

Diplomarbeit

**Vergleich klinischer Charakteristika der in
den Jahren 1994-2003 und 2004-2013 an der
Grazer Kinderklinik behandelten Patientinnen
und Patienten mit Neuroblastom**

eingereicht von

Andreas Schachner

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Klinische Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Martin Benesch

Graz, 24.08.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 24. August 2015

Andreas Schachner eh

Danksagungen

Mein erster Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. Martin Benesch, welcher mir dieses Projekt angeboten und mich in all der Zeit äußerst gewissenhaft betreut hat. Mit seiner geduldigen Art versuchte er mir, die Bedeutung von wissenschaftlichen Arbeiten näher zu bringen und mir seine Begeisterung und Gewissenhaftigkeit/Liebe zum Detail dafür zu vermitteln. Ich bin sehr dankbar, ihn als Betreuer gewählt zu haben, denn ich habe sehr viel von ihm gelernt (nicht nur was das wissenschaftliche Arbeiten sondern auch die Arbeit auf Station betrifft) und ich kann mit Sicherheit sagen, dass man sich in dieser Hinsicht kaum einen besseren Betreuer wünschen kann!

Ein großer Dank gilt auch Herrn Univ.-Prof. Dr. Christian Urban (sowie seinem gesamten Ärzteteam), der mir ermöglichte, bereits während dem Studium ärztliche Tätigkeiten auf seiner Station durchzuführen, ihm bei seiner Arbeit mit den Patienten und im Umgang und der Bewältigung von durchaus auch kritischen Situationen zuzusehen. Immer zuerst den Patienten zu betrachten und diesen anzufassen, bevor man die Laborwerte betrachtet, ist nur einer von vielen wichtigen Grundsätzen, den ich auf meinem zukünftigen Weg immer beherzigen werde. Von ihm u.a. hinsichtlich Entscheidungsfindungen lernen, sowie jederzeit mit Fragen zu ihm kommen zu dürfen und in sein Team integriert worden zu sein und somit von den besten Ärzten lernen zu dürfen, war eine große Ehre für mich und ein Glücksfall, für welchen ich sehr dankbar bin.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Simone Bergmann und Herrn Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Schwinger für die Bereitstellung der Daten sowie bei Frau Gabriele Pammer für die statistischen Berechnungen bedanken. Die molekulargenetischen Analysen wurden von der Arbeitsgruppe Tumorbilogie (Leiter: Univ.-Prof. Dr. Peter Ambros) an der St. Anna Kinderkrebsforschung, Wien durchgeführt.

Ein herzliches Dankeschön an OSr. Ulrike Sallmutter, DKKS Martina Wratschgo und DKKS Nadine Zavcar (der ich auch für das Korrekturlesen danken möchte), die es mir ermöglicht haben, dass ich auch „neben“ dem Studium meine Tätigkeit als DGKP fortsetzen konnte, den Kontakt zu den Patienten in all der Zeit nie verloren habe und somit an ihrem Leben im Krankenhaus teilhaben durfte – ich werde versuchen all diese Erfahrungen in meine späteren Tätigkeiten als Arzt einfließen zu lassen. Ein von Herzen kommendes Danke natürlich auch an all „meine“ Schwestern und Pfleger der PHO, die mich immer unterstützt

und sich auch hin und wieder als Versuchskaninchen zur Verfügung gestellt haben. Wir sind wirklich ein tolles Team und es war mir eine Freude, mit euch gearbeitet zu haben!

Ein großer Dank gilt auch meinen Freunden, die mich selbst in den schwierigsten Phasen des Studiums unterstützt haben und mich immer wieder aufgebaut haben wenn ich an mir gezweifelt habe.

Der größte Dank aber gilt natürlich meiner Familie, welche mich während meiner Studienzeit, so wie auf bisher all meinen Lebenswegen, bestmöglich unterstützt hat, immer für mich da war und mir wieder den richtigen Weg wies, wenn es einmal nicht nach Wunsch lief und immer an mich geglaubt hat. Es ist schön in einer Familie aufzuwachsen, in der u.a. gegenseitiger Respekt, würde- und liebevoller Umgang mit den Mitmenschen sowie Gewissenhaftigkeit bei der Arbeit wichtige Grundprinzipien sind. Grundprinzipien, welche einem im Studium nicht beigebracht werden, welche aber für die ärztliche Tätigkeit von großer Bedeutung sind.

Es war ein schöner, wenn auch nicht immer leichter Weg, den wir bisher gemeinsam gegangen sind und ich freue mich bereits auf den nächsten Abschnitt.

Zusammenfassung

Einleitung

Neuroblastome sind die häufigsten, extrakraniell gelegenen soliden Tumore im Kindesalter. Die vorliegende Studie versucht die Frage zu beantworten, ob sich die klinischen Charakteristika von Neuroblastomen nach Einstellung des Neuroblastomscreenings im Jahr 2002 geändert haben.

Methoden

Es wurde eine retrospektive Datenbankanalyse mit Erfassung klinischer Parameter der in den Jahren 1994-2003 und 2004-2013 an der Grazer Kinderklinik behandelten Patientinnen /Patienten mit erstdiagnostiziertem Neuroblastom durchgeführt.

Ergebnisse

In den Jahren 2004-2013 und 1994-2003 wurde bei 28 bzw. 51 Patientinnen/Patienten ein Neuroblastom diagnostiziert. Das Durchschnittsalter lag bei 32 bzw. 16 Monaten. Männliche Patienten waren im Zeitraum 2004-2013 deutlich jünger (Durchschnittsalter: 19 vs. 44 Monate), in der Kohorte 1994-2003 geringfügig älter (Durchschnittsalter: 17 vs. 15 Monate) als weibliche Patienten. In der Kohorte 2004-2013 hatten zehn Patienten ein Stadium I (35,7%; 1994-2003: 13 [25,5%]), 5 ein Stadium II (17,9%; 1994-2003: 8 [15,7%]), 1 ein Stadium III (3,6%; 1994-2003: 12 [23,5%]) und 10 ein Stadium IV (35,7%; 1994-2003: 13 [25,5%]). In 2 Fällen lag ein Stadium IVS (7,1%; 1994-2003: 4 [7,8%]) vor. Bei 1 Patient (2%) aus 1994-2003 wurde ein Ganglioneurom diagnostiziert. Von den, zwischen 2004-2013 behandelten Patientinnen/Patienten, waren zum letzten Beobachtungszeitpunkt 23 Patienten (82,1%) in erster (n=22) oder zweiter (n=1) kompletter Remission am Leben. Insgesamt entwickelten 6 Patienten, alle hatten ein Neuroblastom im Stadium IV, im Median 22 Monate nach Diagnosestellung ein Rezidiv. Bis auf einen Patienten verstarben alle, die ein Rezidiv erlitten, im Median 52 Monate nach Erstdiagnose an der Grunderkrankung. Im Vergleich dazu überlebten 42 (82,3%) der in den Jahren 1994-2003 behandelten Patientinnen/Patienten in erster (n=39) oder zweiter Remission (n=3). Drei Patienten (5,8%) hatten zum letzten Untersuchungszeitpunkt einen stabilen oder größenregredienten Resttumor. Sechs Patienten (Stadium IV, n=5; Stadium IVS, n=1) verstarben; vier davon an Erkrankungsprogredienz zwischen 0 und 11 Monaten nach Erstdiagnose, zwei an therapie-assoziierten Komplikationen. Das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren lag bei 74,9% ($\pm 9,1\%$) (Kohorte 2004-2013) bzw. 82,4% ($\pm 5,3\%$) (Kohorte 1994-2003).

Schlussfolgerungen

Die Gesamthäufigkeit von Neuroblastomen ist in den Jahren 2004-2013 gegenüber 1994-2003 erwartungsgemäß deutlich zurückgegangen. Während der Anteil an Neuroblastomen im Stadium I im Beobachtungszeitraum 2004-2013 im Gegensatz zu 1994-2003 zugenommen hat, sind Neuroblastome im Stadium III in der Kohorte 2004-2013 deutlich seltener aufgetreten. Rund 75-80% aller Neuroblastompatienten können geheilt werden, die Prognose von Patientinnen/Patienten mit Stadium IV ist unverändert ungünstig.

Abstract

Introduction

Neuroblastomas are the most frequent, extracranially located solid tumors in children. This study tries to answer the question as to whether or not the clinical characteristics of neuroblastomas have changed after the neuroblastoma screening had been stopped in 2002.

Methods

A retrospective database analysis was performed evaluating clinical characteristics of all patients with newly diagnosed neuroblastomas treated at the Division of Pediatric Hemato-/Oncology of the Department of Pediatrics, Medical University of Graz, between 1994-2003 and 2004-2013.

Results

Twenty-eight and 51 patients with a mean age of 32 and 16 months were diagnosed with neuroblastoma between 2004-2013 and 1994-2003, respectively. Between 2004 and 2013 male patients were considerably younger (average age: 19 vs. 44 months), whereas within the 1994-2003 cohort male patients were slightly older than female patients (mean age: 17 vs. 15 months). Ten patients of the 2004-2013 cohort were considered to have stage 1 (35,7%; 1994-2003: 13 [25,5%]), 5 stage 2 (17,9%; 1994-2003: 8 [15,7%]), 1 stage 3 (3,6%; 1994-2003: 12 [23,5%]) and 10 stage 4 (35,7%; 1994-2003: 13 [25,5%]) neuroblastoma. In 2 cases a stage 4s was diagnosed (7,1%; 1994-2003: 4 [7,8%]). One patient (2%) of the 1994-2003 group was diagnosed with ganglioneuroma. Twenty-three (82,1%) of the patients who were treated between 2004 and 2013 were alive in either first (n=22) or second (n=1) complete remission at last follow-up. Between 2004 and 2013, 6 patients, all of them suffering from neuroblastoma stage 4, experienced relapse at a median of 22 months after diagnosis; all, but one of them died at a median of 52 months after initial diagnosis. In comparison, 42 patients (82,3%) of the 1994-2003 cohort were in either first (n=39) or second (n=3) complete remission at last visit. Three patients had a stable residual or regressing neuroblastoma. Six patients (stage 4: n=5; stage 4s: n=1) died either of tumor progression (n=4, 0-11 months after diagnosis) or of therapy-associated complications (n=2). Progression-free survival after 5 years was 74,9% ($\pm 9,1\%$) and 82,4% ($\pm 5,3\%$) for the 2004-2013 and 1994-2003 cohorts, respectively.

Conclusion

The number of neuroblastomas remarkably decreased, as expected, between 1994-2003 and 2004-2013. Whereas the number of stage 1 neuroblastomas rose between 2004 and 2013, stage 3 neuroblastomas decreased. Approximately 75-80% of the patients suffering from neuroblastoma can be cured; the prognosis of stage 4 neuroblastomas is still unfavorable.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iv
Abstract.....	vi
Inhaltsverzeichnis	viii
Glossar und Abkürzungen	xi
Abbildungsverzeichnis	xiii
Tabellenverzeichnis	xiv
1 Hämato-/Onkologische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter.....	15
2 Neuroblastome.....	17
2.1 Definition	17
2.2 Häufigkeit	17
2.3 Klinik	18
2.4 Stadieneinteilung	19
2.5 Histopathologie und Molekulargenetik	23
2.6 Diagnostik.....	24
2.6.1 Bildgebende Verfahren	25
2.6.2 Labordiagnostik.....	25
2.6.3 Knochenmarkdiagnostik.....	27
2.6.4 Tumorbiopsie	28
2.7 Therapie	28
2.7.1 Chirurgische Therapie	28
2.7.2 Chemotherapie (Zellgifttherapie).....	29
2.7.3 Hochdosischemotherapie	29
2.7.4 Radiotherapie	30
2.7.5 Metajodbenzylguanidin-Therapie	30
2.7.6 Differenzierende Substanzen.....	31
2.7.7 Gezielte Therapien	31
2.7.8 Ausgewählte Therapien für Sonderfälle.....	31
2.7.9 Aktuelle Therapiestrategien	32
2.7.9.1 LINES.....	32
2.7.9.2 HR-NBL-1/SIOPEN.....	33
2.8 Prognose.....	33
2.9 Neuroblastomscreeningprogramme	34

3	Wissenschaftlicher Hintergrund und Fragestellung	36
4	Methoden und Untersuchungsmaterial/Patientinnen/Patienten.....	36
4.1	Methoden	36
4.1.1	Probenaufkommen/Einsendeverhalten.....	36
4.1.2	Harnkatecholaminanalytik	37
4.1.3	Proben-/Patientenkollektiv	38
5	Ergebnisse.....	39
5.1	Gesamteinsendungen 2004-2013, regionale/institutionelle Verteilung.....	39
5.2	Patientenbezogene Daten aus dem LKH/Univ.-Klinikum Graz.....	41
5.2.1	Geschlechterverteilung, Alter bei Diagnose 2004-2013	41
5.2.2	Erstsymptomatik 2004-2013	42
5.2.3	Einsendungen, Harnkatecholaminwerte 2004-2013	43
5.2.4	Primärtumorlokalisation 2004-2013	44
5.2.5	Metastasierung 2004-2013	45
5.2.6	Stadieneinteilung 2004-2013.....	47
5.2.7	Behandlung 2004-2013	47
5.2.8	Remissionsstatus/Outcome 2004-2013	48
5.2.8.1	Rezidiv-/Progressionsfreie Patientinnen/Patienten 2004-2013	48
5.2.8.2	Patientinnen/Patienten mit Rezidiv/Progression 2004-2013	50
5.2.9	Geschlechterverteilung, Alter bei Diagnose 1994-2003	53
5.2.10	Primärtumorlokalisation 1994-2003	54
5.2.11	Metastasierung 1994-2003	55
5.2.12	Stadieneinteilung 1994-2003.....	57
5.2.13	Behandlung 1994-2003	58
5.2.14	Remissionsstatus/Outcome 1994-2003	59
5.2.14.1	Rezidiv-/Progressionsfreie Patientinnen/Patienten 1994-2003	59
5.2.14.2	Patientinnen/Patienten mit Rezidiv/Progression 1994-2003	61
5.2.15	Neuroblastom-Verdachtsfälle LKH/Univ.-Klinikum Graz 2004-2013	63
6	Diskussion	64
6.1	Historische Entwicklung und klinische Bedeutung von Katecholaminstoffwechsel und Harnkatecholaminbestimmungen bei Neuroblastompatienten.....	64
6.2	Stadienvergleich verschiedener Neuroblastomkohorten.....	67
6.3	Prognosevergleich verschiedener Neuroblastomkohorten.....	69
7	Kritische Stellungnahme	72

8	Literaturverzeichnis	73
---	----------------------------	----

Glossar und Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AIPF	Automatic Immunofluorescence Plus FISH
AWD	Alive with Disease
ca.	zirka
CD	Cluster of Differentiation
cm	Zentimeter
d. h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOD	Death of Disease
DOC	Death of Other Causes
ECD	elektrochemische Detektion
ED	Erstdiagnose
evtl.	eventuell
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
GD	Gangliosid
Gy	Gray
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatografie
HVS	Homovanillinsäure
I	Jod
IDRF	Image Defined Risk Factor
IL	Interleukin
INPC	International Neuroblastoma Pathology Classification
INRG	International Neuroblastoma Risk Group
INRG-CS	International Neuroblastoma Risk Group Classification System
INRG-SS	International Neuroblastoma Risk Group Staging System
INSS	International Neuroblastoma Staging System
LDH	Laktatdehydrogenase
LKH	Landeskrankenhaus
mg	Milligramm
MIBG	Metajodbenzylguanidin
ml	Milliliter

MLPA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MRT	Magnetresonanztomografie
MUG	Medizinische Universität Graz
NCAM	Neural Cell Adhesion Molecule
NED	No Evidence of Disease
NSE	Neuronspezifische Enolase
OAS	Opsomyklonus-Ataxie-Syndrom
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
Prof.	Professor
Tab.	Tabelle
TC	Technetium
Univ.	Universität
VIP	Vasointestinales Peptid
VMS	Vanillinmandelsäure
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relative Häufigkeit maligner Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen	15
Abbildung 2: International Neuroblastoma Staging System	20
Abbildung 3: Morphologische Subtypen.....	20
Abbildung 4: International Neuroblastoma Risk Group Classification System (INRG-CS)	21
Abbildung 5: Image Defined Risk Factors	22
Abbildung 6: Vorschlag eines diagnostischen Algorithmus bei Verdacht auf Neuroblastom	25
Abbildung 7: Metabolismus von HVS, VMS und Dopamin.....	26
Abbildung 8: Knochenmarkausstrich von Patient 11 bei Diagnosestellung	27
Abbildung 9: Harnkatecholaminanalysen in den Jahren 2004-2013	39
Abbildung 10: Bundesländereinsendungen im Gesamtzeitraum	40
Abbildung 11: Einsenderinstitutionen im Gesamtzeitraum.....	40
Abbildung 12: Neuroblastom-Verdachtsfälle LKH/Univ.-Klinikum Graz 2004-2013.....	41
Abbildung 13: Erstsymptome 2004-2013	43
Abbildung 14: Primärtumorlokalisation 2004-2013	45
Abbildung 15: Metastasenlokalisation 2004-2013	46
Abbildung 16: Anzahl der metastatisch befallenen Organe 2004-2013	46
Abbildung 17: Behandlung 2004-2013	48
Abbildung 18: Progressionsfreies Überleben 2004-2013.....	52
Abbildung 19: Gesamtüberleben 2004-2013	52
Abbildung 20: Primärtumorlokalisation 1994-2003	55
Abbildung 21: Metastasenlokalisation 1994-2003	56
Abbildung 22: Anzahl der metastatisch befallenen Organe 1994-2003	57
Abbildung 23: Behandlung 1994-2003	59
Abbildung 24: Progressionsfreies Überleben 1994-2003.....	62
Abbildung 25: Gesamtüberleben 1994-2003	62
Abbildung 26: Vorstellungsgrund 2004-2013	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Normwerte der Harnkatecholamine in Bezug auf die Altersgruppen	38
Tabelle 2: Klinische Charakteristika der Studienpatienten 2004-2013	42
Tabelle 3: Katecholaminwerte 1. Einsendung 2004-2013.....	44
Tabelle 4: Tumorcharakteristika 1 2004-2013	45
Tabelle 5: Tumorcharakteristika 2 2004-2013	47
Tabelle 6: Outcome 2004-2013	50
Tabelle 7: Rezidivcharakteristika 2004-2013.....	51
Tabelle 8: Harnkatecholamine vor Rezidiv/Progression 2004-2013.....	51
Tabelle 9: Klinische Charakteristika der Studienpatienten 1994-2003	54
Tabelle 10: Tumorcharakteristika 1 1994-2003	56
Tabelle 11: Tumorcharakteristika 2 1994-2003	58
Tabelle 12: Outcome 1994-2003	60
Tabelle 13: Rezidivcharakteristika 1994-2003.....	61
Tabelle 14: Stadienverteilung in den einzelnen Studien	68

1 Hämato-/Onkologische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

Maligne Erkrankungen stellen bei Kindern und Jugendlichen die zweithäufigste Todesursache (nach Unfällen) dar. Jedes Jahr erkranken ca. 13/100 000 Kinder unter 15 Jahre neu an einem Malignom, wobei die Inzidenz im Säuglingsalter am höchsten ist (23/100 000) und diese bis zum 5. Lebensjahr kontinuierlich abnimmt (1). Leukämien sind mit 33,8% die häufigste maligne Erkrankung, gefolgt von ZNS-Tumoren (20,3%) und Lymphomen (12,5%) (Abb. 1). Anders als bei Erwachsenen spielen Karzinome im Kindesalter nur eine untergeordnete Rolle (ca. 1,5%) (2).

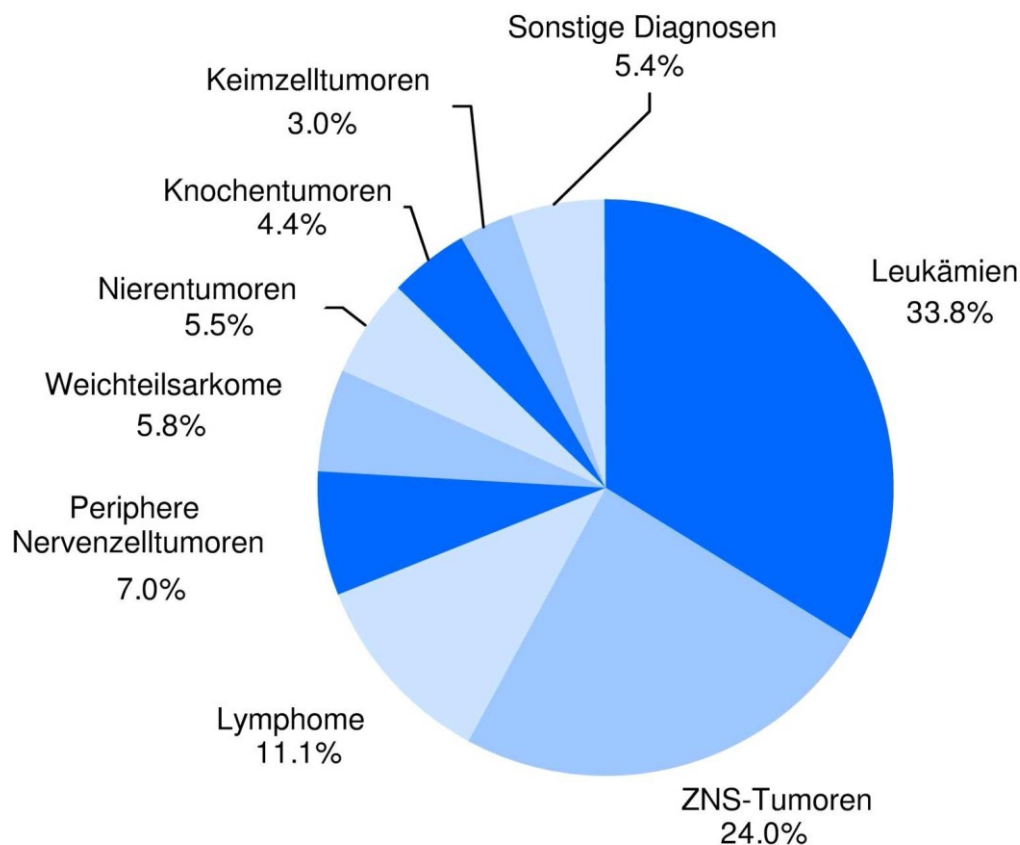


Abbildung 1: Relative Häufigkeit maligner Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen (3)

Die Therapie hämato-/onkologischer Erkrankungen im Kindesalter verfolgt, im Gegensatz zum Erwachsenenalter, meist einen kurativen Ansatz, das heißt sie ist auf Heilung ausgerichtet. Die multimodale Behandlung erfolgt in interdisziplinärer Zusammenarbeit von Pädiaterinnen/Pädiatern, Radiologinnen/Radiologen, Kinder-/Erwachsenenchirurginnen/Kinder-/Erwachsenenchirurgen, Pathologinnen/Pathologen,

Strahlentherapeutinnen/Strahlentherapeuten, Psychologinnen/Psychologen und Sozialarbeiterinnen/Sozialarbeitern nach so genannten multizentrischen Therapieoptimierungsstudien, welche, entsprechend der jeweiligen Art des Tumors, eine Behandlung nach dem aktuellen Kenntnis-/Wissensstand mit größtmöglicher Sicherheit erlauben und somit zu einer Weiterentwicklung der Therapie führen. In Abhängigkeit von der Grunderkrankung, der Tumormasse, der durchgeführten Therapie sowie dem individuellen Ansprechen der Patientin/des Patienten auf diese, ergeben sich für die jeweiligen Erkrankungen unterschiedliche Prognosen. Grundsätzlich gilt, dass diese bei Kindern deutlich besser sind als bei Erwachsenen. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt für die Gesamtheit aller Malignome im Kindes- und Jugendalter bei >80% (1).

2 Neuroblastome

2.1 Definition

Neuroblastome sind die häufigsten, extrakraniell gelegenen soliden Tumore im Kindesalter (4). Gemeinsam mit den Ganglioneuroblastomen sowie den Ganglioneuromen bilden sie die Gruppe der sogenannten neuroblastischen Tumore, welche von den embryonalen sympathischen Neuroblasten des Nebennierenmarks oder Grenzstrangs ausgehen (2,5). Dementsprechend können Neuroblastome überall dort auftreten, wo sich sympathisches Gewebe befindet (Nebennieren, zervikaler/thorakaler/abdomineller Grenzstrang, Paraganglien) (6). Die Biologie von Neuroblastomen ist extrem heterogen. Diese biologische Heterogenität bedingt letztlich die unterschiedliche Prognose von Patientinnen/Patienten mit Neuroblastomen (5).

