

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie  
(Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Henry W. S. Schroeder)  
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

sowie

aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
(Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Holger Lode)  
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Die Rolle der Neurochirurgie in der multimodalen Therapie  
von Patient\*innen mit Neuroblastom**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin  
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2024

vorgelegt von:

Clara Bobak

geb. am: 19. Oktober 1996

in: München

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter/in: Herr Prof. Dr. Henry Schroeder

2. Gutachter/in: Herr Prof. Dr. Ulrich-Wilhelm Thomale

Ort, Raum: Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Greifswald, Seminarraum 1, P01.37

Tag der Disputation: 24. November 2025

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Das Neuroblastom .....	1
1.2 Risikostratifizierung .....	4
1.3 Therapie .....	5
1.4 Anwendungsgebiete der Neurochirurgie bei Neuroblastomerkrankung .....	8
<b>2 Zielsetzung</b> .....	<b>11</b>
<b>3 Methodik</b> .....	<b>12</b>
3.1 Patient*innenkollektiv .....	12
3.2 Datenerhebung .....	12
3.2.1 Entwicklung des Fragebogens .....	13
3.3 Datenanalyse .....	15
3.3.1 Einteilungskriterien für Neuroblastompatient*innen mit Metastasen mit räumlicher Nähe zum ZNS .....	15
3.3.2 Analysestrategie in der Auswertung der Daten .....	18
3.4 Statistische Datenauswertung .....	24
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>25</b>
4.1 Allgemeine Charakterisierung der Greifswalder Kohorte .....	25
4.2 Deskriptive Analyse der Patient*innen mit Tumoren mit ZNS-Bezug .....	29
4.2.1 Häufigkeit und Lokalisation von Tumoren mit ZNS-Bezug .....	29
4.2.2 Verhalten und Therapie knöcherner Tumoren der Wirbelsäule und des Schädels .....	31

4.3 Einflüsse auf das Gesamtüberleben von Patient*innen mit ZNS-Beteiligung bei Neuroblastom.....	33
4.3.1 Vergleich von Hochrisikopatient*innen mit und ohne ZNS-Beteiligung .....	33
4.3.2 Vergleich von Hochrisikopatient*innen mit und ohne Operation der ZNS-Tumoren .....	42
4.3.3 Vergleich von Hochrisikopatient*innen mit und ohne Bestrahlung der ZNS-Tumoren .....	48
4.3.4 Vergleich von Hochrisikopatient*innen mit und ohne Anti-GD2-Therapie .....	49
4.3.5 Vergleich von Hochrisikopatient*innen mit direkten ZNS- und Sanduhr Tumoren .	55
4.3.6 Ausmaß der Beeinträchtigung der Patient*innen durch ihre ZNS-Beteiligung.....	58
4.4 Neurochirurgische Einsatzgebiete bei Patient*innen mit Neuroblastom.....	59
4.4.1 Betrachtung der Operationen von ZNS-Tumoren .....	59
4.4.2 Nachbestrahlung der resezierten Tumoren.....	61
4.4.3 Neurochirurgische Prozeduren abseits der Tumorchirurgie .....	62
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>63</b>
5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse .....	63
5.2 Methodische Stärken und Schwächen der Arbeit.....	64
5.2.1 Studiendesign.....	64
5.2.2 Datenerhebung .....	64
5.3 Das Neuroblastom mit ZNS-Beteiligung in der Literatur .....	65
5.4 Diskussion der Charakterisierung der Gesamt- und ZNS-Kohorte .....	68
5.5 Diskussion von Tumorbeteiligungen mit potentieller Relevanz für das ZNS .....	71

5.6 Diskussion von Einflüssen auf das Gesamtüberleben von Hochrisikopatient*innen mit ZNS-Beteiligungen .....	73
5.7 Neurochirurgische Einsatzgebiete bei der Neuroblastomtherapie.....	77
<b>6 Zusammenfassung.....</b>	<b>79</b>
6.1 Deutsche Version der Zusammenfassung .....	79
6.2 Abstract.....	82
<b>7 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>85</b>
7.1 Eigene Veröffentlichung .....	85
7.1.1 Vorstellungen der Veröffentlichung .....	85
7.2 Literatur allgemein .....	86
7.3 Fallberichte .....	103
7.4 Studien zum Themenkomplex „Neuroblastom mit Bezug zum ZNS“ .....	110
<b>Anhang .....</b>	<b>xii</b>
Fragebogen .....	xii
Sonstige Therapie .....	xx
Weitere Ergebnisdarstellungen .....	xxiii

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Anwendungshäufigkeit der wichtigsten Therapien/Therapieprotokolle .....	27
<b>Tabelle 2:</b> Informationen zu den Rezidiven der Patient*innen .....	28
<b>Tabelle 3:</b> Operation der knöchernen Tumoren mit räumlicher Nähe zum ZNS .....	32
<b>Tabelle 4:</b> Risikofaktoren für einen schwereren Krankheitsverlauf von Hochrisikopatient*innen mit und ohne ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen .....	39
<b>Tabelle 5:</b> Therapie von Hochrisikopatient*innen mit und ohne ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen.....	40
<b>Tabelle 6:</b> Überlebensrate von Hochrisikopatient*innen mit und ohne ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen.....	40
<b>Tabelle 7:</b> Risikofaktoren für einen schwereren Krankheitsverlauf von Hochrisikopatient*innen mit und ohne Operation einer ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen .....	44
<b>Tabelle 8:</b> Therapie von Hochrisikopatient*innen mit und ohne Operation einer ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen .....	45
<b>Tabelle 9:</b> Gesamtüberlebensrate von Hochrisikopatient*innen mit und ohne Operation einer ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen .....	46
<b>Tabelle 10:</b> Risikofaktoren für einen schwereren Krankheitsverlauf von Hochrisikopatient*innen mit und ohne Anti-GD2-Therapie in allen Therapiephasen .....	51
<b>Tabelle 11:</b> Therapie von Hochrisikopatient*innen mit und ohne Anti-GD2-Therapie in allen Therapiephasen.....	52
<b>Tabelle 12:</b> Gesamtüberlebensrate von Hochrisikopatient*innen mit und ohne Anti-GD2-Therapie in allen Therapiephasen .....	53
<b>Tabelle 13:</b> Gesamtüberlebensrate von Hochrisikopatient*innen mit einer Infiltration des ZNS durch Neuroforamina und mit einer „direkten“ ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen.....	56
<b>Tabelle 14:</b> Studien zum Themenkomplex „Neuroblastom mit Bezug zum ZNS“ .....	68
<b>Tabelle I:</b> Anwendungshäufigkeit der sonstigen Therapie/Therapieprotokolle .....	xxii

**Tabelle II** : Risikofaktoren für einen schwereren Krankheitsverlauf von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Bestrahlung einer ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen .....xxiv

**Tabelle III:** Therapie von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Bestrahlung einer ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen .....xxv

**Tabelle IV:** Gesamtüberlebensrate von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Bestrahlung einer ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen .....xxvi

**Tabelle V:** Risikofaktoren für einen schwereren Krankheitsverlauf von Hochrisikopatient\*innen mit Sanduhrntumoren und „direkter“ ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen .....xxix

**Tabelle VI:** Therapien von Hochrisikopatient\*innen mit „direkter“ ZNS-Beteiligung und Sanduhrntumoren in allen Therapiephasen .....xxx

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Übersicht NB2004-Protokoll .....	7
<b>Abbildung 2:</b> Aufgliederung der Patient*innenkohorte .....	16
<b>Abbildung 3:</b> Lageeinteilung der Tumoren mit Bezug zum ZNS .....	17
<b>Abbildung 4:</b> Bild eines Auszugs aus der Tabelle zur patient*innenzentrierten Analyse der Patient*innen mit ZNS-Beteiligung .....	19
<b>Abbildung 5:</b> Übersicht zur Erstellung der Gruppen zum Vergleich von Hochrisikopatient*innen mit und ohne ZNS-Beteiligung.....	20
<b>Abbildung 6:</b> Bild eines Auszugs aus der Tabelle zur Fragebogenauswertung .....	21
<b>Abbildung 7:</b> Übersicht zur Erstellung der Gruppen zum Vergleich von Hochrisikopatient*innen mit und ohne Operation und mit und ohne Bestrahlung einer ZNS-Beteiligung .....	21
<b>Abbildung 8:</b> Übersicht zur Erstellung der Gruppen zum Vergleich von Hochrisikopatient*innen mit und ohne Anti-GD2-Therapie .....	22
<b>Abbildung 9:</b> Übersicht zur Erstellung der Gruppen zum Vergleich von Hochrisikopatient*innen mit „direkten“ ZNS- und Sanduhrumoren .....	23
<b>Abbildung 10:</b> Unterteilung der Greifswalder Patient*innen mit Neuroblastomerkrankung .....	25
<b>Abbildung 11:</b> Verteilung und Häufigkeit der Tumoren mit ZNS-Bezug .....	29
<b>Abbildung 12:</b> Lokalisation der Tumoren mit ZNS-Bezug.....	30
<b>Abbildung 13:</b> Zuordnung der Patient*innen mit ZNS-Beteiligung .....	33
<b>Abbildung 14:</b> Primärtumorlokalisation bei Hochrisikopatient*innen mit ZNS-Beteiligung .....	34
<b>Abbildung 15:</b> 5-Jahres-Überleben Hochrisikopatient*innen mit ZNS-Beteiligung.....	36
<b>Abbildung 16:</b> Hochrisikopatient*innen mit und ohne ZNS-Beteiligung.....	36
<b>Abbildung 17:</b> Gesamtüberleben von Hochrisikopatient*innen mit und ohne ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen.....	41

<b>Abbildung 18:</b> Hochrisikopatient*innen mit und ohne eine Operation der ZNS-Beteiligung.....	42
<b>Abbildung 19:</b> Gesamtüberleben von Hochrisikopatient*innen mit und ohne Operation einer ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen .....	47
<b>Abbildung 20:</b> Hochrisikopatient*innen mit und ohne Bestrahlung einer ZNS-Beteiligung.....	48
<b>Abbildung 21:</b> Hochrisikopatient*innen mit und ohne Anti-GD2-Therapie .....	49
<b>Abbildung 22:</b> Gesamtüberleben von Hochrisikopatient*innen mit und ohne Anti-GD2-Therapie in allen Therapiephasen .....	54
<b>Abbildung 23:</b> Hochrisikopatient*innen mit einer Infiltration des ZNS durch Neuroforamina und mit einer „direkten“ ZNS-Beteiligung .....	55
<b>Abbildung 24:</b> Gesamtüberleben von Hochrisikopatient*innen mit einer Infiltration des ZNS durch Neuroforamina und mit einer „direkten“ ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen.....	57
<b>Abbildung 25:</b> Hochrisikopatient*innen mit einer ZNS-Beteiligung – Schwerpunkt Nachbestrahlung	62
<b>Abbildung I:</b> Gesamtüberleben von Hochrisikopatient*innen mit und ohne Bestrahlung einer ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen .....	xxvii

## Abkürzungsverzeichnis

ALK1	Activin receptor-like kinase 1
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATG	Antithymozytenglobulin
BuMel	Busulfan/Melphalan
BWS	Brustwirbelsäule
CADO	Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin
CAV	Cyclophosphamid/Adriamycin/Vincristin
CCE	Clofarabin/Cyclophosphamid/Etoposid)
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CNS	Central nervous system
COG	Children's Oncology Group
COJEC	Cisplatin/Vincristin/Carboplatin/Etoposid/Cyclophosphamid
CT	Computertomographie
CTX	Carboplatin/Etoposid/Vincristin/Adriamycin/ Topotecan/Cyclophosphamid
CX	Chemotherapie
DLI	Spenderlymphoziteninfusion
DNA-Index	Desoxyribonucleic acid-Index
EGF	Epidermal Growth Factor
F-18-FDG-PET	18F-Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie

GD2	Disialogangliosid 2
GEMOX	Gemcitabin/Oxaliplatin
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonien-stimulierender Faktor
Gy	Gray
HWS	Halswirbelsäule
ICE	Ifosfamid/Carboplatin/Etoposid
IDRF	Image Defined Risk Factors
IL2	Interleukin 2
<sup>123</sup> I-MIBG	<sup>123</sup> Iod-meta-Iodbenzylguanidin
INRG	International Neuroblastoma Risk Group
INSS	International Neuroblastoma Staging System
LDH	Lactatdehydrogenase
LINES-SIOPEN	Low and Intermediate Risk Neuroblastoma European Study - International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group
LP	Lokaler Progress
LWS	Lendenwirbelsäule
MATIN	Meta-Iodbenzylguanidin + Topotecan
MIBG	Meta-Iodbenzylguanidin
MRT	Magnetresonanztomographie
MSK	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MTX	Methotrexat

N4-8	Chemotherapieblöcke
NB90-2022	Neuroblastom-Therapiestudie
OP	Operation
OS	Overall survival
O-TIE	Trofosfamid/Idarubicin/Etoposid
P	Tumorprogression
PACE	Cisplatin/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Etoposid
Part rem	partielle Remission
PVP	Cisplatin/Etoposid
R	Tumorregression
Rem	Remission
RIST	Rapamycin/Irinotecan/Dasatinib/Temozolomid
RS	Retinsäure
RX	Bestrahlung
R0	Entfernung des Tumors im Gesunden, auch histopathologisch
R1	Makroskopisch vollständige Entfernung des Tumors, histopathologisch Nachweis eines Tumorrests
R2	Makroskopisch inkomplette Tumorentfernung
S	Statische Tumorausdehnung
SIOP 2001-GPOH	Nephroblastom-Therapiestudie
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie

SWS	Sakralwirbelsäule
TBI	Total Body Irradiation
TIC	Paclitaxel/Ifosfamid/Carboplatin
Top/Tem	Topotecan/Temozolomid
TPOG	Taiwan Pediatric Oncology Group
TCE	Topotecan/Cyclophosphamid/Etoposid)
TVD	Topotecan, Vincristin, Doxorubicin
TVTC	Topotecan/Vinorelbin/Thiotepa/Clofarabin
USA	United States of America
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
VTC	Vincristin/Topotecan/Cyclophosphamid
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

Neurochirurgische Eingriffe werden seit der Frühgeschichte des Menschen durchgeführt (Alt et al., 1997; Gresky et al., 2016). Erste Anweisungen zu Operationstechniken der Schädel- und Wirbelsäulenchirurgie wurden bereits in der Antike von Hippokrates schriftlich festgehalten (Marketos & Skiadas, 1999; Ormond & Hadjipanayis, 2014). Mit den Fortschritten des modernen Menschen, insbesondere der Entwicklung antiseptischer Mittel, besserer Methoden zur Blutstillung, der Entstehung der Anästhesie und der Technisierung der Medizin wurden auch die Einsatzgebiete der Neurochirurgie und ihr Nutzen für die behandelten Menschen gesteigert (Jannetta, 2009; Ormond & Hadjipanayis, 2014; Walker et al., 2019). Dennoch ist ihre Bedeutung für die Therapie von Entitäten, welche sich selten in diesem Bereich befinden, noch ungeklärt. Ein Beispiel hierfür ist das Neuroblastom, welches vor allem im Abdomen zu finden ist und dessen Behandlung als Krebserkrankung meist dem\*der Kinderonkolog\*in und weniger dem\*der Neurochirurg\*in zufällt (Gultekin et al., 2021; Kramer et al., 2001; Park et al., 2008; Simon et al., 2019; Tang et al., 2021).

In der vorliegenden Arbeit soll erörtert werden, ob und wie die Neurochirurgie die multimodale Therapie von Patient\*innen mit Neuroblastom sinnvoll ergänzen kann.

## 1.1 Das Neuroblastom

Das Neuroblastom ist die häufigste solide extrakranielle Tumorerkrankung des Kindesalters. Es macht 7-8% aller Krebserkrankungen vor dem 15. Lebensjahr aus und kommt in Deutschland mit einer Prävalenz von 1/6000 Erkrankungen vor. Jungen sind etwa 40% häufiger betroffen als Mädchen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 14 Monaten, wobei 76% der Patient\*innen bereits im ersten und >90% bis zum fünften Lebensjahr erkranken. Betroffene ab einem Alter von zehn Jahren sind sehr selten (Erdmann et al., 2020).

Die maligne Erkrankung geht von Zellen der Neuralleiste aus und ist in die Gruppe der peripheren neuroblastischen Tumoren einzuordnen, zu der auch das Ganglioneuroblastom und das Ganglioneurom zählen (Shimada et al., 1999). Der Primärtumor entsteht in der Regel im Gewebe des Sympathikus, hierbei vorrangig im Nebennierenmark (Heck et al., 2009). Andere häufige Lokalisationen sind das restliche Abdomen, der Nacken, der Thorax und das Becken (Maris et al., 2007).

Aufgrund einer unspezifischen Symptomatik wird das Neuroblastom oftmals zufällig und in ungefähr der Hälfte der Fälle erst bei bereits erfolgter Fernmetastasierung entdeckt. Diese erfolgt sowohl hämatogen als auch lymphogen und betrifft vorrangig das Knochenmark (90%), den Knochen (60%), Lymphknoten (20%) und die Leber (17%).

Die klinischen Zeichen bei der Erstvorstellung sind abhängig von der Lage des Primärtumors und dem Vorliegen von Metastasen und paraneoplastischen Syndromen. Sie reichen von Leistungseinschränkung und Fieber und einem Auftreten eines Horner-Syndroms bei Tumoren im Halsbereich bis zu neurologischen Beschwerden (5%) bei Kompression des Rückenmarks bei paraspinale Tumoren. Thorakale Primärtumoren werden in vielen Fällen im Zuge der Anfertigung von Röntgenbildern in diesem Bereich entdeckt, Tumoren der Nebennieren können Zufallsbefunde im pränatalen Ultraschall sein. Metastasen der knöchernen Orbita sind häufig und können dort durch Unterblutungen des Auges oder Protrusion des Bulbus auffallen. Knochen- und Knochenmarksmetastasen können Schmerzen aber auch eine Verdrängung des Knochenmarks mit daraus folgender Blässe, gehäuften Infektionen oder vermehrten Blutungen hervorrufen. Durch eine Sekretion von vasoaktivem intestinalen Peptid (VIP) kann es zu wässrigen Durchfällen und Gedeihstörungen kommen, auch ein Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom ist möglich (Maris et al., 2007; Park et al., 2008; Simon et al., 2019).

Die Erkrankung tritt nur selten (1-2%) familiär gehäuft auf, ein früheres Auftreten als bei nicht-familiären Formen und multifokale Primärtumoren sind in diesem Fall möglich. Es wird angenommen, dass hier ein autosomal-dominanter Erbgang mit unvollständiger Penetranz vorliegt (Maris et al., 2007). Einige syndromale Erkrankungen sind ebenfalls mit einer erhöhten Neuroblastom-Inzidenz assoziiert (Simon et al., 2019).

