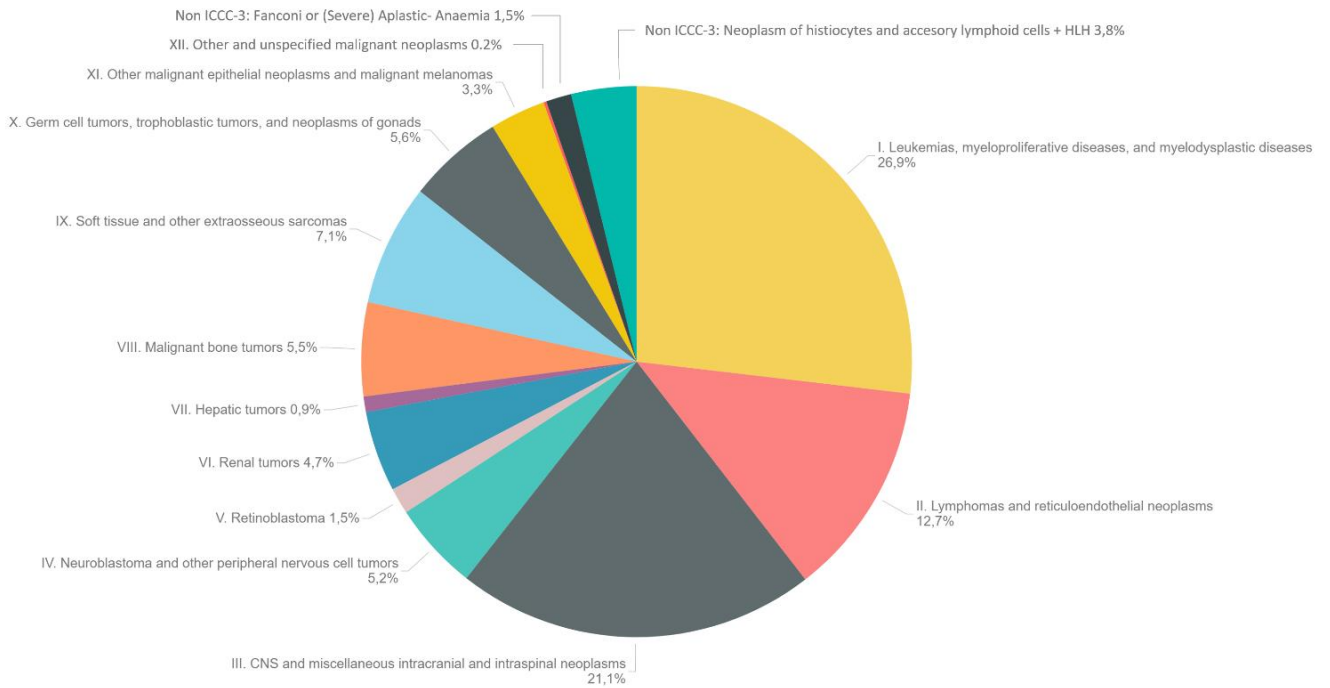
In 2019, het meest recente volledige jaar, zijn 552 nieuwe diagnoses geregistreerd. In figuur 1 is te zien dat het aantal nieuwe diagnoses per kinderoncologisch centrum door de jaren heen varieert. Het totaal aantal nieuwe diagnoses per jaar schommelt rond de 580.



**Figuur 1:** Aantal geregistreerde ziektegevallen per centrum in de Basisregistratie 2014-2018, inclusief late aanmeldingen (SKION, 2020). NB: Sinds 2011 behandelt LUMC geen nieuwe patiënten behalve Beenmergfalen en TMD-B.

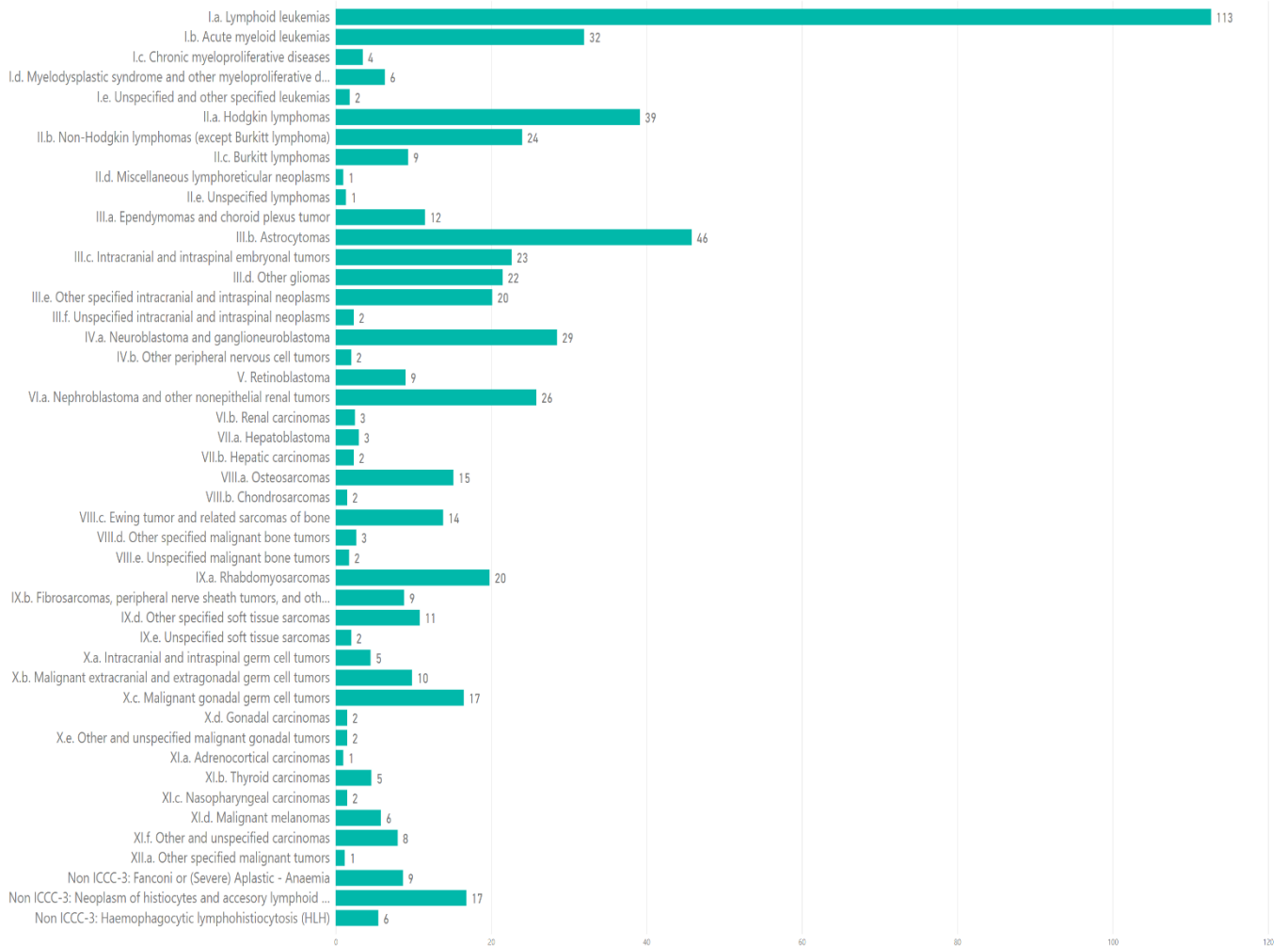
In figuur 2 zijn de in de Basisregistratie gemiddeld de geregistreerde diagnoses over de jaren 2014 - 2019 uitgesplitst naar ICCC hoofdklasse.

In figuur 3 zijn de gemiddelde in de basisregistratie geregistreerde diagnoses over de jaren 2014 - 2019 uitgesplitst naar ICCC subklasse. Zoals bekend is leukemie de meest voorkomende vorm van kanker bij kinderen, gevolgd door de hersentumoren. Dit wordt bevestigd door de aantallen in de Basisregistratie.