2.2 Häufigkeit

Neuroblastome machen ca. 10% aller Krebserkrankungen im Kindesalter aus. Da es sich um einen embryonalen Tumor handelt, ist es vorwiegend ein Malignom des Säuglings- und Kleinkindesalters (2). Die höchste Inzidenz findet sich im Säuglingsalter (6 Erkrankungen/100 000 Kinder), wohingegen andere Altersgruppen deutlich seltener betroffen sind (z. B.: 10-15 Jahre: 1 Erkrankung/1 000 000 Kinder). In Deutschland liegt die Neuerkrankungsrate bei 130-160 pro Jahr (5). Etwa 40% aller Neuroblastome werden bis zum Ende des ersten Lebensjahres diagnostiziert, bis zum Alter von 6 Jahren sind dies bereits 90%. Sehr selten findet man Neuroblastome auch im Adoleszenten- oder Erwachsenenalter (~1%) (7). Ein familiäres Auftreten von Neuroblastomen ist selten und üblicherweise durch einen frühen Erkrankungsbeginn gekennzeichnet (2,5). Knaben sind von der Erkrankung etwas häufiger betroffen als Mädchen. Das Geschlechtsverhältnis liegt bei etwa 1,3:1 (5). Knapp 50% der Neuroblastome entstehen in den Nebennieren, 25-30% entlang des abdominellen und weitere 15-20% entlang des thorakalen oder zervikalen Grenzstrangs (7). 50% der Patientinnen und Patienten weisen bei Diagnosestellung bereits Metastasen (von einem Primärtumor räumlich getrennte, gleichartige Tochtergeschwülste, die durch Verschleppung von lebensfähigen Tumorzellen entstehen) auf (2). Diese finden sich typischerweise im Knochenmark, Knochen, Lymphknoten, in der Leber oder Haut, seltener hingegen im ZNS, pleural oder in der Lunge (6). Davon entfallen ca. 40% auf das Stadium 4 und etwa 10% auf das Stadium 4s. Ältere Patientinnen/Patienten entwickeln eher Metastasen als jüngere. Metastasen im Säuglingsalter

findet man bei nur 15% aller Fälle, bei Patientinnen/Patienten nach dem 1. Lebensjahr steigt der Anteil einer Metastasierung auf 60% an (2).

2.3 Klinik

Sitz und Ausdehnung des Primärtumors aber auch mögliche Metastasen bestimmen die Symptome. Vor allem bei fortgeschrittenen Erkrankungen findet man Allgemeinsymptome wie Schmerzen (33%), Fieber (26%) und Gewichtsverlust (12%). Nicht selten werden Patientinnen/Patienten mit Knochenschmerzen über einen längeren Zeitraum wegen Osteomyelitis (Knocheneiterung) oder einer Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises behandelt, ehe die Diagnose Neuroblastom gestellt wird. Zeichen einer Anämie (Blässe, Müdigkeit) und/oder Thrombozytopenie (Haut-/Schleimhautblutungen) können bei einer ausgeprägten Knochenmarkinfiltration als primäre Symptome auftreten. Eine Zunahme des Bauchumfangs sowie ein vorgewölbtes Abdomen mit Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Ileus, Schmerzen und evtl. einem tastbaren Tumor zählen zu den typischen Symptomen eines abdominalen Neuroblastoms. Große Neuroblastome im Bauchraum können zu Harnabflussstörungen oder in extremen Fällen zu einer Hydronephrose führen. Bei thorakalen Tumoren sind Husten, mitunter rezidivierende bronchopulmonale Infekte oder Atemnot in Folge einer mediastinalen Beteiligung Leitsymptome. Liegen die Tumore im oberen Thorax- bzw. Zervikalbereich, kann das Ganglion stellatum infiltriert werden. Daraus resultiert dann die so genannte Horner Trias mit Miosis, Ptosis und Enophthalmus.

Zusätzlich können paraneoplastische Phänomene neben den zuvor genannten Lokalsymptomen auftreten. Hierzu zählt z. B. das Opsomyoklonus-Ataxie-Syndrom (OAS), das auch „dancing eye syndrome“ oder Kinsbourne-Syndrom (benannt nach dem Erstbeschreiber) genannt wird. Myoklonien von Rumpf und Extremitäten, Ataxie und Opsomyoklonus (kurze, schnelle und unregelmäßige Augenbewegungen) sind typische neurologische Symptome. Antikörper gegen Neuroblastomzellen, die mit neuronalen Zellen im Kleinhirn kreuzreagieren und diese zerstören, sind für diese Symptomatik verantwortlich. Da dieses Syndrom ohne Neuroblastom so gut wie nicht vorkommt, muss ein Neuroblastom unbedingt ausgeschlossen werden, wenn diese Symptomkombination bei einem Kind beobachtet wird. Patientinnen/Patienten mit OAS entwickeln trotz Behandlung im Verlauf häufig schwere neurokognitive Defizite.

Da Neuroblastome zu einer erhöhten Ausschüttung von vaso-intestinales Peptid (VIP) führen können, gilt ein therapieresistenter Durchfall ebenfalls als charakteristisches, wenn auch seltenes Symptom von Neuroblastomen.

Eine Querschnittssymptomatik kann auftreten, wenn der Tumor entlang des Grenzstrangs wächst und sich durch die Neuroforamina in den Spinalkanal ausdehnt. Wegen seiner speziellen Form wird diese Art des Tumorwachstums auch „Sanduhrtumor“ genannt (2,7). Zu beachten ist, dass 20% der Neuroblastome ohne besondere Klinik zufällig (im Rahmen eines Screeningprogramms oder durch Röntgen- oder Ultraschalluntersuchungen aus anderer Indikation) gefunden werden (2).

Neuroblastome metastasieren über den lymphatischen und/oder hämatogenen Weg. Leber, Haut oder Knochenmark (<10% Befall) sind beim Säugling dabei die bevorzugten Absiedelungsorgane. Diese Art der Metastasierung wurde vor Einführung der neuen Stadienklassifikation als Stadium 4s bezeichnet. Negative prognostische Bedeutung haben bei älteren Kindern Metastasen in Lymphknoten, ZNS oder Knochen. Orbitametastasen mit Ekchymosen der Ober- und Unterlider (Brillenhämatome bei beidseitigem Befall) zusammen mit einer Protrusio bulbi sind oftmals primäre Symptome fortgeschrittener Neuroblastome. Oft werden diese Symptome als Folge eines Traumas fehlinterpretiert. Selten, jedoch in letzter Zeit zunehmend beobachtet, werden Metastasen in der Lunge (5). Krampfanfälle oder Hirndrucksymptomatik (Nüchternerbrechen, Kopfschmerzen, Zunahme des Kopfumfangs) sind Zeichen einer seltenen intrakraniellen Metastasierung (2).

2.4 Stadieneinteilung

Um sowohl therapeutische Entscheidungen als auch prognostische Aussagen treffen zu können, ist eine adäquate Stadieneinteilung von essentieller Bedeutung. Bis in die späten 1980er-Jahre wurden drei unterschiedliche Klassifikationsschemata verwendet, was einen Vergleich von Therapien und Ergebnissen erschwerte (5). Um die Stadieneinteilung zu vereinheitlichen wurde 1986 das INSS (International Neuroblastoma Staging System) entwickelt und 1993 revidiert (Abb. 2) (8,9).

International Neuroblastoma Staging System

Stage	Description
1	Localized tumor confined to the area of origin; complete gross excision with or without microscopic residual disease; identifiable ipsilateral and contralateral lymph nodes microscopically negative
2a	Unilateral tumor with incomplete gross excision; identifiable ipsilateral and contralateral lymph nodes microscopically negative
2b	Unilateral tumor with complete or incomplete gross excision; with positive ipsilateral regional lymph nodes; identifiable contralateral lymph nodes microscopically negative
3	Tumor infiltrating across the mid-line with or without regional lymph node involvement; or unilateral tumor with contralateral regional lymph node involvement; or mid-line tumor with bilateral regional lymph node involvement
4	Dissemination of tumor to bone, bone marrow, liver, distant lymph nodes, and/or other organs (except as defined for stage 4S)
4S	Localized primary tumor (as defined for stage 1 or 2) with dissemination limited to liver, skin, and/or < 10% of bone marrow, with age 0-< 1 year at diagnosis

Abbildung 2: International Neuroblastoma Staging System (10)

Das INSS teilt Neuroblastome, basierend auf Lokalisation, Lymphknotenstatus und operativem Resektionsgrad in die Stadien 1-3 ein, die Stadien 4 und 4s entsprechen metastasierten Neuroblastomen (Abb. 2) (7). Gleichzeitig begannen Mitte der 1980er-Jahre Pathologinnen/Pathologen unter der Führung von Hiroyuki Shimada mit der Beschreibung und Charakterisierung verschiedener prognostisch relevanter Neuroblastomsubtypen auf der Basis von histopathologischen Merkmalen. Dabei wurde zunächst nur zwischen stromareichen und stromaarmen Tumoren, welche wieder in 5 Subgruppen unterteilt wurden, unterschieden (11-13). Eine aktuellere Einteilung, die INPC (International Neuroblastoma Pathology Classification) berücksichtigt mehrere Systematiken und fasst diese in einem gemeinsamen Konsens zusammen (Abb. 3) (5).

Morphologische Subtypen neuroblastischer Tumoren (INPC-Klassifikation; Shimada et al. 1999)

Neuroblastom	Prognose
– < 1,5 J.: – gering differenziert oder differenziert und niedriger oder mittlerer MKI*	günstig
– undifferenziert	ungünstig
– hoher MKI	ungünstig
– 1,5–5 J.: – differenzierend und niedriger MKI	günstig
– undifferenziert oder gering differenziert	ungünstig
– mittlerer oder hoher MKI	ungünstig
– ≥ 5 J.: – alle Tumoren	ungünstig
Ganglioneuroblastom, intermixed (Schwann-Zell-Stroma-reich)	günstig
Ganglioneurom (Schwann-Zell-Stroma-dominant)	günstig
– reifend	
– reif	
Ganglioneuroblastom, nodulär (Kombination Schwann-Zell-Stroma-reich/-dominant und -arm)	ungünstig

* MKI = Mitose-Karyorrhexis-Index

Abbildung 3: Morphologische Subtypen (14)

Da es sich beim INSS, zumindest bei den Stadien 1-3, um eine postoperative Stadieneinteilung handelt, wurde 2009 unter der Leitung von Susan Cohn und Andrew Pearson eine neue Risikoklassifikation (INRG - International Neuroblastoma Risk Group) (Abb. 4) vorgeschlagen, welche bereits prätherapeutisch eine Stadieneinteilung und eine verbesserte Vergleichbarkeit der Stadien erlaubt.

INRG-Stadium	Alter	Diagnose, Gruppe Tumor, Graduierung	MYCN	11q	Ploidy	Prätherapeutische Risikogruppe	
L1		GN ausreifend, GNB intermixed	NA			A, sehr niedriges Risiko	
		alle anderen außer GN ausreifend oder GNB intermixed	NA			B, sehr niedriges Risiko	
			Amp			H, mittleres Risiko	
L2		GN ausreifend, GNB intermixed				A, sehr niedriges Risiko	
	< 18 Monate	alle anderen außer GN ausreifend oder GNB intermixed	NA	nein		D, niedriges Risiko	
				ja		I, mittleres Risiko	
	≥ 18 Monate	GNB nodulär, differenzierend, NB differenzierend	NA	nein			E, niedriges Risiko
					ja		J, mittleres Risiko
	jedes Alter	GNB nodulär, gering differenzierend oder undifferenziert, NB gering differenzierend oder undifferenziert	NA	NA	ja		J, mittleres Risiko
(beides)						J, mittleres Risiko	
			Amp			N, hohes Risiko	
M	< 18 Monate		NA		hyperdiploid	F, niedriges Risiko	
			Amp		diploid	G, niedriges Risiko	
	≥ 18 Monate					O, hohes Risiko	
Ms	< 18 Monate		NA	nein		C, sehr niedriges Risiko	
			Amp	ja		K, mittleres Risiko	
						Q, hohes Risiko	

Abbildung 4: International Neuroblastoma Risk Group Classification System (INRG-CS) (15)

Dabei ist zwischen dem INRG-SS (Staging System) und dem INRG-CS (Classification System) zu unterscheiden. Das INRG-SS stützt sich auf das Fehlen oder Vorliegen von Risikofaktoren in der prätherapeutischen Bildgebung (Image Defined Risk Factors = IDRF, Abb. 5) (7,16,17).

Ipsilateral tumor extension within two body compartments:	Neck-chest, chest-abdomen, abdomen-pelvis
Neck:	Tumor encasing carotid and/or vertebral artery and/or internal jugular vein Tumor extending to base of skull Tumor compressing the trachea
Cervico-thoracic junction:	Tumor encasing brachial plexus roots Tumor encasing subclavian vessels and/or vertebral and/or carotid artery Tumor compressing the trachea
Thorax:	Tumor encasing the aorta and/or major branches Tumor compressing the trachea and/or principal bronchi Lower mediastinal tumor, infiltrating the costo-vertebral junction between T9 and T12
Thoraco-abdominal:	Tumor encasing the aorta and/or vena cava
Abdomen/pelvis:	Tumor infiltrating the porta hepatis and/or the hepatoduodenal ligament Tumor encasing branches of the superior mesenteric artery at the mesenteric root Tumor encasing the origin of the coeliac axis, and/or of the superior mesenteric artery Tumor invading one or both renal pedicles Tumor encasing the aorta and/or vena cava Tumor encasing the iliac vessels Pelvic tumor crossing the sciatic notch
Infiltration of adjacent organs/structures:	Pericardium, diaphragm, kidney, liver, duodeno-pancreatic block and mesentery

Abbildung 5: Image Defined Risk Factors (18)

Diese wurden eingeführt, um ein besseres chirurgisches Management der Patientinnen/Patienten mit Neuroblastom zu gewährleisten. In erster Linie geht es um die Beurteilung, ob eine komplette chirurgische Resektion beim ersten operativen Eingriff möglich ist. IDRf können auch helfen das Ansprechen auf die Therapie im Verlauf zu objektivieren, sind aber primär nicht für diesen Zweck etabliert worden. Auch stellt ein IDRf-positiver Tumor nach Chemotherapie keine absolute Kontraindikation für eine chirurgische Entfernung des Tumors dar, wobei jedoch eine strenge Risiko-/Nutzenabwägung vor der Operation, möglicherweise nach Rücksprache mit der Studienzentrale, unabdingbar ist (19). Die Stadien L1/L2 dienen der Beschreibung lokalisierter Tumore, die Stadien M und Ms bezeichnen Neuroblastome mit Fernmetastasen:

- L1: lokalisierter Tumor ohne IDRf (resektabel)
- L2: lokoregionärer Tumor mit einem oder mehreren IDRf (nicht resektabel)
- M: metastasierter Tumor (ausgenommen Ms)
- Ms: metastasierte Erkrankung bei Kindern <12 Monaten mit Metastasen in der Haut, Leber und/oder im Knochenmark

Die statistische Evaluierung einer Reihe von klinischen und molekularen Faktoren, von denen angenommen wurde, dass sie prognostisch bedeutsam sein könnten (Stadium, Alter des Patienten, *MYCN*-Onkogen, histologischer Subtyp, Differenzierungsgrad, Anzahl der

Chromosomensätze [Ploidie] und der Chromosom 11q-Status) mündete in die Etablierung des INRG-CS. Dadurch wurde eine Basis für die risikoadaptierte Behandlung geschaffen (7,16,17).

2.5 Histopathologie und Molekulargenetik

Aus histologischer Sicht sind Neuroblastomzellen klein, blau und rund mit dichtem Kern und spärlichem Zytoplasma. Sie entwickeln sich aus primitiven pluripotenten Zellen und sind von anderen lichtmikroskopisch ähnlichen Tumoren des Kindesalters, zu unterscheiden. Dazu zählen das Ewing Sarkom, Non-Hodgkin-Lymphome, kleinzellige Osteosarkome, primitive neuroektodermale Tumore und undifferenzierte Weichteilsarkome. Die sogenannten „Homer-Wrightschen Pseudorosetten“ (rosettenförmige Anordnung der Neuroblastomzellen mit Neuropil im Zentrum) sind typisch für Neuroblastome (2,5). Bei Knochenmarkbefall sind diese in bis zu 50% der zytologischen Präparate zu finden. Elektronenmikroskopisch finden sich dichte Kerne, membrangebundene neurosekretorische Granula, Mikrofilamente und die parallele Anordnung der Mikrotubuli. Um eine genauere Differenzierung gewährleisten zu können, finden auch immunhistochemische Methoden in der Diagnostik Anwendung (5). Neuroblastomzellen exprimieren neben einigen anderen Tumoren (z. B. Melanome) an der Zellmembran das Disialogangliosid GD2. Dies erlaubt den Nachweis von Neuroblastomzellen mit fluoreszenzmarkierten Anti-GD2-Antikörpern auch bei sehr geringer Zellzahl. Das Disialogangliosid GD2 stellt aber auch eine Zielstruktur für eine Immuntherapie dar (20). Die histopathologische Klassifikation nach Shimada (Abb. 3) umfasst den sogenannten Mitose-Karyorrhexis-Index, die zelluläre Differenzierung der Neuroblasten und die Quantifizierung des Schwann-Zell-Stromas in Kombination mit dem Alter der Patientin/des Patienten (7).

Die Amplifikation (= Vervielfältigung) des *MYCN*-Onkogens ist prognostisch der entscheidende molekulare Marker bei Neuroblastomen. In knapp einem Fünftel der Tumore sind Amplifikationen dieses Onkogens nachzuweisen, was prognostisch sehr ungünstig ist. Der Zugewinn des langen Armes von Chromosom 17 ist eine der häufigsten strukturellen Chromosomenveränderung in neuroblastischen Tumoren, dessen prognostische Bedeutung allerdings bislang noch unklar ist. Eine 1p-Deletion gilt als ungünstiger prognostischer Parameter (21). In einer Studie, bei der 8800 Neuroblastome untersucht wurden, zeigte sich, dass gewisse segmentale Chromosomenaberrationen (1p-Deletion und/oder 11q-Deletion und/oder 17q-Zugewinn) prognostisch ungünstig sind (4). Basierend auf dem unterschiedlichen DNA-Gehalt der Neuroblastomzellen, lassen sich zwei große Gruppen von neuroblastischen Tumoren unterscheiden. 55% weisen dabei einen nahe-triploiden DNA-Gehalt auf, in knapp 45% findet sich ein diploider (oder tetraploider bzw. kombiniert di-/teraploider)

Chromosomensatz. Es wird vermutet, dass spontane, nicht therapeutisch hervorgerufene Rückbildungs- und Reifungsprozesse, welche beim Neuroblastom immer wieder auftreten können, auf die nahe-triploide Subgruppe beschränkt sind. Dennoch kann sich auch dieser Neuroblastom-Subtyp aggressiv verhalten. Dies wurde in ca. 15% der nahe-triploiden Tumoren nachgewiesen, wobei dies mit chromosomalen Veränderungen (*MYCN*-Amplifikation, 1p-Deletion) einhergeht (2). Der Großteil der diploiden Tumore ist auch ohne die erwähnten chromosomalen Veränderungen aggressiv. Diese Aggressivität ist auch unabhängig von Alter der Patientin/des Patienten sowie Ausbreitungsstadium des Tumors. Trotz der histologischen Heterogenität der Neuroblastome nahm man bis vor wenigen Jahren an, dass diese Tumore genetisch homogen sind. Dies führte dazu, dass die molekulargenetische Untersuchung eines kleinen Bereichs des Tumors (z. B. nach Biopsie) als repräsentativ für das gesamte Neuroblastom angesehen wurde. Neuere Erkenntnisse, welche unter anderem aus den aktuellen Therapieprotokollen gewonnen wurden, sowie verfeinerte Untersuchungsmethoden (PCR, MLPA) führten zu einem Umdenken. Die bereits erwähnte Spontanregression des Neuroblastoms ist am häufigsten im Stadium 4s zu beobachten, wobei sie nicht nur darauf beschränkt ist. Spontan regredierende Neuroblastome weisen meist einen nahe-triploiden (oder polyploiden) Chromosomensatz, jedoch keine *MYCN*-Amplifikation oder 1p-Deletion auf (2).

2.6 Diagnostik

Die Diagnose „Neuroblastom“ basiert letztlich auf dem zytologischen, immunhistochemischen und molekulargenetischen Nachweis von Neuroblastomzellen im Gewebe. Sind für Neuroblastome spezifische Tumormarker im Harn und/oder Blut erhöht, reicht dies bei typischem, radiografischem Erscheinungsbild aus, um die Diagnose stellen zu können. Ein zusätzlicher Nachweis von typischen genetischen Veränderungen (*MYCN*-Amplifikation, 1p-Deletion) kann die Diagnose untermauern und ist für die Vorhersage des biologischen Verhaltens heute essentiell (7). Abbildung 6 zeigt einen möglichen Algorithmus zur Diagnosefindung bei Neuroblastomverdacht.

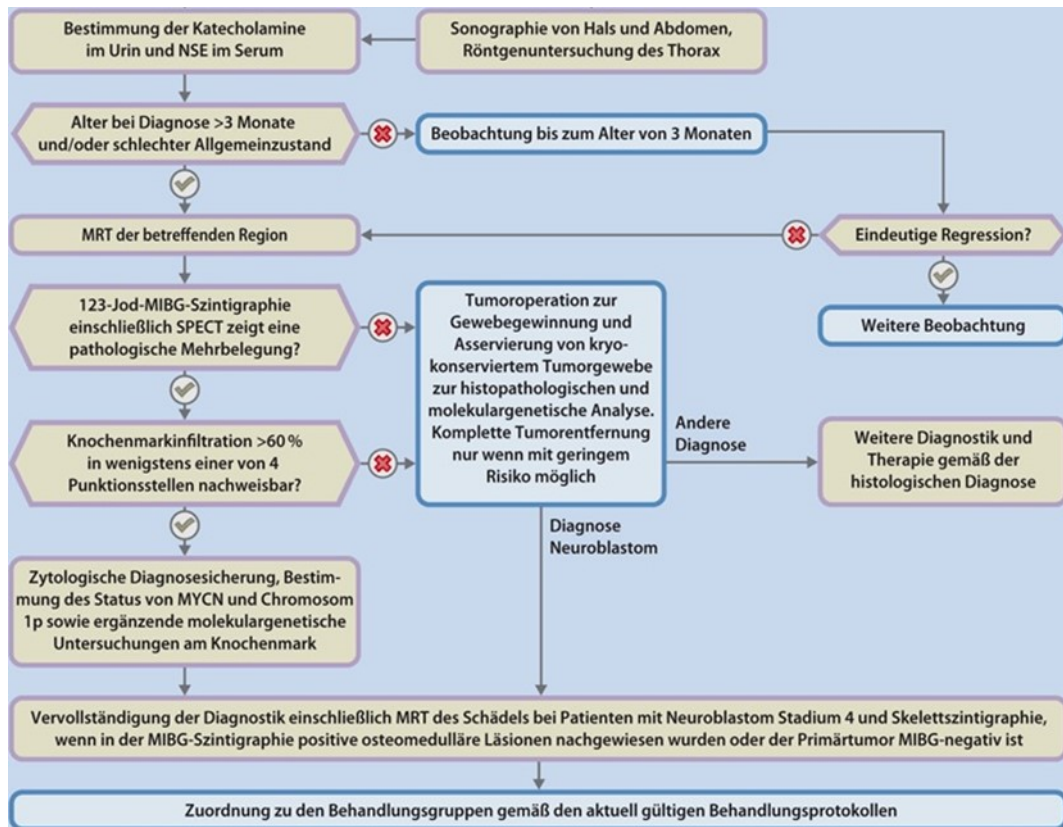


Abbildung 6: Vorschlag eines diagnostischen Algorithmus bei Verdacht auf Neuroblastom (22)

2.6.1 Bildgebende Verfahren

Als bildgebende Eingangsuntersuchung kommen Sonografie (abdominelle Neuroblastome) und Thoraxröntgen (thorakale Neuroblastome) zum Einsatz. Die MRT gilt von den bildgebenden Untersuchungen als Mittel der Wahl. Neben der exakten Vermessung des Primärtumors (und evtl. vorhandener Metastasen) mit Tumolvolumetrie ist auch die Beschreibung von IDRF gefordert, welche für die Einteilung in die neue Risikoklassifikation unerlässlich sind. Da nur Neuroblastome (und die im Kindes- und Jugendalter fast nie vorkommenden Phäochromozytome) zu 85% MIBG anreichern, steht mit der 123I-MIBG-Szintigraphie ein sehr aussagekräftiges nuklearmedizinisches Verfahren für die initiale Diagnostik und Verlaufsbeurteilung zur Verfügung. Ein Skelettbefall kann mit einer 99mTC-Szintigraphie ausgeschlossen oder bestätigt werden (2).