Die Krankheitsverläufe sind sehr variabel. Bei Patient\*innen mit Tumoren des Knochenmarks, der Haut und der Leber oder lokal begrenzter Erkrankung, besonders bei solchen, die vor dem ersten Lebensjahr betroffen sind, ist eine Spontanremission möglich. Die Häufigkeit der spontanen Tumorregression ist schwierig zu bestimmen, es wird jedoch angenommen, dass bei mindestens so vielen Kindern eine Rückbildung der Erkrankung stattfindet, wie sie klinisch auffällig wird (Brodeur, 2018; Hero et al., 2008).

Die Diagnosestellung erfolgt mittels histopathologischer Sicherung von Tumorgewebe oder von Tumorzellen im Knochenmark in Verbindung mit erhöhten Katecholaminmetaboliten im

Blut oder Urin (Park et al., 2008; Simon et al., 2019). Eine Biopsie des Tumors bietet den Vorteil, dass hier zumeist genügend Gewebe für eine Immunzytologie und eine molekulargenetische Analyse gewonnen werden kann, welche für eine weitere Planung der Therapie essentiell sind. Die Diagnostik im Verlauf umfasst vor allem eine Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zur Darstellung von Tumoren im Abdomen, Becken oder Mediastinum und paraspinalen Läsionen, alternativ die Computertomographie (CT) aber auch Ultraschalluntersuchungen. Die  $^{123}\text{I}$ -meta-Iodbenzylguanidin-Szintigraphie ( $^{123}\text{I}$ -mIBG-Szintigraphie) mit SPECT/CT (Single-Photon-Emissions-Computertomographie) spielt eine wichtige Rolle bei der Suche nach Metastasen, da  $^{123}\text{I}$ -mIBG sich selektiv in Neuroblastomzellen anreichert. Dieses Verfahren ist auch zur Kontrolle des Ansprechens von Knochenmetastasen auf die Therapie bedeutsam und kann durch eine in diesem Bereich noch sensitivere Ganzkörper-MRT ergänzt werden (Maris et al., 2007; Simon et al., 2019). Bei  $^{123}\text{I}$ -mIBG-negativen Tumoren ist ein Einsatz der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT ( $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomographen-Computertomographie) oder -/MRT möglich. Ein Scan des Gehirns wird nicht regelhaft durchgeführt, sondern ist nur bei klinischen Auffälligkeiten in der Untersuchung, bei neurologischen Symptomen oder bei Patient\*innen mit metastasierter Erkrankung indiziert (Park et al., 2008; Simon et al., 2019).

Histopathologisch sind kleine, gleichgroße Zellen mit dichten hyperchromatischen Kernen und wenig Zytoplasma typisch, in etwa 50% der Fälle liegen sogenannte „Homer-Wright-Pseudorosetten“ vor, welche aus Regionen aus eosinophilem Neuropil mit umgebenden Neuroblastomzellen bestehen. Zur Unterscheidung von anderen Entitäten der Gruppe der „klein-blau-rundzelligen Tumoren“ ist eine weitere Differenzierung mittels Antikörpern notwendig (Simon et al., 2019).

Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate in westlichen Ländern wie z.B. Deutschland und den USA liegt bei etwa 80% (Erdmann et al., 2020; Howlader et al., 2020). Patient\*innen mit einem Alter >15 Jahren, mit späten Stadien der Erkrankung und Patient\*innen mit einer Amplifikation des Onkogens MYCN haben eine deutlich schlechtere Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten um die 40% (Maris et al., 2007) als solche mit einer lokalisierten Erkrankung (>90%) (Heck et al., 2009). Besonders Patient\*innen mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung zeigen ein deutlich vermindertes Gesamtüberleben von 10-35% nach fünf Jahren (London et al., 2017; Murphy et al., 2016; Yang & Sondel, 2010).

Ein Screening auf das Neuroblastom wird in Deutschland aktuell nicht empfohlen (Simon et al., 2019).

## **1.2 Risikostratifizierung**

Zur Einteilung in Krankheitsstadien werden derzeit zwei Klassifikationssysteme parallel verwendet. Beide berücksichtigen die Tumorgröße, die Beteiligung von Lymphknoten und das Vorliegen von Metastasen. In Deutschland wurde lange Zeit das INSS (International Neuroblastoma Staging System) bevorzugt, welches die lokal begrenzten Stadien 1-3, das metastasierte Stadium 4 und metastasierte Säuglingsneuroblastom Stadium 4S unterscheidet (Niemeyer & Eggert, 2017; Park et al., 2008). Dort wird zusätzlich das Ausmaß der Operation des Primärtumors berücksichtigt, die Stadieneinteilung kann also erst im Anschluss an diese erfolgen. Inzwischen wird vermehrt nach INRG (International Neuroblastoma Risk Group) eingeteilt, dies geschieht in die lokalen Stadien L1 und L2 und die Stadien mit Metastasierung M und MS. Hierbei werden zur Einschätzung des Krankheitsstadiums IDRF (Image Defined Risk Factors) herangezogen. Diese umfassen z. B. die Ummauerung großer Gefäße durch den Tumor, eine ipsilaterale Tumorausdehnung in zwei Kompartimente des Körpers (z. B. Thorax-Abdomen) und Infiltrationen benachbarter Organe. Auch eine intraspinale Tumorextension kann einen IDRF darstellen, wenn mehr als ein Drittel des Spinalkanals in der Transversalebene befallen, die perimedullären leptomeningealen Räume nicht sichtbar sind und/oder das Signal des Rückenmarks abnormal ist (Monclair et al., 2009).

Um trotz des variablen Krankheitsverlaufs eine möglichst zielgerichtete Therapie zu ermöglichen und eine Übertherapie zu vermeiden, werden die Patient\*innen in Risikogruppen eingeordnet. Die Anzahl der Gruppen variiert innerhalb der verschiedenen Studien und die Risikobeurteilung reicht von „sehr niedrig“ bis „ultrahoch“, jedoch wird meistens nur in drei Risikogruppen eingeteilt (Cohn et al., 2009; Morgenstern et al., 2019). In Deutschland werden Patient\*innen mit niedrigem, intermediärem und hohem Risiko unterschieden (Simon et al., 2019).

Einige molekulargenetische Veränderungen sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert und somit ursächlich für eine Einordnung in eine Gruppe mit höherem Risiko. Besonders wichtig ist hier die Amplifikation des Onkogens MYCN, welches zu einer Telomerase-Aktivierung führt, aber auch eine Deletion des kurzen Armes des Chromosom 1 (1p) (Maris et

al., 2007; Niemeyer & Eggert, 2017). Die Klassifikation der INRG berücksichtigt anstelle von 1p einen Allel-Verlust von 11q. Auch ein 17q-Zugewinn scheint mit einem verminderten Überleben verknüpft zu sein (Cohn et al., 2009). Für Patient\*innen mit disseminierter Erkrankung, die jünger als zwei Jahre alt sind, besitzt auch der DNA-Index prognostischen Wert, dieser fließt z. B. bei der „The Children’s Oncology Group“ in die Risikostratifizierung mit ein (Park et al., 2008). Viele weitere Veränderungen in den Tumorgenen wurden in einzelnen Studien als potentiell ungünstig identifiziert, werden in der Klinik bisher jedoch kaum untersucht (Brodeur, 2003; Morgenstern et al., 2019).

Weitere Risikofaktoren, die bei der Gruppeneinteilung nach INRG eine Rolle spielen und ungünstige Verläufe anzeigen, sind ein Alter von  $\geq 18$  Monaten bei Primärdiagnose, ein frühes Rezidiv und ein hoher Differenzierungsgrad (wenig differenziertes Tumorgewebe). Ebenfalls mit einem ungünstigen Langzeitverlauf verbunden ist eine Erhöhung des Serum-Ferritins (Cohn et al., 2009). Eine Erhöhung von Lactatdehydrogenase (LDH) und eine Lage des Primärtumors im Abdomen sind zusätzlich mit einer ungünstigen Prognose für Patient\*innen nach Rezidiv verknüpft (London et al., 2017).

### **1.3 Therapie**

In der Therapie des Neuroblastoms werden Operation, Bestrahlung, Chemotherapie, Stammzelltransplantation, biologische Therapie und alleinige Beobachtung eingesetzt (Maris et al., 2007). Es gibt für die Behandlung regional verschiedene, bevorzugte Strategien. Sie alle haben gemeinsam, dass sie sich nach dem Risikoprofil der Patient\*innen richten.

Allgemein gilt die Empfehlung, den Primärtumor zu operieren, da dies nicht nur bei Patient\*innen mit niedrigem Risiko, sondern auch mit Hochrisikoprofil einen Überlebensvorteil mit sich bringt (Fischer et al., 2017). Eine Ausnahme bilden Patient\*innen mit sehr niedrigem Risiko, in diesem Fall Patient\*innen mit Stadium 1 oder 4S, mit normalem Allel 1p und Stadium 2 oder Stadium 3 und einem Alter von weniger als zwei Jahren. Bei diesen Patient\*innen kann zunächst der weitere Verlauf beobachtet werden (Evans et al., 1981; Niemeyer & Eggert, 2017). Bei lokalisierter Erkrankung reicht die Entfernung des Primärtumors sowohl zur initialen als auch zur Rezidivtherapie meist aus (Maris et al., 2007).

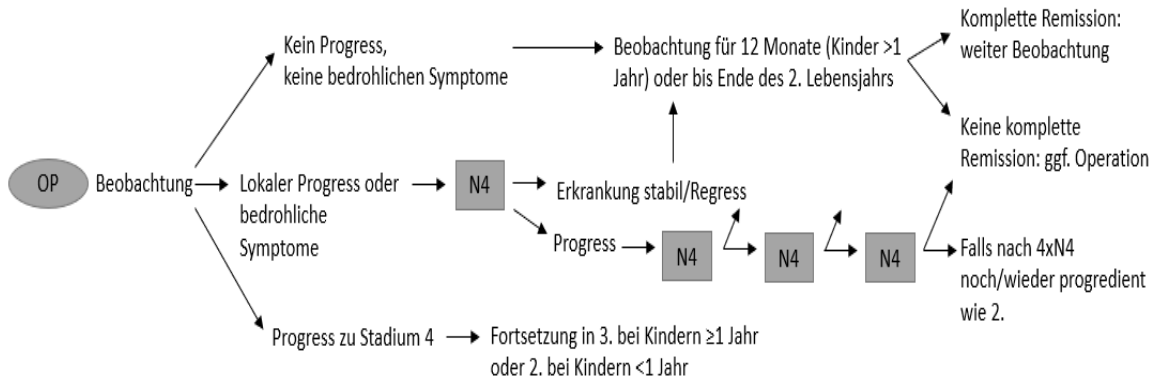
Bei Hochrisikopatient\*innen ist bei der regelhaft geplanten Operation des Primärtumors der Nutzen einer kompletten Resektion stets gegen das Risiko des Eingriffs abzuwägen. Dies gilt

besonders, da bei Patient\*innen mit metastasiertem Neuroblastom kein Vorteil einer kompletten gegenüber einer inkompletten Resektion gezeigt werden konnte (Simon et al., 2013).

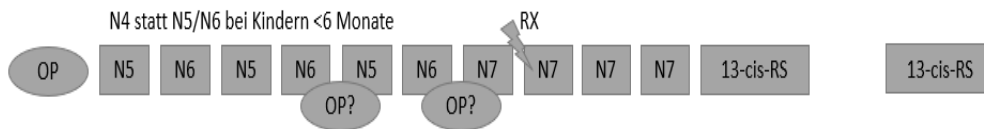
Die initiale Standardtherapie für Patient\*innen mit Hochrisikoprofil kann in drei Phasen eingeteilt werden (Induktion, Konsolidierung, Erhaltung). Sie umfasst Chemotherapie, Operation, Bestrahlung, Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von Stammzelltransplantation und je nach nationaler Empfehlung eine zielgerichtete Radionukleotidtherapie mit einer Kopplung an mIBG (<sup>131</sup>I-mIBG) und eine Erhaltungstherapie mit 13-cis-Retinsäure oder bzw. und mit Anti-GD2-Antikörpern (Maris et al., 2007; Simon et al., 2019). Bezüglich der verwendeten Chemotherapeutika gibt es international unterschiedliche Empfehlungen. Vergleichende Studien zu deren Wirksamkeit gibt es nicht (Simon et al., 2019). Zur Erreichung eines besseren Ansprechens auf die Therapie werden mehrere Zyklen von Chemotherapieregimen (s. Abbildung 1), die eine Kombination unterschiedlicher Klassen von Chemotherapeutika enthalten, eingesetzt. Eine solche erste Induktionschemotherapie kann durch eine zweite ergänzt werden, um die Remissionsrate zu verbessern (Amoroso et al., 2018; Donfrancesco et al., 2004).

In Abbildung 1 ist als Beispiel der Aufbau einer risikoadaptierten Erstlinientherapie in der NB2004-Studie dargestellt (Niemeyer & Eggert, 2017). In diese wurden bis zum Jahr 2016 Patient\*innen in Deutschland und somit der Großteil der Greifswalder Kohorte eingeschlossen (Berthold et al., 2007) und nach dem vorgegeben Schema behandelt.

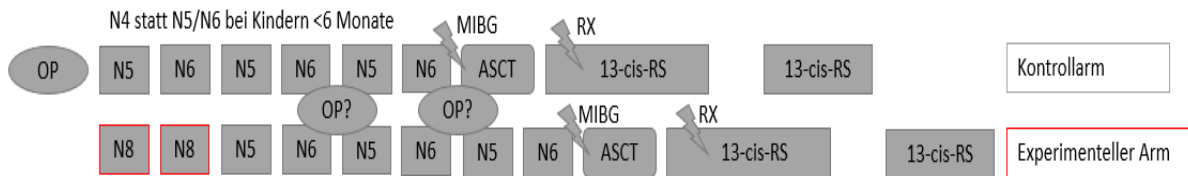
### 1. Gruppe mit niedrigem Risiko (Beobachtungsgruppe)



### 2. Gruppe mit intermediärem Risiko



### 3. Gruppe mit hohem Risiko



**Abbildung 1:** NB2004-Protokoll: OP Operation; RX externe Strahlentherapie bei Resttumor (Zieldosis 36-40 Gy); N4 Chemotherapiezyklus mit Doxorubicin/Vincristin/Cyclophosphamid; nach Leitlinie alternativ Carboplatin/Etoposid; N5 Chemotherapiezyklus mit Cisplatin/Etoposid/Vincristin; N6 Chemotherapiezyklus mit Vincristin/Dacarbacin/Ifosfamid/Doxorubicin; N7 Chemotherapiezyklus mit Cyclophosphamid; N8 Chemotherapiezyklus mit Topotecan/Cyclophosphamid/Etoposid; MIBG Radionukleotid-Therapie mit Kopplung an <sup>131</sup>I-MIBG; ASCT autologe Stammzelltransplantation nach Hochdosischemotherapie mit Busulfan/Melphalan; 13-cis-RS (13-cis-Retinsäure)

Durch neuere Erkenntnisse kam es seitdem, insbesondere bei der Behandlung von Patient\*innen mit Hochrisikoprofil, zu einigen Anpassungen (Simon et al., 2019). Eine Therapie mit <sup>131</sup>I-mIBG vor der autologen Stammzelltransplantation ist nun nur noch bei vorhandenen <sup>131</sup>I-mIBG-positiven Läsionen empfohlen (Giammarile et al., 2008). Außerdem soll eine Bestrahlung (20Gy) auch bei erreichter lokaler Vollremission des Primärtumors durchgeführt werden, da hierdurch eine verbesserte Lokalkontrolle erreicht werden kann (Ferris et al., 2017). Für die zum Zeitpunkt des Beginns der NB2004-Studie noch als Standard zur Konsolidierungstherapie verwendete 13-cis-Retinsäure wurde in zwei randomisierten Studien kein Beleg für eine Verbesserung des ereignisfreien Überlebens gefunden (Kohler et al., 2000;

Matthay et al., 2014), sodass ihre alleinige Anwendung in Deutschland nicht mehr empfohlen wird. In dieser Phase wird nun in Europa eine Immuntherapie mit chimären, monoklonalen Antikörpern gegen das Disialogangliosid GD2 durchgeführt (Simon et al., 2019). Ebenso wirksam ist ein muriner monoklonaler Antikörper (3F8), der unter anderem im angloamerikanischen Raum eingesetzt wird.

GD2 findet sich auf jeder Neuroblastomzelle, unabhängig von deren Differenzierung und dem Stadium der Erkrankung. Gesundes Gewebe mit GD2 umfasst vorwiegend Neurone, welche durch die Antikörpertherapie aufgrund der Blut-Hirn-Schranke nicht erreicht werden können, aber auch periphere Schmerzfasern und Melanozyten der Haut. Nebenwirkungen der Therapie, die eine Dosisreduktion erforderlich machen, sind Fieber, Schüttelfrost, anaphylaktische Reaktionen und neuropathische Schmerzen (Modak & Cheung, 2007; Yang & Sondel, 2010). Ein großer Vorteil der Anti-GD2-Therapie ist, dass mit ihrer Hilfe auch minimale Residuen der Erkrankung erfasst werden können und so eine vollständige Remission ermöglicht werden kann (Arbeitsgruppe DRG der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V., 2019).

Die Rezidivtherapie sowie die Therapie refraktärer Erkrankungen von Patient\*innen mit Hochrisikoneuroblastom ist bis heute wenig erfolgreich, eine klare Überlegenheit einer bestimmten Strategie existiert nicht (Herd et al., 2019). Bezüglich der Anwendung von Kinaseinhibitoren konnten jedoch bei Patient\*innen mit MYCN-Amplifikation positive Effekte auf das Überleben gezeigt werden (Corbacioglu et al., 2024).

Häufig kommen erneut Operationen, Chemotherapie, Stammzelltransplantationen und Immuntherapie zum Einsatz (Cheung et al., 2012; Lode et al., 2023; London et al., 2017). Eine MIBG-Therapie zeigt besonders in der palliativen Situation eine gute Wirksamkeit (Kang et al., 2003). Der Einsatz von Inhibitoren der Angiogenese und Histon-Deacetylasen erfolgt bisher nicht regelhaft und ihre Wirksamkeit muss in weiteren Studien eruiert werden (Healy et al., 2020; Maji et al., 2017; Niemeyer & Eggert, 2017; Phimmachanh et al., 2020).

#### **1.4 Anwendungsgebiete der Neurochirurgie bei Neuroblastomerkrankung**

Die Rolle der Neurochirurgie in der Behandlung des Neuroblastoms ist umstritten und bisher nicht systematisch erforscht worden.