**Figuur 2:** Verdeling diagnoses in Basisregistratie 2014-2019 uitgesplitst naar ICCC klasse (SKION, 2020)





**Figuur 3:** Gemiddeld aantal geregistreerde ziektegevallen per jaar in Basisregistratie 2014-2019 uitgesplitst naar ICCC subklasse (SKION, 2020).

### Meer cijfers?

[http://tiny.cc/SKION\\_BR\\_Visual](http://tiny.cc/SKION_BR_Visual)

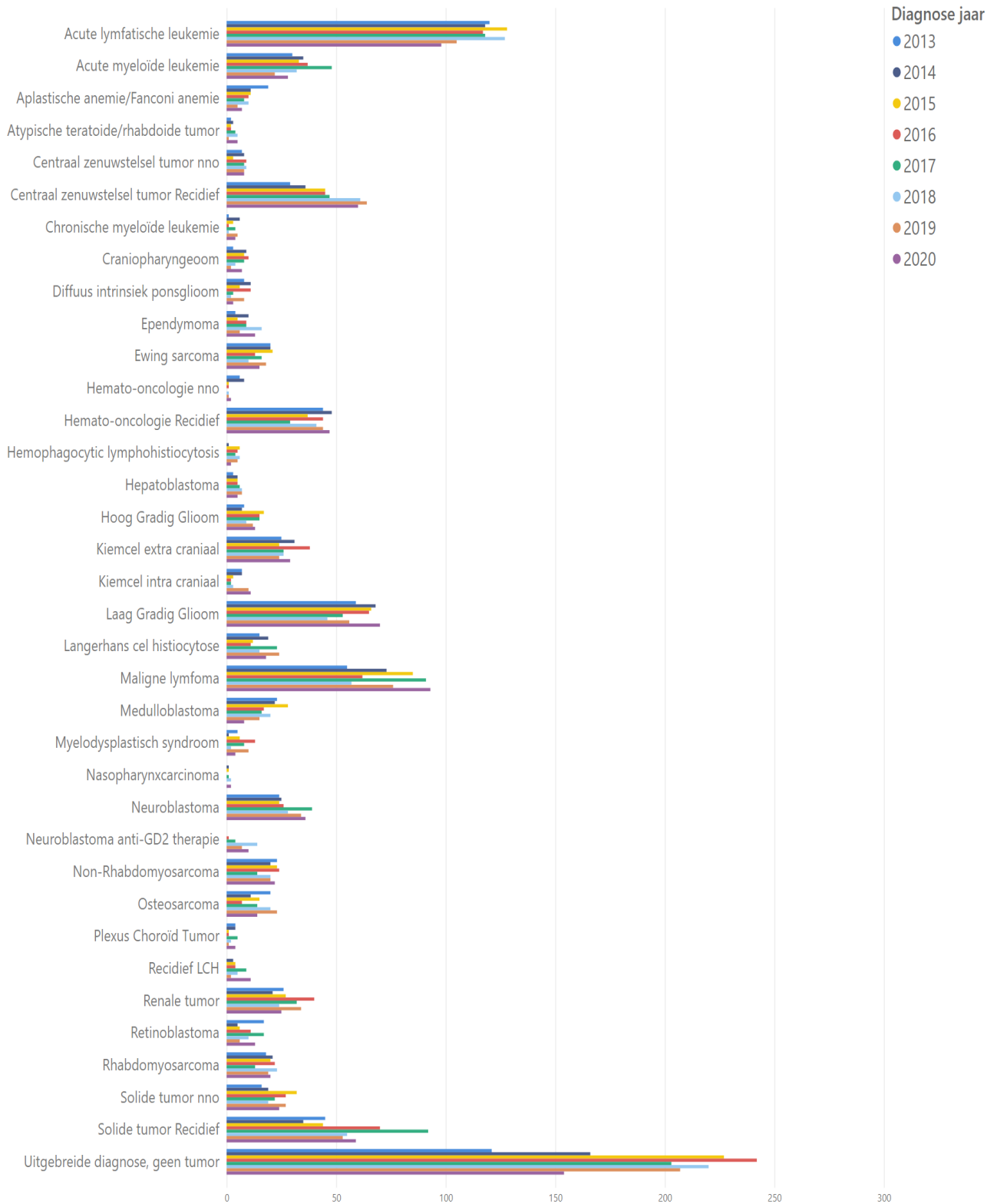


### **SKION Zorgactiviteit**

Op 1 januari 2013 is in Nederland de SKION Zorgactiviteit registratie procedure van start gegaan ten behoeve van de financiële declaraties van zorgproducten door de Kinderoncologie centra in Nederland in het kader van de DOT (DBC Onderweg naar Transparantie) declaraties. Voor elke melding van een kinderoncologische diagnose door de Kinderoncologische centra geeft SKION een Zorgactiviteit uit op basis van onder anderen histologie en stadium van de aandoening. Op basis hiervan en de aard van de aandoening wordt de zorgzwaarte toegekend. Hiervoor heeft SKION Centraal bureau (Laboratorium en Trial en Data Centrum) in samenwerking met onder anderen de voorzitters van de Protocol en Ziekte commissies zowel een indeling systematiek als een formulier logistiek opgezet. Figuur 4 toont de bij SKION aangemelde zorgactiviteiten per ziektebeeld per jaar (2013-2020).

### **Meer cijfers?**

[http://tiny.cc/SKION\\_ZA\\_Visual](http://tiny.cc/SKION_ZA_Visual)



**Figuur 4:** Aantal Zorgactiviteit aanmeldingen per ziektebeeld (SKION, dec 2020).

## 4. Overzicht behandelrichtlijnen en studie Solide Oncologie

### 4.1. Behandelrichtlijnen en studies (1<sup>e</sup> lijnsbehandeling)

M4C	Protocol	Type	Status studie per 01-05-2021	Fase
Bottumoren	Ewing2008	Behandelrichtlijn	-	-
Bottumoren	EURAMOS	Behandelrichtlijn	-	-
Neuroblastoom	NBL2009	Behandelrichtlijn	-	-
Neuroblastoom	VERITAS	Studie	Open	Phase II
Neuroblastoom	NB-SCI	Registratie	Open	Registry
Neuroblastoom	HR-NBL2	Studie	Open	Phase III
Niertumoren	UMBRELLA	Studie	Open	Phase III
Weke delen	EpSSG RMS 2005	Behandelrichtlijn	-	-
Weke delen	FaR-RMS	Studie	Open	Phase Ib / II / III
Weke delen	EpSSG NRSTS	Behandelrichtlijn	-	-
Zeldzame tumoren - Kiemceltumor	MAKEI 05	Behandelrichtlijn	-	-
Zeldzame tumoren - Levertumoren	PHITT	Studie	Open	Phase III
Zeldzame tumoren - Nasofarynx carcinoom	NPC GPOH 2003	Behandelrichtlijn	-	-
Zeldzame tumoren - Melanoom	Individueel beleid	Behandelrichtlijn	-	-

### 4.2. Recidief behandeling & Company-Sponsored Studies

Studie:	Indicatie:	Volledige titel:
<b>Beacon</b>	Neuroblastoom	A randomised phase IIb trial of BEvACizumab added to Temozolomide ± IrinOtecan for children with refractory/relapsed Neuroblastoma
<b>CRISP</b>	Diverse solide tumoren	A phase 1B of crizotinib either in combination or as single agent in pediatric patients with ALK, ROS1 or MET positive malignancies - Study ITCC 053
<b>Durvalumab-Tremelimumab</b>	Diverse solide tumoren	Phase I/II, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of Durvalumab Monotherapy or Durvalumab in Combination with Tremelimumab in Pediatric Patients with Advanced Solid Tumors and Hematological Malignancies