2.6.2 Labordiagnostik

Zellen des Nebennierenmarks und des Grenzstrangs bilden aus der Aminosäure Tyrosin als Vorläufer so genannte Katecholamine, von denen Adrenalin und Noradrenalin als akute Stresshormone die wichtigsten sind. Beim Vorliegen eines Neuroblastoms werden vermehrt die Katecholamine VMS, HVS und Dopamin gebildet (Abb. 7), die im Blut oder Harn als

Tumormarker für Primärdiagnostik und Verlaufsuntersuchungen nachgewiesen werden können. Um als erhöht zu gelten müssen die gemessenen Werte höher sein als die dreifache Standardabweichung des Mittelwertes für das entsprechende Alter des Säuglings/Kindes (gemessen in $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ Kreatinin). Die Bestimmung in einer Harneinzelportion (der Nachweis im Harn ist sensitiver als im Blut) ist ausreichend (2).

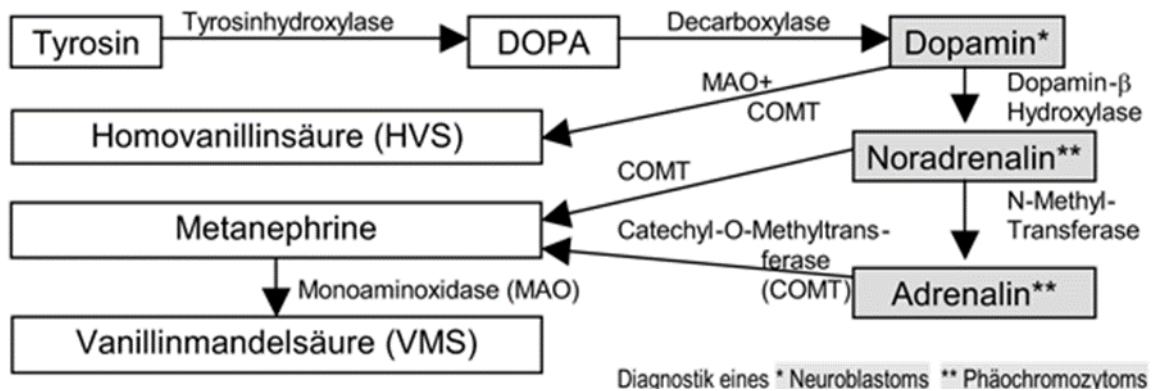


Abbildung 7: Metabolismus von HVS, VMS und Dopamin (23)

Da diese Substanzen ausreichend stabil sind, können auch längere Transportzeiten in Kauf genommen werden. Mittels hochsensitiver Methoden können diese Stoffwechselprodukte auch auf mit Urin benetztem Filterpapier nachgewiesen werden. Die Hochdruckflüssigkeitschromatografie (HPLC) ist ein analytisches Verfahren, bei dem die, zu untersuchende Substanz zusammen mit einem Laufmittel, der mobilen Phase (auch „Elutionsmittel“ oder „Eluent“ genannt), durch eine sogenannte Trennsäule geleitet wird, welche die stationäre Phase enthält. Tritt ein Bestandteil der zu untersuchenden Substanz stark mit der stationären Phase in Wechselwirkung, verbleibt er relativ lange in der Säule. Ist die Wechselwirkung nur schwach ausgeprägt, verlässt er die Säule früher. Je nach Stärke dieser Wechselwirkungen erscheinen die Bestandteile der Substanz zu verschiedenen Zeiten (den Retentionszeiten) am Ende der Trennsäule, wo sie dann mit einem geeigneten Detektor nachgewiesen werden können. Das Trennvermögen einer HPLC ist etwa 100-mal größer als in der Säulenchromatographie (24).

Zum Zeitpunkt der Diagnose können auch Laktatdehydrogenase (LDH – Enzym, welches in allen Körperzellen vorkommt und daher bei einer Vielzahl von Erkrankungen erhöht sein kann) und Ferritin (körpereigener Eiweiß-Eisen-Komplex, der bei Krebserkrankungen aus den zerfallenden Krebszellen freigesetzt wird) erhöht sein. Da diese Parameter aber sehr unspezifisch sind, eignen sie sich nicht als alleinige Tumormarker. Die neuronspezifische Enolase (NSE), ein in neuronalen und neuroendokrinen Zellen bzw. Organen gebildetes

Enzym, ist ebenfalls häufig erhöht, eignet sich aber in erster Linie für die Verlaufsbeurteilung. Erhöhte LDH-, Ferritin- oder NSE-Spiegel können ein Hinweis für eine hohe Tumorlast bzw. Erkrankungsaktivität sein und gehen daher mit einer schlechten Prognose einher (2).

2.6.3 Knochenmarkdiagnostik

Die Knochenmarkpunktion und Biopsie mit zytologischer, immunzytologischer und molekulargenetischer Untersuchung ist bei allen Patientinnen/Patienten mit Neuroblastom erforderlich, da Neuroblastome häufig in das Knochenmark metastasieren. In Ketalar-/Dormicum Sedoanalgesie wird an 2 Stellen mittels Punktionsnadeln Knochenmark aspiriert und lichtmikroskopisch beurteilt. Bei Knochenmarkbefall finden sich dichte Rasen monomorpher blastärer Zellen, die Ähnlichkeiten mit unreifen myeloischen Blasten aufweisen (2).

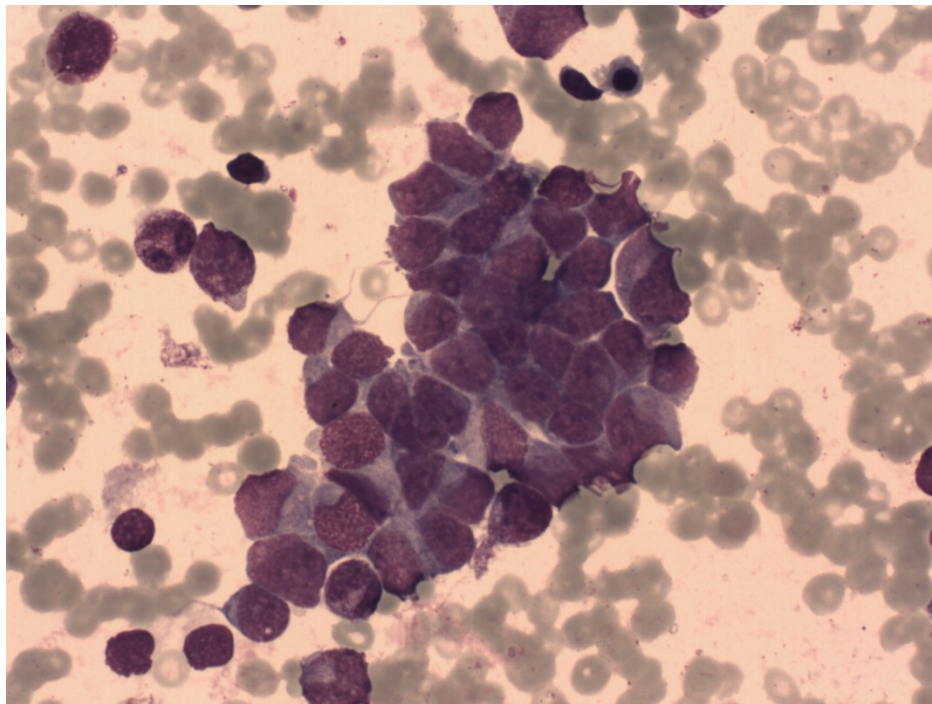


Abbildung 8: Knochenmarkausstrich von Patient 11 bei Diagnosestellung

Da einzelne Neuroblastomzellen lichtmikroskopisch schwer zu identifizieren sind, bedarf es sensitiver Untersuchungstechniken, um einen minimalen Knochenmarkbefall diagnostizieren zu können. Mittels fluoreszenzmarkierter monoklonaler Antikörper gegen Zelloberflächenantigene (GD2 und NCAM) kann auch eine Tumorzelle auf 10^6 Knochenmarkzellen nachgewiesen werden. Automatisierte Analysen (AIPF) erlauben die exakte Quantifizierung des Knochenmarkbefalls (25).

2.6.4 Tumorbiopsie

Eine Biopsie ist initial nicht erforderlich, wenn die Bildgebung (konventionell und MIBG-Szintigrafie) für ein Neuroblastom spricht und die Harnkatecholamine erhöht sind. Der Nachweis von Neuroblastomzellen im Knochenmark zeigt ein metastasiertes Stadium an und ist ebenfalls beweisend. Bei diagnostischer Unsicherheit muss jedoch auch initial eine Biopsie erfolgen (2).

2.7 Therapie

Patientinnen/Patienten, bei denen ein Neuroblastom diagnostiziert wurde, werden nach internationalen Therapieoptimierungsstudien behandelt, nachdem sie in Abhängigkeit von Alter, Stadium sowie pathologischen und molekulargenetischen Merkmalen bestimmten Risikogruppen zugeordnet wurden. Die Behandlung reicht von alleiniger Tumorentfernung bis zur komplexen multimodalen Therapie einschließlich Radiotherapie, Stammzelltransplantation und Immuntherapie (2). Unter bestimmten Voraussetzungen kann auch eine „Wait and see“-Strategie erwogen werden. Dabei werden lediglich Ultraschalluntersuchungen und Bestimmungen der Harnkatecholamine in unterschiedlichen, anfangs kurzen Zeitabständen durchgeführt. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung ist hierbei allerdings notwendig (26, 27).

2.7.1 Chirurgische Therapie

Die Entfernung des Primärtumors ist, abgesehen von wenigen Einzelfällen ohne Tumornachweis, fixer Bestandteil aller Primärbehandlungskonzepte. Bei fortgeschrittenen und ausgedehnten Primärtumoren, sowie Vorliegen anderer ungünstiger prognostischer Faktoren, erfolgt die Entfernung des Primärtumors nach einer initialen Chemotherapie mit dem Ziel, die Resektabilität durch Beseitigung von IDRF zu erhöhen. Lediglich bei kleinen, lokalisierten Tumoren kann eine primäre Resektion erfolgen. Zeigt die molekularbiologische Aufarbeitung des Tumormaterials keine ungünstigen Parameter, ist keine weitere Therapie nötig, auch wenn der Tumor nicht komplett entfernt werden konnte. Primäre Resektionen sollten mit minimaler Morbidität einhergehen. Liegen IDRF vor, ist initial lediglich eine Biopsie indiziert, um den histologischen Subtyp und das biologische Profil des Tumors bestimmen zu können. Der operative Zugang für die Entfernung abdomineller Neuroblastome ist die quere Oberbauchlaparotomie, thorakale Neuroblastome werden über eine laterale Thorakotomie entfernt. Die regionären Lymphknoten müssen während der Operation inspiziert und bei suspeziiertem Befall entfernt werden (2).

2.7.2 Chemotherapie (Zellgifttherapie)

Vincristin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Platinderivate, Doxorubicin, Etoposid (VP16), und Melphalan/Busulfan sind die am häufigsten verwendeten Zellgifte (Zytostatika) für die Behandlung von Neuroblastomen. Sie werden, verschieden kombiniert, in so genannten Blöcken oder Kursen verabreicht. Bei Vorliegen günstiger prognostischer Parameter ist oft keine oder nur eine kurze Chemotherapie erforderlich. Da ein Zusammenhang zwischen Dosisintensität, Ansprechraten und progressionsfreiem Überleben von Patientinnen/Patienten mit einem primär metastasierten Neuroblastom besteht, soll mit einer Dosissteigerung einerseits und einer Verkürzung der Zeitspanne zwischen den einzelnen Therapieblöcken andererseits, einer Resistenzentwicklung entgegengewirkt und das Ansprechen verbessert werden. In der ENSG5-Studie wurden gleich hoch dosierte Zytostatika im Hinblick auf das Intervall zwischen den einzelnen Chemotherapieblöcken verglichen. Im sogenannten Rapid-COJEC-Arm mit einem verkürzten therapiefreien Intervall von 10 Tagen zwischen den einzelnen Therapieblöcken im Gegensatz zum OPEC/OJEC-Arm, bei welchem das Intervall drei Wochen betrug, zeigte sich ein signifikant besseres Überleben, weshalb dieser auch den Standardtherapiearm in der Europäischen Hochrisikostudie für Neuroblastome (HR-NBL-1/SIOPEN) bildet (2).

2.7.3 Hochdosischemotherapie

Unter Hochdosischemotherapie versteht man eine Dosissteigerung der zytostatischen Substanzen („Konditionierung“) in den myeloablativen Bereich, d. h. eine selbstständige Knochenmarkerholung wie nach „konventioneller“ zytostatischer Therapie ist nicht zu erwarten und erfordert die Reinfusion zuvor gewonnener Blutstammzellen der Patientin/des Patienten. Nach einer bis zu 14 Tage dauernden Aplasie kommt es dann zu einer meist raschen hämatopoetischen und immunologischen Regeneration.

Diese Strategie wurde in den 1970er-Jahren erstmals bei Patientinnen/Patienten mit sehr fortgeschrittenen Neuroblastomen oder nach einem Rezidiv nach Gabe von Melphalan untersucht. Zwei randomisierte Studien belegten den Vorteil der Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation gegenüber einer konventionellen Therapie. Aufgrund der erhöhten Toxizität lag die therapiebedingte Mortalität bei bis zu 20%. Heute liegt diese wegen verbesserter Supportivtherapien und hoher Stammzell Dosen bei <5%. Da autologe Blutstammzellen bzw. Blutstammzellkonzentrate potentiell mit Neuroblastomzellen kontaminiert sein und nach Reinfusion Rezidive verursachen können, wurden verschiedene Reinigungsverfahren (man spricht hierbei vom sogenannten „purging“) getestet. Ein klarer

Vorteil eines Reinigungsverfahrens konnte bisher nicht belegt werden. Das am weitesten verbreitete Reinigungsverfahren ist die CD34+-Positivselektion. Dabei werden mittels magnetgekoppelter Anti-CD34-Antikörper die Blutstammzellen aus dem, nach der Stammzellgewinnung („Apherese“) vorliegenden Rohprodukt, herausgefiltert und der Rest verworfen. Eine allogene Stammzelltransplantation (d. h. eine Stammzelltransplantation von einem Geschwister- oder Fremdspender/Fremdspenderin) bringt vor allem auf Grund der transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität keinen Vorteil gegenüber einer autologen Stammzelltransplantation. Inwieweit eine haploidente Stammzelltransplantation mit nachfolgender Immun- oder Radioimmuntherapie die Prognose von ungünstigen Neuroblastomen verbessern kann, bleibt abzuwarten (2).

2.7.4 Radiotherapie

Da es sich beim Neuroblastom um einen strahlensensiblen Tumor handelt, kommt die Strahlentherapie bei verschiedenen Indikationen zum Einsatz, unter anderem als Lokalbestrahlung nach Induktionstherapie und Tumorresektion bei fortgeschrittenen Stadien. In einer nordamerikanischen Studie konnte gezeigt werden, dass mit einer Kombination von Chemotherapie, Operation und Radiotherapie das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben verbessert werden konnte. Einige Studiengruppen empfehlen eine Lokalbestrahlung von Primärtumorregion und gegebenenfalls Metastasen am Ende der Induktionsbehandlung. Die deutsche Studiengruppe sieht eine Tumorbettbestrahlung hingegen nur dann vor, wenn am Ende der Induktionstherapie noch vitales Tumorgewebe nachweisbar ist.

Die interventionelle Radiotherapie, beispielsweise bei Rückenmarkskompression im Stadium 2 oder Leberinfiltration im Stadium 4s, ist technisch schwierig und daher ausgewählten Einzelfällen vorbehalten. Eine palliative Bestrahlung dient der Schmerzlinderung bei extensiv metastasierten fortgeschrittenen Neuroblastomen (2).

2.7.5 Metajodbenzylguanidin-Therapie

Die spezifische MIBG-Speicherung von Neuroblastomzellen kann nicht nur diagnostisch sondern auch therapeutisch genutzt werden, wobei im therapeutischen Setting wesentlich höhere Strahlendosen benötigt werden. Die Radioimmuntherapie wird nur in ausgewählten Abteilungen, die über die nötigen Voraussetzungen verfügen, durchgeführt (2). Der Nutzen wird in der Fachliteratur allerdings widersprüchlich diskutiert. Häufig entwickeln Patientinnen/Patienten nach Radioimmuntherapie eine Knochenmarkschädigung (Thrombozytopenie bis hin zur irreversiblen Knochenmarkaplasie), was oft eine

Stammzellretransfusion notwendig macht. Unklar ist auch, ob diese Therapieform als Induktion oder Konsolidierung angewendet werden soll. In einer Studie wurde bei 1121 Patientinnen/Patienten, welche zwischen 1987 und 2012 behandelt wurden, das Ansprechen nach ¹³¹I-MIBG-Therapie untersucht. Die Ansprechraten lagen zwischen 0-75%, im Mittel bei 32%, was bei fortgeschrittenen Fällen durchaus als erfolgsversprechend angesehen werden kann (28).

2.7.6 Differenzierende Substanzen

Da Retinole (13-cis- und all-trans-Retinolsäure) selbst bei chemotherapieresistenten Neuroblastomen zu vermindertem Wachstum, morphologischer Differenzierung, verminderter Expression von *MYCN* und vermehrter Expression von Retinolsäurerezeptoren führen, werden sie in multimodalen Behandlungskonzepten, vor allem zur Behandlung der minimalen Resterkrankung, eingesetzt (2).

2.7.7 Gezielte Therapien

Neueste, zum Teil experimentelle Therapieformen, scheinen das Überleben für Patientinnen/Patienten mit Neuroblastomen zu verbessern. Dazu zählt die Anti-GD2-Antikörper-Therapie, welche bei Hochrisikopatientinnen/Hochrisikopatienten zusätzlich zu Radiochemotherapie, Operation und Stammzelltransplantation oder nach einem Rückfall zur Anwendung kommt (29). Anti-GD2-Antikörper blockieren in erster Linie den Tumorzellmetabolismus und induzieren Apoptose (programmierter Zelltod). Neuroblastome zählen somit zu den wenigen Malignomen im Kindes- und Jugendalter, für die eine gezielte Tumortherapie verfügbar ist. Vorteile sind dabei die lange Halbwertszeit der Antikörper, die geringere hämatologische Toxizität und hohe Affinität und Spezifität. Allerdings ist die Verabreichung von Anti-GD2-Antikörpern oft mit beträchtlichen Nebenwirkungen (anaphylaktische Reaktionen, Schmerzen) verbunden, die eine entsprechend intensive Supportivtherapie erfordern. Obwohl die Anti-Tumor-Aktivität der Anti-GD2-Antikörper bereits belegt wurde, sind Dosis, Therapiedauer und Toxizität Gegenstand intensiver Forschung. Immunstimulierend wird auch Interleukin 2 (IL-2) in multimodalen Behandlungskonzepten eingesetzt – meist in Kombination mit Anti-GD2-Antikörpern, um den zytotoxischen Effekt der Antikörper zu erhöhen (20).

2.7.8 Ausgewählte Therapien für Sonderfälle

Intraspinale Tumore können, auch wenn sie in den meisten Fällen extradural bleiben, aufgrund der Kompression des Rückenmarks zu einer irreversiblen Paraplegie führen. Dieser, wegen

seiner Form auch als „Sanduhrneuroblastom“ bezeichneter Tumor, tritt gehäuft bei Säuglingen und jungen Kleinkindern in Kombination mit einem intrathorakalen Primärtumor auf. Knapp 15% der Kinder mit intrathorakalem Neuroblastom weisen einen Sanduhrtumor auf, bei 60% besteht auch ein Zeichen einer Rückenmarkskompression. Neurologische Symptome wurden jedoch nur selten beobachtet. Eine Chemotherapie in Verbindung mit antiödematös wirkendem Dexamethason ist in diesen Fällen die Therapie der Wahl. Bei akuter Neurologie ist eine Notfallsdekompression mittels Laminektomie erforderlich (2).

Beim selten auftretenden OAS kommen ACTH, Glukokortikoide, Plasmapherese, intravenöse Immunglobuline und eine mäßig intensive Chemotherapie mit dem Ziel zum Einsatz, den zugrunde liegenden Mechanismus der immunologischen Schädigung zu unterdrücken. Während die Prognose der Neuroblastome meist sehr günstig ist, entwickeln viele Patientinnen/Patienten oft bleibende neurologische und kognitive Defizite. Die Behandlung der neurologischen Symptome ist wesentlich schwieriger als die des zugrunde liegenden Neuroblastoms. Aufgrund der hohen Morbidität dieses seltenen Syndroms rekrutiert ein Therapieoptimierungsprotokoll prospektiv seit kurzem Patientinnen/Patienten (2).

2.7.9 Aktuelle Therapiestrategien

Patientinnen/Patienten mit einem Neuroblastom werden heute an spezialisierten Zentren risikoadaptiert nach qualitätssichernden Therapieoptimierungsstudien behandelt. Die Art und Dauer der Behandlung richtet sich nach der Risikogruppenzuordnung.

Aktuell rekrutieren 2 Therapieoptimierungsstudien Patientinnen/Patienten:

- LINES (für Neuroblastome mit sehr geringem bis mittlerem Risiko)
- HR-NBL-1/SIOPEN (für Neuroblastome mit hohem Risiko) (7)

2.7.9.1 LINES

In der Therapieoptimierungsstudie LINES werden Patientinnen/Patienten einem von 10 Stratifikationsarmen zugeordnet. Patientinnen/Patienten mit einem Stadium L2 \leq 18 Monate und einem Stadium Ms \leq 12 Monate haben ein niedriges Rückfalls- oder Progressionsrisiko, wenn die Neuroblastome keine *MYCN*-Amplifikation aufweisen. Das Abwarten einer Spontanregression oder eine chirurgische Resektion stellen die Therapieoptionen der Wahl dar. Ergibt sich die Indikation zur Chemotherapie, werden stufenweise folgende Chemotherapiekombinationen eingesetzt: CO (Cyclophosphamid, Vincristin), VP16/CBDCA (Etoposid, Carboplatin) und CADO (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin).

Anthrazykline werden wegen der Gefahr der Herzschädigung bei jungen Kindern erst dann eingesetzt, wenn sich vorangegangene Therapien als nicht wirksam erwiesen haben. Zu den Patientinnen/Patienten mit mittlerem Risiko zählen jene mit *MYCN*-nichtamplifizierten L2-Tumoren und einem Alter von >18 Monate, Patientinnen/Patienten mit Stadium M, die jünger als 12 Monate sind, sowie *MYCN*-amplifizierte L1-Tumore. Abhängig vom Tumoransprechen werden 4-8 alternierende Zyklen (VP16/CBDCA oder CADO) verabreicht (7).

2.7.9.2 HR-NBL-1/SIOPEN

Im Hochrisikoprotokoll erhalten alle Patientinnen/Patienten nach Diagnosestellung eine intensive Induktionschemotherapie (Rapid-COJEC [8 Chemotherapiezyklen in 10-Tagesintervallen]) über 3 Monate und bei nicht ausreichendem Ansprechen weitere 2-4 TVD-Zyklen über 2-4 Monate (TVD: Topotecan/Vincristin/Doxorubicin). Danach erfolgt die Tumorsektion, eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation und eine Lokalbestrahlung. Die Standardkonditionierung basiert auf Busulfan/Melphalan (Bu/Mel). Die Bestrahlungsdosis liegt bei 21 Gy. Im Anschluss wird die minimale Resterkrankung differenzierungsinduzierend mit hochdosiertem Vitamin A, Anti-GD2-Antikörpern und IL-2 behandelt (7).

2.8 Prognose

Obwohl sich die Prognose in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert hat, ist diese nach wie vor von Alter, Molekularbiologie und Erkrankungsstadium abhängig (2). Aktuell liegt das Gesamtüberleben bei ca. 75% (30).