Primäre Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) sind beim Neuroblastom eine Rarität (Mishra et al., 2018). Die Diagnose ist nur bei Ausschluss eines systemischen Neuroblastoms möglich, inwiefern sich die Verläufe der beiden Erkrankungen unterscheiden, ist nicht bekannt (Bianchi et al., 2018).

Das Ästhesioneuroblastom (auch Olfaktoriusneuroblastom) kann zwar ebenfalls intrakraniell auftreten, wird aber nicht zu den primär zerebralen Neuroblastomen gezählt und entspringt dem olfaktorischen Gewebe (Dulguerov et al., 2001; Latchaw et al., 1982). Es präsentiert sich normalerweise eher als nasale Raumforderung mit Obstruktion der Nase und Epistaxis als durch neurologische Symptome. Zudem tritt die Erkrankung im Mittel bedeutend später auf als das Neuroblastom (Mozaffari et al., 2022).

Die Metastasierung in das ZNS ist häufiger als ein primäres Auftreten, jedoch mit einem Auftreten bei etwa 5-10% der Patienten trotzdem selten. Oftmals (47-63%) erfolgt sie als isoliertes Rezidiv (Choi et al., 2005; Keating & Cromwell, 1978; Kramer et al., 2001; Matthay et al., 2003). Eine Streuung der Tumorzellen in das ZNS kann hämatogen und bei bereits durchbrochener Dura über den Liquor erfolgen (Dresler et al., 1979; Kellie et al., 1991). Beteiligt sind am häufigsten die Leptomeninx und die Dura (La Monte et al., 1983), im Parenchym überwiegt eine supratentorielle Lage (D'Ambrosio et al., 2010). Symptomatisch werden die Läsionen durch Blutungen, Schmerzen, Fieber, Übelkeit, Erbrechen und motorische Störungen (Matthay et al., 2003). Auch epileptische Anfälle können ausgelöst werden und sind teilweise schwer zu kontrollieren (Astigarraga et al., 1996). Die Tumoren des ZNS sind oftmals außergewöhnlich aggressiv und schnell progressiv (Choi et al., 2005). Patient\*innen mit einem Neuroblastom mit Metastasen im ZNS zeigen in den letzten Jahrzehnten konstant ein deutlich vermindertes Gesamtüberleben gegenüber solchen ohne diese (DuBois et al., 1999; Kellie et al., 1991; Kramer et al., 2010; Liu et al., 2021; Matthay et al., 2003).

Bisher konnte noch keine abschließende Therapieempfehlung getroffen werden. Eine multimodale Behandlung erscheint jedoch sinnvoll (Croog et al., 2010; Kramer et al., 2010; Kushner et al., 2006). Viele Therapeutika, die in der Neuroblastombehandlung eingesetzt werden, können die Blut-Hirn-Schranke nicht überqueren, weshalb insbesondere auch die intrathekale Applikation von z. B. radioaktiven Antikörpern als vielversprechend angesehen

wird (Kramer et al., 2010; Matthay et al., 2003). Diagnostisch sind die MRT und die CT Mittel der Wahl (D'Ambrosio et al., 2010). MIBG-Scans sind in diesem Bereich nicht sensitiv (Matthay et al., 2003).

Im Gegensatz zu einer Beteiligung des ZNS treten Knochenmetastasen im Schädel (Hirnschädelknochen und Orbita (Gross et al., 1959)) und in der Wirbelsäule (Latchaw et al., 1982) in späten Phasen der Erkrankung regelhaft auf. Diese sind osteolytisch, unscharf begrenzt und respektieren meist die Dura (Zimmerman & Bilaniuk, 1980). Klinisch auffällig werden sie auf vielfältige Weise abhängig von ihrer Lokalisation, z. B. durch Knochenschmerzen, intrakranielle Druckerhöhung, Hirnnervenausfälle oder als palpable Knoten (Dargeon, 1962; Latchaw et al., 1982). Zwei radiologische Zeichen scheinen mit einer schlechten Prognose der Knochenmetastasen des Schädels einherzugehen. Dies sind eine bürstenartige Auftreibung des Knochens und eine weite Diastase der Suturen, welche auch zu kraniofazialen Deformierungen führen kann und die auch ohne intrakranielle Druckerhöhung auftritt. Kraniale Metastasen scheinen unabhängig vom Patient\*innenalter aufzutreten, jedoch stark mit dem Differenzierungsgrad des Neuroblastoms verknüpft zu sein (Pascual-Castroviejo et al., 1975).

Eine besondere Gruppe stellen die bei 14,6% der Patient\*innen auftretenden „Sanduhrtumoren“ bzw. „Hanteltumoren“ dar. Dies sind Tumoren, die über die Neuroforamina in den Spinalkanal einwachsen und das Rückenmark, die Cauda equina oder Nervenwurzeln infiltrieren bzw. komprimieren können. Dabei verbleiben sie meist extradural (Bernardi et al., 2005; Ozerov et al., 2016). Die primären Tumoren liegen paraspinal vor allem retroperitoneal oder im Mediastinum. Sie führen oft durch Schädigung des Rückenmarks zu neurologischen Ausfällen (Fagan & Swischuk, 1974) und stellen dann eine Indikation zur notfallmäßigen operativen Entlastung des Spinalkanals dar. Alternativ kann eine Verringerung der Symptome auch durch eine Radio- oder Chemotherapie erreicht werden (Bernardi et al., 2005; Simon et al., 2012). Anders als Patient\*innen mit zerebralen oder intraspinalen Metastasen haben solche mit Sanduhrtumoren eine bessere Prognose als solche ohne dieses Phänomen und weisen ein günstigeres Risikoprofil auf (Kraal et al., 2017). Diagnostisch ist die MRT am sensitivsten, wobei hier bei Raumforderungen ohne klinische Auffälligkeiten therapeutisch zurückhaltend agiert werden sollte (Bernardi et al., 2005).

## 2 Zielsetzung

Auf Basis der Charakteristika der Erkrankung und im Interesse der klinischen Notwendigkeit wurden zu Beginn der Dissertation Fragestellungen und Hypothesen aufgeworfen, welche sich in drei Komplexe sortieren:

*Komplex 1: Deskriptive Analyse von Tumorbeteiligungen mit potentieller Relevanz für das ZNS und die Cauda equina in der vorliegenden Kohorte von Neuroblastompatient\*innen.*

Frage 1: Wie häufig zeigte sich eine Bedrohung oder Beteiligung des ZNS oder die Cauda equina und wo war diese lokalisiert?

Frage 2: Stellen rein knöcherne Tumoren im Schädel oder in der Wirbelsäule eine Bedrohung für das ZNS oder die Cauda equina dar und wie sollten sie therapiert werden?

*Komplex 2: Evaluierung des Gesamtüberlebens der Neuroblastompatient\*innen mit ZNS-Beteiligung*

Frage 1: Was sind die Unterschiede zwischen Patient\*innen mit und ohne Beteiligung des ZNS?

Frage 2: Welchen Einfluss hat eine neurochirurgische Entfernung der ZNS-Beteiligung?

Frage 3: Welchen Einfluss hat eine Bestrahlung der ZNS-Beteiligung?

Frage 4: Welchen Einfluss hat eine Anti-GD2 Immuntherapie?

Frage 5: Haben die per continuitatem wachsenden intraforaminalen Tumoranteile eine Sonderstellung in der Gruppe der Patient\*innen mit ZNS-Beteiligung?

Frage 6: Wird die Prognose der Patient\*innen durch die ZNS-Beteiligung selbst beeinflusst?

*Komplex 3: Evaluierung der Rolle der Neurochirurgie im Rahmen der Neuroblastombehandlung*

Frage 1: Was waren die Indikationen für Operationen der ZNS-Beteiligungen und wie erfolgreich war die Operation?

Frage 2: Ist eine Nachbestrahlung von Tumoren nach ihrer Resektion sinnvoll?

Frage 3: Was für neurochirurgische Prozeduren wurden weiterhin durchgeführt?

## **3 Methodik**

### **3.1 Patient\*innenkollektiv**

Die vorliegende Dissertationsarbeit wurde durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald zur Durchführung freigegeben. Es wurden alle pädiatrischen Patient\*innen mit einem Neuroblastom eingeschlossen und retrospektiv erfasst, welche im Zeitraum von 1993 bis 2018 in Greifswald behandelt wurden. Nur 4/240 Patient\*innen erhielten vor dem Jahr 2009 eine diesbezügliche Therapie. Eine für diese Entität besonders große konsekutive, monozentrische Serie wurde erst ab diesem Jahr mit der Berufung von Herrn Prof. Dr. Holger Lode als Ordinarius der Klinik für Kinderheilkunde, einem weltweit renommierten Experten in der Neuroblastombehandlung, möglich. Vor diesem Hintergrund ergab sich die Möglichkeit, diese Tumorerkrankung näher zu charakterisieren. In die Untersuchung wurden ohne Ausschlusskriterien alle insgesamt 240 in diesem Zeitraum in Greifswald behandelten Patient\*innen eingeschlossen.

### **3.2 Datenerhebung**

Initiale Datengrundlage waren alle digitalen und analogen Archive und Dateninformationssysteme der Kliniken für Neurochirurgie und Kinder- und Jugendheilkunde der Universitätsmedizin Greifswald. Zur Datenrecherche wurden Entlassungsbriefe, Verlegungsberichte, Stammdatenblätter, OP-Berichte, Befunde der Pathologie, der Mikrobiologie, der klinischen Chemie und der Radiologie, Konsilscheine sowie Stations- und Visitenkurven herangezogen. Um die Lücken, die in den Akten bezüglich des Langzeitverlaufs bestanden, aktiv zu schließen, wurden weiterbehandelnde Ärzt\*innen und Familienangehörige kontaktiert. Außerdem wurden von den multinationalen Patient\*innen Todesanzeigen, Spendenaufrufe und Blogeinträge von Betroffenen oder ihren Angehörigen zur weiteren Ergänzung oder Bestätigung der Daten zur Beurteilung des Langzeitverlaufs herangezogen.

Es wurde jede Raumforderung als „Tumor“ bzw. „Metastase“ erfasst, die nach histologischer Untersuchung der Entität „Neuroblastom“ zugeordnet wurde. Außerdem wurden in der radiologischen Bildgebung aufgefallene Raumforderungen und Anreicherungen berücksichtigt. Da nur sehr wenige Metastasen histologisch untersucht wurden und die von den Radiologen beschriebenen Auffälligkeiten nicht zwangsläufig einen Tumor abbilden,

wurden Kriterien festgelegt, bei deren Erfüllung eine Metastase als gesichert angesehen wurde. Dies war der Fall, wenn die Raumforderung bzw. Anreicherung in mehr als einem radiologischen Befund als Metastase der Neuroblastomerkrankung beschrieben wurde (entweder im zeitlichen Verlauf oder in einem MIBG-Scan und einem MRT). Tumoren, die aufgrund fehlender zweiter Bildgebung nicht auf diese Art validiert werden konnten, wurden als gesichert betrachtet, wenn sich zu dem Befund passende Symptome zeigten.

### **3.2.1 Entwicklung des Fragebogens**

Das Projekt begann in der Festlegung wichtiger Variablen, welche für die Auswertung der Studienfragen wichtig sind. Da es sich um eine retrospektive Arbeit handelte, wurde eine Pilotphase mit zehn zufällig gewählten Patient\*innen begonnen. Hierbei wurde v.a. getestet, welche Informationen tatsächlich verfügbar sind. Aus dieser Pilotphase wurde der finale Studienerfassungsbogen (siehe Anhang „Fragebogen“) erstellt.

#### Basisdaten:

Der Bogen umfasste die Basisdaten der Patient\*innen, also den Namen, das Geburtsdatum und das Geschlecht. Da die Greifswalder Kinderonkologie Patient\*innen aus aller Welt anzieht, die sich häufig in späten Phasen ihrer Erkrankung befinden, wurden außerdem das Herkunftsland und der Therapiebeginn in Greifswald erfasst. Aufgrund des sehr unterschiedlichen Umfangs, in dem die Therapiedaten von den vorbehandelnden Kliniken übermittelt wurden, wurde außerdem die Vollständigkeit der Akte vermerkt.

#### Tumorcharakteristika:

In einem zweiten Abschnitt wurden die wichtigsten Eckdaten zur Neuroblastomerkrankung festgehalten. Hierbei handelte es sich um das Datum der Primärdiagnose, die Lage des Primärtumors, das Neuroblastomstadium nach INSS, die Frage nach dem Erhalt einer kompletten Remission nach der Erstlinientherapie und um neuroblastomspezifische Risikofaktoren. Die Einteilung in Risikogruppen erfolgte nach dem Schema des NB2004-Protokolls, weshalb die für diese wichtigen Marker erhoben wurden. Dies war zum einen die prognostisch wichtige MCYN-Amplifikation, zum anderen zusätzliche Faktoren wie die 1p36q-Deletion. Zusätzlich wurde der Differenzierungsgrad betrachtet, der ein wichtiger Parameter der Tumorhistologie ist. Der Status von 11q23 und des Chromosoms 17q wurden in diese Untersuchung nicht mit aufgenommen, da sie nicht in die Risikoklassifikation nach dem Schema des NB2004-Protokolls einfließen und bei der Greifswalder Kohorte selten erhoben

wurden. Da der Schwerpunkt der Datenerhebung auf dem Verhalten von Tumoren in Schädel und Wirbelsäule lag, wurde außerdem der Zeitpunkt des Auftretens von Tumoren in einem dieser Bereiche erfasst.

#### Therapieverlauf:

Ein weiterer Teil des Fragebogens umfasste den Therapieverlauf. Hierbei wurde zwischen Erst- und Zweitlinientherapie unterschieden. Weiter untergliedert wurde in Therapieformen, also in Chemo-, Hochdosis-, Lokal-, Erhaltungs- und Immuntherapie. Es wurden die genaue Art und der Zeitraum der Behandlung erfasst, um so später den genauen Ablauf der individuellen Therapie nachverfolgen zu können. Zwischen den beiden Therapieabschnitten wurde außerdem vermerkt, wie sich die Erkrankung vor dem Rückfall verhalten hatte, wann die Rezidive/Prognose aufgetreten waren, wie häufig diese gewesen und welcher Art sie waren. Hier wurde zwischen lokalen und systemischen Rezidiven unterschieden. Zusätzlich wurde erfasst, an welchen Orten die Rezidive aufgetreten waren, wobei diese Lokalisationen für eine bessere Übersicht in Gruppen zusammengefasst wurden (Knochen, Knochenmark, Ort des Primärtumors und sonstige Lokalisationen).

Zur Erfassung von Faktoren, die das Überleben der Patient\*innen (abgesehen von den für die Untersuchung vorrangig interessanten Tumoren im Bereich des Schädels und der Wirbelsäule) beeinflusst haben könnten, wurde dokumentiert, welche Organe bei den Patient\*innen befallen waren. Außerdem wurden Diagnosen vermerkt, die bereits vor Entdeckung des Neuroblastoms bestanden hatten oder die abseits der Grunderkrankung unter oder nach der Therapie aufgetreten waren.

#### ZNS-assoziierte Neuroblastomerkrankung:

In einem weiteren Abschnitt wurden neurochirurgische Eckdaten erfasst, die eine Intervention in einem dieser Bereiche erklärt hätten (Anlage eines Rickham-Reservoirs, Hydrocephalus, Lumbalpunktion) und ein Auftreten und die Lage von Tumoren in diesen Bereichen.

Zur genauen Abbildung des Verhaltens der Tumoren und des Umgangs mit ihnen wurden der zeitliche Abstand des Auftretens zur Erstdiagnose, die Lokalisation (Ort und Durabeziehung), Grund der Entdeckung, verursachte Beschwerden, Art der Therapie und das Ansprechen auf

diese erfasst. Tumoren, die gleichzeitig in räumlicher Nähe zueinander aufgetreten waren, wurden nur bei sehr unterschiedlichem Verhalten als einzelne Tumoren erfasst.

#### Operative Therapie der ZNS-Tumoren:

In einem weiteren Abschnitt wurden die wichtigsten Daten zu erfolgten Operationen festgehalten (Art der Operation, Resektionsumfang, Operationsindikation, Komplikationen) Zusätzlich wurde erfasst, ob es postoperativ eine Veränderung des neurologischen Befundes gegeben hatte, ob postoperativ bestrahlt worden war und falls nicht, welche Gründe es hierfür gegeben hatte.

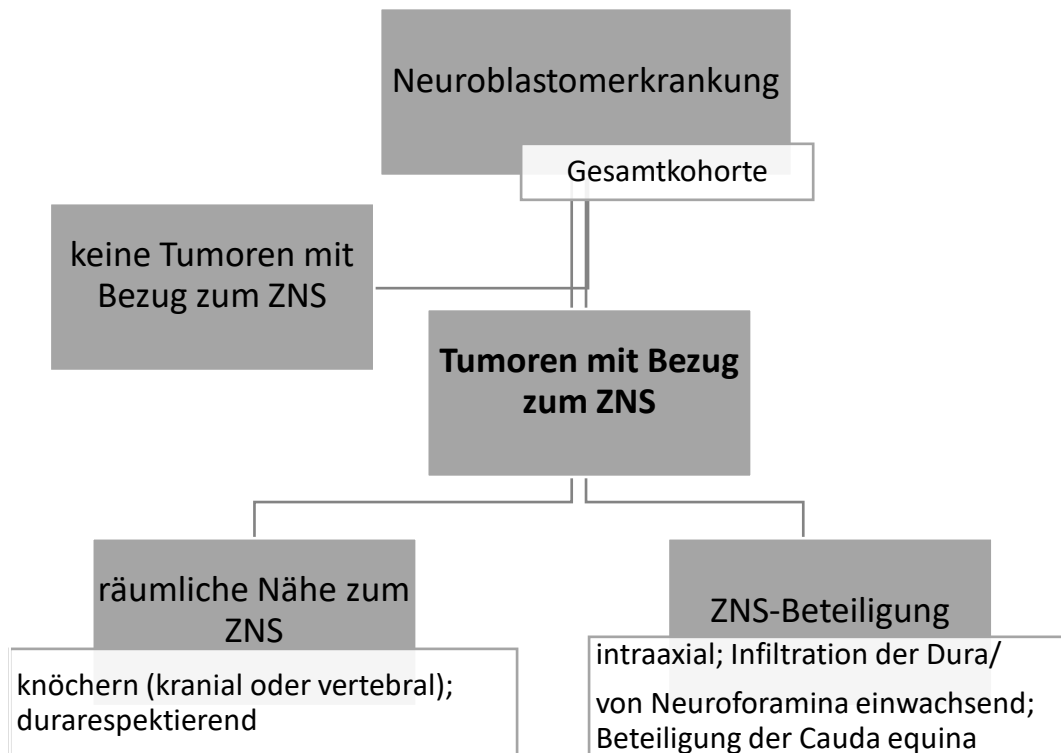
#### Langzeitverlauf:

Der letzte Teilbereich bildete den Langzeitverlauf ab. Hierbei lag der Fokus der Untersuchung vor allem darauf, ob die Patient\*innen aufgrund von neurologischen Komplikationen verstorben waren und wie lange sie nach der Erstdiagnose überlebt hatten. Diesbezüglich wurde zusätzlich die Zeit des Überlebens nach dem Ende der Therapie in Greifswald dokumentiert, da hierdurch eine Quelle möglicher Informationslücken aufgezeigt werden sollte. Außerdem wurde festgehalten, wie sich die operierten Tumoren im neurochirurgischen Bereich nach der letzten Operation verhalten hatten, um so beurteilen zu können, wie hilfreich diese für die Patient\*in gewesen war.