<b>Epizyme EZH-102</b>	Diverse solide tumoren	A Phase 1 Study of the EZH2 Inhibitor Tazemetostat in Pediatric Subjects with Relapsed or Refractory INI1-Negative Tumors or Synovial Sarcoma
<b>E-SMART</b>	Diverse solide tumoren	European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors in children
<b>INFORM2 NivEnt</b>	Diverse solide tumoren	INFORM2 exploratory multinational phase I/II combination study of Nivolumab and Entinostat in children and adolescents with refractory high-risk malignancies
<b>LOXO</b>	STS	A Phase 1/2 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Pediatric Patients with Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors
<b>M13-833</b>	Neuroblastoom	A Phase 1 Study of the Safety and pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory Malignancies
<b>OLIE Lenvatinib</b>	Osteosarcoom	A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 2 Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Ifosfamide and Etoposide versus Ifosfamide and Etoposide in Children, Adolescents and Young Adults with Relapsed or Refractory Osteosarcoma (OLIE)
<b>PARC</b>	Neuroblastoom	A phase I/II study evaluating the safety and activity of Pegylated recombinant human Arginase (BCT-100) in Relapsed/refractory cancers of Children and young adults
<b>Ponatinib - INCB 84344-102</b>	Diverse solide tumoren	An Open-Label, Single-Arm, Phase 1/2 Study Evaluating the Safety and Efficacy of Ponatinib for the Treatment of Recurrent or Refractory Leukemias or Solid Tumors in Pediatric Participants
<b>Ramucirumab JV01</b>	Weke delen ( <i>Desmoplastic Small Round Cell Tumor</i> )	A Randomized, Open-Label Phase 1b/2 Study Evaluating Ramucirumab in Pediatric Patients and Young Adults with Relapsed, Recurrent, or Refractory Desmoplastic Small Round Cell Tumor (J15-MC-JV01)
<b>Ramucirumab JV02</b>	Weke delen ( <i>Synovial Sarcoma</i> )	A Randomized, Open-Label Phase 2 Study Evaluating Ramucirumab in Pediatric Patients and Young Adults with relapsed, Recurrent, or Refractory Synovial Sarcoma
<b>VIT 0910</b>	Rhabdomyosarcoom	International randomized phase II trial of the combination of vincristine and irinotecan with or without temozolomide (VI OR VIT) in children and adults with refractory or relapsed rhabdomyosarcoma.

### 4.3. Overige Unitspecifieke studies

Studie:	Indicatie:	Volledige titel:
<b>F-mFBG PET NBL imaging</b>	Neuroblastoom	Improving diagnostic accuracy and patient comfort of neuroblastoma patient imaging by using $^{18}\text{F}$ -mFBG PET-CT instead of $^{123}\text{I}$ -mIBG imaging
<b>Near infrared (schildwachtlier)</b>	Rhabdomyosarcoom, melanoom	Near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green as an adjunct to improve standard-of-care lymph node procedure in pediatric patients with melanoma or sarcoma of head/neck/trunk or extremities: a feasibility trial

## 5. Studie informatie

### 5.1. Neuroblastoom - VERITAS

**Protocol:** *An international multicenter phase II randomised trial evaluating and comparing two intensification treatment strategies for metastatic neuroblastoma patients with a poor response to induction chemotherapy - A SIOPEN Study*

**National coordinator:** Dr. K.C.J.M. Kraal

**Contact person TDC:** J. Mur

#### GENERAL DETAILS

**Sponsor:** Institut Gustave Roussy, Paris

**Coordinating Investigator:** Prof. Dr. D. Valteau-Couanet

**Sites in The Netherlands,  
Local investigator:** Princess Máxima Center, Dr. KCJM Kraal

**Study Status:** Open

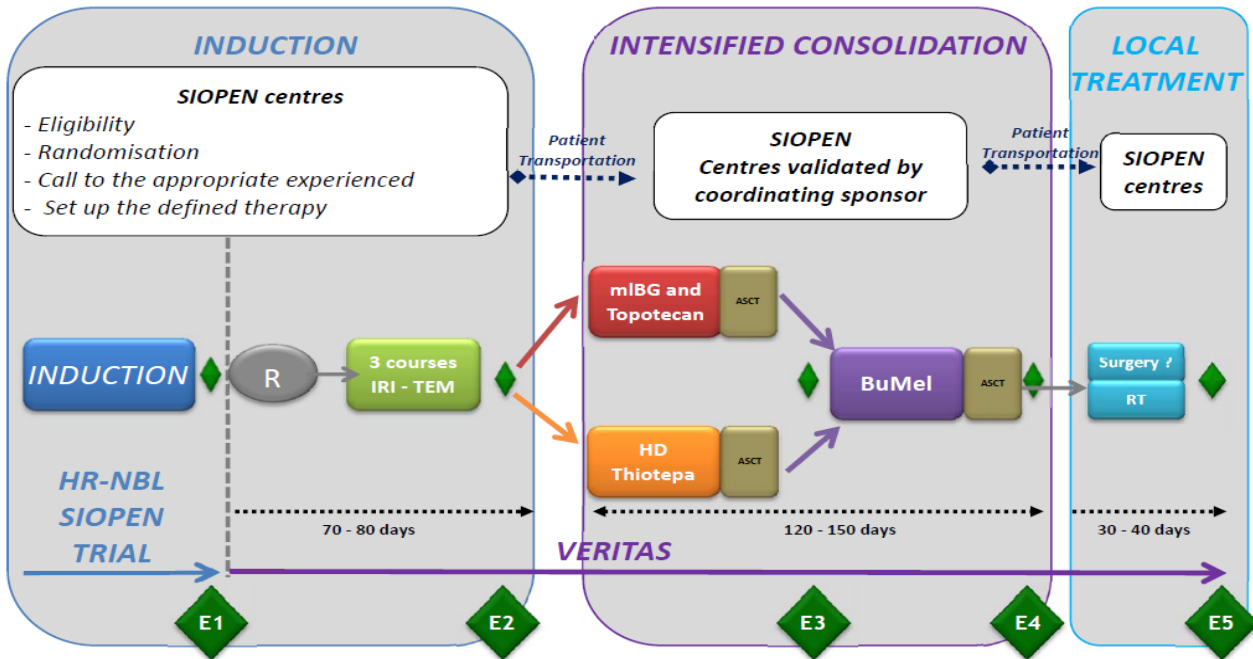
#### STUDY DESIGN

**Study Design:** Prospective, open-label, randomised, multi-centre phase 2 trial

**Primary objective:** The main objective is to evaluate the efficacy of two intensified consolidation strategies in very-high risk neuroblastoma (VHR-NBL) patients in terms of event-free survival from randomisation date. This evaluation will follow a hierarchical testing procedure: each experimental treatment will be first evaluated as a single-arm phase 2 study, and in case of positive conclusion, the relative efficacy of both arms will then be evaluated comparatively.

**Study population:** Very High-Risk Neuroblastoma; patients with insufficient response after induction chemotherapy

**STUDY OVERVIEW**



**PLANNING and RECRUITMENT** Cut-off date: 01/06/2021

**Planning:**

Start international recruitment:	NK-NK-2019
Start national recruitment:	22-JAN-2020
Expected date end of recruitment:	01-JAN-2023
Expected date last patient out:	01-JAN-2026

**International recruitment:**

Recruitment target protocol:	150 patients (75 / 75)
Actual number of patients included:	19 patients