Das Gesamtüberleben aller Patientinnen/Patienten unter einem Jahr beträgt 90%, im Stadium L1 nahezu 100%. Bei älteren Kindern ist die Prognose (Gesamtüberleben 60%) deutlich schlechter. Die Korrelation zwischen Alter und Stadium (jüngere Kinder haben zumeist ein niedrigeres Stadium) spielt dabei eine wesentliche Rolle. Aber auch innerhalb eines Stadiums haben jüngere Patientinnen/Patienten eine bessere Prognose.

Resektabilität und Ansprechen auf die Therapie sind weitere entscheidende Prognosefaktoren. Patientinnen/Patienten mit komplett resezierbaren Tumoren ohne Metastasen weisen ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 80-100% auf. Bei ausgedehnter Erkrankung liegt die 5-Jahres-Überlebenschance zwischen 30% und 40%. Säuglinge im Stadium 4s haben eine sehr gute Prognose (Gesamtüberleben 80-90%), sind aber auch initial durch eine rasche Tumorprogredienz gefährdet. Die daraus resultierenden lebensbedrohlichen Komplikationen müssen rechtzeitig erkannt und entsprechend behandelt werden. Dennoch versterben knapp

20% der Säuglinge zu Beginn der Erkrankung. Die Mehrheit der Neuroblastome im Stadium 4s hat eine Spontanregressionstendenz.

Neuroblastome, welche bereits Metastasen gebildet haben, haben trotz therapeutischer Fortschritte langfristig nach wie vor eine schlechte Prognose. Obwohl die Überlebensraten in den letzten Jahren verbessert werden konnten, liegt das 5-Jahres-Überleben nur zwischen 30% und 40%, wovon 20% im weiteren Verlauf ein Rezidiv erleiden, das zumeist nicht mehr heilbar ist (2).

2.9 Neuroblastomscreeningprogramme

Screeningprogramme verfolgen das Ziel, durch einfache Untersuchungen in großen Populationen Krankheiten im vorklinischen Stadium zu entdecken, um dadurch die Mortalität zu senken.

Das Konzept, durch Bestimmung der Harnkatecholamine bei Säuglingen ein Neuroblastom frühzeitig entdecken und dadurch die Chancen der Betroffenen auf Heilung verbessern zu können, wurde in Japan am Beginn der 1970er Jahre entwickelt. Seit 1984 wird in Japan landesweit versucht, bei allen Kindern VMS und HVS im Harn zu bestimmen. Ähnliche Programme wurden in Kanada und Deutschland durchgeführt. Trotz der hohen Anzahl an weltweit untersuchten Kindern konnte in keinem Screeningprogramm bisher eine Reduktion der Mortalität nachgewiesen werden. Dies dürfte in erster Linie mit den uneinheitlichen Untersuchungszeitpunkten und der heterogenen Biologie der Neuroblastome zusammenhängen. Erfolgt das Screening im sehr frühen Lebensalter, was in Anbetracht der, in diesem Alter höchsten Inzidenz epidemiologisch sinnvoll ist, werden vermutlich viele Neuroblastome entdeckt, die sich biologisch gutartig oder relativ gutartig verhalten. Aggressive Verlaufsformen, die sich erst im höheren Lebensalter (Kleinkinder) manifestieren, entgehen jedoch diesem „frühen“ Screening. Ein wiederholtes Screening hat sich wegen der mangelnden Compliance als nicht durchführbar erwiesen. Verschiedene Zielgrößen können herangezogen werden, um beurteilen zu können, ob ein solches Screeningprogramm sinnvoll ist oder nicht. Das zielführendste Kriterium scheint die Berechnung der populationsbezogenen krankheitsspezifischen Mortalität zu sein. Hierbei wird die Anzahl der verstorbenen Kinder mit Neuroblastom, unabhängig von der Todesursache, erfasst. Die Reduktion der Inzidenz fortgeschrittener Stadien und eine damit verbundene Verbesserung der Überlebenszeit ist eine weitere Möglichkeit, den Nutzen eines Screeningprogramms zu überprüfen. Da das Stadium der Erkrankung prognosebestimmend ist, ist ein Rückgang bereits fortgeschrittener Stadien ein erwünschter Effekt solcher Programme. Die Überlebensrate eignet sich in diesem

Zusammenhang nicht als Messwert, da durch das Screening ein Neuroblastom früher entdeckt wird und die Patientin/der Patient daher ohnehin länger überlebt als bei Diagnosestellung zu einem späteren Zeitpunkt. Man spricht vom sogenannten „Vorzieheffekt“ („lead time bias“). Zusätzlich wird die Überlebensrate durch Überdiagnostik verbessert. Dabei handelt es sich um Neuroblastome, die allerdings kein krankheitsbedingtes Sterberisiko aufweisen, da sie sich nie manifestiert hätten, wären sie nicht im Rahmen einer Screeninguntersuchung zufällig entdeckt worden (31). Auch in Österreich wurde im Jahr 1991 ein entsprechendes Screeningprogramm, das von der Österreichischen Kinderkrebshilfe finanziert wurde, initiiert. Der Zeitpunkt der Harnkatecholaminbestimmung wurde in die 2. Hälfte des 1. Lebensjahres verlegt mit dem Ziel, jenen Anteil an biologisch aggressiven, durch das Screening entdeckten Neuroblastomen zu erhöhen. Zwischen Jänner 1991 und Dezember 2000 wurden 313 860 Säuglinge (= 35,4% aller potentiell erfassbaren Säuglingen) untersucht. Achtundsechzig Kinder wurden aufgrund erhöhter Katecholaminwerte an eine lokale Kinderklinik zur weiteren Abklärung überwiesen. Bei 46 Säuglingen wurde ein Neuroblastom diagnostiziert, wovon entsprechend der INSS-Kriterien 16 ein Stadium 1, 3 ein Stadium 2A, 8 ein Stadium 2B und 14 ein Stadium 3 hatten. Ein Stadium 4 oder 4s fand sich nur bei 4 bzw. 1 Patienten. Zweiundzwanzig Kinder mit erhöhten Harnkatecholaminen wurden auf Wunsch der Eltern keiner Untersuchung zugeführt. Die histopathologische Beurteilung ergab bei 25 Patientinnen/Patienten eine gute und bei 11 Patientinnen/Patienten eine schlechte Prognose. Bei den übrigen 10 Patientinnen/Patienten war eine histologische Beurteilung aufgrund eines fehlenden oder nicht nachweisbaren Primärtumors oder zu geringer Materialmenge nicht möglich. Einundsechzig Monate nach der Behandlung, die stadienadaptiert eine Operation und/oder Chemotherapie umfasste, waren 43 der 46 Patientinnen und Patienten am Leben. Achtunddreißig davon waren in kompletter Remission, 5 in Teilremission. Drei der 46 Patientinnen und Patienten verstarben aufgrund von therapieassoziierten Komplikationen. Bei 11 weiteren Kindern trat in dieser Zeit ein Neuroblastom auf, obwohl das Screening negativ gewesen war. Die Inzidenz der Neuroblastome in der Gruppe der gescreenten Kinder war signifikant höher als in der Kontrollgruppe (18,2 versus 11,2 pro 100 000 Geburten). Die Sterblichkeit war bei den gescreenten Kindern nur geringfügiger niedriger (0,96 versus 1,57). Auch diese Studie verfehlte das Ziel, das Überleben von Patientinnen/Patienten mit Neuroblastom durch Frühdiagnose zu verbessern (32).

Als Folge dieser Screeningprogramme stieg die Inzidenz der Neuroblastome stark an, ohne dass sich die Prognose verbesserte. Daher wurden die meisten Neuroblastomscreeningprogramme eingestellt (7).

3 Wissenschaftlicher Hintergrund und Fragestellung

Das nationale Referenzlabor für die Bestimmung der Harnkatecholamine ist seit 20 Jahren Teil des Routinelabors an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie Graz. Ziel der vorliegenden Arbeit ist zuerst die Analyse der Ergebnisse der Harnkatecholaminbestimmungen am nationalen Referenzlabor nach Einstellung des Screeningprogramms im Jahr 2002. Darüber hinaus sollen die klinischen Charakteristika von Neuroblastomen, die während der Screeningperiode (1994-2003) diagnostiziert wurden, mit jenen in der Nachscreeningperiode (2004-2013) diagnostizierten verglichen werden. Die vorliegende Studie versucht die Frage zu beantworten, ob sich diese klinischen Charakteristika nach Einstellung des Neuroblastomscreenings im Jahr 2002 geändert haben.

4 Methoden und Untersuchungsmaterial/Patientinnen/Patienten

4.1 Methoden

Nach einem positiven Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz wurde zuerst eine retrospektive, deskriptive Analyse der zum Zeitpunkt der Analyse in eine Access-Datenbank eingegebenen Harnkatecholamine Dopamin, HVS und VMS im Zeitraum 2004-2013 durchgeführt. Da im Jahr 2003 eine, im Vergleich zu den folgenden Jahren unverhältnismäßige hohe Anzahl an Proben noch als Folge des Screeningprogramms einlangte, wurde der Zeitraum 2004 bis 2013 gewählt, um im gesamten Beobachtungszeitraum eine homogene Datengrundlage für die nachfolgenden Analysen zu gewährleisten. Angeschlossen wurde eine retrospektive Datenbankanalyse mit Erfassung der wichtigsten klinischen Parameter der, in den Jahren 1994-2003 und 2004-2013, an der Grazer Kinderklinik behandelten Patientinnen/Patienten mit neu diagnostiziertem Neuroblastom. Diese beiden Datensätze wurden deskriptiv miteinander verglichen.

4.1.1 Probenaufkommen/Einsendeverhalten

Dargestellt werden die Gesamteinsendungen im Beobachtungszeitraum, die Anzahl normaler und erhöhter Werte, die regionale Verteilung und zeitliche Entwicklung der Einsendungen nach Bundesländern und Behandlungszentren im Beobachtungszeitraum bzw. nach Jahren. Besonderer Schwerpunkt wurde auf die Zeitreihenanalyse gelegt.

4.1.2 Harnkatecholaminanalytik

Die HPLC mit ECD ist eine zuverlässige und schnelle Methode für die Bestimmung von VMS, HVS und Dopamin im Urin. Das für die Oxidations- bzw. Reduktionsreaktion benötigte Potential wird zwischen Referenzelektrode und Arbeitselektrode angelegt. Die Gegenelektrode dient zur Aufrechterhaltung des Potentials und verhindert außerdem einen Stromfluss an der Referenzelektrode. Durchströmt eine elektrochemisch aktive Substanz die Durchflusszelle, wird sie oxidiert bzw. reduziert. Dieser Umsatz der Substanz führt zur Abgabe oder Aufnahme von Elektronen. Der dabei fließende Strom wird von einem Messgerät erfasst, elektrisch verstärkt und kann als Peak dargestellt werden. Da nur eine beschränkte Anzahl von funktionellen Gruppen und chemischen Strukturen einem Redoxprozess bei einem bestimmten Arbeitspotential zugänglich ist, zeichnet sich die elektrochemische Detektion neben hoher Empfindlichkeit auch durch hohe Sensitivität aus.

Um eine Bestimmung aus einer Nativharnprobe durchführen zu können, benötigt man eine Einzelportion Harn (ca. 5 ml), vorzugsweise Morgenharn, nach entsprechender Diät (Verzicht auf vanillehaltige Speisen sowie Schokolade, Bananen und Käse). Die Harne werden mit destilliertem Wasser verdünnt und der Kreatininwert mittels Standardkurve bestimmt.

Um HVS und VMS zu bestimmen, benötigt man 50 µl verdünnte Harnprobe, Kalibrator und Kontrollen sowie 1 ml Interner Standard. Danach wird die Probe auf eine Säule übertragen, 1 Minute lang bei 1500 Umdrehungen/Minute zentrifugiert und das Eluat danach verworfen. Danach erfolgt eine dreimalige Spülung mit 3 ml Wash Buffer. Danach werden 2 ml Elution Buffer auf die Säule aufgetragen, 1 Minute bei 2000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert, das Eluat danach in 2 ml Quiagen Röhrchen gesammelt. 100 µl Finisher werden in das fertige Eluat pipettiert und gut durchgemischt. Bei jeder Analysenserie werden zwei Kontrollen (normal und pathologisch) zur Dokumentation von Präzision und Richtigkeit mitgeführt. Die Kontrollen sowie der Kalibrator werden bei -20° C aufbewahrt.

Nach Vorbereitung der Säulen für die Dopaminbestimmung werden 1 ml Harnprobe, Kalibrator und Kontrollen mit 20 µl Interner Standard und 5 ml Reagenz 1 für 5 Sekunden gemischt. Dieses Gemisch wird auf die Säule aufgetragen, die danach vollständig auslaufen muss. Danach erfolgen 3 Spülvorgänge mit je 5 ml Reagenz 1. Im Anschluss werden 6 ml Reagenz 2 auf die Säule aufgebracht, danach wird diese verworfen. Anschließend werden 600 µl Reagenz 3 zu jedem Eluat pipettiert und für 5 Sekunden gemischt. Auch hierbei werden bei jeder Analysenserie zwei Kontrollen (normal und pathologisch) zur Dokumentation von Präzision und Richtigkeit mitgeführt. Die Kontrollen und der Kalibrator werden bei 4° C aufbewahrt (24).

Harnkatecholamine	Altersgruppe	Alter in Monaten	Normwerte bis
Dopamin	1	0-11	1,96
	2	12-35	1,45
	3	36-50	0,95
	4	≥51	0,85
HVA	1	0-11	38
	2	12-23	35
	3	24-35	32
	4	≥36	15
VMA	1	0-11	22
	2	12-23	17
	3	24-35	15
	4	≥36	10

Tabelle 1: Normwerte der Harnkatecholamine in Bezug auf die Altersgruppen

4.1.3 Proben-/Patientenkollektiv

Erhoben wurden zuerst österreichweit die Gesamtzahl der, zwischen 2004 und 2013 eingesendeten Proben, die Anzahl der Proben mit normalen und erhöhten Werten sowie die regionale und institutionelle Verteilung der Einsendungen. Detailliert aufgearbeitet wurden jene Patientinnen und Patienten, bei denen während (1994-2003) bzw. nach dem Harnkatecholaminscreening (2004-2013) ein Neuroblastom an der Klinischen Abteilung für pädiatrische Hämato-/Onkologie des LKH/Univ.-Klinikums Graz erstdiagnostiziert und behandelt wurde. Folgende Parameter wurden bei diesen Patientinnen/Patienten retrospektiv erhoben und analysiert: Geschlecht, Alter bei Diagnose, Stadium (nach INSS), Primärtumorlokalisation, Metastasen, Tumorgröße, Studien/Behandlungsmodalität, bester/letzter Remissionsstatus, Erstsymptomatik, Follow-up-Dauer, ereignisfreies Überleben, Events/Ereignisse während des Beobachtungszeitraums, histopathologischer Subtyp und *MYCN*-Status. Nach Datenextraktion erfolgte die Auswertung der relevanten Kerndaten mittels SPSS (Version 22, IBM SPSS Statistics). Neben deskriptiver Analysen (Altersdurchschnitt, Spannweite, Geschlechtsverteilung) wurden Lebensdaueranalysen mit Kaplan Meier Kurven durchgeführt. Stichtag der Analyse ist der 31.12.2014.

5 Ergebnisse

5.1 Gesamteinsendungen 2004-2013, regionale/institutionelle Verteilung

Insgesamt wurden 7889 Harnproben analysiert. Dabei wiesen 5348 Proben (68%) normale Werte auf, 2541 Werte (32%) waren erhöht. In den Jahren 2004 und 2006 gab es mit 970 und 902 die höchste Anzahl an Einsendungen, in den Jahren 2010 und 2011 wurden nur 692 bzw. 664 Proben verarbeitet. Mit 737 Einsendungen im Jahr 2012 und 751 Einsendungen im Jahr 2013 stieg die Zahl der zu analysierenden Proben zuletzt wieder etwas an. Im Durchschnitt wurden 789 Proben pro Jahr eingesandt. Im Jahr 2006 war die Anzahl an erhöhten Werten mit 382 Proben (42% der Gesamteinsendungen dieses Jahres) am höchsten, während im Jahr 2011 nur 190 Proben (29%) erhöhte Werte aufwiesen (Abb. 9).

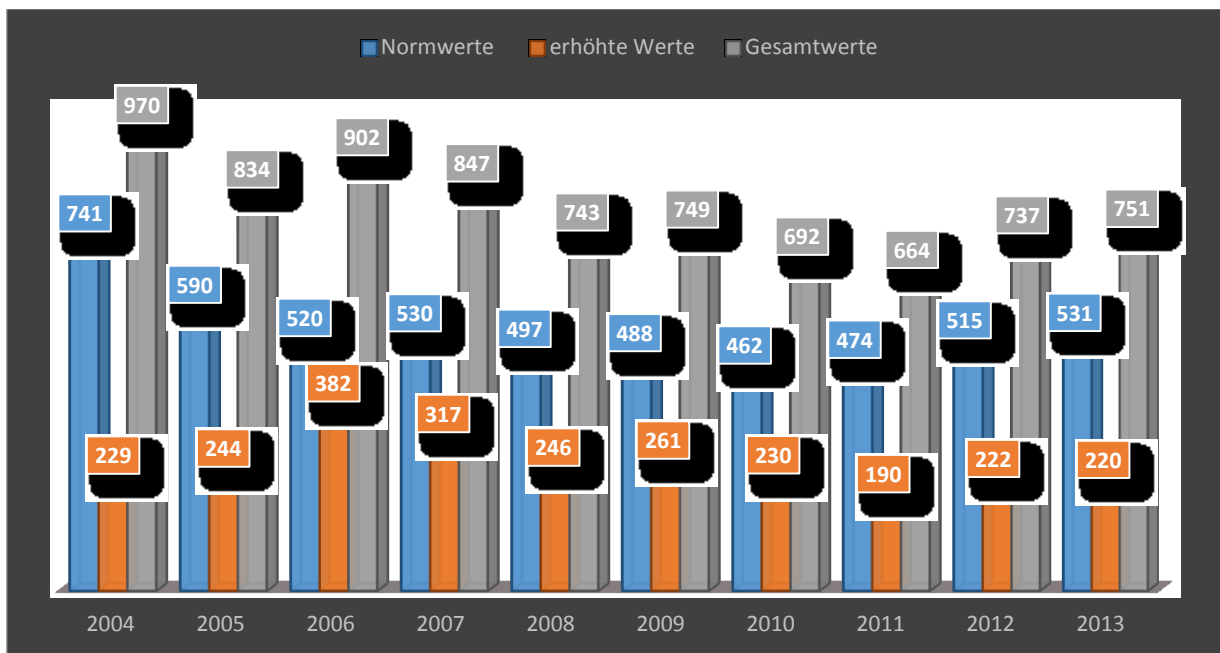


Abbildung 9: Harnkatecholaminanalysen in den Jahren 2004-2013

Die meisten Proben entfielen auf die Bundesländer Wien (2497; 31,7%), Steiermark (2252; 28,5%) und Oberösterreich (966; 12,2%). Dreihundertsieben Einsendungen (knapp 4%) konnten nicht mehr zugeordnet werden. Eine Probe kam aus dem Kosovo (Pristina) (Abb. 10).

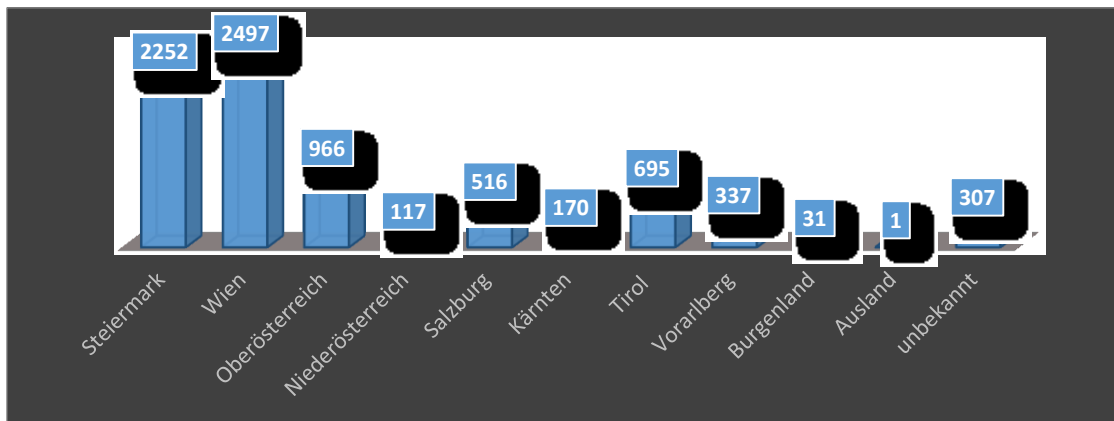


Abbildung 10: Bundesländereinsendungen im Gesamtzeitraum

Die meisten Einsendungen erhielt das Labor vom St. Anna Kinderspital Wien (30,4%), gefolgt vom LKH/Univ.-Klinikum Graz (27,1%), von der Landeskinderklinik Linz (11%), sowie von den Univ.-Kliniken Innsbruck (8,7%) und Salzburg (6,1%). 4541 Einsendungen (57,5%) stammten von den beiden größten pädiatrisch hämato-/onkologischen Institutionen in Österreich. Insgesamt bildet dieses Einsendeverhalten in etwa die Größe der einsendenden Abteilungen ab, wobei aufgrund der räumlichen Nähe zwischen Labor und Station von den in Graz behandelten Patientinnen/Patienten naturgemäß verstärkt Zuweisungen zur Harnkatecholaminbestimmung erfolgten (Abb. 11).

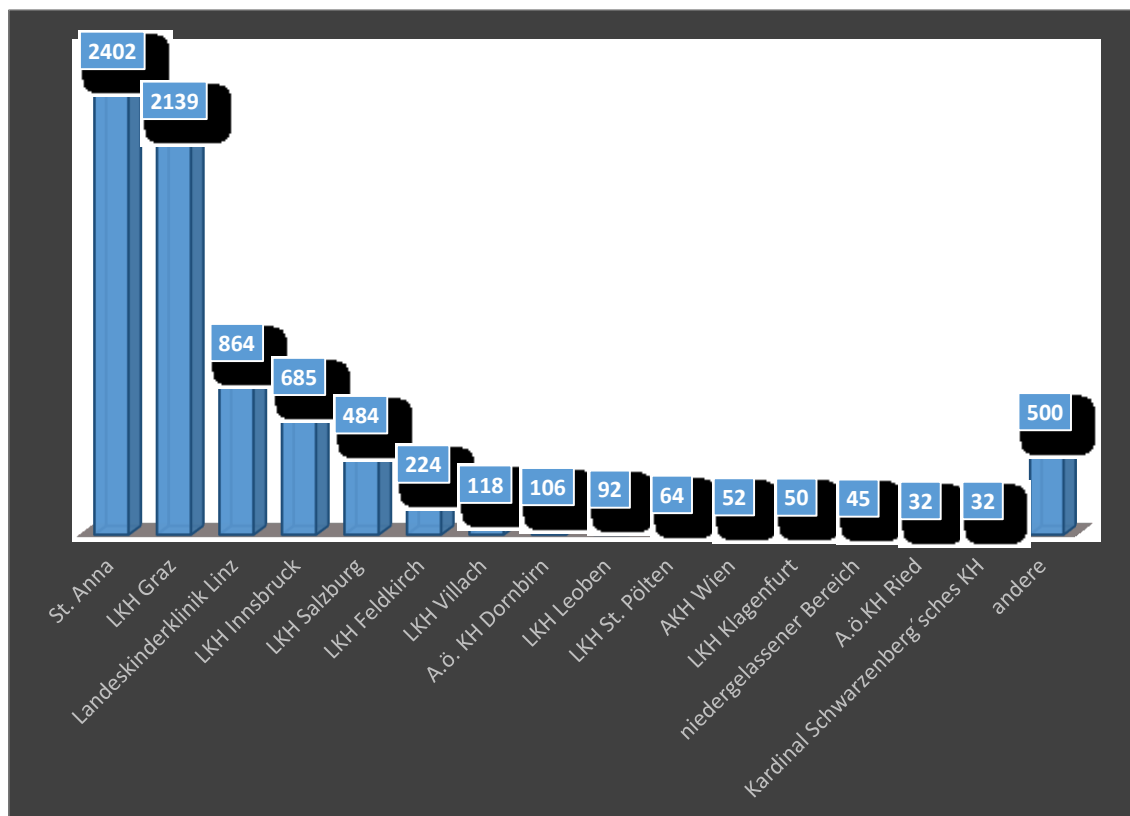


Abbildung 11: Einsenderinstitutionen im Gesamtzeitraum

5.2 Patientenbezogene Daten aus dem LKH/Univ.-Klinikum Graz

2139 Proben wurden zwischen 2004 und 2013 von der Klinischen Abteilung für pädiatrische Hämato-/Onkologie des LKH/Univ.-Klinikums Graz eingesendet und analysiert. Da zumindest einer der untersuchten Parameter über der altersspezifischen Norm lag, wurde bei 104 Patientinnen/Patienten die Verdachtsdiagnose „Neuroblastom“ gestellt. Bei 76 der 104 Patientinnen/Patienten wurde die Verdachtsdiagnose nicht bestätigt, bei 28 Patientinnen/Patienten wurde ein Neuroblastom erstdiagnostiziert (Abb. 12).