### **3.3 Datenanalyse**

#### **3.3.1 Einteilungskriterien für Neuroblastompatient\*innen mit Metastasen mit räumlicher Nähe zum ZNS**

Das wesentliche Interesse der vorliegenden Dissertation galt allen Patient\*innen, die im Verlaufe ihrer Neuroblastomerkrankung Tumoren mit räumlicher Nähe zum ZNS, der Cauda equina oder den spinalen peripheren Nerven aufwiesen. Daher wurden in der Auswertung Patient\*innen mit einer Beteiligung des Gehirns, des Rückenmarks, der Cauda equina, des Hirn-Schädels oder der Wirbelsäule besonders betrachtet.



**Abbildung 2:** Aufgliederung der Patient\*innenkohorte

Im Zuge der detaillierten Untersuchung wurde zwischen Patient\*innen mit und ohne ZNS-Beteiligung unterschieden (s. Abbildung 2). Bei Vorliegen eines Tumors mit intraaxialer Lage, Infiltration der Dura oder eines Neuroforamens mit Beteiligung des Rückenmarks, aber auch der Cauda equina oder der Nervenwurzeln, trotz deren Zugehörigkeit zum peripheren Nervensystem, wurde ein Patient der Gruppe „ZNS-Beteiligung“ zugeordnet. Respektierten alle vertebrealen oder kranialen Tumoren einer Patient\*in die Dura und traten nicht in ein Neuroforamen ein, lagen somit also vorrangig im Knochen, fiel die Patient\*in in die Kategorie „Patient\*in ohne ZNS-Beteiligung“, wurde aber trotzdem auf eine Gefährdung des ZNS untersucht.

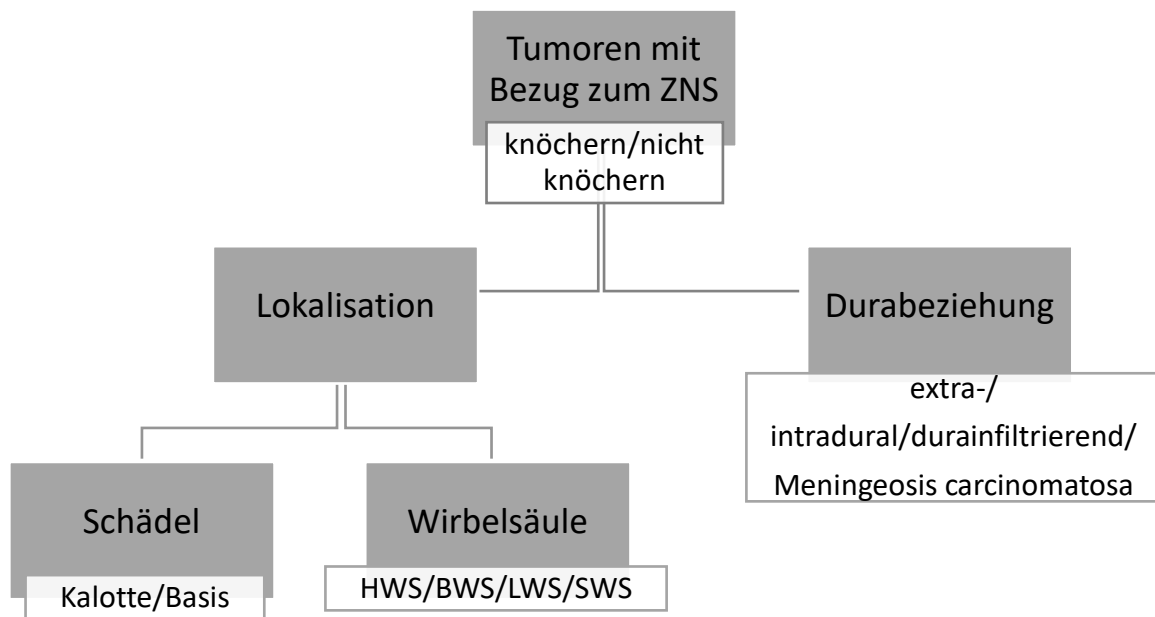
Die Erfassung der Daten erfolgte zunächst tumorzentriert, das heißt, es wurde das Verhalten der einzelnen Tumoren mit Bezug zum ZNS und die durch sie verursachten Beschwerden untersucht. Dies sollte ermöglichen, die beste Behandlung für den einzelnen Tumor zu eruieren.

Zusätzlich wurden patient\*innenzentrierte Parameter festgehalten, die eine Beurteilung des Erfolges der Therapie in Hinblick auf das Gesamtüberleben der Patient\*innen schaffen sollten.

Jeder Tumor mit Bezug zum ZNS wurde einzeln erfasst und sein Ansprechen auf die durchgeführte Therapie bewertet und in folgende Kategorien eingeteilt:

- komplette Remission,
- partielle Remission,
- stationäres Verhalten,
- Progress.

Im Falle einer Operation wurden R0-, R1-, R2-Resektion und Biopsie unterschieden. Dabei wurde außerdem untersucht, ob es durch die Operation zu einer Veränderung in Hinblick auf die neurologische Symptomatik oder zu Komplikationen gekommen war.



**Abbildung 3:** Lageeinteilung der Tumoren mit Bezug zum ZNS

Die Tumoren wurden außerdem bezüglich ihrer Lage eingeteilt (s. Abbildung 3). Es wurde zwischen knöchern und nicht knöchern unterschieden, außerdem wurde die Lage im Bezug zur Dura erfasst. Für die Lokalisation wurden Schädelbasis, -kalotte, Meningeosis carcinomatosa und die vier Abschnitte der Wirbelsäule (HWS/BWS/LWS/SWS) getrennt betrachtet. Aufgrund des oftmals sehr diffusen Befalls der knöchernen Wirbelsäule wurden dort zeitgleich aufgetretene Tumoren in ihrer jeweiligen Etage zusammengefasst. Tumoren, die zwischen zwei Etagen der Wirbelsäule lagen, wurden der oberen zugeordnet. Im Schädel

wurden die Tumoren trotz räumlicher Nähe teilweise unterschiedlich behandelt und deshalb einzeln aufgeführt.

### **3.3.2 Analysestrategie in der Auswertung der Daten**

Durch eine vergleichende Betrachtung der im Folgenden aufgeführten Patient\*innengruppen sollten etwaige Unterschiede zwischen diesen herausgearbeitet werden.

Jeder Vergleich von Gruppen wurde in drei Therapiephasen durchgeführt. Unterschieden wurde die Phase der Therapie der initialen Erkrankung, die des ersten Rezidives bzw. Progresses und die einer zusammengefassten Therapieetappe von späteren Rezidiven bzw. späteren Progressen.

Es wurde zunächst untersucht, ob das Risikoprofil der Gruppen signifikant unterschiedlich war. Hier wurden die Risikofaktoren „Status von MYCN“ und „Differenzierungsgrad“ verglichen. Das Vorliegen von Veränderung von 1p war bei über 50% der Patienten nicht untersucht worden, sodass dieser Parameter nicht in den Vergleich einbezogen wurde. Das Alter (in Monaten) bei Primärdiagnose wurden ebenfalls überprüft. Ebenfalls verglichen wurde die mittlere Dauer bis zum Auftreten des ersten Rezidives mit Hilfe einer Ergebniszeitanalyse, die Anzahl der zensierten Patient\*innen wurde ebenfalls erfasst. Zensiert wurden Patient\*innen, die einen refraktären oder stationären Krankheitsverlauf hatten, bei denen der Zeitpunkt des Rezidives unbekannt war oder die während der Erstlinientherapie verstarben.

Die Therapieregime wurden detailliert erfasst (s. Abbildung 4). Ein ähnlicher Therapieablauf und Unterschiede im Gesamtüberleben wurden abgebildet.

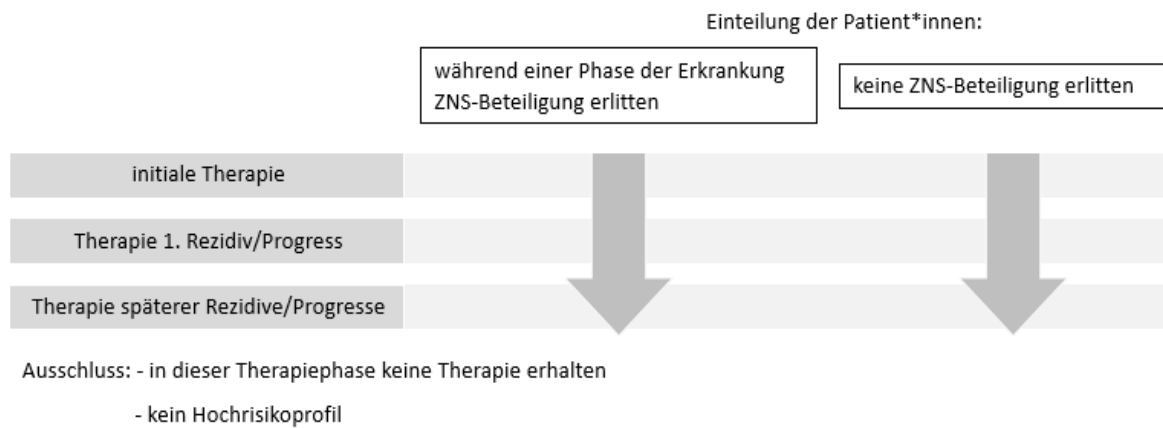
Patient	Therapie 1. Rezidiv/Progress				Risikofaktoren						Überleben (in Monaten seit Primär- diagnose)
	Auftreten	Operation	Radio- therapie	Induktion 1	Stadium (nach INSS)	Alter (Monate)	n-myc- positiv	Ip	Auftreten 1. Rezidiv (Monate)	Grad	
1	M1			N5/N6	4	24	nein	unbekannt	19	2	55
2	M1			N4/N5/N6/N7/ICE	4	51	ja	unbekannt	21	4	107
3	M2; M3		2; 3	To/Tem	4	56	nein	unbekannt	14	unbekannt	36
4	M1			Carbo/Iri	4	117	nein	unbekannt	37	4	63
5	M1	1			4	60	nein	unbekannt	22	4	51
6				To/Cyclo	4	39	nein	Deletion	68	unbekannt	118
11					4	27	nein	unverändert	13	4	43
12				Vcr/Dox/Cyclo/Cs	4	50	ja	unbekannt	15	3	45
14	LP1			Iri/Tem + MTX intr	4	181	unbekannt	unbekannt	6	1	98 (lebt)
15	M1			lokal über Rückham	4	32	unbekannt	unbekannt	12	3	13

**Abbildung 4:** Bild eines Auszugs aus der Tabelle zur patient\*innenzentrierten Analyse der Patient\*innen mit ZNS-Beteiligung - Dokumentation des Therapieverlaufs, der Risikofaktoren und des Überlebens, Darstellung aller ZNS-Tumoren eines Patient\*innen in einer Zeile, Beispiel der Therapieerfassung anhand Induktion 1 (Chemotherapieregime farblich abgegrenzt), Erfassung des Auftretens (Metastase (M) und lokaler Progress (LP)) und der spezifischen Therapie (Operation und Radiotherapie)

### (1) Unterschiede zwischen Patient\*innen mit und ohne ZNS-Metastasen

Die Gruppe der Patient\*innen mit ZNS-Beteiligung wurde besonders eingehend betrachtet. In Greifswald wurden aufgrund der Möglichkeit einer Durchführung einer Immuntherapie, welche im umliegenden Ausland vielfach nicht durchgeführt werden konnte, vorwiegend Patient\*innen mit Hochrisikoprofil therapiert. Daher wurde die Auswertung der ZNS-Kohorte auf diese Gruppe beschränkt, um die Daten nicht durch die von Patient\*innen niedrigerer Risikogruppen zu verfälschen. Um Unterschiede im Risikoprofil von Patient\*innen mit und ohne ZNS-Beteiligung besser identifizieren zu können und zusätzlich eine Einordnung der Greifswalder Kohorte in Bezug zu bereits in der Literatur bekannten Studien zu ermöglichen, wurde ein Vergleich zwischen diesen beiden Gruppen durchgeführt.

## (1) Unterschiede zwischen Patient\*innen mit und ohne ZNS-Metastasen



**Abbildung 5:** Übersicht zur Erstellung der Gruppen zum Vergleich von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne ZNS-Beteiligung

Alle Patient\*innen, die im Verlauf ihrer Erkrankung einen Befall des ZNS erlitten, wurden in die Gruppe „ZNS-Beteiligung“ eingeteilt, unabhängig davon, ob dieser in der betrachteten Therapiephase schon bestanden hatte (s. Abbildung 5). Das heißt, dass eine Patient\*in z. B. bereits im Vergleich der initialen Therapiephase der Gruppe „ZNS-Beteiligung“ zugeordnet wurde, obwohl diese erst in der Phase der späteren Rezidive auftrat. Dies erfolgte aufgrund der Prämisse, dass nicht die ZNS-Beteiligung alleine für eine schlechtere Überlebensrate verantwortlich ist, sondern Patient\*innen mit einer solchen auch abgesehen davon ein schlechteres Risikoprofil aufweisen. In jeder Phase wurden alle Patient\*innen verglichen, die in dieser noch therapiert worden waren. Solche, die bei den späteren Therapiephasen bereits in Remission oder verstorben waren bzw. die ihre Therapie abgebrochen hatten, flossen somit in diesen Vergleich nicht mehr mit ein.

## (2) Einfluss verschiedener Therapieformen auf einzelne ZNS-Tumoren und auf das Gesamtüberleben

Die Herangehensweise an diese Auswertung war zunächst tumorzentriert. Dabei wurde das Ansprechen der einzelnen Tumoren auf jede durchgeführte Therapie erfasst, wie exemplarisch in Abbildung 6 zu sehen ist.

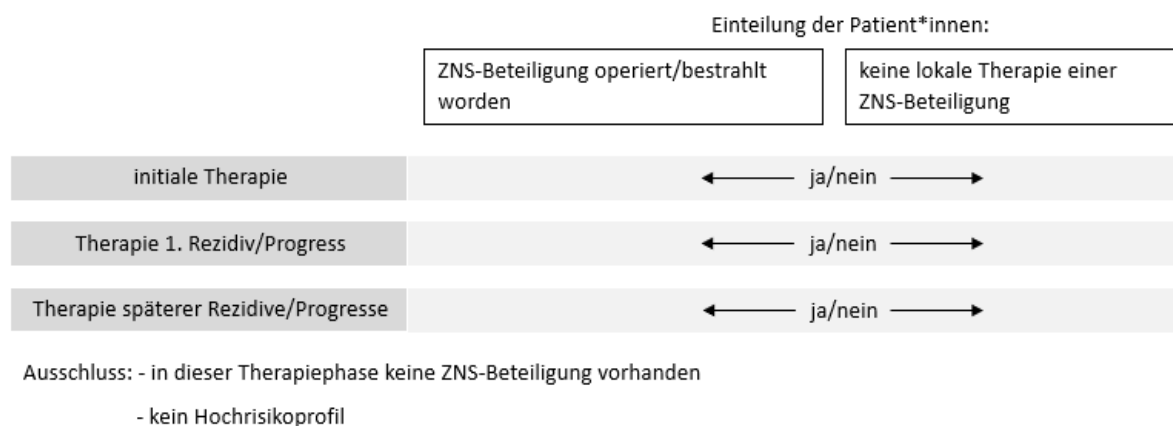
NR_Patient	Treatment 1	Effect_T1	Treatment 2	Effect_T2	Treatment 3	Effect_T3	Treatment 4
3	Top/Tem	p	RIST	s	GD2_ch	r	RIST_Rap
3	kurz danach verstorben		0	0	0	0	0
14	RX	rem	0	0	0	0	0
15	CX (über Rickham)	p	0	0	0	0	0
27	N5/N6	?	N7	?	TVD	?	Iri/Tem
33	COJEC	keine rem	TVD	keine rem	Iri/Tem	keine rem	BuMel_ASCT
35	O_CX	r?	N4	r?	N5/N6	part rem	Iri/Tem
35	keine Behandlung beschrieben		0	0	0	0	0

**Abbildung 6:** Bild eines Auszugs aus der Tabelle zur Fragebogenauswertung – Zuordnung der Tumoren zu den Patient\*innen (NR\_Patient); durchgeführte Behandlungen (Treatment 1, 2, etc.) und das Ansprechen des jeweiligen Tumors auf diese (Effect 1, 2, etc.); Behandlungen: Keine (0); Chemotherapie (Top/Tem; N5/N6; COJEC; andere Chemotherapie (O\_CX); RIST (-Rap); N7; TVD; N4; Iri/Tem), lokale Therapie (RX; CX (über Rickham)), Immuntherapie (GD2\_ch); Hochdosistherapie (BuMel\_ASCT); Einteilung des Effekts: Progress (p), Remission (rem), partielle Remission (part rem), Regress (r), stationäres Verhalten (s), keine sicheren Informationen (?/ keine Rem/ r?), kurz nach Auftreten des Metastase verstorben

Eine Auswertung nach der oben skizzierten Methode hätte eine Aussage über die Unterschiede in Bezug auf die Patient\*innen unmöglich gemacht, da Patient\*innen mit mehreren Tumoren mehrfach genannt worden wären und teils sogar unterschiedlichen Gruppen hätten zugeordnet werden müssen. Insbesondere hätte so das Gesamtüberleben der Patient\*innen nicht verglichen werden können.

Aus diesen Gründen wurde Patient\*innenzentriert ausgewertet (s. Abbildung 7).