**National recruitment:**

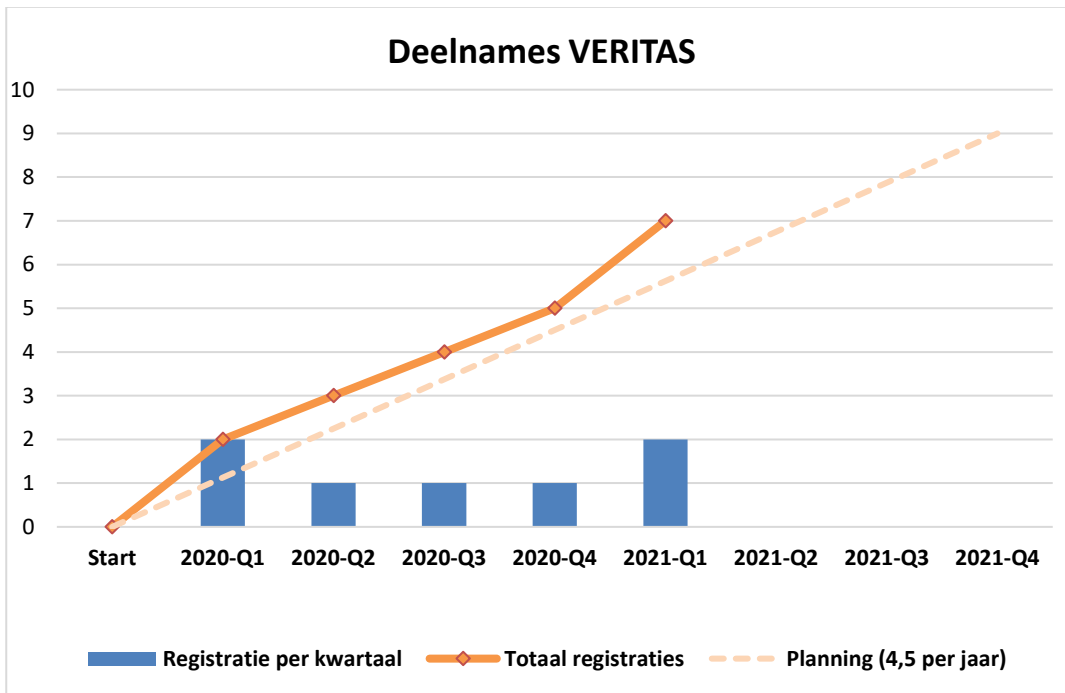
Recruitment target national:	16 patients
Actual number of patients included:	7 patients



**Randomisation results:**

Arm A: mIBG-Topo 4 patients  
Arm B: Thiotepa 3 patients

**Recruitment graphs:**



## 5.2. Neuroblastoom - NB-SCI

**Protocol:** *Prospective Study Registry of peripheral neuroblastic tumours presenting with spinal canal involvement (SCI)*

**National coordinator:** Dr. K.C.J.M. Kraal

**Contact person TDC:** J. Mur

### GENERAL DETAILS

**Sponsor:** A.E.I.O.P., Italy

**Coordinating Investigator:** Dr. Shifra Ash, Petach-Tikva, Israel  
Dr. Riccardo Haupt, Genova, Italy

**Sites in The Netherlands,  
Local investigator:** Princess Máxima Center, Dr. KCJM Kraal

**Study Status:** Open

### STUDY DESIGN

**Study Design:** Multi-centre, observational, prospective study registry.

**Primary objective:** To describe the natural history of peripheral neuroblastic tumour presenting with SCI and evaluate the combined effects of different risk factors on the eventual neurologic and orthopaedic outcomes.

**Study population:** Patients with a peripheral neuroblastic tumour (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma) presenting with symptomatic or asymptomatic spinal cord involvement

### PLANNING and RECRUITMENT

#### *Planning:*

Start international recruitment: NK-JUN-2014

Start national recruitment: 04-NOV-2014

Expected date end of recruitment: 01-JUN-2021

Expected date last patient out: 01-JUN-2031



***International recruitment (cut-off date: 22/08/2020):***

Recruitment target protocol: about 200 patients (7 years recruitment)

Actual number of patients included: 184 patients

***National recruitment (cut-off date: 25/05/2021):***

Recruitment target national: 15 patients

Actual number of patients included: 23 patients



### 5.3. Neuroblastoom - HR-NBL2

**Protocol:** *High-Risk Neuroblastoma Study 2 of SIOP-Europa-Neuroblastoma (SIOPEN)*

**National coordinator:** Dr. G.A.M. Tytgat

**Contact person TDC:** J. Mur

#### GENERAL DETAILS

**Sponsor:** Institut Gustave Roussy, Paris

**Coordinating Investigator:** Prof. Dr. D. Valteau-Couanet

**Sites in The Netherlands,  
Local Investigator:** Princess Máxima Center, Dr. GAM Tytgat  
UMCG Groningen, Dr. JH Maduro

**Study Status:** Open

#### STUDY DESIGN

**Study Design:** Randomized, international and multicentric phase 3 study that evaluates and compares 2 treatment strategies in 3 therapeutic phases (induction, high-dose chemotherapy and radiotherapy) for patients with high-risk neuroblastoma.

**Primary objective:**

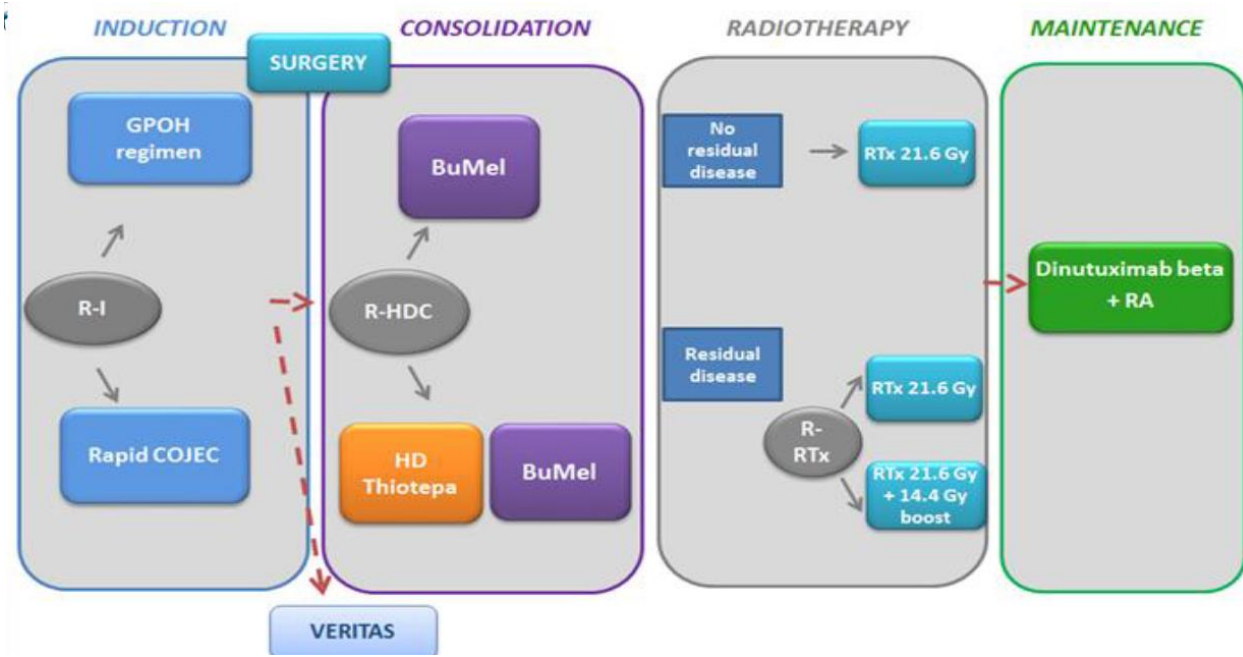
**R-I:** Comparison of the EFS rate of 2 induction regimens, GPOH and RAPID COJEC, in patients with high-risk neuroblastoma.

**R-HDC:** Comparison of the EFS rate of single HDC with busulphan and melphalan (Bu-Mel) versus tandem HDC with Thiotepa followed by Bu-Mel in patients with high-risk neuroblastoma.

**R-RTx:** Comparison of the EFS rate of 21.6 Gy radiotherapy to the preoperative tumor bed versus 21.6 Gy radiotherapy and a sequential boost up to 36 Gy to the residual tumor in patients with macroscopic residual disease after HDC and surgery.