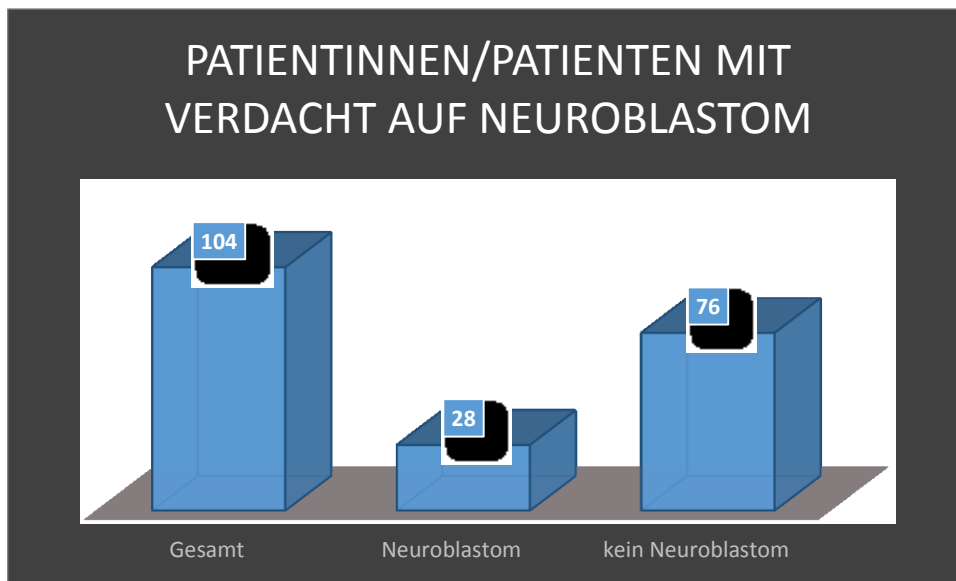


Abbildung 12: Neuroblastom-Verdachtsfälle LKH/Univ.-Klinikum Graz 2004-2013

5.2.1 Geschlechterverteilung, Alter bei Diagnose 2004-2013

Von den 28 Patientinnen/Patienten waren 15 männlich und 13 weiblich. Das Geschlechterverhältnis war somit nahezu ausgeglichen. Das Durchschnittsalter lag bei 32 Monaten (Spannweite: 0-132 Monate). Männliche Patienten waren mit einem Durchschnittsalter von 19 Monaten deutlich jünger als weibliche, bei denen das Durchschnittsalter bei 44 Monaten lag (Tab. 2).

Patient	Geschlecht	Alter (in Monaten)	Grund für Harnkatecholaminbestimmung
1	M	1	Pathologischer Schwangerschafts-ultraschall
2	M	38	Zufallsbefund
3	W	84	Bauchschmerzen
4	W	0	Pathologischer Schwangerschafts-ultraschall
5	M	4	Schwellung am Rücken
6	M	50	Zufallsbefund
7	M	9	Schmerzen, Gewichtsabnahme
8	W	78	Fehlende Daten
9	M	17	Brillenhämatom
10	W	132	Bauchschmerzen
11	M	54	Brillenhämatom, Rückenschmerzen
12	W	127	Schmerzen Unterschenkel links -> Knochenmarkläsionen
13	W	12	Gebälhtes Abdomen
14	M	5	Bauchschmerzen
15	M	13	OAS
16	W	41	Bauchschmerzen
17	M	2	Zufallsbefund
18	W	14	OAS
19	W	2	Zufallsbefund
20	M	13	OAS
21	M	54	Enuresis nocturna
22	W	25	OAS
23	W	70	Zufallsbefund
24	W	16	Bauchschmerzen
25	W	63	Therapieresistenter Husten
26	M	8	Zufallsbefund
27	M	1	Pathologischer Schwangerschafts-ultraschall
28	M	24	Therapieresistenter Husten

Tabelle 2: Klinische Charakteristika der Studienpatienten 2004-2013

5.2.2 Erstsymptomatik 2004-2013

Bei 6 Patienten (21,4%) war die Diagnose ein Zufallsbefund. Diese Patienten wurden aus Routinezwecken einer Ultraschalluntersuchung unterzogen, bei der sich eine tumoröse Raumforderung im Retroperitoneum bzw. im Bereich der Nebennieren zeigte. Das Staging ergab bei 4 Patienten ein Stadium I und bei je einem Patienten ein Stadium II bzw. IV. Bei 4 Patienten erfolgte wegen rezidivierender Bauchschmerzen eine sonographische Untersuchung (Stadium I, n=1; Stadium III, n=1; Stadium IV, n=2). Bei weiteren 4 Patienten wurde wegen

präexistentem OAS eine Abklärung mittels bildgebender Verfahren durchgeführt. Bei diesen Patienten lag in je 2 Fällen ein Neuroblastom im Stadium I und II vor. Mit einem Brillenhämatom bzw. mit starken Knochenschmerzen unklarer Genese wurden jeweils 2 Patienten vorgestellt. Es zeigte sich bei beiden Patienten ein Neuroblastom im Stadium IV. Ein routinemäßiger Schwangerschafts-ultraschall ergab bei weiteren 3 Patienten intrauterin die Verdachtsdiagnose „Neuroblastom“ (Stadium IVs: n=2; Stadium I: n=1). Zwei Patienten wurden wegen eines therapieresistenten Hustens vorstellig (Stadium I: n=1; Stadium II: n=1). Eine Rückenschwellung, Enuresis nocturna, Diarrhoe sowie ein geblähtes Abdomen waren bei jeweils einem Patienten Anlass für eine sonographische Abklärung. Zwei dieser Patienten hatten ein Neuroblastom im Stadium I und je ein Patient ein Stadium IIb sowie IV. Bei 1 Patienten konnte der Grund für die Erstvorstellung nicht mehr evaluiert werden (Tab. 2, Abb. 13).

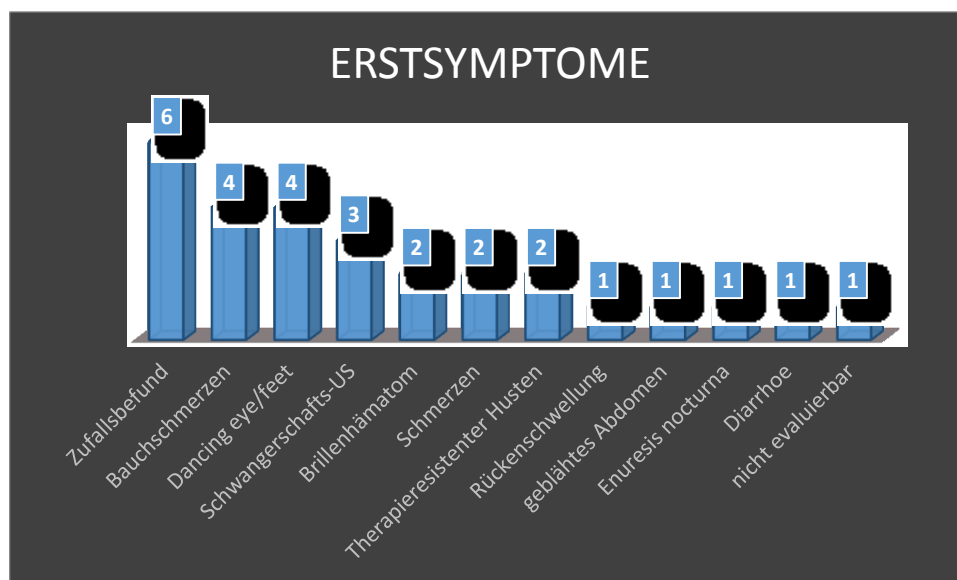


Abbildung 13: Erstsymptome 2004-2013

5.2.3 Einsendungen, Harnkatecholaminwerte 2004-2013

Die mittleren VMS- und HVS-Werte betragen bei Ersteinsendung 73 (Spannweite: 4-566) bzw. 98 (Spannweite: 14-654). Der Dopamin-Wert betrug im Mittel 4,09 (Spannweite: 0,36-18,47) (Tab. 3).

Patient	VMS	HVS	Dopamin
1	33	54	0,72
2	7	20	0,58
3	30	32	0,86
4	152	166	2,33
5	70	86	1,89
6	90	50	18,47
7	240	359	19,7
8	15	18	0,44
9	373	456	13,05
10	28	126	12,43
11	12	177	1,81
12	82	76	1,85
13	566	654	11,85
14	17	21	2,24
15	18	26	1,18
16	12	20	0,81
17	36	34	1,48
18	46	36	1,8
19	94	92	1,28
20	28	57	0,76
21	8	14	1,02
22	6	16	2,82
23	13	56	1,74
24	12	17	0,64
25	4	15	Nicht bestimmt
26	25	23	2,33
27	15	34	Nicht bestimmt
28	11	16	0,5

Tabelle 3: Katecholaminwerte 1. Einsendung 2004-2013

5.2.4 Primärtumorlokalisation 2004-2013

Bei 12 Patienten (42,9%) ging der Primärtumor von der linken, bei 3 von der rechten Nebenniere aus. Fünf Neuroblastome waren abdominell (17,9%), 4 thorakal (14,3%) und je 2 thorako-abdominell (7,1%) bzw. pelvin (7,1%) lokalisiert. In mehr als der Hälfte der Fälle ging der Primärtumor von einer der beiden Nebennieren aus, während die restlichen Tumorlokalisationen zusammen 46,4% ausmachten (Abb. 14, Tab. 4).

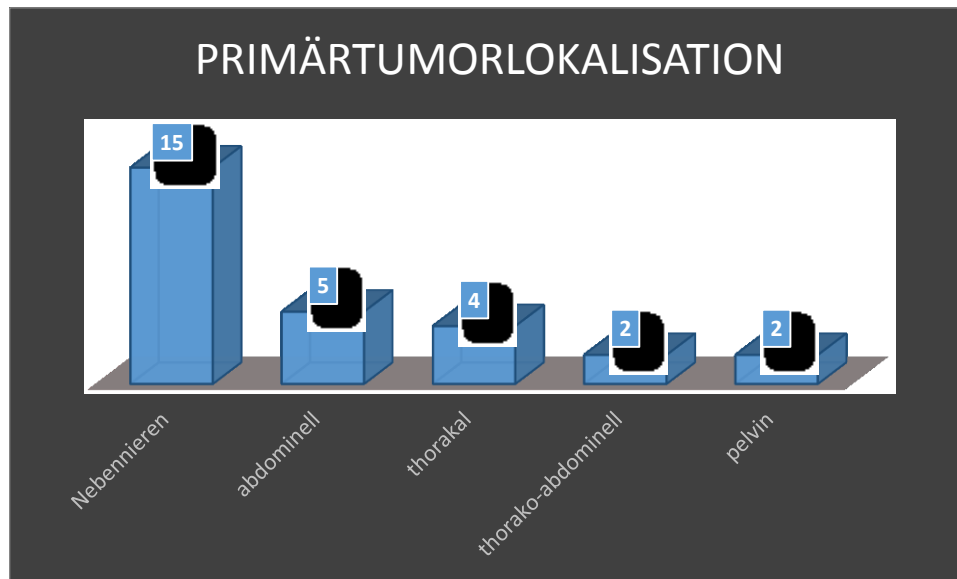


Abbildung 14: Primärtumorlokalisation 2004-2013

5.2.5 Metastasierung 2004-2013

Bei 13 der 28 (46,4%) Patienten konnten bereits zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen nachgewiesen werden (Tab. 4). Davon hatten 9 Patienten ein Stadium IV, 1 ein Stadium I, 1 ein Stadium III und 2 Patienten ein Stadium IVs.

Patient	Lokalisation	Tumorgröße (in cm)	Histologie	Metastasen
1	Nebenniere links	1,9 x 2,13	Stromaarm, schlecht differenziert	Nein
2	Nebenniere links	5,3 x 4 x 4,2	Stromaarm	Nein
3	Niere links	11,9 x 9 x 9	Stromaarm, gering differenziert	Ja
4	Nebenniere rechts	4,4 x 1,8	Keine Histologie	Ja
5	Thorako-abdominell mit intraspinalem Anteil	4,1 x 3,6	Undifferenziert	Nein
6	Nebenniere links	9,2 x 9 x 11	Noduläres Ganglioneuroblastom	Ja
7	Nebenniere rechts	0,4 x 2	Stromaarm, niedrig differenziert	Ja
8	Paravertebral links	7,8 x 4,5 x 6,6	Noduläres Ganglioneuroblastom	Ja
9	Nebenniere links	1 x 1 x 0,5	Keine Histologie	Ja
10	Nebenniere links	5 x 5	Noduläres Ganglioneuroblastom	Ja
11	Thorako-abdominell	5 x 4,3 x 2,7	Stromaarm, niedrig differenziert	Ja
12	Abdominell	8 x 9 x 10	Stromaarm, niedrig differenziert	Ja
13	Nebenniere rechts	8 x 5 x 4	Stromaarm, niedrig differenziert	Ja
14	Retroperitoneal	3 - 4	Gering differenziert	Nein
15	Nebenniere links	2 x 1 x 1	Stromaarm, differenziert	Nein
16	Abdominell	10 x 9 x 7	Stromaarm, niedrig differenziert	Nein
17	Nebenniere links	3 x 3	Keine Histologie	Nein
18	Mediastinal mit Infiltration der Foramina intervertebralia	2,6 x 2,3 x 4,5	Stromaarm, niedrig differenziert	Nein
19	Nebenniere links	4 x 4 x 5,6	Undifferenziert	Ja
20	Präsakral	2 x 3	Stromaarm, niedrig differenziert	Nein
21	Paravertebral rechts	4 x 4 x 4,5	Ganglioneuroblastom	Nein
22	Nebenniere links	2 x 0,5 x 4	Differenziert	Ja
23	Nebenniere links	9 x 10 x 8	Ganglioneuroblastom "intermixed"	Nein
24	Paravertebral links	4 x 2,2 x 1,9	Stromaarm, niedrig differenziert	Nein
25	Paravertebral rechts	2,5 x 3 x 2,5	Ganglioneuroblastom "intermixed"	Nein
26	Nebenniere rechts	3 x 3 x 3	Stromaarm, niedrig differenziert	Ja
27	Nebenniere rechts	4 x 3	Gering differenziert	Nein
28	Paravertebral rechts	2,9 x 2,9 x 5,3	Noduläres Ganglioneuroblastom	Nein

Tabelle 4: Tumorcharakteristika 1 2004-2013

Am häufigsten war das Skelettsystem metastatisch befallen (53,8%). Es folgten Metastasen in Lymphknoten (46,2%), Leber (30,8%) und Knochenmark (30,8%), Mediastinum (15,4%), Lunge (7,7%), Retroperitoneum (7,7%) und Colon (7,7%) (Abb. 15).

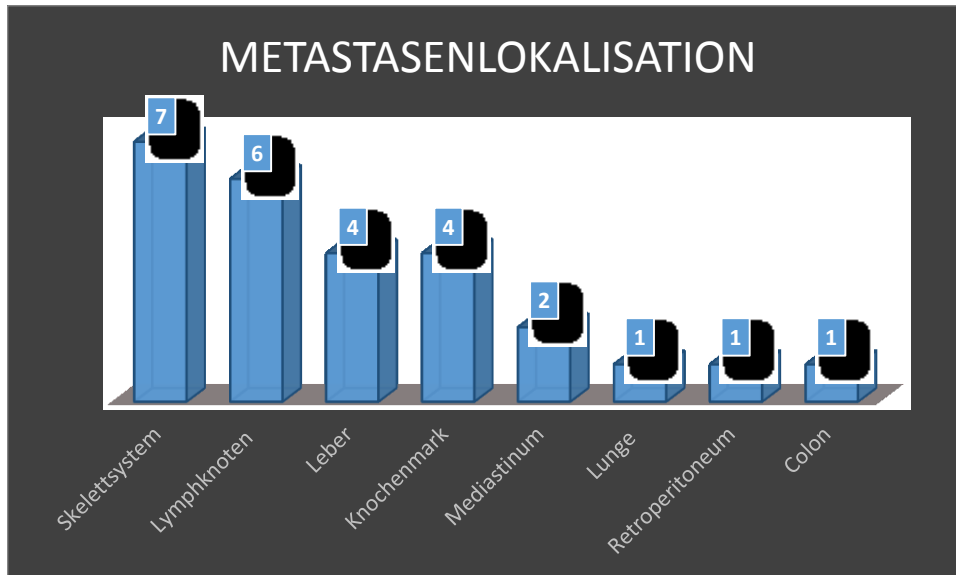


Abbildung 15: Metastasenlokalisierung 2004-2013 (Mehrfachnennung möglich)

Bei 6 Patienten (46,2%) war nur ein Organ von Metastasen befallen, 3 Patienten (23,1%) hatten Absiedelungen in je 2 Organen und bei 4 Patienten (30,8%) waren Metastasen in mehr als 2 Organen nachzuweisen (Abb. 16).

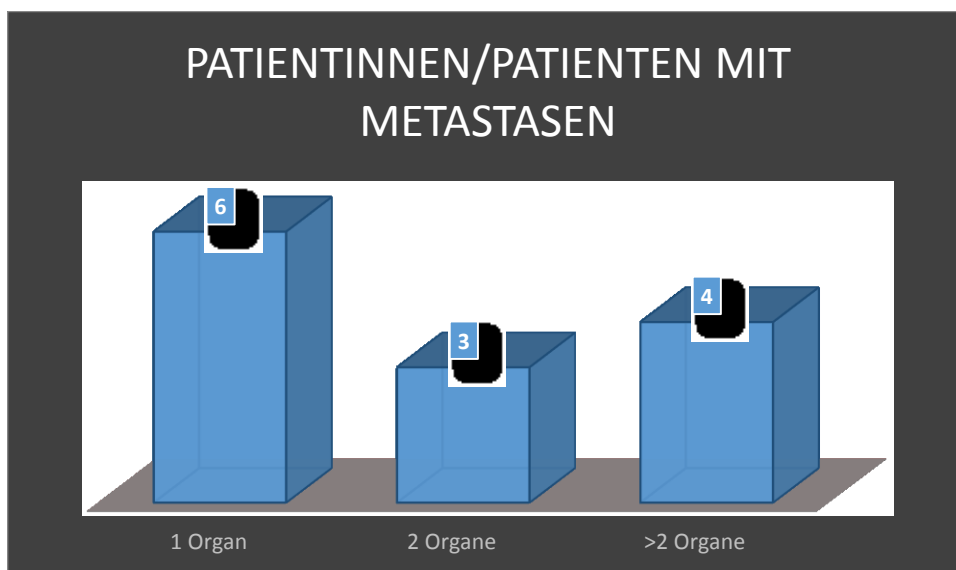


Abbildung 16: Anzahl der metastatisch befallenen Organe 2004-2013 (gruppiert)

5.2.6 Stadieneinteilung 2004-2013

Da im Beobachtungszeitraum die neue INRG-SS Einteilung eingeführt wurde, erfolgte die Stadieneinteilung nach der INSS. Zehn Patienten hatten ein Stadium I (35,7%), 5 ein Stadium II (17,9%), 1 ein Stadium III (3,6%) und 10 ein Stadium IV (35,7%). In 2 Fällen lag ein Stadium IVs (7,1%) vor (Tab. 5). Nur 2 von 26 Patienten (7,7%), bei denen der *MYCN*-Status vorlag, hatten eine *MYCN*-Amplifikation.

Patient	INSS	<i>MYCN</i> -Status	Genetische Aberration
1	IVs	Neg	Neg
2	II	Neg	Neg
3	IV	Pos	12q
4	IVs	Neg	Neg
5	IIb	Neg	Numerisch
6	IV	Unrepräsentatives Material	Unrepräsentatives Material
7	IV	<i>MYCN</i> gain	Neg
8	IV	Keine Daten	Keine Daten
9	IV	Neg	Neg
10	IV	Neg	17q
11	IV	Pos	Neg
12	IV	Neg	17q, 1p36
13	IV	Neg	1q, 2p, 17q, 4p
14	I	Neg	Neg
15	II	Neg	Numerisch
16	III	Neg	Neg
17	I	Neg	Neg
18	I	Teilweise pos	Neg
19	I	Neg	Neg
20	I	Neg	Neg
21	I	Neg	Neg
22	IIb	Neg	Neg
23	I	Neg	Neg
24	I	Neg	Neg
25	I	Neg	1p36.3
26	IV	Neg	Neg
27	I	Neg	Neg
28	II	Neg	Neg

Tabelle 5: Tumorcharakteristika 2 2004-2013

5.2.7 Behandlung 2004-2013

Bei 2 Patienten (7,1%; Stadium I) erfolgten lediglich engmaschige Kontrollen ohne therapeutische Intervention. Bei 12 Patienten (42,9%; Stadium I: n=9; Stadium II: n=2; Stadium

IVs: n=1) wurde nur eine, in 11 der 12 Fälle komplette, Tumoresektion durchgeführt. Bei einem Patienten wurde lediglich eine subtotale Resektion durchgeführt. Drei Patienten (10,7%; Stadium IIb: n=1; Stadium IV: n=1; Stadium IVs: n=1) wurden postoperativ im Rahmen der LINES-Studie mit 2, 4 bzw. 8 Kursen Carboplatin/VP-16 behandelt. Bei 2 Patienten (7,1%; Stadium III: n=1; Stadium IV: n=1) erfolgte nach kompletter Resektion die postoperative Behandlung gemäß NB99-Protokoll. Sieben Patienten (25%; Stadium II: n=1; Stadium IV: n=6) wurden initial nach Diagnosesicherung multimodal nach der zum Diagnosezeitpunkt jeweils aktuellen Therapieoptimierungsstudie HR-NBL-1/SIOPEN behandelt.

Zwei Patienten (7,1%) mit initial metastatischer Erkrankung wurden initial nach NB99.3 bzw. SIOP 2001/GPOH-SoTiSaR behandelt. Wegen schlechtem Therapieansprechen bzw. (zweimaliger) Diagnoseänderung erfolgte bei beiden ein Wechsel in HR-NBL-1/SIOPEN (Abb. 17, Tab. 6). Bei einem dieser beiden Fälle handelte es sich um einen ungewöhnlichen Fall eines extensiv metastasierten, primär renalen Neuroblastoms (33).