## (2) Einfluss verschiedener Therapieformen auf das Gesamtüberleben



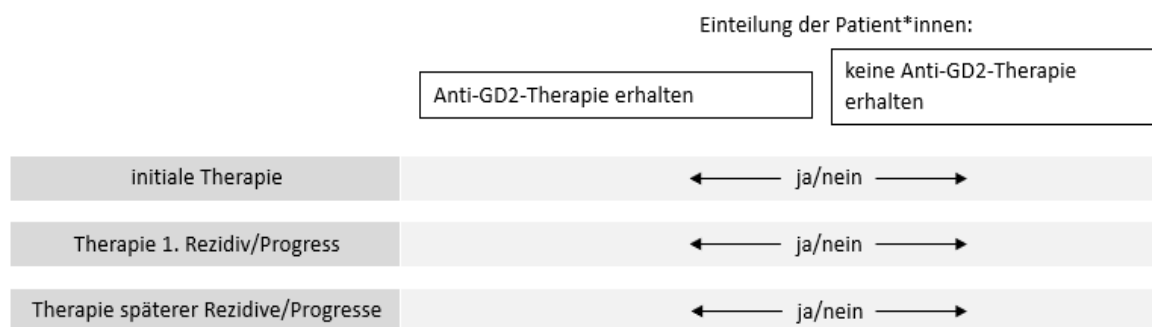
**Abbildung 7:** Übersicht zur Erstellung der Gruppen zum Vergleich von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Operation und mit und ohne Bestrahlung einer ZNS-Beteiligung

In jeder Therapiephase wurden nur die Patient\*innen betrachtet, die zu diesem Zeitpunkt einen Tumor im ZNS aufwiesen, der potentiell behandlungsbedürftig war. Patient\*innen, die erst in späteren Therapieabschnitten eine Beteiligung des ZNS erlitten oder deren ZNS-Tumoren bereits in Remission waren, wurden also in diesen Phasen nicht untersucht. Patient\*innen, bei denen mehrere Tumoren mit dem ZNS kommunizierten, wurden der Gruppe zugeordnet, die eine zusätzliche lokale Therapie erhalten hatte, auch wenn dies nicht auf alle einzelnen Tumoren zutraf.

Zur Beantwortung der Frage, ob es eine überlegene lokale Therapieform zur Behandlung von ZNS-Tumoren bei Neuroblastom gibt, wurden zwei Kohorten mit jeweils zwei Gruppen gebildet. In der ersten dieser Kohorten wurden Patient\*innen, die an einem ZNS-Tumor operiert wurden mit solchen verglichen, deren ZNS-Tumoren nicht operiert wurden. Die zweite Kohorte bestand aus Patient\*innen, die eine Bestrahlung eines Tumors im ZNS erhalten hatten und welchen, deren ZNS-Beteiligung nicht bestrahlt worden war. Ein zunächst weiterer geplanter Vergleich von Patienten, die eine kombinierte Behandlung ihrer ZNS-Metastase mit Hilfe von Operation und Bestrahlung erhalten hatten mit solchen, deren ZNS-Beteiligung nur operiert wurde, musste aufgrund sehr geringer Fallzahlen verworfen werden.

Außerdem wurde die Auswirkung der Anti-GD2-Therapie auf das Gesamtüberleben von Patient\*innen mit ZNS-Beteiligung untersucht. Da der Schwerpunkt der Betrachtung hierbei nicht auf der Behandlung einzelner Tumoren lag, unterschied sich die Erstellung der beiden Gruppen von der in den Therapiekohorten (s. Abbildung 8).

## (2) Einfluss verschiedener Therapieformen auf das Gesamtüberleben



Ausschluss: - in dieser Therapiephase keine Therapie erhalten  
 - kein Hochrisikoprofil

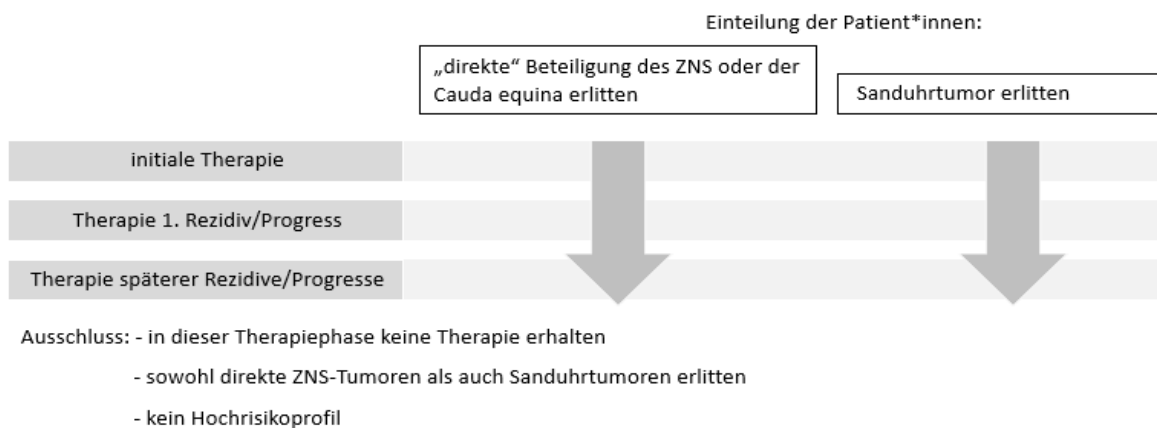
**Abbildung 8:** Übersicht zur Erstellung der Gruppen zum Vergleich von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Anti-GD2-Therapie

Hier wurden wieder in jeder der drei Krankheitsphasen alle Patient\*innen untersucht, die in dieser eine Therapie erhielten, unabhängig davon, ob zu diesem Zeitpunkt eine Beteiligung des ZNS vorlag oder nicht. In jedem Abschnitt des Krankheitsverlaufs wurden die Patient\*innen neu zugeteilt, um herauszufinden, ob der Erfolg der Therapie mit Anti-GD2 sich in diesem veränderte.

### (3) Vergleich von Patient\*innen mit direkten ZNS- und Sanduhrumoren

In einer letzten Kohorte wurde untersucht, ob ein Unterschied zwischen Patient\*innen, deren Tumoren „direkt“ (erstes Auftreten intradural) im ZNS oder im Bereich der Cauda equina lagen und solchen, deren Tumoren über ein Neuroforamen mit dem ZNS kommunizieren, besteht. Auch hier wurden die Patient\*innen unabhängig davon in den Krankheitsphasen untersucht, ob bereits die ZNS-Beteiligung vorlag (s. Abbildung 9).

#### (3) Vergleich von Patient\*innen mit direkten ZNS- und Sanduhrumoren



**Abbildung 9:** Übersicht zur Erstellung der Gruppen zum Vergleich von Hochrisikopatient\*innen mit „direkten“ ZNS- und Sanduhrumoren

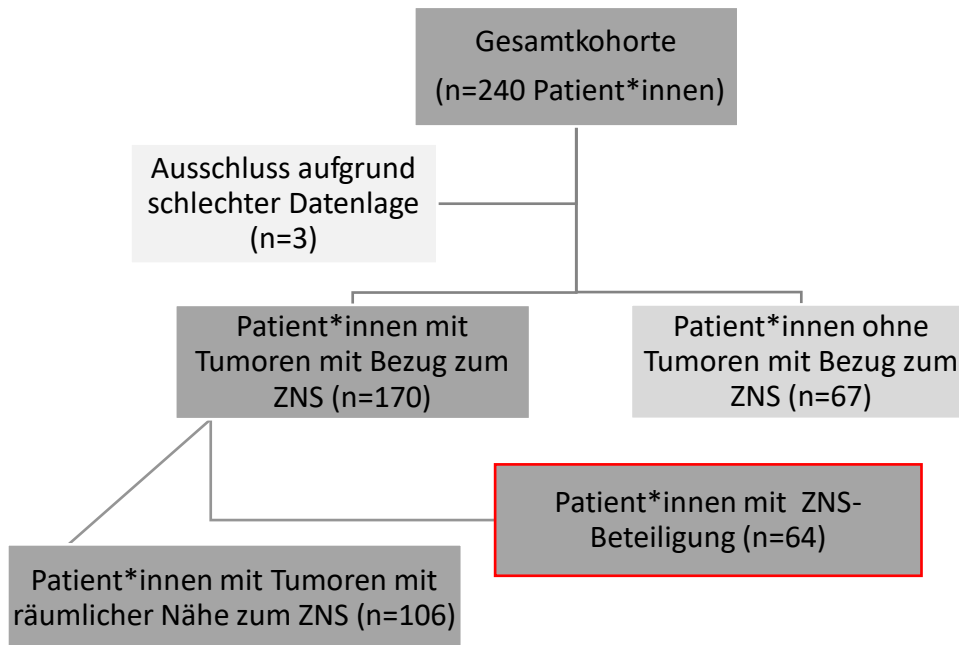
Die Patient\*innen wurden unabhängig davon, ob in der betrachteten Krankheitsphase die ZNS-Beteiligung bereits vorlag, der Gruppe zugewiesen, zu der ihre Tumoren passten. Das heißt, Patient\*innen, bei denen erst im letzten Abschnitt ein Tumor im ZNS auftrat, wurde in den ersten Therapiephasen trotzdem in der Gruppe „direkte ZNS-Beteiligung“ betrachtet. Patient\*innen, die sowohl Tumoren hatten, die für eine „direkte Beteiligung des ZNS“ qualifizierten, als auch solche, die als „Sanduhrumoren“ einzuordnen waren, wurden aus der Betrachtung ausgenommen.

### **3.4 Statistische Datenauswertung**

Die erhobenen Daten wurden mithilfe von Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation; Redmond, Washington, USA) und GraphPad Prism 8 (Dotmatics; San Diego, Kalifornien, USA) analysiert und ausgewertet. Sie wurden tabellarisch gesammelt, sortiert, analysiert und grafisch dargestellt. Unter Verwendung von Microsoft Excel 2019 wurden außerdem Mediane, Maxima und Minima berechnet. Mit Hilfe von GraphPad Prism 8 wurden die Korrelationen zwischen Variablen verschiedener Gruppen geprüft und die Mittelwerte von Zeitpunkten verglichen. Hierzu wurden der Fisher-Exact-, der Mann-Whitney-U- und der Log-Rank-Test verwendet. Das Signifikanzniveau lag bei  $\alpha=0,05$ . GraphPad Prism 8 wurde außerdem für die graphische Darstellung und Schätzung der Überlebenskurven mittels Kaplan-Meier-Schätzer und die Berechnung der Überlebensraten und deren Standardfehler verwendet. Für die Auswertung der Überlebensdaten wurde ein Ende des Betrachtungszeitraums festgelegt (Mai 2018). Die Dauer des ereignisfreien Überlebens bezüglich eines Auftretens eines Rezidivs oder Progresses wurde mit Hilfe eines Kaplan-Meier-Schätzer berechnet. Die Darstellung der Kaplan-Meier-Schätzer wurde auf das 5-Jahres-Überleben beschränkt, da in den folgenden Jahren die Anzahl der Patient\*innen, die sich noch unter Risiko befanden, gering war und dies zu einer Verzerrung der Darstellung geführt hätte. Die Auswertung wurde als „nicht sinnvoll möglich“ eingestuft, wenn bei mindestens 50% der untersuchten Patient\*innen keine Angaben zu dem untersuchten Parameter vorlagen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Allgemeine Charakterisierung der Greifswalder Kohorte



**Abbildung 10:** Unterteilung der Greifswalder Patient\*innen mit Neuroblastomerkrankung

Die untersuchte Kohorte besteht aus 240 Patient\*innen, von denen drei aufgrund einer unzureichenden Datenlage aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen wurden (s. Abbildung 10). 94/237 Patient\*innen waren weiblich, 143/237 männlich, das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag bei 39 Monaten, bei einer Spanne von einem Monat bis zu 395 Monaten.

Der Hauptanteil der Greifswalder Patient\*innen war der Hochrisikogruppe zuzuordnen (215/237), der Rest der Gruppe mit mittlerem Risiko (12/237) und mit niedrigem Risiko (10/237).

Die meisten Primärtumoren traten im Abdomen (199/237), vor allem in der Nebenniere (128/199) auf. 29/237 lagen im Thorax, 3/237 weitere im Becken. Außerdem traten die Primärtumoren bei 2/237 Patient\*innen im Schädel und bei 1/237 zervikal auf. Bei 3/237 Patient\*innen war der Ort des Primärtumors nicht vermerkt.

Tumoren, welche keinen Bezug zum ZNS hatten, wurden in sechs Lokalisationen zusammengefasst (Knochen, -mark, Abdomen, Thorax, Lymphsystem, Sonstige).

182/237 Patient\*innen hatten Tumoren im Knochen (gesamtes Skelett ausgenommen Schädel und Wirbelsäule), 150/237 im Knochenmark, bei 214/237 Patient\*innen lagen (teils mehrere) Metastasen im Abdomen (Leber, Magen, Mesenterium; Milz, Pankreas, Niere, Nebenniere, retroperitoneal) vor, in weiteren 77/237 im Thorax (Lunge, Mediastinum, Pleura). Bei 110/237 Patient\*innen existierten Metastasen im Lymphsystem, 23/237 in sonstigen Lokalisationen (Becken, cervical, Muskeln, Axilla, Haut, nuchal, Ovar).

Die Herkunft der Patient\*innen war vielfältig und schlüsselte sich wie folgt auf: 87 Patient\*innen aus Deutschland, 34 aus Russland, 31 aus Polen, 15 aus England, zwölf aus der Ukraine, neun aus den Niederlanden, sieben aus Griechenland, fünf aus Weißrussland, vier aus Norwegen, ebenfalls vier aus Schweden, drei aus Dänemark, drei aus Kasachstan, jeweils zwei aus Armenien, Bulgarien, Israel, der Türkei und Zypern und jeweils eine\*r aus Aserbaidshan, Australien, Kroatien, Nigeria, Rumänien, Schottland, Spanien, Syrien, Thailand und Ungarn. Bei drei Patient\*innen ließ sich das Herkunftsland nicht ermitteln.

Im Mittel begannen die Patient\*innen die Therapie in Greifswald 20 Monate nach der Erstdiagnose, bei einer Range von 0-183 Monaten. Bei drei Patient\*innen existierten dazu keine Informationen.

Alle Patient\*innen erhielten während ihres Krankheitsverlaufes mindestens eine Therapie, diese teilweise mehrfach. Der Behandlungsablauf war heterogen (s. Tabelle 1). Unter „Sonstige Chemotherapien“ wurden selten angewendete Schemata oder einzelne Therapeutika und Therapien, deren genaue Zusammensetzung nicht dokumentiert war, zusammengefasst (s. Anhang „Sonstige Therapie“). Ebenso verhielt es sich mit „Sonstige und ASZT (autologe Stammzelltransplantation)“, „Sonstige Erhaltungstherapien“ und „Sonstige Immuntherapien“. 1/237 Patient\*innen konnten hinsichtlich der Therapie nicht ausgewertet werden. Bei der Vielzahl von Chemotherapieregimen erwies sich bisher keines als überlegen.

Therapie	Erstlinie	Zweitlinie
	Anzahl Patient*innen (%)	Anzahl Patient*innen (%)
<b>Chemotherapie (+ Kinaseinhibitoren)</b>		
Rapid COJEC (Cisplatin/Vincristin/Carboplatin/Etoposid/Cyclophosphamid)	56 (24)	4 (2)
MSK modifizierte N7 (5 Zyklen)	3 (1)	0 (0)
Hochdosis CAV (Cyclophosphamid/Adriamycin/Vincristin)	3 (1)	0 (0)
Etoposid/Cisplatin	6 (3)	2 (1)
Etoposid/Cisplatin/Vinblastin	2 (1)	0 (0)
CADO (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin)	6 (3)	7 (4)
TVD (Topotecan, Vincristin, Doxorubicin)	35 (15)	21 (12)
Topotecan/Etoposid	0 (0)	2 (1)
Topotecan/Cyclophosphamid	10 (4)	19 (11)
Topotecan/Temozolomid	1 (0)	1 (1)
Irinotecan/Temozolomid	16 (7)	61 (35)
ICE (Ifosfamid/Carboplatin/Etoposid)	2 (1)	11 (6)
N4 (Doxorubicin/Vincristin/Cyclophosphamid)	11 (5)	2 (1)
N5 (Cisplatin/Etoposid/Vincristin) +N6 (Vincristin/Dacarbacin/Ifosfamid/Doxorubicin)	121 (51)	31 (18)
N7 (Cyclophosphamid)	7 (3)	11 (6)
N8 (Topotecan/Cyclophosphamid/Etoposid)	37 (16)	35 (20)
RIST (Rapamycin/Irinotecan/Dasatinib/Temozolomid)	3 (1)	91 (52)
sonstige Chemotherapie	56 (24)	65 (27)
<b>Konditionierung</b>		
Busulfan/Melphalan + ASZT	67 (28)	20 (12)
Carboplatin/Etoposid/Melphalan + ASZT	61 (26)	10 (6)
MIBG	55 (23)	48 (28)
MATIN (MIBG + Topotecan)	4 (2)	20 (12)
sonstige + ASZT	82 (35)	56 (32)
<b>Lokale Therapie</b>		
Bestrahlung Primärtumorbett	74 (31)	24 (14)
Bestrahlung Metastasen	8 (3)	45 (26)
Operation Primärtumor	219 (92)	47 (27)
Operation Metastasen	27 (11)	26 (15)
lokale Therapie ohne nähere Angaben	0 (0)	3 (2)
<b>Erhaltungstherapie</b>		
Retinsäure	145 (61)	62 (36)
andere Erhaltungstherapie	3 (1)	38 (22)
<b>Immuntherapie</b>		
Anti-GD2_ch14.18/CHO	37 (16)	63 (36)
Anti-GD2_ch 14.18/CHO +IL2	42 (18)	56 (32)
sonstige Immuntherapie	6 (3)	15 (9)

**Tabelle 1:** Anwendungshäufigkeit der wichtigsten Therapien/Therapieprotokolle, Erstlinien- (n=237), Zweitlinientherapie (n=173)

Drei der 237 Patient\*innen überlebten die Erstlinientherapie nicht (zwei aufgrund venöser okklusiver Leberverschlusskrankheit, einer in Folge einer Pilzinfektion der Lunge). 45/237 Patient\*innen erreichten nach dieser eine vollständige Remission, die bis zum Studienende anhielt, bei 1/237 konnte die Remission nicht gesichert werden. 162 der restlichen 188 Patient\*innen waren von einer rezidivierenden Tumorerkrankung betroffen, bei weiteren fünf konnte ein Rezidiv nicht bestätigt werden. In Tabelle 2 sind die Häufigkeit der Rezidive, die Spanne der Rezidivanzahl, das Verhalten der Erkrankung vor Rezidiv, der Rezidivumfang und die -lokalisationen aufgeführt. 11/188 Personen erlitten kein Rezidiv, waren jedoch therapierefraktär. Bei 9/188 Patient\*innen verschwand die Erkrankung zum größten Teil, es blieb jedoch ein stationärer Rest zurück. Bei 1/188 Patient\*innen war die Erkrankung zum letzten Dokumentationszeitpunkt rückläufig. 173 Patient\*innen erhielten eine Zweitlinientherapie.