**Study population:** Patients with High Risk Neuroblastoma

**STUDY OVERVIEW**



**PLANNING and RECRUITMENT** Cut-off date: 01/06/2021

**Planning:**

Start international recruitment:	16-SEP-2019
Start national recruitment:	03-MAR-2021
Expected date end of recruitment:	01-JAN-2026
Expected date last patient out:	01-JAN-2032

**International recruitment:**

Recruitment target protocol:	about 800 patients
R-I:	686 patients (343 / arm)
R-HDC:	448 patients (224 / arm)
R-RTx:	226 patients (113 / arm)
Actual number of patients included:	66 patients

**National recruitment:**

Recruitment target national:	70 patients
------------------------------	-------------



Actual number of patients included:	4 patients	
R-I:	4 patients;	2x GPOH, 2x RAPID-COJEC
R-HDC:	0 patients	
R-RTx:	0 patients	

#### 5.4. Niertumoren - UMBRELLA

**Protocol:** *UMBRELLA, SIOP 2016, Integrated research and guidelines for standardized diagnostics and therapy for renal tumors*

**National coordinator:** Prof. Dr. M.M. van den Heuvel-Eibrink

**Contact person TDC:** J. Vreijling

##### GENERAL DETAILS

**Sponsor:** Saarland University Medical Center

**Coordinating Investigator:** Prof. Dr. med. Norbert Graf

**Sites in The Netherlands,  
Local investigator:** Princess Máxima Center, Prof. Dr. M.M. van den Heuvel-Eibrink

**Study Status:** Open

##### STUDY DESIGN

**Study Design:**

The study design of the UMBRELLA protocol includes data registration, biological sample collection and biological studies

**Primary objective:**

1. To show the feasibility of storing serial blood, urine samples, tumour and germline material at diagnosis and at specific time points during treatment for international collaborative studies. These will be used to validate and quantify (using multivariate analysis), the relative adverse prognostic significance of specified somatic molecular biomarkers (listed in aim 2) in relation to blastemal volume (aim 3). They will also be used for exploratory analyses of potential novel biomarkers, including circulating nucleic acids detectable in blood and urine, for diagnosis and prognosis.
2. To assess genomic 1q gain and other copy number variants as a prognostic biomarker in WT. Moreover, the feasibility of returning biomarker results to treatment centres within a clinically relevant time frame will be tested.
3. To optimize the definition of high risk WT, 'blastemal type' through accurate measurement of the residual blastemal cells volume including centralized 'real time' pathology and radiology review. The blastemal cell volume will be assessed in relation to other biomarkers and outcome measures including overall and event-free survival.
4. To optimize radiological diagnostics/review by (real time) central review to monitor and give appropriate feedback on diagnostic imaging quality, harmonize diagnostic procedures and standardize reporting of radiology findings. Additionally, diffusion-weighted imaging (DWI) results will be linked to pathological assessment of the tumour.

5. To optimize pathological diagnostics/review by (real time) central review to monitor and give appropriate feedback on local pathological diagnosis, stratify treatment based on central pathological review and store biological material according to standardized guidelines.

**Study population:**

All children, adolescents or young adults with a primary or relapsed renal tumour diagnosed in a participating SIOP-RTSG center. The inclusion of patients is independent of the histology of the renal tumour, the age of the patient (except for RCC patients: <18 years old) or the country of residence.

**PLANNING and RECRUITMENT**

*Cut-off date: 27/05/2021*

**Planning:**

Start international recruitment:	20-JUN-2019
Start national recruitment:	07-JUN-2019
Expected date end of recruitment:	01-APR-2039
Expected date last patient out:	01-APR-2034

**International recruitment:**

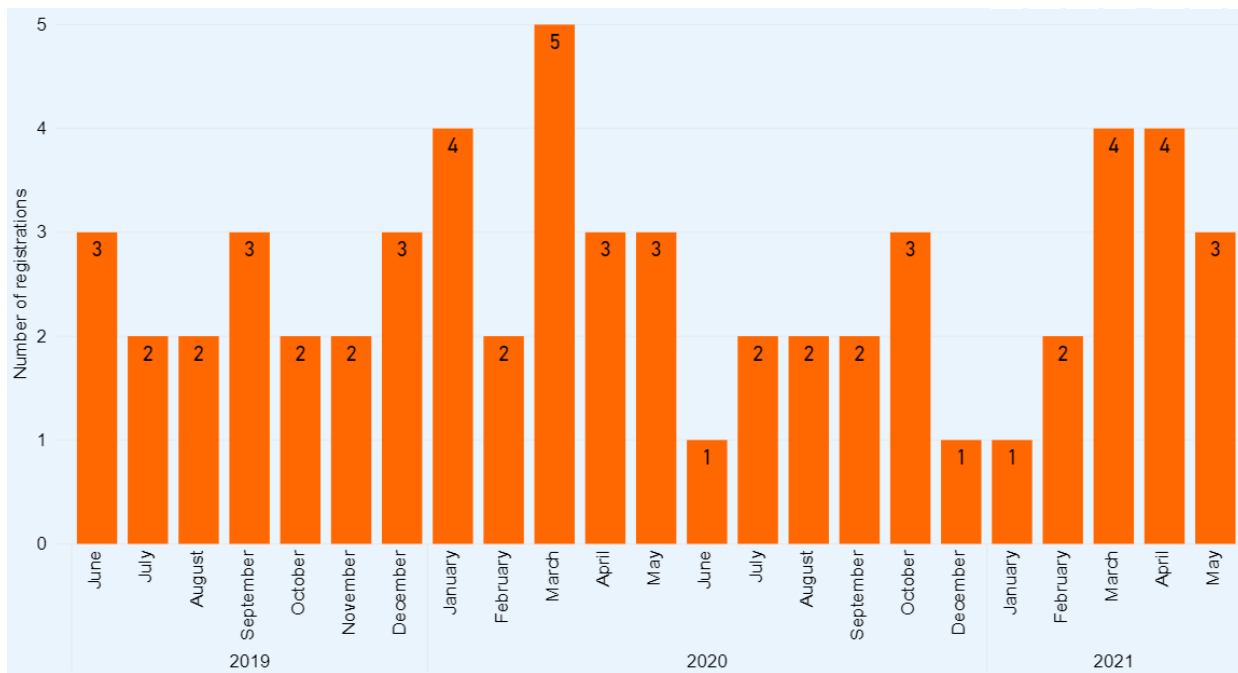
Recruitment target protocol:	4500 patients
Actual number of patients included:	867 patients
Patients registered with initial diagnosis:	827 patients
Relapse post treatment:	32 patients
Patients registered with relapsed disease	40 patients
Total number of Non-Wilms diagnosed	83 patients