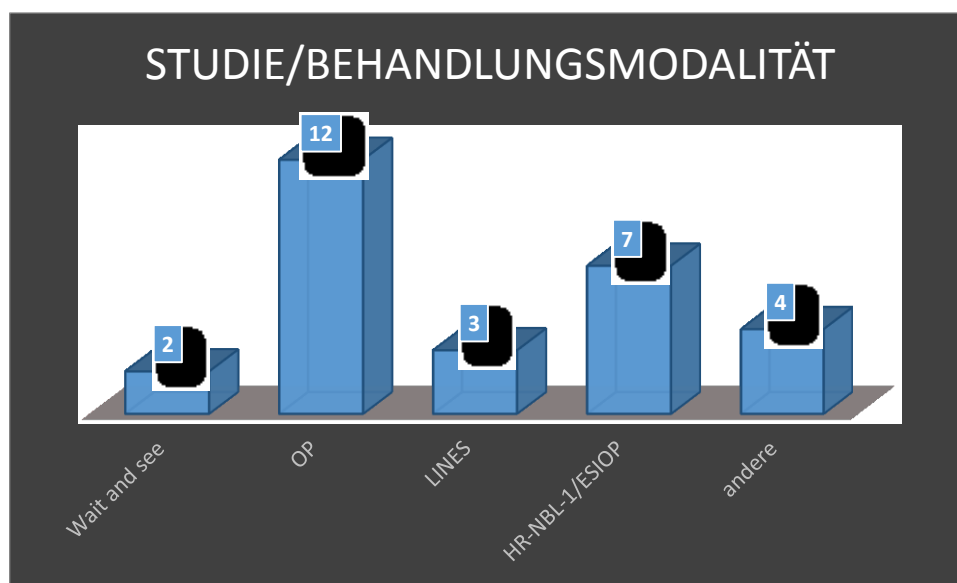


Abbildung 17: Behandlung 2004-2013

5.2.8 Remissionsstatus/Outcome 2004-2013

5.2.8.1 Rezidiv-/Progressionsfreie Patientinnen/Patienten 2004-2013

Die mediane Nachbeobachtungszeit für die gesamte Studienpopulation betrug 66 Monate (Zeitspanne: 5-124 Monate). Zum letzten Beobachtungszeitpunkt befanden sich 21 Patienten (75%) in erster kompletter Remission. Bei diesen 21 Patienten lag zum Diagnosezeitpunkt in 10 Fällen ein Stadium I, in 5 Fällen ein Stadium II und in 1 Fall ein Stadium III vor. Drei

Patienten hatten ein Neuroblastom im Stadium IV und 2 im Stadium IVs. Zwei Patienten wurden lediglich beobachtet, 12 nur operiert, 4 erhielten eine Chemotherapie mit 2-8 Kursen Carboplatin/VP16 und 2 wurden initial nach HR-NBL-1/SIOPEN behandelt. Ein Patient wurde nach dem NB99.2-Protokoll behandelt. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die 21 Patienten in erster kompletter Remission beträgt knapp 5 ½ Jahre (Spannweite: 4-124 Monate). Von den 7 Patienten (Stadium II: n=1; Stadium IV: n=6), welche initial nach der Therapieoptimierungsstudie HR-NBL-1/SIOPEN behandelt wurden, befinden sich somit 2 (Stadium II: n=1; Stadium IV: n=1) 35 bzw. 122 Monate nach Diagnosestellung in erster kompletter Remission. Bei einem Patienten (Stadium IV), der initial nach NB99.3 behandelt wurde, erfolgte wegen schlechtem Therapieansprechen ein Wechsel in HR-NBL-1/SIOPEN. Mit einer sehr komplexen, multimodalen Therapie einschließlich zweifacher autologer Stammzelltransplantation, haploidenter Stammzelltransplantation (vom Vater), zweifacher MIBG-Therapie, repetitiven Donorlymphozyten- sowie Interleukin-2-Gaben konnte zuerst eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden. In weiterer Folge war in den bildgebenden Verfahren kein Tumor mehr nachweisbar, während serielle Harnkatecholaminbestimmungen rückläufige, aber weiterhin erhöhte Werte zeigten. Etwas mehr als 9,5 Jahre nach Diagnose liegt radiologisch eine komplette, biochemisch zumindest eine sehr gute partielle Remission vor. Vermutlich ist es über Jahre zu einer Ausdifferenzierung des disseminierten Neuroblastoms gekommen.

Patient	Chirurgische Therapie	Nicht-chirurgische Therapie/Studie	Follow-up (in Monaten)	Outcome
1	Subtotale Resektion	/	28	NED
2	Subtotale Resektion	HR-NBL-1/SIOPEN	35	NED
3	Totale Resektion	SIOP 2001/GPOH, SoTiSaR, HR-NBL-1/SIOPEN	19	DOD
4	/	LINES (4 Kurse Carboplatin/VP16)	120	NED
5	Totale Resektion	LINES (2 Kurse Carboplatin/VP16)	12	NED
6	Subtotale Resektion	HR-NBL-1/SIOPEN	115	NED
7	/	NB-99.3, HR-NBL-1/SIOPEN (TVD)	119	AWD
8	Totale Resektion	HR-NBL-1/SIOPEN	53	DOD
9	/	HR-NBL-1/SIOPEN	10	DOD
10	Subtotale Resektion	HR-NBL-1/SIOPEN	93	DOD
11	/	HR-NBL-1/SIOPEN	85	DOD
12	Totale Resektion	HR-NBL-1/SIOPEN	122	NED
13	Totale Resektion	LINES (8 Kurse Carboplatin/VP16)	20	NED
14	/	/	67	NED
15	Totale Resektion	/	71	NED
16	Totale Resektion	NB99.1	124	NED
17	/	/	46	NED
18	Totale Resektion	/	58	NED
19	Totale Resektion	/	48	NED
20	Totale Resektion	/	5	NED
21	Totale Resektion	/	84	NED
22	Totale Resektion	/	52	NED
23	Totale Resektion	/	64	NED
24	Totale Resektion	/	118	NED
25	Subtotale Resektion	/	124	NED
26	Totale Resektion	NB99.2	34	NED
27	Totale Resektion	/	41	NED
28	Totale Resektion	/	119	NED

Tabelle 6: Outcome 2004-2013

5.2.8.2 Patientinnen/Patienten mit Rezidiv/Progression 2004-2013

Vier, initial nach HR-NBL-1/SIOPEN behandelte Patienten, entwickelten zwischen 9 und 50 Monaten nach Diagnosestellung ein Rezidiv. Obwohl bei allen 4 Patienten eine 2. Remission erzielt werden konnte, war diese bei nur 1 Patienten anhaltend. Dieser Patient befindet sich nun 115 Monate nach Diagnose des Rezidivs in kompletter zweiter Remission. Drei Patienten verstarben nach Folgerezidiven und komplexen multimodalen Rezidivtherapien 53, 93 sowie 85 Monate nach Erstdiagnose bzw. 37, 66 und 35 Monate nach dem Erstrezidiv. Der 7. gemäß HR-NBL-1/SIOPEN behandelte Patient erreichte keine Remission und verstarb 10 Monate nach Diagnosestellung (Tab. 7).

Patient	Rezidiv/Progression nach ED (in Monaten)	Erstrezidivlokalisierung	Verstorben nach ED (in Monaten)
3*	13	Lokalrezidiv	19
6	14	Lokalrezidiv	NED
8	16	Abdominelle und juguläre Lymphknoten	53
9	9	/	10
10	27	Supraklavikuläre und beidseits paraaortale, parasternale und mediastinale Lymphknoten rechts	93
11	50	Orbita mit Knochenmarkbefall	85

Tabelle 7: Rezidivcharakteristika 2004-2013 (*nicht initial nach HR-NBL-1/SIOPEN behandelt)

Patient	VMS		HVS		Dopamin	
	Niedrigster Wert vor Rezidiv/Progression	Letzter Wert vor Rezidiv/Progression	Niedrigster Wert vor Rezidiv/Progression	Letzter Wert vor Rezidiv/Progression	Niedrigster Wert vor Rezidiv/Progression	Letzter Wert vor Rezidiv/Progression
3	8	11	10	10	0,59	0,62
6	3	9	8	20	0,45	0,68
8	4	15	5	18	0,44	0,44
9	17	9	28	20	2,35	2,35
10	7	11	9	9	0,61	0,67
11	7	7	11	11	1,07	1,07

Tabelle 8: Harnkatecholamine vor Rezidiv/Progression 2004-2013

Jene Patientin (Stadium IV), die initial nach SIOP 2001/GPOH-SoTiSaR behandelt wurde und bei der wegen zweifacher Diagnoseänderung ein Wechsel in HR-NBL-1/SIOPEN erfolgte, verstarb, ohne eine Remission erreicht zu haben, auf Grund einer massiven Tumorprogression 1,5 Jahre nach Diagnosestellung (Tab. 6) (33).

Das progressionsfreie Überleben für die, zwischen 2004 und 2013 behandelten Patienten mit Neuroblastom, liegt nach 2, 5 bzw. 10 Jahren bei 84,7% ($\pm 7,0\%$), 74,9% ($\pm 9,1\%$) bzw. 74,9% ($\pm 9,1\%$) (Abb.18).

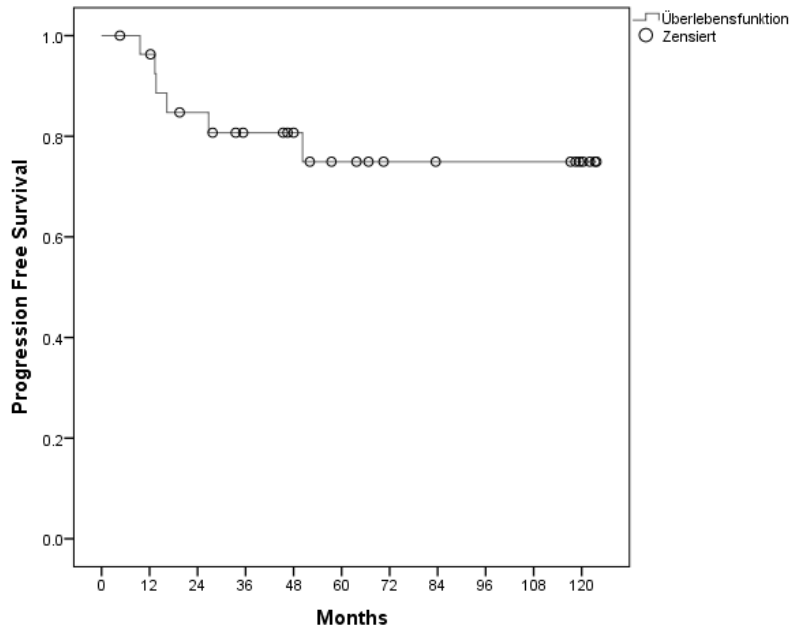


Abbildung 18: Progressionsfreies Überleben 2004-2013

Die 2-Jahresgesamtüberlebensrate beträgt 92,4% ($\pm 5,1\%$), das Gesamtüberleben nach 5 bzw. 10 Jahren liegt bei 86,7% ($\pm 7,4\%$) bzw. 69,3% ($\pm 12,5\%$) (Abb. 19).

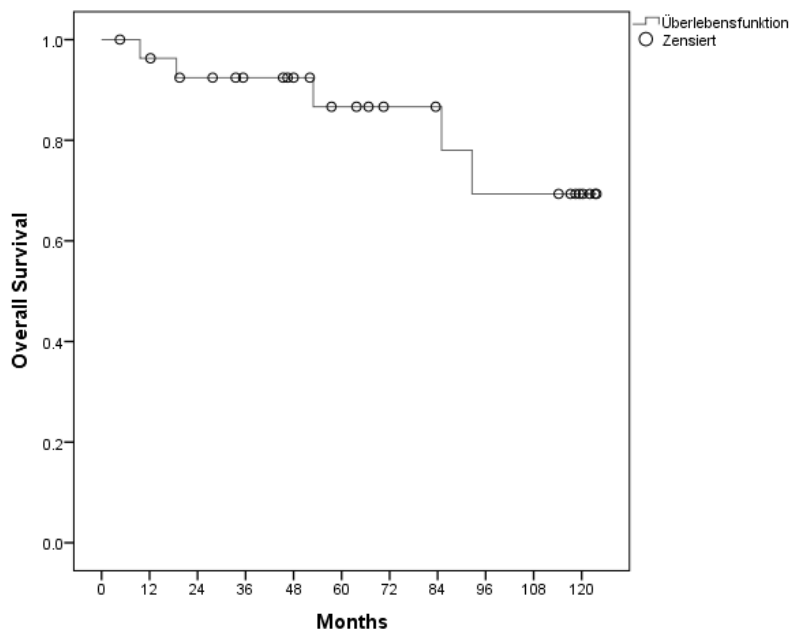


Abbildung 19: Gesamtüberleben 2004-2013

5.2.9 Geschlechterverteilung, Alter bei Diagnose 1994-2003

Von den 51 Patientinnen/Patienten zwischen 1994 und 2003 waren 32 männlich und 19 weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei 16 Monaten (Spannweite: 0-79 Monate). Männliche Patienten waren mit einem Durchschnittsalter von 17 Monaten geringfügig älter als weibliche, bei denen das Durchschnittsalter bei 15 Monaten lag. Fünfzehn Patienten (29,4%) wurden durch die Screeninguntersuchung identifiziert (Tab. 9).

Patient	Geschlecht	Alter (in Monaten)	Grund für Harnkatecholaminbestimmung
1	W	8	Screening
2	W	10	Unbekannt
3	W	29	Coxitissymptomatik
4	W	11	Screening
5	M	11	Screening
6	W	9	Screening
7	W	14	Inguinale Lymphknotenschwellung
8	W	8	Hepatomegalie
9	M	9	Screening
10	M	37	Therapieresistente Jochbeinschwellung
11	W	39	Appetitlosigkeit, rezidivierendes Fieber
12	M	6	Pathologischer Schwangerschafts-ultraschall
13	W	79	Atemnot
14	M	10	Pneumonie
15	M	15	Tastbarer Tumor im Unterbauch
16	W	63	Bauchschmerzen und Obstipation
17	W	33	Harnwegsinfekt
18	W	0	Routineuntersuchung
19	M	2	Zufallsbefund
20	W	10	Screening
21	M	44	Zufallsbefund
22	M	9	Screening
23	M	46	Anämieabklärung
24	M	40	Anämieabklärung
25	W	11	Screening
26	M	13	Screening
27	M	11	Screening
28	M	5	Therapieresistente Pneumonie

29	M	11	Screening
30	W	2	Routineultraschall
31	W	2	Abklärung Horner Trias
32	W	10	Screening
33	M	5	Rezidivierender Husten
34	M	11	Screening
35	M	9	Tastbarer Tumor
36	M	20	Tastbarer Tumor
37	M	20	Gebülhtes Abdomen, Bauchschmerzen
38	W	1	Hepatosplenomegalie
39	M	8	Routineultraschall
40	M	12	Screening
41	M	13	Tastbarer Tumor
42	M	25	Expansion rechter Oberbauch
43	M	22	Screening
44	M	3	Routineultraschall
45	M	17	Anämieabklärung
46	M	2	Routineultraschall
47	M	59	Oberbauchschmerzen
48	W	14	Screening
49	M	0	Unbekannt
50	M	19	Routineultraschall
51	M	17	Gebülhtes Abdomen, Bauchschmerzen

Tabelle 9: Klinische Charakteristika der Studienpatienten 1994-2003

5.2.10 Primärtumorlokalisation 1994-2003

Bei 11 Patienten (21,6%) ging der Primärtumor von der linken, bei 8 (15,7%) von der rechten Nebenniere aus. Siebzehn Neuroblastome waren abdominell (33,3%), 7 thorakal (13,7%), 4 thorako-abdominell (7,8%), 3 pelvin (5,9%) und 1 orbital (2%) (Abb. 20, Tab. 10).

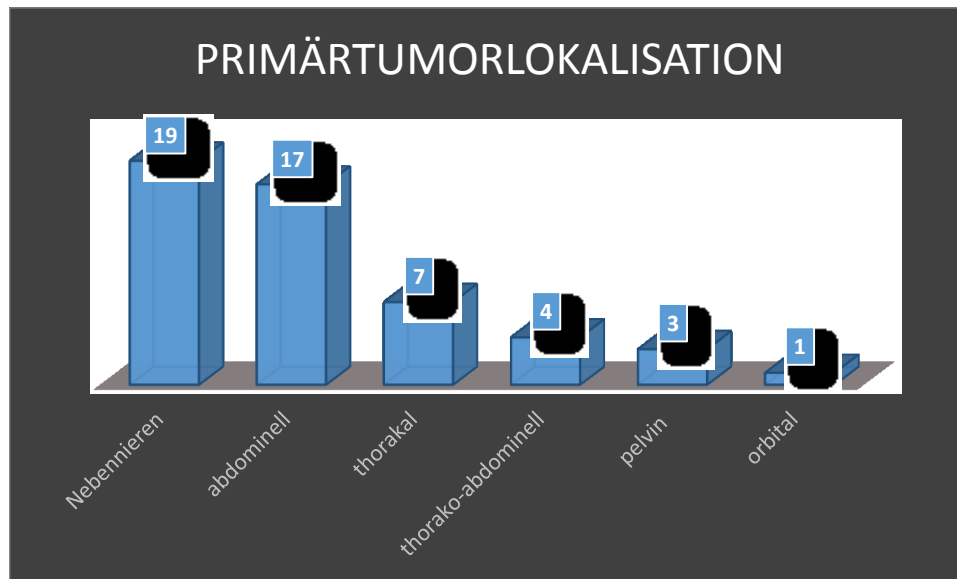


Abbildung 20: Primärtumorlokalisation 1994-2003

5.2.11 Metastasierung 1994-2003

Bei 19 der 51 (37,3%) Patienten konnten bereits zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen nachgewiesen werden (Tab. 10). Davon hatten 11 Patienten ein Stadium IV, 4 ein Stadium II, 2 ein Stadium IVs, 1 ein Stadium III und 1 Patient ein Stadium I.

Patient	Lokalisation	Metastasen
1	Nebenniere links	Nein
2	Thorakal	Nein
3	Nebenniere links	Ja
4	Pelvin	Nein
5	Abdominell	Nein
6	Nebenniere links	Ja
7	Nebenniere rechts	Ja
8	Nebenniere links	Ja
9	Nebenniere rechts	Nein
10	Orbital	Ja
11	Abdominell	Ja
12	Nebenniere links	Nein
13	Thorakal	Nein
14	Thorakal	Nein
15	Abdominell	Nein
16	Abdominell	Nein
17	Abdominell	Ja
18	Abdominell	Nein
19	Nebenniere links	Nein
20	Abdominell	Nein
21	Abdominell	Nein
22	Abdominell	Ja
23	Nebenniere rechts	Nein
24	Nebenniere links	Ja

25	Nebenniere links	Nein
26	Thorakal	Nein
27	Thorako-abdominell	Ja
28	Thorakal	Nein
29	Pelvin	Nein
30	Thorako-abdominell	Nein
31	Thorakal	Nein
32	Thorako-abdominell	Ja
33	Thorakal	Ja
34	Thorako-abdominell	Ja
35	Abdominell	Nein
36	Abdominell	Ja
37	Abdominell	Ja
38	Abdominell	Nein
39	Nebenniere rechts	Nein
40	Pelvin	Nein
41	Abdominell	Nein
42	Nebenniere rechts	Ja
43	Nebenniere rechts	Nein
44	Nebenniere links	Nein
45	Abdominell	Nein
46	Nebenniere links	Nein
47	Nebenniere rechts	Ja
48	Abdominell	Nein
49	Nebenniere links	Ja
50	Nebenniere rechts	Ja
51	Abdominell	Nein

Tabelle 10: Tumorcharakteristika 1 1994-2003

Am häufigsten war das Knochenmark metastatisch befallen (68,4%). Es folgten Metastasen in Lymphknoten (42,1%), Skelettsystem (36,8%) und Leber (15,8%) (Abb. 21).

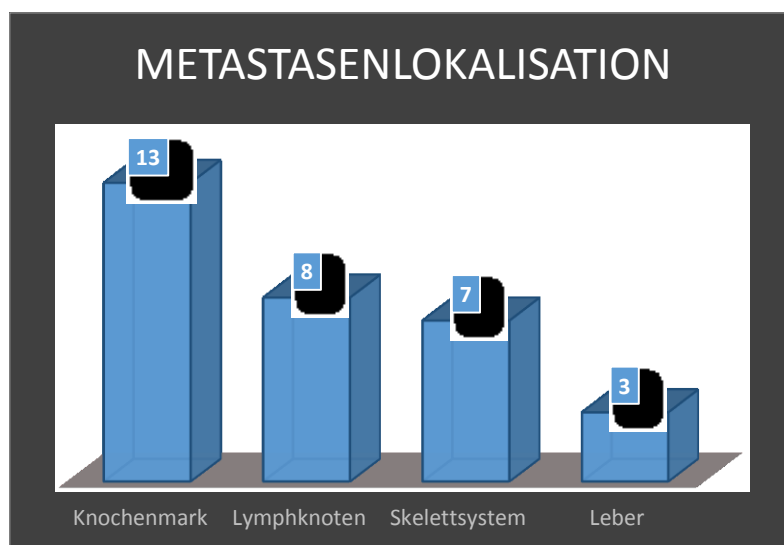


Abbildung 21: Metastasenlokalisation 1994-2003 (Mehrfachnennung möglich)

Bei 10 Patientinnen (52,6%) war nur ein Organ von Metastasen befallen, 6 Patienten (31,6%) hatten Absiedelungen in je 2 Organen und bei 3 Patientinnen (15,8%) waren Metastasen in mehr als 2 Organen nachzuweisen (Abb. 22).

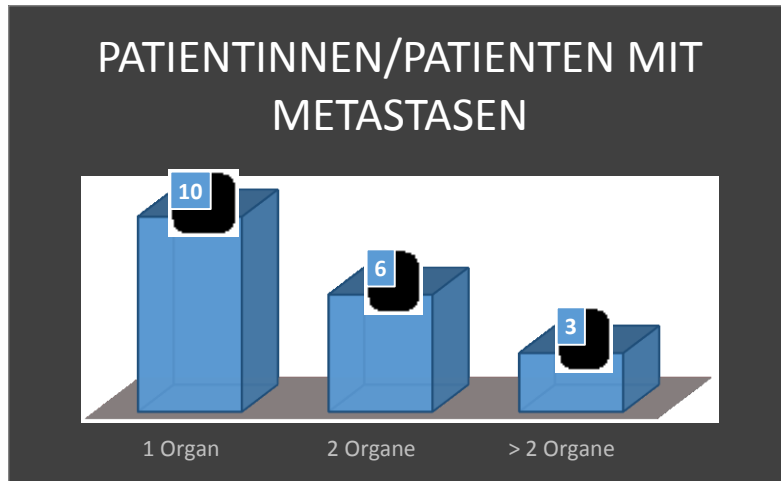


Abbildung 22: Anzahl der metastatisch befallenen Organe 1994-2003 (gruppiert)

5.2.12 Stadieneinteilung 1994-2003

Von den zwischen 1994 und 2003 behandelten Patientinnen/Patienten hatten 13 ein Stadium I (25,5%), 8 ein Stadium II (15,7%), 12 ein Stadium III (23,5%) und 13 ein Stadium IV (25,5%). In 4 Fällen lag ein Stadium IVs (7,8%) vor. Bei einer Patientin (2%) wurde ein Ganglioneurom diagnostiziert (Tab. 11). Daten zum *MYCN*-Status lagen von 47 Patientinnen/Patienten vor; davon hatten 12 (25,5%) *MYCN*-amplifizierte Tumore.

Patient	INSS	<i>MYCN</i> -Status	1p-Deletion
1	I	Pos	Keine Daten
2	IV	Neg	Keine Daten
3	IV	Neg	Neg
4	III	Keine Daten	Keine Daten
5	I	Neg	Neg
6	II	Keine Daten	Keine Daten
7	IV	Pos	Keine Daten
8	IVs	Neg	Neg
9	III	Neg	Neg
10	IV	Pos	Neg
11	IV	Neg	Neg
12	I	Neg	Neg
13	I	Keine Daten	Keine Daten
14	I	Neg	Neg
15	II	Neg	Neg
16	II	Neg	neg
17	III	Neg	Neg

18	III	Neg	Neg
19	I	Neg	Neg
20	III	Neg	Neg
21	I	Neg	Neg
22	I	Neg	Neg
23	III	Pos	Pos
24	IV	Neg	Neg
25	II	Neg	Pos
26	I	Neg	Neg
27	II	Pos	Pos
28	I	Neg	Neg
29	III	Neg	Neg
30	III	Neg	Neg
31	IVs	Neg	Neg
32	IV	Neg	Pos
33	II	Neg	Neg
34	II	Pos	Neg
35	III	Neg	Neg
36	IV	Pos	Pos
37	IV	Pos	Pos
38	IVs	Neg	Neg
39	I	Neg	Neg
40	III	Neg	Neg
41	III	Neg	Keine Daten
42	IV	Pos	Pos
43	I	Neg	Pos
44	I	Neg	Neg
45	IV	Pos	Pos
46	I	Neg	Neg
47	IV	Neg	Neg
48	III	Pos	Neg
49	IVs	Keine Daten	Keine Daten
50	IV	Pos	Neg
51	II	Neg	Neg

Tabelle 11: Tumorcharakteristika 2 1994-2003

5.2.13 Behandlung 1994-2003

Bei 4 Patienten (7,8%) erfolgten lediglich engmaschige Kontrollen ohne therapeutische Intervention. Bei 23 Patienten (45,1%) wurde nur eine, in 21 der 23 Fälle komplette, Tumorsektion durchgeführt. Bei 2 Patienten wurde lediglich eine subtotale Resektion durchgeführt. Elf Patienten (21,6%) wurden postoperativ im Rahmen des A-NB-94-Protokolls behandelt. Vier Patienten (7,8%) wurden initial nach Diagnosesicherung multimodal nach der, zum Diagnosezeitpunkt jeweils aktuellen Therapieoptimierungsstudie HR-NBL-1/SIOPEN, behandelt. Neun Patienten (17,6%) wurden nach anderen Studien/Behandlungsmodalitäten, z.B. der Europäischen Studie für Säuglings-Neuroblastome, therapiert (Abb. 23).