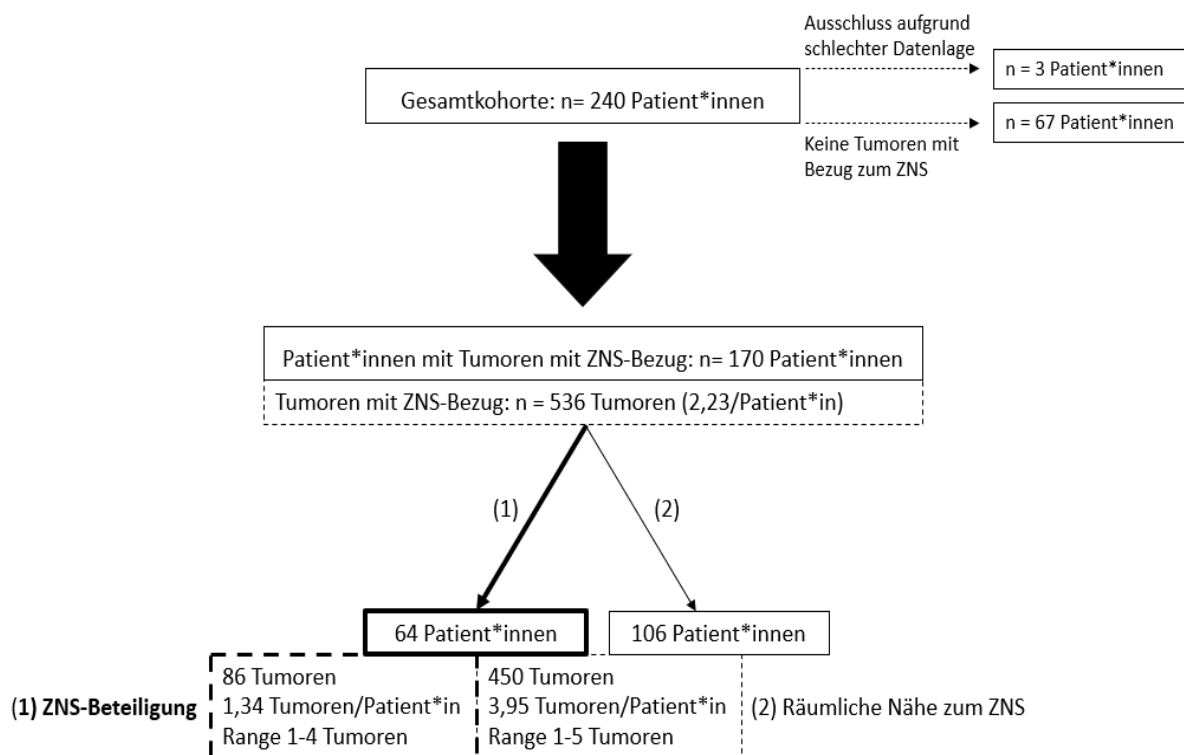
Parameter	Anzahl (+ nicht bestätigt)
Patient*innen mit rezidivierender Erkrankung	162
Rezidive gesamt	370 (+2)
Spanne Anzahl Rezidive	1-9
Verhalten vor Auftreten eines Rezidivs/Progress:	
refraktär	12
stationär	35
regredient	4
in Remission	55
nicht beurteilbar	41
unterschiedliches Verhalten vor verschiedenen Rezidiven	15
Rezidivumfang:	
lokales Rezidiv	30
systemisch	110
beide Rezidivarten	20
nicht dokumentiert	2
Lokalisation der Rezidive:	
nur am Ort des Primärtumors	11
nur im Knochen	16
nur im Knochenmark	0
nur an „sonstigen“ Lokalisationen	21
mehrere Lokalisationen	111
nicht erhoben	3

**Tabelle 2:** Informationen zu den Rezidiven der Patient\*innen; „sonstige“ Lokalisationen umfassen Abdomen, Thorax, Becken, Hals, Muskeln

Wie bereits unter 3.4 beschrieben wurde ein Ende des Betrachtungszeitraums festgelegt (Mai 2018). 88/237 Patient\*innen (37%) verstarben gesichert bis Mai 2018, einer dieser Patient\*innen jedoch nicht durch die Erkrankung, sondern einen Unfall. 86/88 Patient\*innen waren dabei der Hochrisikogruppe zuzuordnen, zwei hatten ein intermediäres Risiko. Bei 73 der Personen lagen keine Informationen zwischen Mai 2017 und Mai 2018 vor, allerdings existierten davon bei 38/73 ein 3-Jahres-Überleben und bei 27/73 ein 5-Jahres-Überleben. Die mittlere Dauer der Nachbetrachtung der untersuchten Patient\*innen betrug 45,5 Monate. Bei 20 Patient\*innen lag die Erstdiagnose weniger als drei Jahre zurück.

## 4.2 Deskriptive Analyse der Patient\*innen mit Tumoren mit ZNS-Bezug

### 4.2.1 Häufigkeit und Lokalisation von Tumoren mit ZNS-Bezug

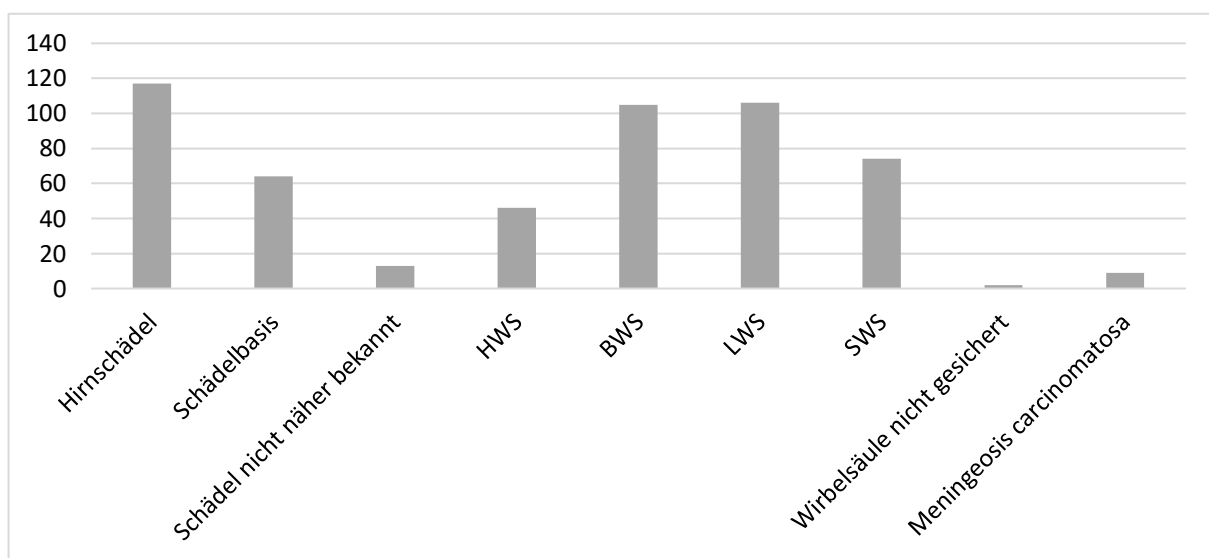


**Abbildung 11:** Verteilung und Häufigkeit der Tumoren mit ZNS-Bezug; (1) ZNS-Beteiligung: intraaxial, durainfiltrierend, Neuroforamina infiltrierend, Beteiligung der Cauda equina; (2) räumliche Nähe zum ZNS: knöchern und durarespektierend

Von 237 betrachteten Patient\*innen wiesen 170 Patient\*innen Tumoren auf, die potentiell oder akut eine Gefährdung des ZNS darstellten, diese wurden als „Tumoren mit ZNS-Bezug“ bezeichnet (s. Abbildung 11). Diese wurden bezüglich ihrer Lage innerhalb des Schädels oder der Wirbelsäule den jeweiligen Lokalisationen zugeordnet. Insgesamt konnten 536 Tumoren

identifiziert werden, die einen ZNS-Bezug hatten. Sie traten vorwiegend in der Wirbelsäule auf (s. Abbildung 12), hier in erster Linie in der Brust- und Lendenwirbelsäule. Eine Lage in der Nähe des Hirnschädels oder in dessen Knochen war häufiger als im restlichen Schädel und kam bei mehr als einem Fünftel der Tumoren vor.

Es wurden 450 knöcherne, durarespektierende Tumoren im Schädel oder in der Wirbelsäule erfasst, 86 Tumoren zeigten eine ZNS-Beteiligung. 6/86 Tumoren, die mit dem ZNS kommunizierten, waren zuvor im Knochen beschrieben worden. *Nur zwei der 536 Tumoren waren Primärtumoren*, die restlichen 534/536 Tumoren Metastasen.



**Abbildung 12:** Lokalisation der Tumoren mit ZNS-Bezug

Von 450 knöchernen Tumoren, die einen ZNS-Bezug hatten, lagen 284 in den Wirbelkörpern und der deutlich kleinere Anteil (166) im Schädelknochen. Sie waren ausschließlich Metastasen, oftmals (220/450) jedoch bereits vor Therapiebeginn vorhanden. 132/450 Knochentumoren mit räumlicher Nähe zum ZNS traten unter der initialen Therapie, 66/450 unter der ersten Rezidivtherapie und 32/450 unter späteren Rezidivtherapien auf. Im Mittel traten diese knöchernen Metastasen nach sechs Monaten (Range 0-187 Monate) auf.

140/450 knöcherne Tumoren lagen bei Patient\*innen vor, die zusätzlich eine ZNS-Beteiligung aufwiesen. Diese traten bei 57/64 Patient\*innen mit ZNS-Beteiligung auf, also bei 89% dieser Gruppe. Damit waren knöcherne Tumoren im neurochirurgisch relevanten Bereich signifikant häufiger ( $p=0.0003$ ) bei dieser Patient\*innengruppe als bei der restlichen Greifswalder Kohorte (113/173 Patient\*innen, 65%).

Die 86 Tumoren mit ZNS-Beteiligung lagen fast zu gleichen Teilen intrakraniell (41/86) und intraspinal (45/86). 28/86 Tumoren traten vor Therapiebeginn auf, 25/86 unter Erstlinientherapie, 19/86 unter der ersten Rezidivtherapie und 14/86 unter späteren Rezidivtherapien. Im Mittel erfolgte eine Metastasierung in das ZNS nach 11 Monaten (Range 0-126 Monate). 2/86 Tumoren waren der primäre Ursprung der Neuroblastomerkrankung, 45/86 entsprachen einer „direkten“ Metastasierung ins ZNS (d.h., die Metastasen traten nur im Parenchym, dem Rückenmark oder im Bereich der Cauda equina auf und hatten keinen Bezug zu außerhalb der Dura) und bei 39/86 Tumoren handelte es sich um Uhrglastumoren, die aus dem umgebenden Gewebe die Neuroforamina infiltrierten. Von ihnen hatten 17/39 Tumoren schon bei Erstdiagnose einen intraspinalen Anteil.

#### **4.2.2 Verhalten und Therapie knöcherner Tumoren der Wirbelsäule und des Schädels**

44/450 der Tumoren im Schädelknochen oder in den Wirbelkörpern wurden symptomatisch oder zeigten ein verdrängendes Wachstum. Vorrangig wurden Tumoren mit einer Beteiligung der Orbita auffällig. Symptome waren hier eine Verdrängung des Augapfels, ein herabhängendes Augenlid (Ptosis), Sehstörungen oder Monokelhämatome. In anderen Lokalisationen zeigten sich klinisch vor allem Rücken- und Kopfschmerzen oder Ausfälle durch Rückenmarks- bzw. Nervenkompression.

168/450 Tumoren erreichten eine vollständige, 104/450 eine partielle Remission. 94/450 Tumoren zeigten einen Progress, bei 63/450 war der Status der Tumorkontrolle nicht zu eruieren. Bei 21/450 Tumoren wurde die gesamte Therapie direkt nach ihrem Auftreten eingestellt. Bei 252/272 erfolgreich behandelten Tumoren war dies einer allein systemischen Therapie geschuldet. Lokale Therapien wurden insgesamt selten bei knöchernen Tumoren der Wirbelsäule und des Schädels eingesetzt (39/450) und umfassten Bestrahlungen und Operationen. Eine Radiotherapie war bei 26/450 Tumoren (bei zwei Tumoren mehrfach) erfolgt, hatte jedoch nur bei 5/26 einen Tumorregress bewirkt, bei 3/26 blieb der Tumor stationär, bei 13/26 war kein Effekt bekannt und bei 3/26 war der Tumor im Anschluss progredient. In 2/26 Fällen war die Bestrahlung nach einer Resektion des Tumors erfolgt, wobei die Tumorkontrolle nur in einem Fall erfolgreich war.

15 Tumoren des Schädels bzw. der Wirbelsäule, die kein Kriterium für die Zuordnung zur Gruppe „ZNS-Beteiligung“ erfüllten, da sie rein knöchern lagen und kein infiltrierendes Wachstum zeigten, wurden neurochirurgisch operiert (s. Tabelle 3). Dies brachte bei 11/15

Tumoren eine dauerhafte Remission, bei 1/15 verblieb ein stationärer Rest und 3/15 Tumoren waren nach der letzten Operation progredient. 5/15 knöcherne Tumore mit räumlicher Nähe zum ZNS wurden bei Patient\*innen operiert, die im Verlauf eine ZNS-Beteiligung aufwiesen. Dabei trat diese bei 3/5 Patient\*innen postoperativ auf, bei 2/3 Patient\*innen Bereich als der operierte Tumor, bei 1/3 Patient\*innen als lokales Rezidiv.

Nummer	Lokalisation	Umfang	Indikation	Symptome	postoperativ	ZNS-Beteiligung?
1	Kalotte	R0	Raumforderung	keine	-	ja
2	Schädelbasis	R2	Einengung Hirnnerven	keine	Zweit-malignom	ja
3	Kalotte	R0	Tumorkontrolle	keine	fragliches Lokalrezidiv	nein
4	Th10-L1	R0	Symptome	Paraplegie ab Th10	Spitzfußstellung	nein
		Biopsie (Ödem)	Diagnosesicherung	unverändert	unverändert	nein
5	BKW5-7	R0	Symptome	Schmerzen, Ataxie, Parästhesie	Symptom-Besserung	nein
6	Os sacrum	R2	Symptome	Schmerzen, Ataxie, Hypästhesie	S1-Ummauerung, Bestrahlung	nein
7	Schädelbasis	R0	Symptome	Visus ↓	-	ja
8	L3	Biopsie	Diagnosesicherung	keine	-	nein
9	C1-3	R1	Raumforderung	unbekannt	Bestrahlung	nein
10	Kalotte	Biopsie	Diagnosesicherung	keine	-	ja
11	Kalotte	R0?	unbekannt	keine	Lokalrezidiv	ja
12	Kalotte	R0?	Diagnosesicherung	keine	-	nein
13	Orbita	Biopsie	Diagnosesicherung	keine	Bestrahlung	nein
14	Schädelbasis	R2	therapie-refraktär	keine	Progress	ja
15	Orbita	Biopsie	Raumforderung	keine	-	nein

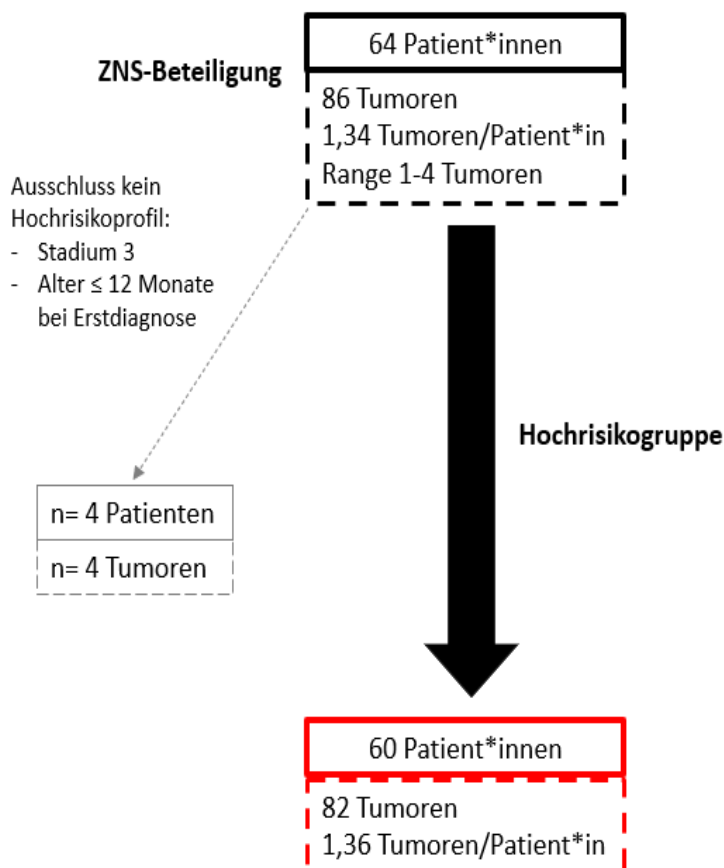
**Tabelle 3:** Operation der knöchernen Tumoren mit räumlicher Nähe zum ZNS

## 4.3 Einflüsse auf das Gesamtüberleben von Patient\*innen mit ZNS-Beteiligung bei Neuroblastom

### 4.3.1 Vergleich von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne ZNS-Beteiligung

64/237 Patient\*innen hatten eine Beteiligung des ZNS. Davon besaßen 60/64 Patient\*innen ein Hochrisikoprofil und 4/64 ein mittleres Risiko. Da in Greifswald vorwiegend Patient\*innen mit Hochrisikoprofil eine Therapie erhielten, wurde die weitere Auswertung auf diese Gruppe beschränkt, um die Daten nicht durch Patient\*innen niedrigerer Risikogruppen zu verfälschen.

Im Folgenden werden nur die 60/237 Patient\*innen genauer beschrieben, die sowohl eine ZNS-Beteiligung als auch ein Hochrisikoprofil aufwiesen (s. Abbildung 13).