**National recruitment:**

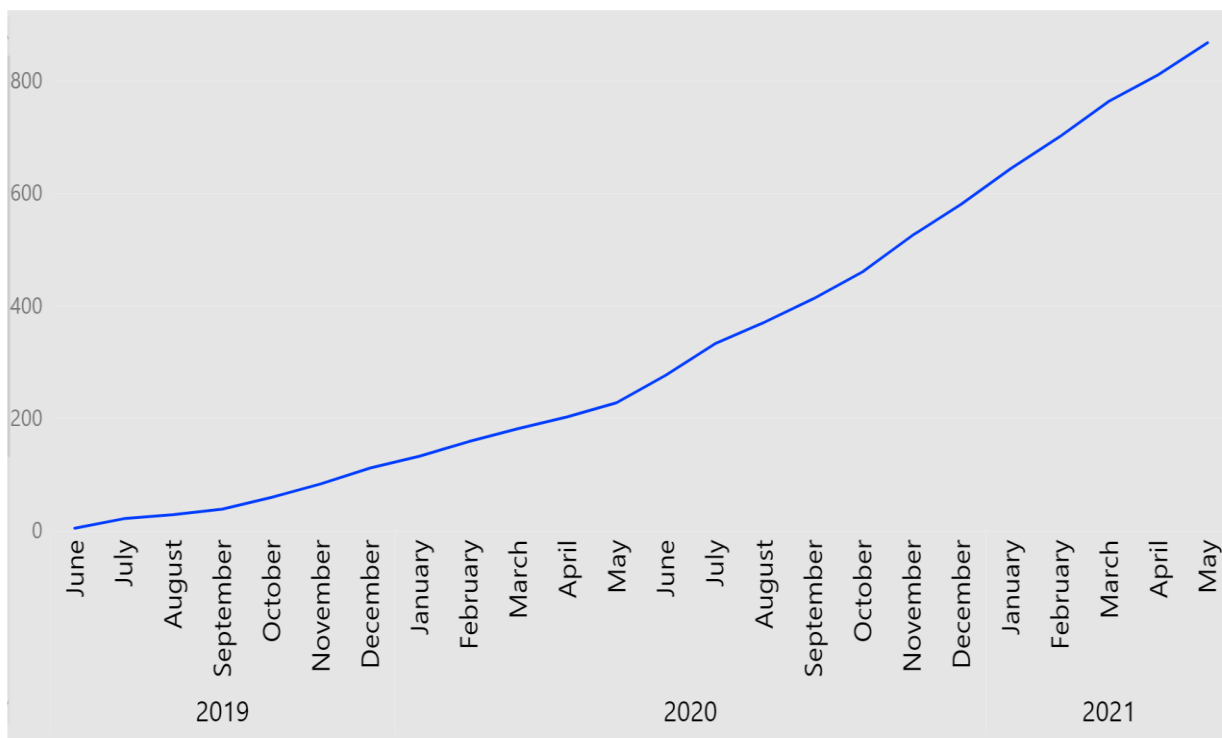
Recruitment target national:	350 patients
Actual number of patients included:	59 patients



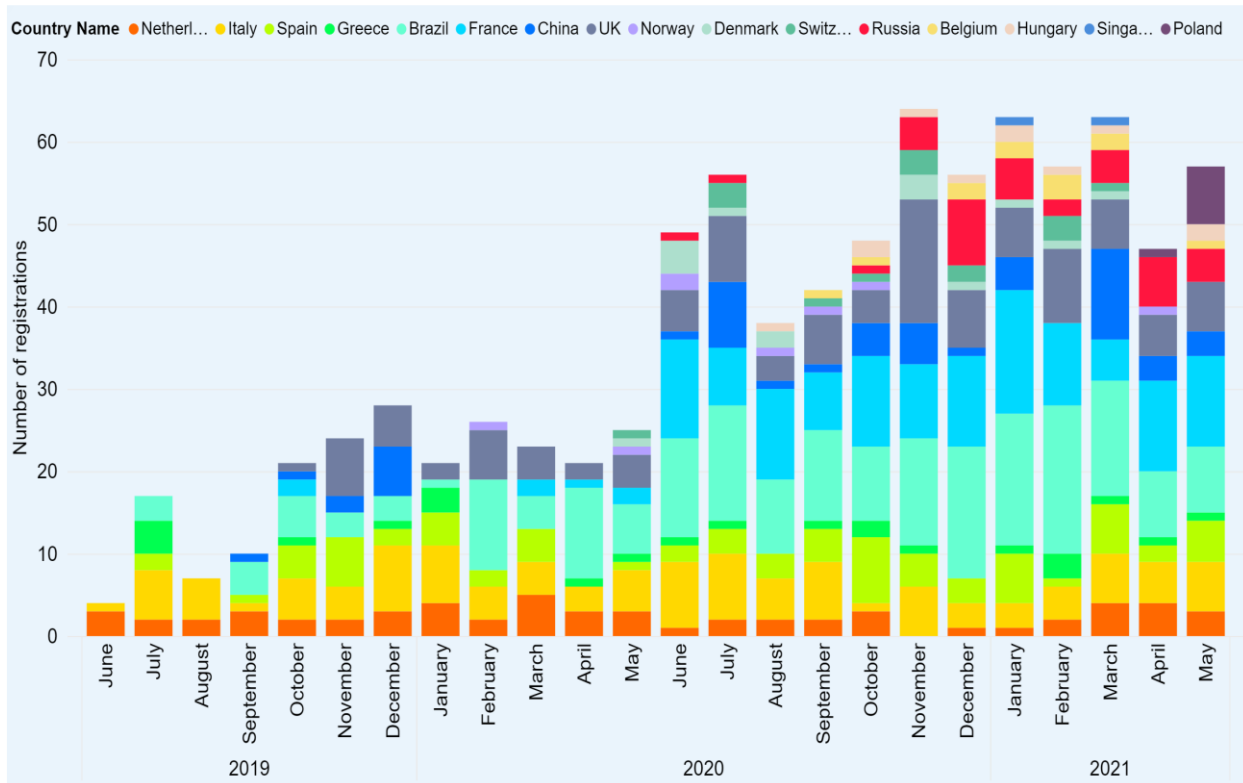
**RECRUITMENT GRAPHS** Cut-off date: 27/05/2021



**Figure 1:** Total enrollment UMBRELLA in The Netherlands (N = 59)



**Figure 2:** Total enrollment UMBRELLA international (N = 867)



**Figure 3:** Country specific enrollment

## ABSTRACTS / PUBLICATIONS

- Dome JS, Graf N, Geller JI, Fernandez CV, Mullen EA, Spreafico F, Van den Heuvel-Eibrink MM, Pritchard-Jones K.  
Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: Progress through International Collaboration. *J Clin Oncol* 2015, Sep 20;33(27):2999-3007.
- Marry M. Van Den Heuvel-Eibrink, Janna A. Hol, Kathy Pritchard-Jones, Harm Van Tinteren, Rhoikos Furtwängler, Arnaud C. Verschuur, Gordan M. Vujanic, Ivo Leuschner, Jesper Brok, Christian Rube, Anne M. Smets, Geert O. Janssens, Geert Jan Godzinski, Jan Godzinski, Gema L. Ramirez-Villar, Beatriz De Camargo, Heidi Segers, Paola Collini, Manfred Gessler & 3 others Christophe Bergeron, Filippo Spreafico, Norbert Graf.  
Position Paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nature Reviews Urology* 2017, vol. 14, issue 12, p. 743-752.
- Gooskens SL, Graf N, Furtwängler R, Spreafico F, Bergeron C, Ramirez-Villar GL, Godzinski J, Rube C, Janssens GO, Vujanic GM, Leuschner I, Coulomb-L'Hermine A, Smets AM, de Camargo B, Stoneham S, van Tinteren H, Pritchard-Jones K, van den Heuvel-Eibrink MM; International Society of Paediatric Oncology–Renal Tumour Study Group (SIOP–RTSG). Position paper: Rationale for the treatment of children with CCSK in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol.

4. *Vujančić GM, Gessler M, Ooms AHAG, Collini P, Coulomb-I'Hermine A, D'Hooghe E, de Krijger RR, Perotti D, Pritchard-Jones K, Vokuhl C, van den Heuvel-Eibrink MM, Graf N;*  
The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. International Society of Paediatric Oncology–Renal Tumour Study Group (SIOP–RTSG). *Nat Rev Urol.* 2018 Nov;15(11):693-701. Review. Erratum in: *Nat Rev Urol.* 2019 May 1; PMID: 30310143
  
5. *Janssens GO, Melchior P, Mul J, Saunders D, Bolle S, Cameron AL, Claude L, Gurtner K, van de Ven, KP, van Grotel M, Harrabi S, Lassen-Ramshad Y, Lavan N, Magelssen H, Muracciole X, Boterberg T, Mandeville H, Godzinski J, Graf N, van den Heuvel-Eibrink M, Ruebe C*  
The SIOP-Renal Tumour Study Group consensus on flank target delineation for highly conformal radiotherapy. *Lancet Child & Adolescent Health* 4(11):846-852, 2020; doi: 10.1016/S2352-4642(20)30183-8
  