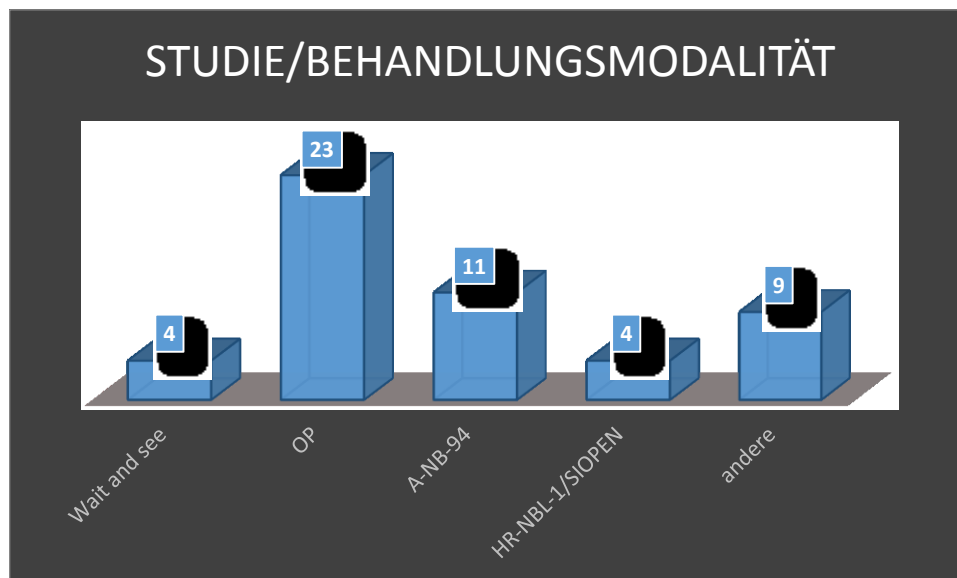


Abbildung 23: Behandlung 1994-2003

5.2.14 Remissionsstatus/Outcome 1994-2003

5.2.14.1 Rezidiv-/Progressionsfreie Patientinnen/Patienten 1994-2003

Die mediane Nachbeobachtungszeit für die gesamte Studienpopulation betrug 131 Monate (Zeitspanne: 0-239 Monate). Insgesamt waren aus der Kohorte 1994-2003 42 Patienten (82,3%) progressionsfrei. Zum letzten Beobachtungszeitpunkt befanden sich 39 Patienten (76,5%) in erster kompletter Remission. Drei Patienten (5,8%) hatten zum letzten Untersuchungszeitpunkt einen stabilen oder größenregredienten Resttumor (Tab.12).

Patient	Chirurgische Therapie	Nicht-chirurgische Therapie/Studie	Follow-up (in Monaten)	Outcome
1	Totale Resektion	/	167	NED
2	Subtotale Resektion	A-NB-94	239	NED
3	Totale Resektion	A-NB-94	239	NED
4	Subtotale Resektion	/	126	AWD
5	Totale Resektion	/	111	NED
6	Totale Resektion	/	224	NED
7	Subtotal Resektion	A-NB-94	10	DOD
8	Totale Resektion	/	81	NED
9	Subtotale Resektion	A-NB-94	204	NED
10	/	A-NB-94	5	DOC
11	/	A-NB-94	5	DOC
12	Totale Resektion	/	54	NED
13	Totale Resektion	/	81	NED

14	Totale Resektion	A-NB-94	228	NED
15	Totale Resektion	/	186	NED
16	Totale Resektion	/	182	NED
17	Totale Resektion	A-NB-94	193	NED
18	Subtotale Resektion	A-NB-97	215	NED
19	Totale Resektion	/	61	NED
20	Totale Resektion	/	189	NED
21	Totale Resektion	/	64	NED
22	Totale Resektion	/	97	NED
23	Totale Resektion	/	200	NED
24	Totale Resektion	A-NB-94	175	NED
25	Totale Resektion	/	168	NED
26	Totale Resektion	/	93	NED
27	Subtotale Resektion	Protokoll 99.4	178	NED
28	Totale Resektion	/	70	NED
29	Totale Resektion	/	116	NED
30	Totale Resektion	/	176	NED
31	Totale Resektion	/	106	NED
32	Subtotale Resektion	NB99.3	174	NED
33	Totale Resektion	/	174	NED
34	Subtotale Resektion	Europäische Studie für Säuglings-NBL	152	NED
35	Totale Resektion	NB99.1	155	NED
36	Subtotale Resektion	A-NB-94	165	NED
37	Subtotale Resektion	A-NB-94	166	NED
38	/	/	164	NED
39	/	Wait and see	150	AWD
40	Totale Resektion	/	153	NED
41	Totale Resektion	NB99.3	59	NED
42	Totale Resektion	HR-NBL-1/SIOPEN	153	NED
43	Totale Resektion	/	115	NED
44	/	Wait and see	148	NED
45	/	Wait and see	1	DOD
46	/	Wait and see	67	NED
47	Totale Resektion	HR-NBL-1/SIOPEN	29	DOD
48	Totale Resektion	HR-NBL-1/SIOPEN	145	NED
49	/	Vincristin/Endoxan	0	DOD
50	Totale Resektion	HR-NBL-1/SIOPEN	137	NED
51	Subtotale Resektion	/	126	AWD

Tabelle 12: Outcome 1994-2003

5.2.14.2 Patientinnen/Patienten mit Rezidiv/Progression 1994-2003

Vier Patienten (Stadium I: n=1; Stadium III: n=1; Stadium IV: n=2) entwickelten zwischen 4 und 25 Monaten nach Diagnosestellung ein Rezidiv. Zwei Patienten wurden dabei nach dem A-NB-94- und je ein Patient nach dem A-NB-97- bzw. HR-NBL-1/SIOPEN-Protokoll behandelt. Drei davon erreichten eine anhaltende zweite Remission. Der vierte Patient (Stadium IV), welcher nach dem HR-NBL-1/SIOPEN-Protokoll behandelt wurde, verstarb 11 Monate nach Erstdiagnose.

Fünf Patienten (Stadium IV: n=4; Stadium IVs: n=1) verstarben zwischen 0 und 10 Monaten nach Erstdiagnose an einer Progression der Grunderkrankung bzw. therapieassoziierten Komplikationen, ohne eine vollständige Remission erreicht zu haben (Tab. 13).

Patient	Rezidiv nach ED	Erstrezidivlokalisierung	Verstorben nach ED
14	4	Lokalrezidiv	NED
18	4	Lokalrezidiv	NED
36	25	Lokalrezidiv	NED
47	18	Keine Daten	11
7	/	/	10
10	/	/	5
11	/	/	5
45	/	/	1
49	/	/	0

Tabelle 13: Rezidivcharakteristika 1994-2003

Das progressionsfreie Überleben für die Kohorte 1994-2003 liegt nach 2, 5 bzw. 10 Jahren bei 86,3% ($\pm 4,8\%$), 82,4% ($\pm 5,3\%$) bzw. 82,4% ($\pm 5,3\%$) (Abb. 24).

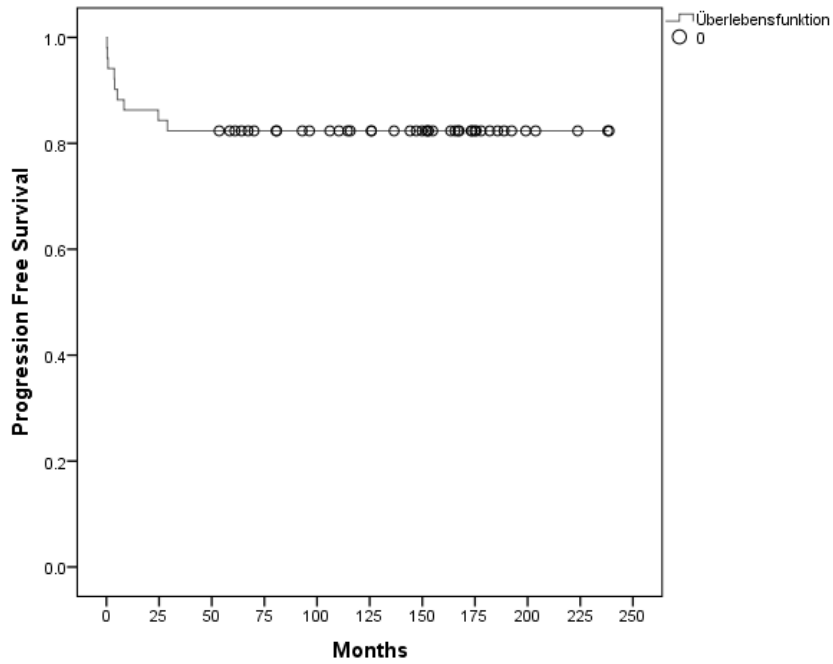


Abbildung 24: Progressionsfreies Überleben 1994-2003

Die 2-Jahresüberlebensrate beträgt 90,2% ($\pm 4,2\%$), das Gesamtüberleben nach 5 bzw. 10 Jahren liegt bei 88,2% ($\pm 4,5\%$) bzw. 88,2% ($\pm 4,5\%$) (Abb. 25).

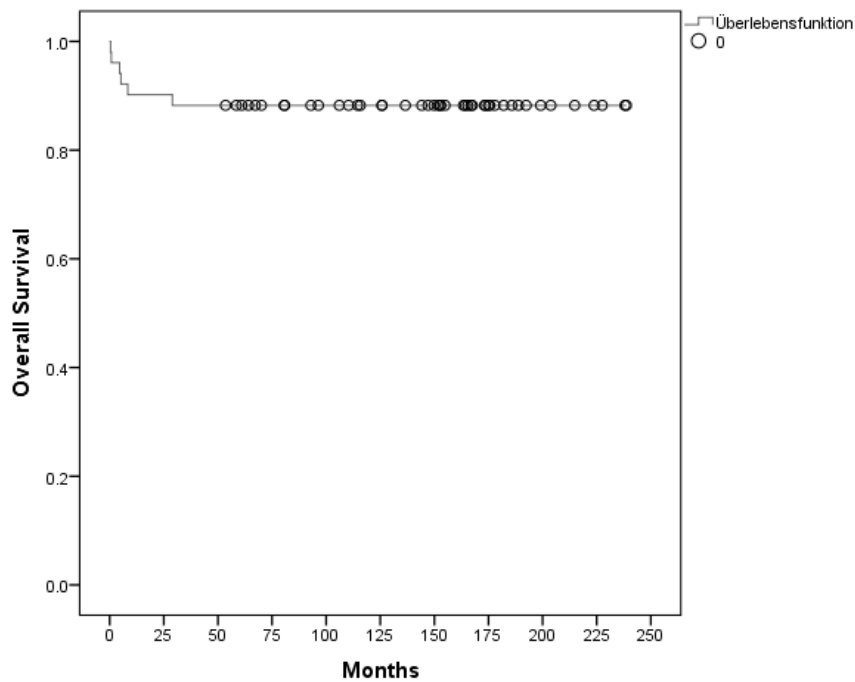


Abbildung 25: Gesamtüberleben 1994-2003

5.2.15 Neuroblastom-Verdachtsfälle LKH/Univ.-Klinikum Graz 2004-2013

Im Zeitraum 2004-2013 wurden außerdem 62 Patientinnen/Patienten mit der Verdachtsdiagnose Neuroblastom vorgestellt. Dreiundzwanzig der 62 Patientinnen und Patienten (37%) wurden wegen abdomineller Beschwerden vorstellig. Ultraschalluntersuchungen, welche suspekte Raumforderungen/Läsionen zeigten, waren mit 15% (n=9) der zweithäufigste Grund für eine Neuroblastom-Abklärung. Eine bereits auswärts durchgeführte Harnkatecholaminbestimmung mit erhöhten Werten war bei 6 Kindern Anlass zu einer Wiederholung der Untersuchung. Die Gründe für die auswärtigen Untersuchungen konnten nicht mehr erhoben werden. Bekannte/nachgewiesene genetische Störungen (n=3) mit Verdacht auf ein Neuroblastom als Begleiterkrankung waren weitere Vorstellungsgründe. In je 2 Fällen erfolgte eine Harnkatecholaminbestimmung wegen positiver Familienanamnese (Neuroblastom) und Frühgeburtlichkeit (Abb. 26).

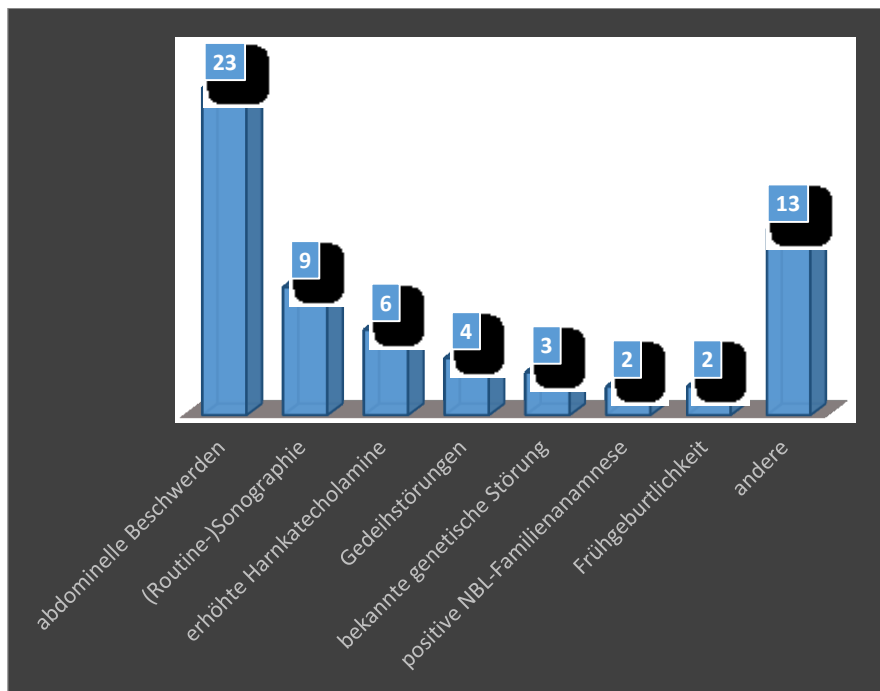


Abbildung 26: Vorstellungsgrund 2004-2013

6 Diskussion

6.1 Historische Entwicklung und klinische Bedeutung von Katecholaminstoffwechsel und Harnkatecholaminbestimmungen bei Neuroblastompatienten

Die vorliegende retrospektive Datenbankanalyse mit Erfassung klinischer Parameter beschreibt die, in den Jahren 1994-2003 und 2004-2013, an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie des LKH/Univ.-Klinikums Graz behandelten Patientinnen/Patienten mit erstdiagnostiziertem Neuroblastom.

Der Katecholamin-Metabolismus von sympathischen Nervenzellen wurde Anfang der 60er-Jahre des vorigen Jahrhunderts erstmals beschrieben. Die erste diesbezügliche, in der Literaturdatenbank PubMed gelistete Publikation, wurde 1961 von Voorhess und Gardner verfasst und beschreibt 5 Säuglinge und Kleinkinder mit Neuroblastom bzw. Ganglioneuroblastom, bei denen erhöhte Werte von Noradrenalin, Adrenalin und VMS im Harn festgestellt wurden, wobei sich diese Werte während der Behandlung bzw. mit dem Fortschreiten der Erkrankung entsprechend veränderten. Die Autoren schlossen daraus, dass Neuroblastome anhand des biochemischen Markerprofils unterschieden werden können, auch wenn zu dieser Zeit davon ausgegangen wurde, dass sämtliche Neuroblastome einander histologisch ähnlich sind. Der Stellenwert der Katecholamine für Diagnostik, Behandlung und Prognose wurde ebenfalls bereits in Ansätzen erkannt (34). Zu dieser Zeit wurde lediglich die VMS im Harn bestimmt. Wie bei allen Tumormarkern besteht ein quantitativer Zusammenhang zwischen Tumorlast und Höhe der Katecholamine.

Zwei Jahre später waren es Käser, Bettex und von Studnitz, die 150 Kinder mit verschiedenen Tumorentitäten untersuchten und zeigen konnten, dass bei allen bösartigen nicht-neuralen Tumoren (hauptsächlich Wilms Tumore, Lymphosarkome, Retinoblastome, Ganglioneurome, Retikulosarkome und Stammzelleukämien) die VMS-Werte im Normbereich lagen. Erhöhte Werte hingegen fanden sich nicht nur bei Phäochromozytomen, sondern auch bei 45 der 48 Patientinnen/Patienten, bei denen histologisch ein Neuroblastom verifiziert wurde. Eine Unterscheidung zwischen einem Phäochromozytom und einem Neuroblastom war auf Basis der Harnkatecholaminanalytik allerdings nicht möglich. Hierfür war die Kenntnis klinischer Symptome wie z. B. Hypertonie beim Phäochromozytom erforderlich. In weiterer Folge wurde sowohl bei Patientinnen/Patienten mit Phäochromozytomen als auch Neuroblastomen neben erhöhten VMS-Werten eine Erhöhung von HVS und Dopamin beschrieben. Dies betraf in erster Linie Patientinnen/Patienten mit einem Neuroblastom (35). 1963 wurde der Stellenwert der

Katecholaminbestimmung durch Beschreibung von 2 Neuroblastom-Fällen gestützt und damit die Rolle der Harnkatecholamine für Diagnose sowie als Parameter für das Therapieansprechen und die Beurteilung des Remissionsstatus bei diesen Patienten unterstrichen (36).

Zusammenfassend gelang in den 1960er-Jahren der Beweis, dass es bei Neuroblastomen zu einer Störung des Katecholamin-Metabolismus kommt, der dazu führt, dass diese Substanzen vermehrt gebildet und in der Folge im Harn ausgeschieden und dort nachgewiesen werden können. Der biochemische Hintergrund konnte zu dieser Zeit jedoch noch nicht aufgeklärt werden. In den folgenden Jahren wurden zahlreiche Publikationen über den Metabolismus von VMS, HVS und Dopamin bei Kindern mit Neuroblastom veröffentlicht.

In einer Übersichtsarbeit von 1972 berichteten Finklestein und Gilchrist über 1970 erstmals beschriebene konnatale Neuroblastome. Sechs Mütter zeigten klinische Zeichen (Kopfschmerzen, vermehrtes Schwitzen, Blässe, Palpitationen sowie Gefühlsstörungen an Händen und Füßen, Hypertonie), die den bei erwachsenen Phäochromozytompatienten beobachteten Symptomen sehr ähnlich waren und retrospektiv als Folge einer (fetalen) Harnkatecholaminproduktion interpretiert wurden. Ein bis 9 Monate nach der Geburt wurde bei diesen Kindern ein Neuroblastom diagnostiziert und alle wiesen erhöhte Harnkatecholaminwerte auf (37).

Obwohl die Bedeutung der Harnkatecholamine bei Neuroblastomen und Phäochromozytomen früh erkannt wurde, setzte sich deren Bestimmung in der täglichen klinischen Routine nur sehr langsam durch. So wurde beispielsweise zwischen 1962 und 1967 bei 487 Patientinnen/Patienten auf eine Harnkatecholaminanalytik verzichtet, obwohl deren Bedeutung damals schon bekannt gewesen war. Hauptverantwortlich dafür waren die zu dieser Zeit sehr begrenzten methodischen bzw. gerätetechnischen Möglichkeiten. Erst ab den 1970er-Jahren kam die Harnkatecholaminbestimmung bei einer größeren Anzahl von Patienten zum Einsatz. In einer zwischen 1970 und 1973 durchgeführten Studie fand sich bei 41 von 46 Neuroblastom-Patientinnen/Patienten eine Erhöhung der Harnkatecholamine. Jene Kinder, die am Ende der Behandlung als komplett geheilt galten, hatten zu 91% (11 von 12 Patienten) normale VMS-Werte. Mit der Beobachtung, dass eine rasche Normalisierung der Harnkatecholamine mit einer guten Prognose assoziiert war, wurde die Bedeutung der Harnkatecholaminverläufe als prognostischer Parameter erkannt (38).

1975 wurden die Daten einer Studie mit 50 Kindern, die zwischen 1970 und 1973 wegen eines Neuroblastoms am Hospital for Sick Children in Toronto behandelt wurden, präsentiert. Lediglich 10 Patienten (20%) überlebten erkrankungsfrei, 4 davon waren mehr als 3 Jahre nach der Diagnose mit residueller, nicht metastasierter Erkrankung am Leben. Bei 8 der 10

erkrankungsfrei Überlebenden waren die Harnkatecholamine initial erhöht, normalisierten sich aber unter der Therapie. In 3 der 4 Patienten mit persistierendem Resttumor waren die Harnkatecholamine anhaltend erhöht, ebenso bei 28 der 36 verstorbenen Patienten (39).

In den folgenden Jahrzehnten wurde die Harnkatecholaminbestimmung zu einem unverzichtbaren diagnostischen Verfahren bei Verdacht auf Vorliegen eines Neuroblastoms. Neben VMS wurden seit Anfang der 1980er-Jahre auch HVS und Dopamin bestimmt. Die Bestimmung der Harnkatecholamine ist im erfahrenen Labor einfach durchzuführen, relativ kostengünstig, nicht invasiv und kann unbegrenzt wiederholt werden.

Eine von Strenger et al durchgeführte Untersuchung zeigte, dass bei 91,2% der Patientinnen/Patienten, die zwischen Jänner 1991 und August 2002 wegen eines Neuroblastoms behandelt wurden, zumindest ein Katecholamin im Harn erhöht war. Die geringste Sensitivität hatten Harnkatecholamine bei Neuroblastomen im Stadium I (44,4-59,3%), bedingt durch die geringe Tumorlast bei diesen Patientinnen/Patienten. Mit Ausnahme von Neuroblastomen im Stadium IV (in welchem HVS und Dopamin am sensitivsten sind) hatte die VMS die höchste Sensitivität und war gleichzeitig auch mit einer besseren Prognose assoziiert. Die höchsten VMS-Werte wiesen dabei Neuroblastome im Stadium IVs auf. Im Gegensatz dazu schien eine Dopaminerhöhung mit einer ungünstigen Prognose einherzugehen. Neuroblastome im Stadium IV wiesen die höchsten Dopaminwerte auf, während Neuroblastome im Stadium IVs typischerweise durch hohe VMS- und niedrige Dopaminwerte charakterisiert waren. Um eine bessere Unterscheidung zwischen diesen beiden disseminierten Stadien treffen zu können, wurde von den Autoren die Bestimmung der Dopamin/VMS-Ratio empfohlen. Eine erhöhte Dopamin/VMS-Ratio zeigte jedoch auch bei lokalisierten Neuroblastomen eine ungünstigere Prognose an. Die Autoren schlugen vor, die Dopamin/VMS-Ratio bei negativer HVS auch für die Entscheidung hinsichtlich einer reinen Beobachtungsstrategie heranzuziehen. Patientinnen/Patienten, welche zum Zeitpunkt der Diagnose normale HVS-Werte aufwiesen, hatten auch ein besseres Outcome (40).

Eine retrospektive, von Dickson et al durchgeführte monozentrische Studie ergab, dass zwischen 1987 und 2006 bei 9 Patienten initial retroperitoneal/perirenal gelegene Tumore als Nephroblastom klassifiziert und erst postoperativ als Neuroblastom erkannt wurden. Die Autoren verglichen daraufhin die klinischen Merkmale bei Patientinnen/Patienten mit Neuroblastomen und Nephroblastomen. Patientinnen/Patienten mit einem Neuroblastom hatten zu Beginn ihrer Erkrankung häufiger Allgemeinsymptome (Fieber und/oder Gewichtsverlust) als Patientinnen/Patienten mit einem Nephroblastom. Bei 5 von 9 Neuroblastom-Patientinnen/Patienten waren bereits präoperativ HVS- und VMS-Werte deutlich erhöht, ohne

dass diese Ergebnisse entsprechend berücksichtigt wurden. Bei lediglich 2 von 20 Patientinnen/Patienten mit Nephroblastom wurde eine, in der Folge negative, Harnkatecholaminbestimmung durchgeführt (41).