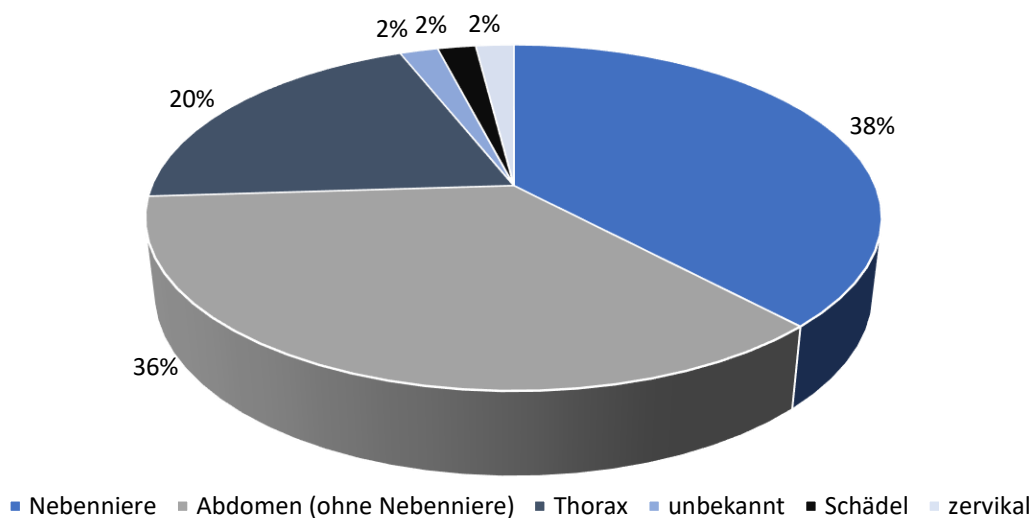


**Abbildung 13:** Zuordnung der Patient\*innen mit ZNS-Beteiligung

Von den 60 Hochrisikopatient\*innen mit ZNS-Beteiligung waren 29/60 männlich und 31/60 weiblich. 56/60 Patient\*innen zeigten bei der Primärdiagnose ein Stadium 4 nach INSS und 4/60 erlitten einen Progress von Stadium 3 zu Stadium 4. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag bei 42 Monaten, bei einer Range von vier bis 289 Monaten.

Die Herkunft der 60 ZNS-Patient\*innen schlüsselt sich wie folgt auf: 17/60 Patient\*innen aus Deutschland, 14/60 aus Russland, 8/60 aus Polen, 7/60 aus der Ukraine, 5/60 aus England, 2/60 aus den Niederlanden und jeweils 1/60 Patient\*innen aus Armenien, Australien, Dänemark, Kasachstan, Schottland, Schweden und der Türkei.

Die meisten Primärtumoren traten im Abdomen (45/60), vor allem in der Nebenniere auf (23/45). Bei den restlichen Patient\*innen lagen sie im Thorax (12/60), Schädel (1/60) und zervikal (1/60) auf (Verteilung s. Abbildung 14). Bei 1/60 Patient\*innen war der Ort des Primärtumors nicht bekannt.



**Abbildung 14:** Primärtumorlokalisation bei Hochrisikopatient\*innen mit ZNS-Beteiligung

Eine MYCN-Amplifikation wurde bei 19/60 Patient\*innen festgestellt, bei 35/60 konnte keine Veränderung bestätigt werden. Bei den restlichen 6/60 Patient\*innen wurde der MYCN-Status nicht erhoben.

Chromosom-1p-Analysen wurden bei 39/60 Patient\*innen nicht durchgeführt. Bei 10/60 lagen Veränderungen vor (7/10 wiesen eine Deletion auf, 2/10 eine Imbalance und 1/10 sowohl Deletion als auch Imbalance). 11/60 Patient\*innen hatten keine Veränderung von 1p. Bei 21/60 Patient\*innen wurde ein Differenzierungsgrad 4 gefunden, bei 7/60 war dieser 3, bei 3/60 2 und bei 4/60 1. Bei 25/60 Patient\*innen war der Differenzierungsgrad nicht angegeben worden.

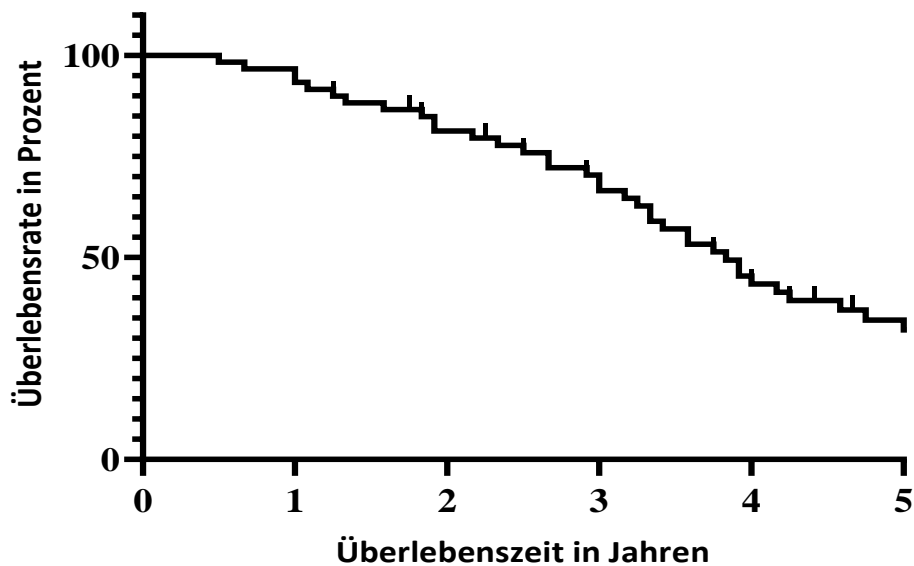
Es erlitten 54/60 Patient\*innen mindestens ein Rezidiv. Im Mittel lag die Anzahl der Rezidive bei diesen Patient\*innen bei zwei Rezidiven, mit einem Minimum von einem Rezidiv und einem Maximum von fünf Rezidiven. 9/54 Patient\*innen erlitten lokale, 38/54 systemische Rezidive und 7/54 beide Arten von Rezidiven.

Von den restlichen 6/60 Patient\*innen hatte 1/6 einen refraktären Krankheitsverlauf, 1/6 erreichte nach der Erstlinientherapie eine komplette Remission und 2/6 hatten einen stabilen Tumorrest, der als nicht behandlungsbedürftig eingestuft wurde. 1/6 verstarb noch während der Erstlinientherapie und bei 1/6 konnte das Auftreten eines Rezidivs nicht sicher bestätigt werden.

Das erste Rezidiv trat im Mittel 19 Monate nach der Erstdiagnose auf, bei einem Minimum von drei Monaten und einem Maximum von 116 Monaten.

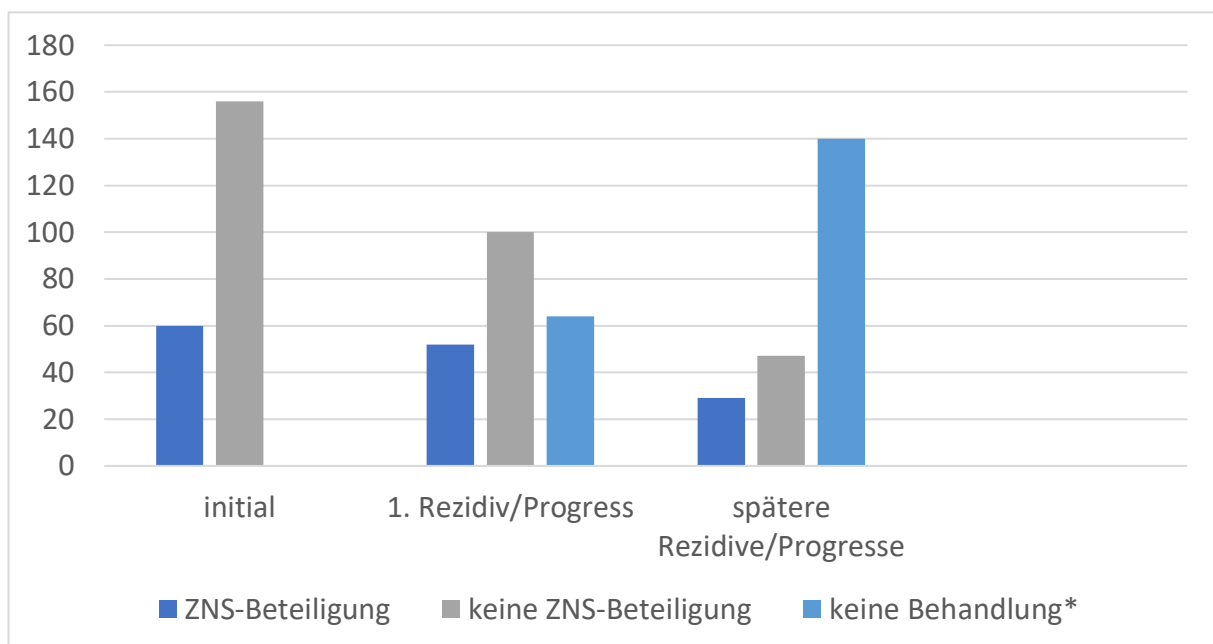
Die Lokalisationen der Rezidivtumoren wurden für eine bessere Übersicht in vier Bereiche eingeteilt (Primärtumor, Knochen, -mark, Sonstige (Abdomen, Thorax, Becken, Hals, Muskeln). Die Tumoren des ZNS werden später gesondert beschrieben. 3/54 Patient\*innen hatten nur Lokalrezidive am Ort des Primärtumors. In 4/54 Fällen lagen die Rezidive nur im Knochen, 8/54 nur in unter „Sonstige“ zusammengefassten Gebieten. Die restlichen 39/54 Patient\*innen erlitten systemische Rezidive, die mehrere Lokalisationen umfassten.

In Bezug auf die Überlebensdaten wurde eine Frist für die Betrachtungsdauer gesetzt (Mai 2018). 45/60 Patient\*innen mit ZNS-Beteiligung waren bis Mai 2018 bereits verstorben, davon 2/60 aufgrund eines Zweitmalignoms und drei aufgrund von Komplikationen der ZNS-Tumoren. Bei den 45/60 Patient\*innen betrug das mediane Überleben 32 Monate [6 – 140 Monate]. Das 5-Jahres-Überleben der kompletten ZNS-Gruppe ist in Abbildung 15 dargestellt, die Anzahl der Patient\*innen, die sich zu jedem Zeitpunkt unter Beobachtung befanden, in Tabelle 6. Das 3-Jahres-Überleben betrug 67%. Bei 2/60 Patient\*innen existierten keine Daten zum Überleben im letzten Jahr des Betrachtungszeitraums (Mai 2017 und Mai 2018). Die mittlere Dauer der Betrachtung im Langzeitverlauf lag bei 43 Monaten (6-191 Monate). Bei 3 /60 Patient\*innen wurde die Erstdiagnose weniger als drei Jahre vor Ende der Betrachtungsdauer gestellt.



**Abbildung 15:** 5-Jahres-Überleben Hochrisikopatient\*innen mit ZNS-Beteiligung (n= 60 Patient\*innen)

Auch für den Vergleich von Patient\*innen mit und ohne ZNS-Beteiligung hinsichtlich des Gesamtüberlebens wurden nur die 216/237 Patient\*innen näher betrachtet, die ein Hochrisikoprofil aufwiesen (s. Abbildung 16).



**Abbildung 166:** Hochrisikopatient\*innen mit und ohne ZNS-Beteiligung

(\*verstorben/in Remission/Therapieabbruch)

Wie in Tabelle 4 aufgeführt, zeigten sich beim Vergleich der Risikofaktoren für einen schwereren Krankheitsverlauf Hochrisikopatient\*innen mit und ohne ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen keine signifikanten Unterschiede im Erkrankungsalter, bezüglich des MYCN-Status und des Differenzierungsgrades. Die Dauer zwischen der Erstdiagnose und dem Auftreten des ersten Rezidivs war bei Patient\*innen mit ZNS-Beteiligung signifikant kürzer als bei der Vergleichsgruppe. In der Betrachtung der initialen Therapiephase wurden 49/70 (70%) der Patient\*innen ohne ZNS-Beteiligung aufgrund einer vollständigen Remission nach der Erst-Linien-Therapie gegenüber 3/7 (43%) bei den Patient\*innen mit ZNS-Beteiligung „zensiert“ (da für diese Patient\*innen kein Rezidivzeitpunkt bestimmt werden konnte, wurden sie gesondert in die Schätzung des Rezidivzeitpunktes eingerechnet). Die restlichen 21/70 bzw. 4/7 als „zensiert“ in die Schätzung des Rezidivzeitpunkts eingehenden Patient\*innen hatten einen refraktären Krankheitsverlauf (16/70 vs. 1/7), waren unter der initialen Therapie verstorben (1/70 vs. 1/7) oder es konnte nicht genau datiert bzw. nicht bestätigt werden (4/70 vs. 2/7), wann bzw. ob ein Rezidiv erfolgt war. Auch bei den Patient\*innen, die eine oder mehrere Rezidivtherapien erhalten hatten, war der Anteil derjenigen, die diese aufgrund eines refraktären oder stationären Krankheitsverlaufes und nicht zur Behandlung eines Progresses oder Rezidives erhielten, bei der Gruppe ohne ZNS-Beteiligung höher (19/100 vs. 2/52 und 9/47 vs. 1/29 Patient\*innen).

Risikofaktoren der Patient*innen mit initialer Therapie						
Parameter	ZNS-Beteiligung		keine ZNS-Beteiligung		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	60	28	156	72		
<b>MYCN-amplifiziert?</b>						
ja	19	32	58	37	0.51	nein
nein	35	58	82	53		
unbekannt	6	10	16	10		
<b>Differenzierungsgrad</b>						
Grad 1-2	7	12	26	17	0.37	nein
Grad 3-4	28	47	60	38		
unbekannt	25	42	70	45		
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>						
unbekannt	1	2	0	0		
<b>Erstrezidiv/-progress</b>						
zensiert	7	12	70	45		

Parameter	ZNS-Beteiligung		keine ZNS-Beteiligung		p-Wert	signifikant?
	Median in Monaten		Median in Monaten			
Alter bei Erstdiagnose	42		37.5		0.24	nein
Erstrezidiv/-progress	19		33		<0.0001	ja
<b>Risikofaktoren der Patient*innen mit erster Rezidiv-/Progressstherapie</b>						
Parameter	ZNS-Beteiligung		keine ZNS-Beteiligung		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	52	34	100	66		
<b>MYCN-amplifiziert?</b>						
ja	18	35	32	32	0.85	nein
nein	29	56	57	57		
unbekannt	5	10	11	11		
<b>Differenzierungsgrad</b>					0.08	nein
Grad 1-2	5	10	19	19		
Grad 3-4	28	54	38	38		
unbekannt	19	37	43	43		
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>						
unbekannt	1	2	0	0		
<b>Erstrezidiv/-progress</b>						
zensiert	2	4	19	19		
Parameter	ZNS-Beteiligung		keine ZNS-Beteiligung		p-Wert	signifikant?
	Median in Monaten		Median in Monaten			
Alter bei Erstdiagnose	43		42		0.30	nein
Erstrezidiv/-progress	19		27		0.011	ja
<b>Risikofaktoren der Patient*innen mit späteren Rezidiv-/Progressstherapien</b>						
Parameter	ZNS-Beteiligung		keine ZNS-Beteiligung		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	29	38	47	62		
<b>MYCN-amplifiziert?</b>						
ja	10	34	14	30	0.80	nein
nein	18	62	29	62		
unbekannt	1	3	4	9		
<b>Differenzierungsgrad</b>					0.49	nein
Grad 1-2	3	10	7	15		
Grad 3-4	17	59	21	44		
unbekannt	9	31	19	40		
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>						
unbekannt	1	3	0	0		

Erstrezidiv/-progress						
zensiert	1	3	9	19		
Parameter	ZNS-Beteiligung		keine ZNS-Beteiligung		p-Wert	signifikant?
	Median in Monaten		Median in Monaten			
Alter bei Erstdiagnose	46		44		0.74	nein
<i>Erstrezidiv/-progress</i>	19		24		0.01	ja

**Tabelle 4:** Risikofaktoren für einen schwereren Krankheitsverlauf von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen

In Tabelle 5 ist der Vergleich des Therapieumfangs in den verschiedenen Phasen aufgeführt. Hier zeigt sich, dass Patient\*innen ohne ZNS-Beteiligung in der initialen Therapiephase signifikant häufiger eine Hochdosistherapie und eine Operation des Primärtumors erhielten. Von 24/60 Patient\*innen, bei denen bereits vor der initialen Therapiephase eine ZNS-Beteiligung diagnostiziert worden war, war bei 20/24 Patient\*innen (83%) eine Hochdosistherapie und 19/24 Patient\*innen (79%) eine Operation des Primärtumors durchgeführt worden. Sie wurden somit nicht aufgrund der schlechteren Prognose weniger umfassend behandelt. In den späteren Therapiephasen wurden die Patient\*innen nicht signifikant unterschiedlich therapiert.