6. *Joeri Mul, Patrick Melchior, Enrica Seravalli, Daniel Saunders, Stephanie Bolle, Alison L. Cameron, Kristin Gurtner, Semi Harrabi, Yasmin Lassen-Ramshad, Naomi Lavan, Henriette Magelssen, Henry Mandeville, Tom Boterberg, Petra S. Kroon, Alexis N.T.J. Kotte, Bianca A.W. Hoeben, Peter S.N. van Rossum, Martine van Grotel, Norbert Graf, Marry M. van den Heuvel-Eibrink, Christian Rube, Geert O. Janssens*  
Inter-clinician delineation variation for a new highly-conformal flank target volume in children with renal tumors: A SIOP-Renal Tumor Study Group international multicenter exercise. *Clinical & Translational Radiation Oncology* 28:39-47, 2021; DOI: 10.1016/j.ctro.2021.03.001
  
7. *van Peer SE, Pleijte CJH, de Krijger RR, Jongmans MCJ, Kuiper RP, Lilien MR, van Grotel M, Graf N, van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA*  
Clinical and Molecular Characteristics and Outcome of Cystic Partially Differentiated Nephroblastoma and Cystic Nephroma: A Narrative Review of the Literature. *Cancers* 2021, 13, 997; DOI: 10.3390/cancers13050997
  
8. *Hol, J, Jongmans MCJ, Sudour-Bonnange H, Ramirez-Villar L, Chowdhury T, Rechnitzer C, Pal N, Schleiermacher G, Karow A, Kuiper R, de Camargo B, Avcin S, Redzic D, Wachtel A, Segers H, Vujanic GM, van Tinteren H, Bergeron C, Pritchard-Jones K, Graf N, van den Heuvel-Eibrink MM on behalf of the International Society of Pediatric Oncology-Renal Tumor Study Group (SIOP-RTSG)*  
Clinical characteristics and outcome of children with WAGR syndrome and Wilms tumor and/or nephroblastomatosis: 30-year SIOP-RTSG experience. *Cancer* 127:628-638, 2021; DOI: 10.1002/cncr.33304
  
9. *Marie V. Nelson, Marry M. van den Heuvel-Eibrink, Norbert Graf, Jeffrey S. Dome*  
New approaches to risk stratification for Wilms tumor. *Curr Opin Pediatr* 2021, 32:000–000; DOI:10.1097/MOP.0000000000000988
  
10. *Joeri Mul, Cornelis P. van de Ven, Enrica Seravalli, Annemieke S. Littooi, Marc H.W.A Wijnen, Martine van Grotel, Marry M. van den Heuvel-Eibrink, Geert O. Janssens*  
The contribution of surgical clips for optimizing highly-conformal image-guided flank irradiation in pediatric renal tumors: a single center experience. *Radiotherapy and Oncology* 156:62-68, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.12.010>

## 5.5. Weke delen - FaR-RMS

**Protocol:** *An overarching study for children and adults with Frontline and Relapsed RhabdoMyoSarcoma*

**National coordinator:** Dr. J.H.M. Merks

**Contact person TDC:** J. Mur

### GENERAL DETAILS

**Sponsor:** University of Birmingham

**Coordinating Investigator:** Prof. Dr. Meriel Jenney

**Sites in The Netherlands,  
Local Investigator:** Princess Máxima Center, Dr. JHM Merks  
UMCG Groningen, Prof. Dr. WJE Tissing

**Study Status:** Open

### STUDY DESIGN

**Study Design:** FaR-RMS is an over-arching study for patients with newly diagnosed and relapsed RMS including multi-arm, multi-stage questions with three principal aims. These are to evaluate systemic therapy through the introduction of new agent regimens, the duration of maintenance therapy, and radiotherapy to improve local control.

**Study population:** Patients with newly diagnosed or relapsed rhabdomyosarcoma

### PRIMARY OBJECTIVES

#### *Phase I Dose Finding Studies*

- To determine the recommended phase II dose (RP2D) of new systemic therapy regimens.
  - The first combination to be tested is irinotecan in combination with ifosfamide, vincristine and actinomycin D (I<sub>R</sub>IVA)

#### *Frontline Chemotherapy Questions*

- To compare systemic therapy regimens for patients with VHR disease at diagnosis (CT1A).

- The first new combination regimens to be compared are IVADo and I<sub>R</sub>IVA in a dose intense schedule
- To compare new systemic therapy regimens with standard chemotherapy for patients with HR disease at diagnosis. The standard chemotherapy is ifosfamide, vincristine, actinomycin D (IVA) (**CT1B**).
  - The first new combination regime to be compared is irinotecan combined with IVA (I<sub>R</sub>IVA) in a dose intense schedule

#### **Radiotherapy Questions**

- To determine whether pre-operative or standard post-operative radiotherapy is better for patients with resectable disease (**RT1A**).
- To determine whether dose escalation of radiotherapy improves the outcome in patients with a higher local failure risk (**RT1B/C**).
- To determine whether radiotherapy treatment of all sites of disease, including metastatic sites, when compared to radiotherapy treatment to the primary site and involved regional lymph nodes alone, improves the outcome for patients with unfavourable metastatic disease (**RT2**).

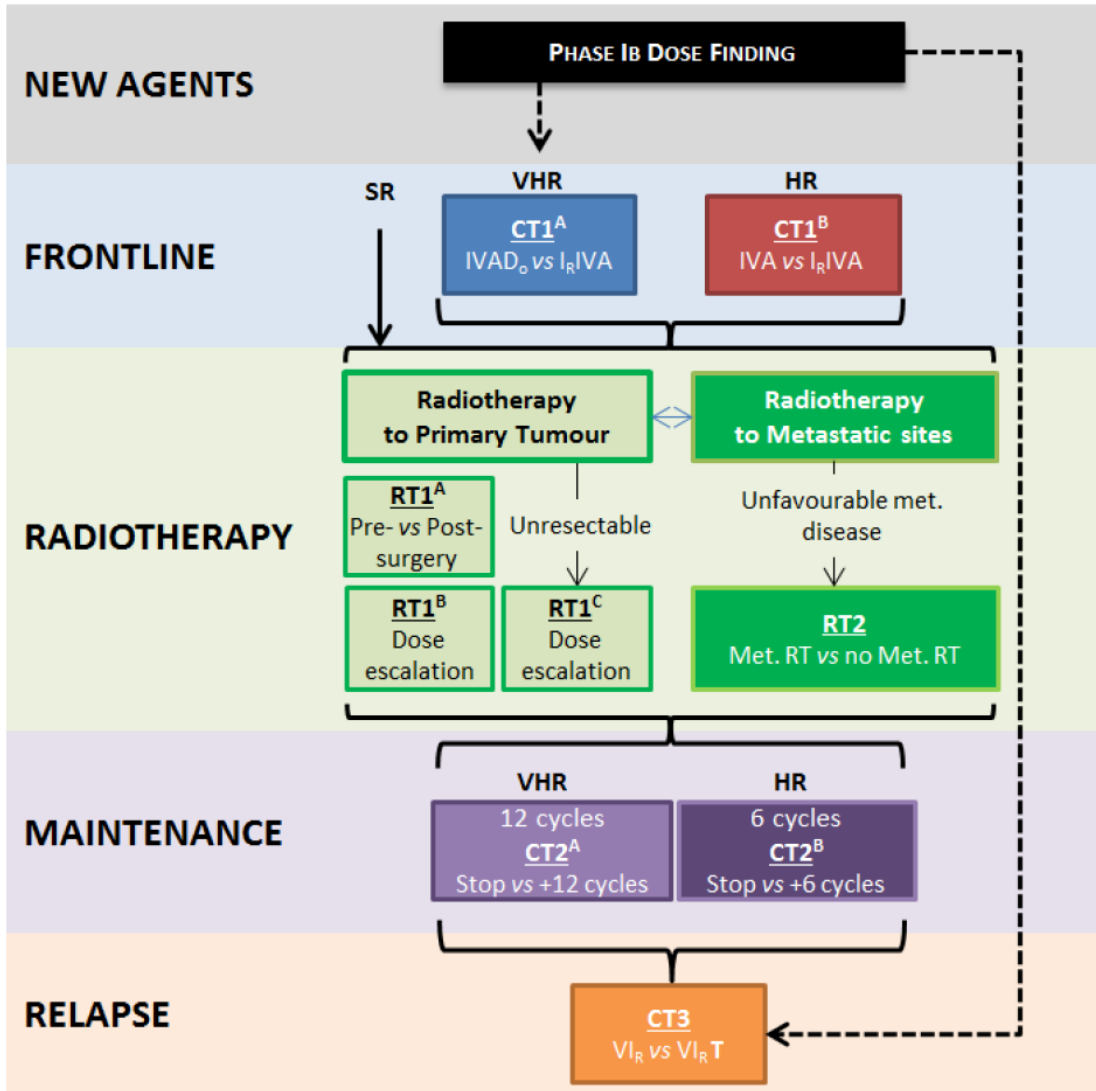
#### **Maintenance Chemotherapy Questions**