Auch in der vorliegenden Serie wurde bei einer Patientin aufgrund der vermeintlich eindeutigen Bildgebung eine präoperative Chemotherapie nach der Registerstudie für Nephroblastome eingeleitet. Nachdem die bildgebenden Verlaufsuntersuchungen nicht das bei einem Nephroblastom erwartete Therapieansprechen zeigten, erfolgte 6 Wochen nach Erstdiagnose eine Biopsie. Die lokale histologische Aufarbeitung sprach für das Vorliegen eines Klarzellsarkoms der Niere, die Referenzpathologie an 2 Zentren ergab schließlich ein extrem seltenes renales Neuroblastom. Harnkatecholamine wurden bei dieser Patientin erstmals nach Einlagen der Referenzbefunde bestimmt und waren – allerdings bereits unter einer, bis zu diesem Zeitpunkt nicht adäquaten Therapie – mäßig erhöht. Dieser, wenn auch sehr seltene Fall, illustriert eindrucksvoll, dass die Bestimmung der 3 Standard-Harnkatecholamine somit nicht nur bei Verdacht auf Vorliegen eines Neuroblastoms absolut indiziert ist, sondern auch fixer Bestandteil der diagnostischen Aufarbeitung bei retroperitoneal-abdominell gelegenen soliden Tumoren sein sollte. Auch bei der Abklärung aller länger anhaltender abdomineller Pathologien (z. B. Bauchschmerzen) und anderer malignomverdächtiger Symptome muss die Bestimmung der Harnkatecholamine zeitnah erwogen bzw. durchgeführt werden. Da Knochenschmerzen ein häufiges Initialsymptom bei Neuroblastomerkrankungen sind, ist auch bei Patientinnen/Patienten, die sich mit ätiologisch nicht zuordenbaren Knochenschmerzen präsentieren, die Bestimmung der Harnkatecholamine auf jeden Fall erforderlich (42).

6.2 Stadienvergleich verschiedener Neuroblastomkohorten

Während des in Österreich von 1991 bis 2003 durchgeführten Harnkatecholaminscreenings, nahmen insgesamt 313 860 Kinder an der Screeninguntersuchung teil. Die Ergebnisse wurden danach mit jenen Kindern (n=572 483) verglichen, welche nicht gescreent wurden (32). Von den 46 Säuglingen, bei denen durch das Screening ein Neuroblastom diagnostiziert wurde, hatten 16 ein Neuroblastom im Stadium I (34,8%), 11 im Stadium II (23,9%), 14 im Stadium III (30,4%), 4 im Stadium IV (8,7%) und 1 im Stadium IVs (2,2%) (Tab. 14) (32). Eine Neuroblastom-Screening-Studie aus Deutschland, welche von Mai 1995 bis Dezember 1999 in 6 der 16 Bundesländer durchgeführt wurde, untersuchte 1 199 165 Kinder. Dabei wurde bei 124 Patientinnen/Patienten ein Neuroblastom diagnostiziert (Tab. 14). Dem Stadium I wurden 54 Patienten (43,5%), dem Stadium II 33 (26,6%) und dem Stadium III 23 (18,5%) zugeordnet. Dreizehn Patienten hatten ein Neuroblastom im Stadium IV (10,5%) und 1 Patient im Stadium

IVs (0,9%) (43). In den Jahre 1994-2003 wurden an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie des LKH Graz 51 Neuroblastome („Screeningfälle“: n=15 [29,4%]; Nicht-Screeningfälle: n=36 [70,6%]) erstdiagnostiziert. Dreizehn entfielen dabei auf das Stadium I (25,5%), 8 auf das Stadium II (15,7%), 12 auf das Stadium III (23,5%), 13 auf das Stadium IV (25,5%) und 4 auf das Stadium IVs (7,8%). Bei 1 Patient (2%) wurde ein Ganglioneurom diagnostiziert. Von den 28 Patientinnen/Patienten mit Neuroblastom, die zwischen 2004 und 2013 erstdiagnostiziert und behandelt wurden – die Gesamtzahl der Neuroblastome war erwartungsgemäß nach Einstellung des Neuroblastomscreenings deutlich rückläufig – entfielen 10 auf das Stadium I (35,7%), 5 auf das Stadium II (17,9%), 1 auf das Stadium III (3,6%), 10 auf das Stadium IV (35,7%) und 2 auf das Stadium IVs (7,1%). Somit haben Neuroblastome im Stadium III (23,5% vs. 3,6%) von 1994-2003 zu 2004-2013 stark abgenommen bei annähernd gleichbleibender Verteilung des Stadiums II (15,7% vs. 17,9%). Die Häufigkeit von Stadium I und IV Neuroblastomen ist um ca. 10% angestiegen (Stadium I: 35,7% vs. 25,5%; Stadium IV: 35,7% vs. 25,5%).

Im Vergleich zur Stadienverteilung in Screeningstudien ist der Anteil an Neuroblastomen im Stadium IV in Neuroblastomkohorten außerhalb von Screeningprogrammen deutlich höher (Tab. 14). Einen annähernd gleich hohen Anteil an Neuroblastomen im Stadium IV zeigte sich in einer indischen Studie, in der sich auch der höchste Anteil an Neuroblastomen im Stadium III fand (44). Möglicherweise sind aber Patientinnen/Patienten mit fortgeschrittenen Neuroblastomen (Stadium III/IV) in Ländern der 3. Welt aufgrund einer Diagnoseverzögerung überrepräsentiert. Generell sind bei Neuroblastomkohorten außerhalb von Screeningprogrammen etwa 25-45% der Erkrankungen dem Stadium I, 15-25% dem Stadium II und 20-40% dem Stadium III zuzuordnen. Zwischen 10% und 47% entfallen auf das Stadium IV. Wie bei anderen Tumorentitäten divergieren die Häufigkeiten der einzelnen Stadien oft beträchtlich.

Stadium	Schilling et al	Agarwala et al	Kerbl et al	LKH Graz 1994-2003	LKH Graz 2004-2013
I	43,5%	2,1%	34,8%	25,5%	35,7%
II	26,6%	2,1%	23,9%	15,7%	17,9%
III	18,5%	40,3%	30,4%	23,5%	3,6%
IV	10,5%	47,2%	8,7%	25,5%	35,7%
IVs	0,9%	8,3%	2,2%	7,8%	7,1%

Tabelle 14: Stadienverteilung in den einzelnen Studien

6.3 Prognosevergleich verschiedener Neuroblastomkohorten

Gatta et al untersuchten die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Kindern und Jugendlichen, welche zwischen 1999 und 2007 an einem Neuroblastom erkrankt waren. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen/Patienten mit einem Neuroblastom in Europa in den letzten Jahren nicht wesentlich verbessert hat. Diese betrug 1999-2001 69,5%, 2002-2004 69,2% und in den Jahren 2005-2007 69,0% (45). Das Gesamtüberleben der indischen Neuroblastom-Patientinnen/Patienten lag, allerdings nach nur drei Jahren, bei 60,7% (44). Eine Gruppe aus Finnland beschrieb in ihrer nationalen Kohorte einen Anstieg der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Neuroblastom-Patientinnen/Patienten von 57,9% zwischen 1981 und 1990 auf 68,2% zwischen 2001 und 2010 (46). In einem der größten pädiatrisch-onkologischen Zentren der USA (St. Jude Children's Research Hospital, Memphis) lag das Überleben von weißen Neuroblastom-Patientinnen/Patienten nach 5 Jahren bei 62,0% (1992-2000) bzw. 65,6% (2001-2007). Eine deutlich schlechtere Prognose mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 44,4% hatten afro-amerikanische Neuroblastom-Patientinnen/Patienten in den Jahren 1992-2000. Mittlerweile kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose in dieser Patientengruppe mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 72,0% zwischen 2001 und 2007 (47). Mit einem progressionsfreien Überleben von 82,4% nach 5 Jahren für die Kohorte 1994-2003 und 74,9% für die Kohorte 2004-2013, liegt die Prognose der, an unserer Abteilung behandelten Patientinnen/Patienten mit Neuroblastom, deutlich höher als in monozentrischen und multinationalen Kohorten. Da das progressionsfreie Überleben sowohl nach 5 als auch nach 10 Jahren in beiden Kohorten (1994-2003 und 2004-2013) nahezu unverändert ist, sind Rezidive nach 5 Jahren die Ausnahme. Inwieweit das Auftreten von Sekundärmalignomen nach 5 Jahren die ereignisfreien Überlebensraten beeinflussen wird, bleibt abzuwarten.

Von den insgesamt 23 zwischen 1994 und 2013 behandelten Patientinnen/Patienten mit einem Neuroblastom im Stadium IV verstarben 10 (43%). Das progressionsfreie und Gesamtüberleben von Patientinnen/Patienten mit Neuroblastom IV nach 2, 5 und 10 Jahren lag bei 65,2% ($\pm 9,9\%$) bzw. 73,9% ($\pm 9,2\%$), 46,1% ($\pm 10,7\%$) bzw. 64,3% ($\pm 10,2\%$) und 46,1% ($\pm 10,7\%$) bzw. 54,4% ($\pm 10,8\%$). Bis auf 1 Patienten hatten alle Patienten, die verstarben, ein Neuroblastom im Stadium IV. Nachdem in der Kohorte 1994-2003 2 Patienten an therapie-assoziierten Komplikationen verstarben, sind bedingt durch das bessere Supportivmanagement therapiebedingte Todesfälle nach 1996 nicht mehr aufgetreten. Insgesamt wurden 11 Patienten nach der Therapieoptimierungsstudie HR-NBL-1/SIOPEN behandelt; davon waren beim letzten Follow-up 5 erkrankungsfrei am Leben.

In der deutschen Screeningpopulation wurde bei 13 Patienten ein Stadium IV-Neuroblastom diagnostiziert. Alle waren zum Abschluss der Untersuchungen am Leben (43). Von den 68 Patientinnen/Patienten, die in der Studie von Agarwala et al ein Neuroblastom im Stadium IV hatten, verstarben 29 (35,7%) (44). Berthold et al untersuchten den Einfluss einer myeloablativen Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation auf das ereignisfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben bei Patientinnen/Patienten mit Hochrisiko-Neuroblastom (Patientinnen/Patienten mit einem Stadium IV Neuroblastom jünger/älter als 1 Jahr oder Stadium I-IV mit *MYCN*-Amplifikation). Die Kontrollgruppe wurde dabei lediglich mit einer oralen Chemotherapie (Cyclophosphamid) behandelt. Es konnte gezeigt werden, dass die Hochdosistherapie die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien 3-Jahres-Überlebens erhöhte (47% im Gegensatz zu 31% in der Kontrollgruppe). Allerdings hatte die Hochdosistherapie keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben nach 3 Jahren (62% vs. 53%). Obwohl das Risiko, an einer therapie-assoziierten Komplikation zu versterben, erhöht war, schlossen die Autoren, dass die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation das Outcome von Hochrisikopatientinnen/Hochrisikopatienten verbessern kann (48). Die Ergebnisse von intensiven multimodalen Konzepten, die der in der Therapieoptimierungsstudie HR-NBL-1/SIOPEN realisierten Behandlungsstrategie ähnlich sind und sowohl differenzierende Substanzen als auch die Anti-GD2-Antikörpertherapie einschließen, wurden schon zum Teil veröffentlicht. Progressionsfreie Überlebensraten von etwa 60% sowie Gesamtüberlebensraten von etwa 80% konnten damit erzielt werden (49). Eine Grundvoraussetzung für eine hohe Langzeitüberlebensrate ist allerdings das Erreichen einer kompletten oder sehr guten Remission auf die Initialtherapie. Nicht oder schlecht auf eine Induktionschemotherapie ansprechende Neuroblastome haben eine viel schlechtere Prognose. Auf die Bedeutung der Dosisintensität wurde bereits hingewiesen (siehe S. 29). In der Studie von Pearson et al wurden 262 Patientinnen/Patienten mit einem Neuroblastom Stadium IV einer von 2 Gruppen zugeordnet, die sich bei gleicher (bis auf Vincristin) Kumulativdosis der Induktionschemotherapie im Hinblick auf deren Dosisintensität unterschieden. Das ereignisfreie Überleben betrug nach 5 Jahren in Gruppe 1 30,2% (COJEC-Gruppe), in Gruppe 2 (OPEC-/OJEC-Gruppe) 18,2%. Allerdings war kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben, weder nach 5 noch nach 10 Jahren, feststellbar. Dieses lag nach 5 Jahren in Gruppe 1 bei 31,5% und in Gruppe 2 bei 21,2%. Nach 10 Jahren betrug das Gesamtüberleben 28,3% bzw. 19,7% (50).

Perwein et al untersuchten 31 eigene Patientinnen/Patienten mit einem Neuroblastom Stadium IV, die zwischen 1984 und 2009 an der Abteilung für Pädiatrische Hämato-/Onkologie des

LKH/Univ.-Klinikum Graz diagnostiziert und behandelt wurden. Sechzehn der 31 Patientinnen und Patienten überlebten. Das ereignisfreie und Gesamtüberleben nach 5 Jahren betrug 44,9% bzw. 54,3%. Neun Patienten verstarben an einem Rezidiv, bei 5 kam es zu einer Progression der Grunderkrankung ohne dass eine Remission erzielt wurde. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass sich das Gesamtüberleben nach 5 Jahren von Patientinnen/Patienten mit einem Stadium IV Neuroblastom, welches vor 1996 diagnostiziert und behandelt wurde, im Vergleich zu jenen, welche nach 1996 therapiert wurden, deutlich verbesserte (33% vs. 74%). Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied im Überleben von Patientinnen/Patienten nachgewiesen werden, welche eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation erhielten (51). Abhängig von der statistischen Präsentation können heute somit bei Neuroblastomen im Stadium IV ereignis-/progressionsfreie Überlebensraten von bis zu 80% erzielt werden. Die in unserer monozentrisch-retrospektiven Untersuchung mit geringer Fallzahl gewonnenen Ergebnisse können diese Daten jedoch nicht bestätigen. Vielmehr besteht der Eindruck, dass sich trotz intensiver multimodaler Therapie inklusive autologer Stammzelltransplantation und Immuntherapie das Überleben prognostisch ungünstiger Hochrisiko-Neuroblastome in den letzten 20 Jahren kaum verbessert hat. Die Veröffentlichung von Langzeitverlaufsbeobachtungen von Hochrisikoneuroblastomstudien wird in Zukunft dazu beitragen, die Frage zu beantworten, ob die Prognose tatsächlich weiter verbessert werden kann oder ob durch eine prolongierte Therapie die Progression nur auf einen späteren Zeitpunkt verschoben wird.

7 Kritische Stellungnahme

Die Aussagekraft monozentrisch-retrospektiver Studien ist aufgrund der geringen Fallzahl limitiert. Die Seltenheit pädiatrisch hämato-/onkologischer Erkrankungen hat schon Ende der 1970er-Jahre zur Erkenntnis geführt, dass nur multizentrische, später multinationale Studien in der Lage sind, die, für die Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen erforderlichen Fallzahlen zu rekrutieren. Dies hat zum Zusammenschluss nationaler Studiengruppen und zur Etablierung von Therapieoptimierungs- und Registerstudien als Grundlage für die Entwicklung von standardisierten, innovativen Therapien geführt.

Trotz der konsistenten Gesamtüberlebenszahlen sind die beiden Studienpopulationen klinisch und molekulargenetisch äußerst heterogen, die Nachbeobachtungszeiten naturgemäß unterschiedlich lang. Die Anforderung einer möglichst homogenen Studienpopulation konnte nicht erfüllt werden, da die Analyse homogenerer Kohorten (z. B. nur Patientinnen/Patienten mit Stadium IV) die Fallzahl weiter reduzieren würde. Dem könnte allerdings durch eine Ausdehnung des Beobachtungszeitraumes und wie oben dargestellt, durch eine multizentrische Patientenrekrutierung, entgegengewirkt werden. Der Ansatz der Beobachtungszeitverlängerung ist in der Arbeit von Perwein et al verwirklicht (51).

Die Änderung der Stadieneinteilung und Klassifikation von Neuroblastomen während des Beobachtungszeitraums erschwerten zudem die Vergleiche der beiden Patientenkohorten. Aus pragmatischen Gründen wurde jene Klassifikation gewählt, die im Gesamtzeitraum von 1994-2013 überwiegend Gültigkeit hatte. Interessant wäre in diesem Zusammenhang der Versuch, alle Neuroblastom-Patientinnen/Patienten, die zwischen 1994 und 2013 behandelt wurden, nach INRG-SS und INRG-CS zu reklassifizieren und der Frage nachzugehen, ob durch die neue Klassifikation die/der eine oder andere Neuroblastom-Patientin/Patient grundlegend anders behandelt worden wäre.

Bei einer insgesamt erfreulich hohen Heilungsrate von knapp über 80% muss festgehalten werden, dass sich die Prognose von fortgeschrittenen Neuroblastomen in den letzten 20 Jahren nicht oder nur kaum verbessert hat. Die Ergebnisse großer multinationaler Studien müssen jedoch auch hier abgewartet werden.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Graf N. Tumorerkrankungen. In: Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, Hrsg.. Pädiatrie. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2012:471-473.
- [2] Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. 1. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006.
- [3] Kinderkrebsregister. URL
http://www.kinderkrebsregister.de/fileadmin/kliniken/dkkr/pdf/jb/jb2012/jb2012_Ergebnis_2s.pdf. [Online; accessed 28-August-2014]
- [4] Schleiermacher G, Mosseri V, London WB, et al. Segmental chromosomal alterations have prognostic impact in neuroblastoma: a report from the INRG project. *Br J Cancer* 2012;107:1418-1422.
- [5] Gutjahr P. Krebs bei Kindern und Jugendlichen. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln. 5. Auflage; 2004:440-460.
- [6] Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. URL
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-008l_S1_Neuroblastom_2011-08_01.pdf. [Online; accessed 23-May-2014]
- [7] Ladenstein R. Aktuelle Therapiestrategien beim Neuroblastom. *Monatsschr Kinderheilkd* 2012;160:947-957.
- [8] Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, et al. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988;6:1874-1881.
- [9] Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993;11:1466-1477.
- [10] International Neuroblastoma Staging System. URL
<http://imaging.uibmmedica.com/cancernetwork/journals/oncology/images/o9712dt3.gif>. [Online; accessed: 28-August-2014]
- [11] Shimada H, Chatten J, Newton WA Jr, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst* 1984;73:405-416.

- [12] Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer* 1999;86:349-363.
- [13] Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 1999;86:364-372.
- [14] Morphologische Subtypen. URL http://link.springer.com/static-content/lookinside/846/chp%253A10.1007%252F3-540-31303-6_374/000.png. [Online; accessed: 28-August-2014]
- [15] Neue Internationale Risikoklassifizierung. URL http://media.medmedia.at/mm_media/so/2013/03/Bildschirmfoto%202013-10-14%20um%2015.10.45_opt.jpeg. [Online; accessed: 28-August-2014]
- [16] Cohn S, Pearson A, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27:289-297.
- [17] Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27:298-303.
- [18] Image Defined Risk Factors. URL <http://inrgdb.org.s103725.gridserver.com/wp-content/uploads/2014/01/staging.jpg>. [Online; accessed: 28-August-2014]
- [19] European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol: A SIOPEN Study. Version 4.0; 5 January 2012
- [20] Navid F, Santana VM, Barfield RC. Anti-GD2 antibody therapy for GD2-expressing tumors. *Curr Cancer Drug Targets* 2010;10:200-209.
- [21] Attiyeh EF, London WB, Mossé YP, et al. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med* 2005;353:2243-2253.
- [22] Diagnostische Maßnahmen. URL http://link.springer.com/static-content/images/920/art%253A10.1007%252Fs00112-013-3047-8/MediaObjects/112_2013_3047_Fig1_HTML.gif. [Online; accessed: 28-August-2014]
- [23] Metabolismus von HVS, VMS und Dopamin. URL <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Abbildungen/21-Katecholaminstoffwechsel.gif>. [Online; accessed: 28-August-2014]

- [24] Hochleistungsflüssigkeitschromatographie. URL <http://de.wikipedia.org/wiki/Hochleistungsfl%C3%BCssigkeitschromatographie>. [Online; accessed: 20-November-2014]
- [25] Méhes G, Luegmayr A, Kornmüller R, et al. Detection of disseminated tumor cells in neuroblastoma: 3 log improvement in sensitivity by automatic immunofluorescence plus FISH (AIPF) analysis compared with classical bone marrow cytology. *Am J Pathol* 2003;163:393-399.
- [26] Fritsch P, Kerbl R, Lackner H, et al. "Wait and see" strategy in localized neuroblastoma in infants: an option not only for cases detected by mass screening. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:679-682.
- [27] Kerbl R, Urban CE, Lackner H, et al. Connatal localized neuroblastoma. The case to delay treatment. *Cancer* 1996;77:1395-1401.
- [28] Wilson JS, Gains JE, Moroz V, et al. A systematic review of ¹³¹I-meta iodobenzylguanidine molecular radiotherapy for neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2014;50:801-815.
- [29] Park JR, Bagatell R, London WB, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:985-993.
- [30] Kinderkrebsregister. URL <http://www.kinderkrebsregister.de/dkkr/ueberuns/wichtigste-ergebnisse.html>. [Online; accessed: 12-September-2014]
- [31] Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al. Modellprojekt Neuroblastom-Früherkennung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002;150:934-941.
- [32] Kerbl R, Urban CE, Ambros IM, et al. Neuroblastoma mass screening in late infancy: insights into the biology of neuroblastic tumors. *J Clin Oncol* 2003;21:4228-4234.
- [33] Bauchinger S, Lackner H, Schwinger W, et al. Primary renal neuroblastoma metastasizing into liver and lungs with tumor thrombus extension into the right atrium. *Klin Padiatr* 2014;226:369-371.
- [34] Voorhess ML, Gardner LI. Urinary excretion of norepinephrine, epinephrine and 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid by children with neuroblastoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:321-335.
- [35] Kaeser H, Bettex M, von Studnitz. Further observations on the determination of catecholamine metabolites in tumours of sympathetic nervous system. *Arch Dis Child.* 1964;39:168-171.

- [36] Voorhess ML, Whalen JP. Role of catecholamine excretion in diagnosis and treatment of neuroblastoma: report of two cases. *Radiology*. 1964;83:92-97.
- [37] Finklestein JZ, Gilchrist GS. Recent advances in neuroblastoma. *Calif Med*. 1972;116:27-36.
- [38] Bond JV. Letter: Catecholamine excretion levels in neuroblastoma. *Br Med J*. 1974;31:574.
- [39] Bond JV. Clinical significance of catecholamine excretion levels in diagnosis and treatment of neuroblastoma. *Arch Dis Child*. 1975;50:691-695.
- [40] Strenger V, Kerbl R, Dornbusch HJ, et al. Diagnostic and prognostic impact of urinary catecholamines in neuroblastoma patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:504-509.
- [41] Dickson PV, Sims TL, Streck CJ, et al. Avoiding misdiagnosing neuroblastoma as Wilms tumor. *J Pediatr Surg*. 2008;43:1159-1163.
- [42] Ng SM, Abdullah WA, Lin HP, Chan LL. Presenting features and treatment outcome of 78 Malaysian children with neuroblastoma. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1999;30:149-153.
- [43] Schilling FH, Berthold F, Erttmann R, et al. Population-based and controlled study to evaluate neuroblastoma screening at one year of age in Germany: interim results. *Med Pediatr Oncol*. 2000;35:701-704.
- [44] Agarwala S, Mandelia A, Bakhshi S, et al. Neuroblastoma: outcome over a 14 year period from a tertiary care referral centre in India. *J Pediatr Surg*. 2014;49:1280-1285.
- [45] Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE-5--a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15:35-47.
- [46] Madanat-Harjuoja LM, Pokhrel A, Kivivuori SM, et al. Childhood cancer survival in Finland (1953-2010): a nation-wide population-based study. *Int J Cancer*. 2014;135:2129-2134.
- [47] Pui CH, Pei D, Pappo AS, et al. Treatment outcomes in black and white children with cancer: results from the SEER database and St Jude Children's Research Hospital, 1992 through 2007. *J Clin Oncol*. 2012;30:2005-2012.
- [48] Berthold F, Boos J, Burdach S, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:649-658.
- [49] Cheung NK, Cheung IY, Kushner BH, et al. Murine anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and 13-cis-retinoic

acid in high-risk patients with stage 4 neuroblastoma in first remission. *J Clin Oncol.* 2012;30:3264-3270.

- [50] Pearson AD, Pinkerton CR, Lewis IJ, et al. High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:247-256.
- [51] Perwein T, Lackner H, Sovinz P, et al. Survival and late effects in children with stage 4 neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57:629-635.