- To determine whether the addition of a further 12 cycles of vinorelbine and cyclophosphamide (VnC) to standard 12 cycles of maintenance chemotherapy (i.e. 24 cycles total) improves the outcome for patients with VHR disease at diagnosis (**CT2A**).
- To determine whether the addition of a further 6 cycles of to the standard 6 cycles (i.e. 12 cycles total) improves the outcome for patients with localised HR disease at diagnosis (**CT2B**).

#### **Relapsed RMS Question**

- To determine whether new systemic therapy regimens improve outcome in relapsed RMS (**CT3**). Initial new systemic therapy combination to be tested: The addition of temozolomide (T) to vincristine and irinotecan (V<sub>R</sub>), (V<sub>R</sub>T)

**STUDY OVERVIEW**



**PLANNING and RECRUITMENT**

**Planning:**

Start international recruitment:	17-SEP-2020
Start national recruitment:	26-OCT-2020
Expected date end of recruitment:	31-DEC-2027
Expected date last patient out:	31-DEC-2031

**International recruitment** (cut-off date 26/03/2021):

Recruitment target protocol:	1672 patients
Actual number of patients included:	34 patients
Number of patients randomized:	10 patients
Phase 1b:	1 patient
RT1A:	0 patients
RT1B:	0 patients
RT1C:	0 patients
RT2:	0 patients
CT2A:	2 patients
CT2B:	5 patients

*Other research questions not yet open to recruitment*

**National recruitment** (cut-off date 25/05/2021):

Recruitment target national:	140 patients
Actual number of patients included:	13 patients
Number of patients randomized:	7 patients
Phase 1b:	3 patients
RT1A:	0 patients
RT1B:	0 patients
RT1C:	0 patients
RT2:	0 patients
CT2A:	1 patient
CT2B:	3 patients

*Other research questions not yet open to recruitment*



## 5.6. Zeldzame tumoren - PHITT

**Protocol:** *Paediatric Hepatic International Tumour Trial*

**National coordinator:** Dr. J. Zsíros

**Contact person TDC:** J. Mur

### GENERAL DETAILS

**Sponsor:** University of Birmingham

**Coordinating Investigator:** Prof. Dr. B. Morland

**Sites in The Netherlands,  
Local investigator:** Princess Máxima Center, Dr. J Zsiros  
UMCG Groningen, Dr. RHJ de Kleine

**Study Status:** Open

### STUDY DESIGN

**Study Design:** The PHITT trial is an over-arching study including four randomised comparisons addressing therapeutic questions. This trial will use a risk-adapted approach to the treatment of children diagnosed with hepatoblastoma (HB). Children with hepatocellular carcinoma (HCC) will also be included as separate cohort.

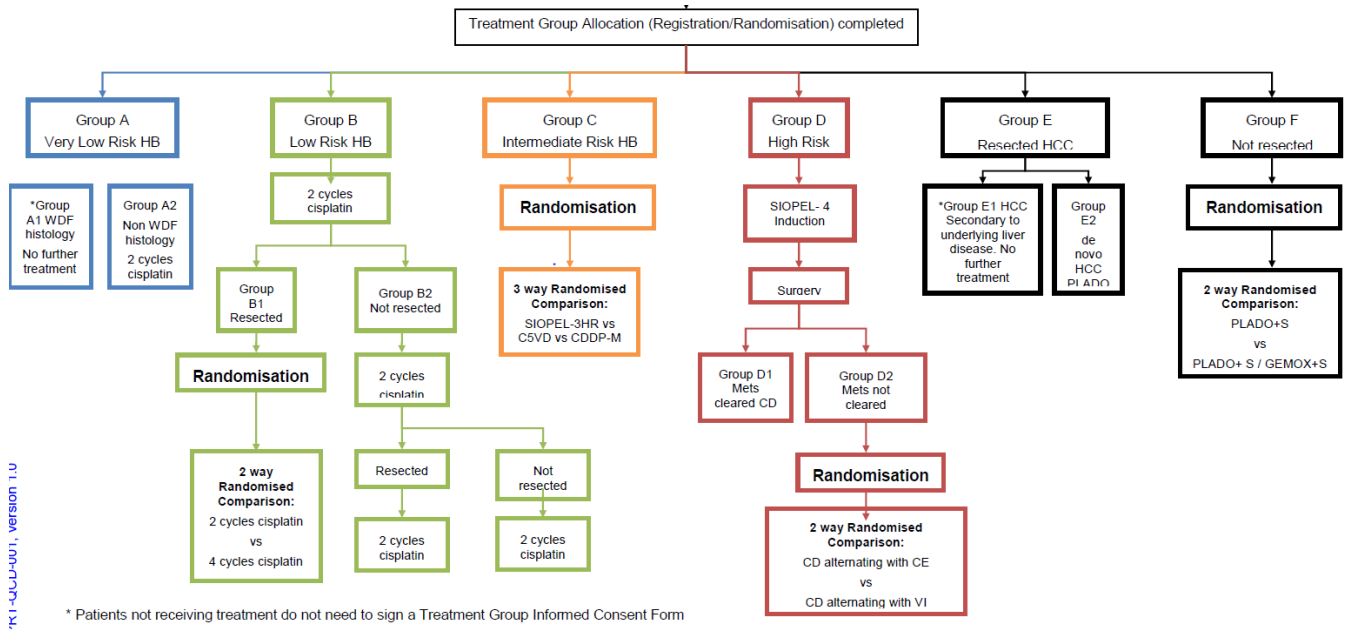
**Primary objective:**

- To evaluate if the treatment of Low Risk HB can be reduced (Group B1).
- To compare different treatment regimens for Intermediate risk HB (Group C).
- To compare different post induction treatment regimens for High Risk HB (Group D2).
- To determine the outcome is improved when GEMOX is added to PLADO in the treatment of unresected HCC (Group F).
- To collect samples for biological and toxicity studies (all groups).

**Study population:** Patients  $\leq$  30 years with hepatoblastoma or hepatocellular carcinoma



**STUDY OVERVIEW**



**PLANNING and RECRUITMENT**

**Planning:**

Start international recruitment: 01-NOV-2017  
 Start national recruitment: 18-JUN-2019  
 Expected date end of recruitment: 01-JAN-2023  
 Expected date last patient out: 01-JAN-2025

**International recruitment (cut-off date: 01/05/2021):**

Recruitment target protocol: 450 patients  
 Actual number of patients included: 230 patients

- Group A: 21 patients
- Group B: 34 patients
- Group C: 66 patients
- Group D: 67 patients
- Group E: 15 patients
- Group F: 16 patients
- Not yet allocated: 09 patients

**National recruitment** (cut-off date: 25/05/2021):

Recruitment target national: 25 patients

Actual number of patients included: 08 patients

*Group A:* 0 patients

*Group B:* 3 patients

*Group C:* 1 patient

*Group D:* 3 patients

*Group E:* 0 patients

*Group F:* 1 patient