Therapien der Patient*innen bei der initialen Therapie						
Parameter	ZNS-Beteiligung		keine ZNS-Beteiligung		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	60	28	156	72		
Induktion 1	58	97	150	96	>0.99	nein
Induktion 2	22	37	44	28	0.25	nein
<i>Hochdosis</i>	41	68	129	82	0.026	ja
Bestrahlung Primärtumor	20	33	59	38	0.64	nein
<i>Operation Primärtumor</i>	47	78	144	92	0.008	ja
Erhalt	42	70	111	71	0.87	nein
Therapien der Patient*innen bei der ersten Rezidiv-/Progressstherapie						
Parameter	ZNS-Beteiligung		keine ZNS-Beteiligung		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	52	34	100	66		
Induktion 1	50	96	91	91	0.33	nein
Induktion 2	24	46	35	35	0.22	nein
Hochdosis	19	37	32	32	0.59	nein
Erhalt	29	56	62	62	0.49	nein

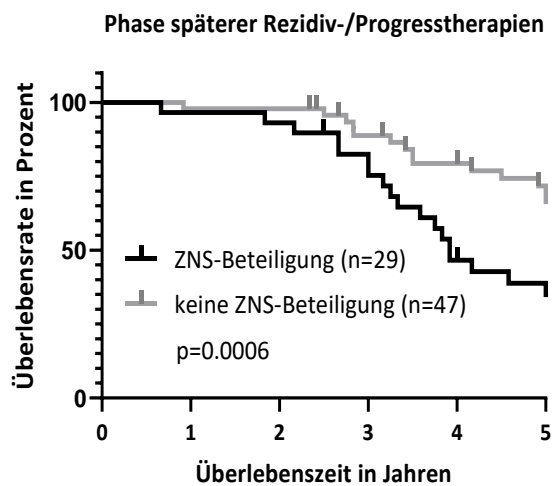
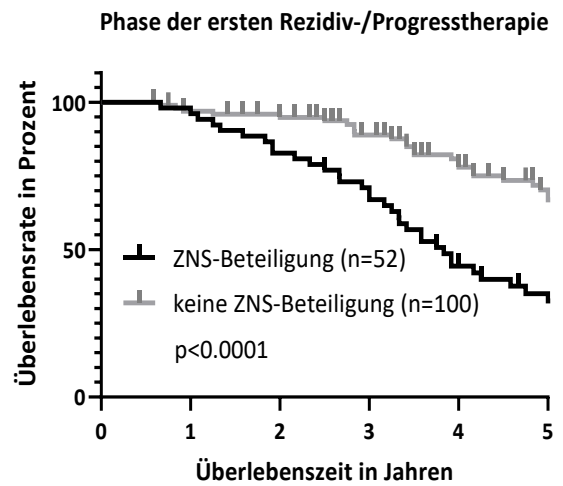
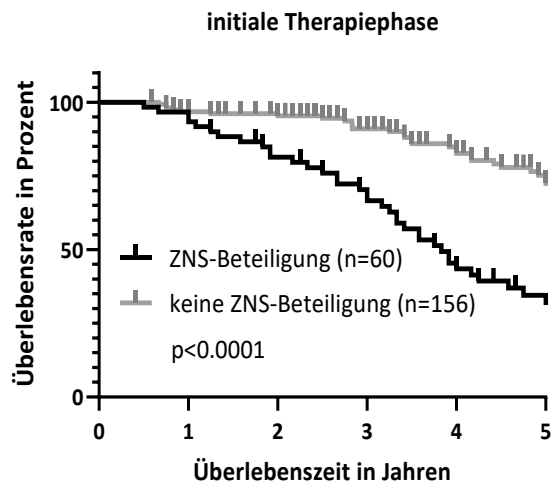
Therapien der Patient*innen bei späteren Rezidiv-/Progressstherapien						
Parameter	ZNS-Beteiligung		keine ZNS-Beteiligung		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	29	38	47	62		
<b>Induktion 1</b>	22	76	38	81	0.77	nein
<b>Induktion 2</b>	7	24	12	26	>0.99	nein
<b>Hochdosis</b>	8	28	22	47	0.15	nein
<b>Erhalt</b>	15	52	28	60	0.63	nein
<b>spätere Therapien</b>	5	17	17	36	0.12	nein

**Tabelle 5:** Therapie von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen

Das Gesamtüberleben der Patient\*innen mit ZNS-Beteiligung lag in jeder Therapiephase signifikant (s. Abbildung 17 und Tabelle 6) unter dem der Nicht-ZNS-Gruppe.

Zeit (Jahre)	Anzahl lebend	Anzahl verstorben	Anzahl zensiert	Überlebensrate (%) [unteres – oberes 95% Konfidenzintervall (%)]
initiale Therapiephase (60 vs. 156 Hochrisikopatient*innen)				
1	58 vs. 147	2 vs. 5	0 vs. 4	93.33 [83.46-97.44] vs. 96.76 [92.39 – 98.64]
2	46 vs. 130	11 vs. 6	3 vs. 20	81.34 [68.81-89.21] vs. 95.36 [90.50 -97.76]
3	37 vs. 100	17 vs. 12	6 vs. 44	66.59 [52.65 – 77.28] vs. 90.98 [84.55 – 94.81]
4	23 vs. 76	30 vs. 18	7 vs. 62	43.47 [30.02 – 56.16] vs. 82.62 [74.08 - 88.55]
5	14 vs. 55	35 vs. 26	11 vs. 75	32.08 [19.63 -45.20] vs. 72.44 [62.11 – 80.39]
10	2 vs. 5	44 vs. 37	14 vs. 114	9.60 [2.40 – 22.94] vs. 50.52 [32.79 – 65.82]
Phase der ersten Rezidiv-/Progressstherapie (52 vs. 100 Hochrisikopatient*innen)				
1	51 vs. 94	1 vs. 3	0 vs. 3	96.15 [85.87 – 99.02] vs. 96.95 [90.84 – 99.01]
2	43 vs. 89	9 vs. 4	0 vs. 7	82.69 [69.38 – 90.59] vs. 94.84 [88.04 – 97.82]
3	35 vs. 72	15 vs. 10	2 vs. 18	66.95 [52.30 – 78.00] vs. 88.83 [80.17 – 93.85]
4	21 vs. 57	28 vs. 16	3 vs. 27	44.38 [30.35 – 57.49] vs. 77.96 [67.15 – 85.59]
5	14 vs. 42	32 vs. 23	6 vs. 35	32.58 [19.72 – 46.08] vs. 66.88 [54.67 – 76.49]
10	2 vs. 5	41 vs. 34	9 vs. 61	9.75 [2.42 – 23.31] vs. 43.82 [27.33 – 59.16]
Phase der späteren Rezidiv-/Progressstherapien (29 vs. 47 Hochrisikopatient*innen)				
1	28 vs. 46	1 vs. 1	0 vs. 0	96.55 [77.95 – 99.51] vs. 97.87 [85.84 – 99.70]
2	27 vs. 46	2 vs. 1	0 vs. 0	93.10 [75.14 – 98.23] vs. 97.87 [85.84 – 99.70]
3	23 vs. 39	5 vs. 5	1 vs. 3	75.31 [55.05 – 87.40] vs. 88.82 [75.18 – 95.19]
4	13 vs. 33	15 vs. 9	1 vs. 5	46.62 [27.73 – 63.51] vs. 79.33 [63.99 -88.59]
5	10 vs.27	17 vs. 12	2 vs. 8	34.97[18.03 – 52.49] vs. 66.42 [49.80 – 78.65]
10	0 vs. 4	25 vs. 21	4 vs. 22	0.00 [/] vs. 41.70 [22.73 – 59.33]

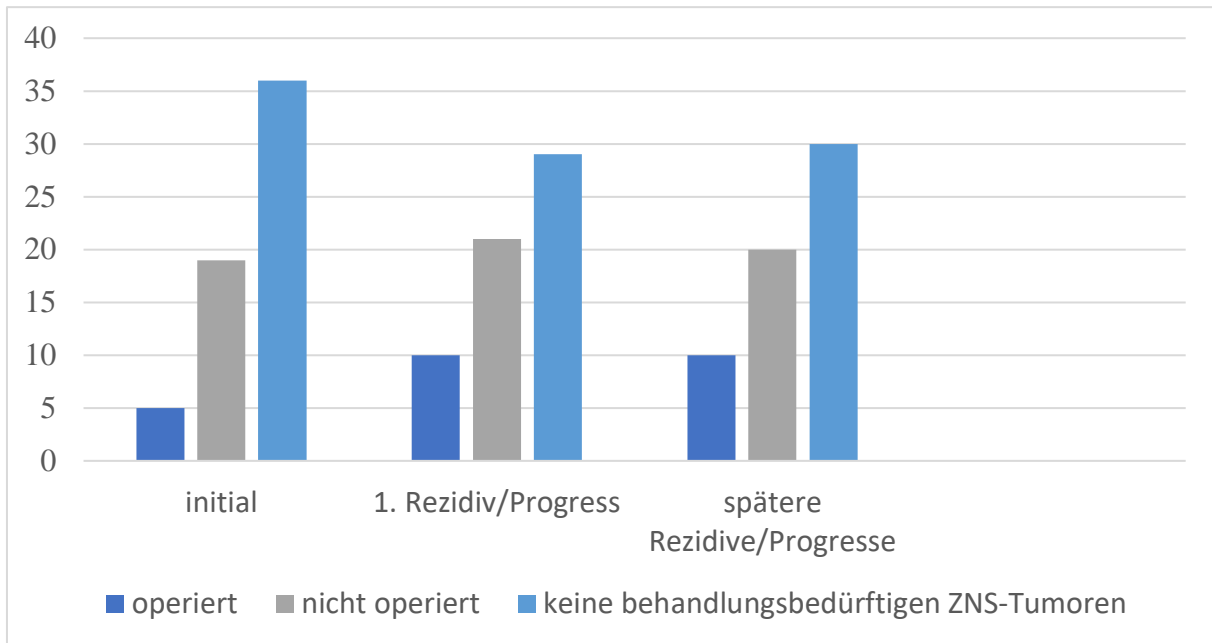
**Tabelle 6:** Überlebensrate von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen



**Abbildung 17:** Gesamtüberleben von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen

#### 4.3.2 Vergleich von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Operation der ZNS-Tumoren

Es wurden 60 Patient\*innen verglichen, die entweder an ZNS-Tumoren operiert oder nicht operiert worden waren (s. Abbildung 18). Bei 18/60 Patient\*innen wurde mindestens ein Neuroblastomtumor mit „ZNS-Beteiligung“ operiert (abweichend von den oben beschriebenen Operationen der knöchernen Tumoren mit räumlicher Nähe zum ZNS). Die Gründe für die Operationen und deren genauere Umstände werden in Abschnitt 4.4.1 detailliert beschrieben.



**Abbildung 18:** Hochrisikopatient\*innen mit und ohne eine Operation der ZNS-Beteiligung

In Tabelle 7 ist der Vergleich der Risikofaktoren der Patient\*innen abgebildet. Patient\*innen, deren ZNS-Beteiligung in der Phase der ersten Rezidiv-/Progressstherapie operiert worden war, hatten das erste Rezidiv/den ersten Progress signifikant später erlitten als Patient\*innen ohne Operation in dieser Therapiephase. Bei der in die Schätzung als „zensiert“ eingehenden Patient\*in, war der genaue Rezidivzeitpunkt nicht bekannt. Der Unterschied im Rezidivzeitpunkt war bei Patient\*innen, deren ZNS-Beteiligung in einer anderen Phase operiert worden war, nicht vorhanden. Die restlichen Risikofaktoren unterschieden sich in keiner Therapiephase signifikant (s. Tabelle 7).

Risikofaktoren der Patient*innen mit initialer ZNS-Beteiligung						
Parameter	operiert		nicht operiert		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	5	21	19	79		
<b>MYCN-amplifiziert?</b>						
ja	0	0	4	21	0.55	nein
nein	4	80	13	68		
unbekannt	1	20	2	11		
<b>Differenzierungsgrad</b>						
Grad 1-2	2	40	1	5	nicht sinnvoll auswertbar	
Grad 3-4	0	0	9	47		
unbekannt	3	60	9	47		
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>						
unbekannt	0	0	0	0		
<b>Erstrezidiv/-progress</b>						
zensiert	1	20	5	26		
Parameter	operiert		nicht operiert		p-Wert	signifikant?
	Median in Monaten		Median in Monaten			
Alter bei Erstdiagnose	50		42		0.42	nein
Erstrezidiv/-progress	52		20		0.72	nein
Risikofaktoren der Patient*innen mit ZNS-Beteiligung beim ersten Rezidiv-/Progress						
Parameter	operiert		nicht operiert		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	10	32	21	68		
<b>MYCN-amplifiziert?</b>						
ja	4	40	8	38	>0.99	nein
nein	5	50	10	48		
unbekannt	1	10	3	14		
<b>Differenzierungsgrad</b>						
Grad 1-2	1	10	2	10	>0.99	nein
Grad 3-4	5	50	9	43		
unbekannt	4	40	10	48		
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>						
unbekannt	1	10	0	0		
<b>Erstrezidiv/-progress</b>						
zensiert	1	10	0	0		
Parameter	operiert		nicht operiert		p-Wert	signifikant?
	Median in Monaten		Median in Monaten			
Alter bei Erstdiagnose	45		34		0.60	nein

<b>Erstrezidiv/-progress</b>	24		16		0.03	Ja
<b>Risikofaktoren der Patient*innen mit ZNS-Beteiligung bei späteren Rezidiven/Progressen</b>						
Parameter	operiert		nicht operiert		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	10	33	20	67		
<b>MYCN-amplifiziert?</b>						
ja	4	40	7	35	0.69	nein
nein	5	50	13	65		
unbekannt	1	10	0	0		
<b>Differenzierungsgrad</b>						
Grad 1-2	2	20	2	10	>0.99	nein
Grad 3-4	7	70	9	45		
unbekannt	1	10	9	45		
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>						
unbekannt	0	0	1	5		
<b>Erstrezidiv/-progress</b>						
zensiert	0	0	1	5		
Parameter	operiert		nicht operiert		p-Wert	signifikant?
	Median in Monaten		Median in Monaten			
Alter bei Erstdiagnose	44.5		56		0.35	nein
Erstrezidiv/-progress	17		19		0.36	nein

**Tabelle 7:** Risikofaktoren für einen schwereren Krankheitsverlauf von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Operation einer ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen

Wie in Tabelle 8 dargestellt, erhielten in der initialen Phase operierte Patient\*innen seltener eine Hochdosistherapie als ihre Vergleichsgruppe. Die ausgewerteten Daten umfassten keine Informationen dazu, ob eine schwerere Krankheitslast bei den operierten Patient\*innen dazu geführt hatte, dass auf eine Hochdosistherapie verzichtet worden war. Aufgrund der geringen Patient\*innenzahl innerhalb dieser Gruppe konnte keine belastbare Aussage darüber getroffen werden, ob eine fehlende Hochdosistherapie in der initialen Therapiephase zu einem gehäuften Auftreten von Rezidiven bzw. zum neuen Auftreten von ZNS-Tumoren führte. In den späteren Phasen ergaben sich keine signifikanten Abweichungen des Therapieverlaufs, abgesehen von der Operation der ZNS-Tumoren.

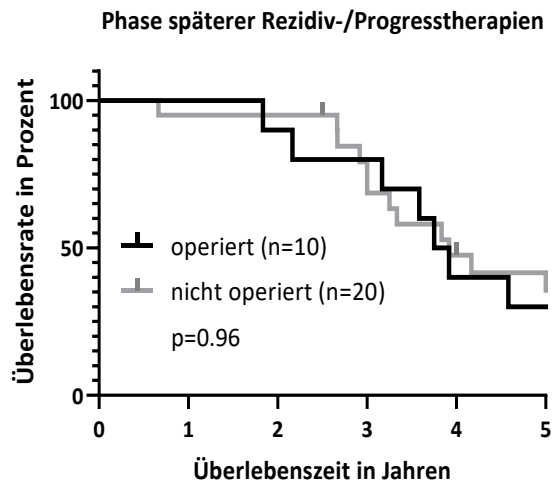
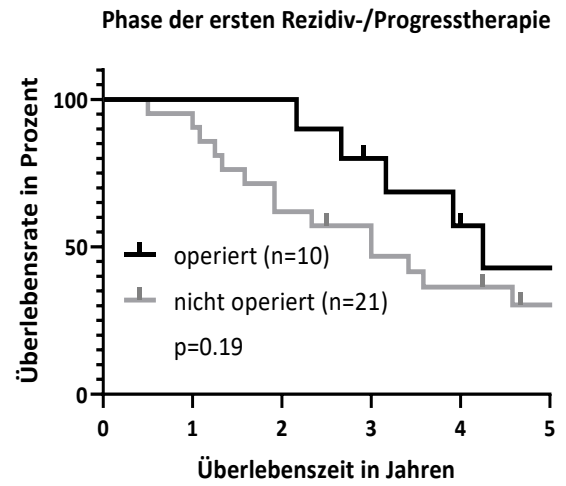
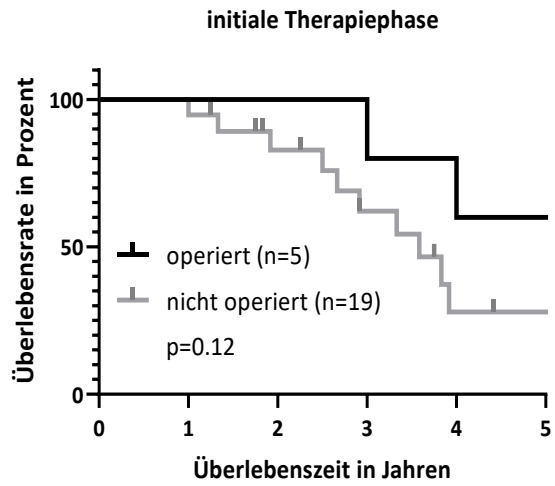
Therapien der Patient*innen mit initialer ZNS-Beteiligung						
Parameter	operiert		nicht operiert		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	5	21	19	79		
<b>Induktion 1</b>	4	80	19	100	0.21	nein
<b>Induktion 2</b>	2	40	5	26	0.61	nein
<b>Hochdosis</b>	2	40	18	95	0.018	ja
<b>Bestrahlung Primärtumor</b>	1	20	6	32	>0.99	nein
<b>Operation Primärtumor</b>	3	60	16	84	0.27	nein
<b>Erhalt</b>	3	60	17	89	0.18	nein
Therapien der Patient*innen mit ZNS-Beteiligung beim ersten Rezidiv/Progress						
Parameter	operiert		nicht operiert		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	10	32	21	68		
<b>Induktion 1</b>	9	90	19	90	>0.99	nein
<b>Induktion 2</b>	6	60	10	48	0.70	nein
<b>Hochdosis</b>	4	40	5	24	0.42	nein
<b>Erhalt</b>	6	60	11	52	0.72	nein
Therapien der Patient*innen mit ZNS-Beteiligung bei späteren Rezidiven/Progressen						
Parameter	operiert		nicht operiert		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	10	33	20	67		
<b>Induktion 1</b>	7	70	14	70	>0.99	nein
<b>Induktion 2</b>	1	10	5	25	0.63	nein
<b>Hochdosis</b>	3	30	5	25	>0.99	nein
<b>Erhalt</b>	5	50	9	45	>0.99	nein
<b>spätere Therapien</b>	2	20	3	15	>0.99	nein

**Tabelle 8:** Therapie von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Operation einer ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen

Keine Gruppe zeigte sich der anderen gegenüber beim Gesamtüberleben signifikant überlegen (s. Abbildung 19). Die Überlebensrate der Patient\*innen, bei denen in den ersten beiden Therapiephasen ein ZNS-Tumor operiert wurde, lag zwar durchgehend über der der Vergleichspatient\*innen (s. Abbildung 19, Tabelle 9), jedoch ebenfalls ohne hierbei eine Signifikanz zu erreichen. Die Aussagekraft war durch die geringe Patient\*innenzahl eingeschränkt.

Zeit (Jahre)	Anzahl lebend	Anzahl verstorben	Anzahl zensiert	Überlebensrate (%) [unteres – oberes 95% Konfidenzintervall (%)]
initiale Therapiephase (5 vs. 19 Hochrisikopatient*innen)				
1	5 vs. 19	0 vs. 0	0 vs. 0	100 [/] vs. 100 [/]
2	5 vs. 13	0 vs. 3	0 vs. 3	100 [/] vs. 82.80 [55.35 - 94.15]
3	5 vs. 8	0 vs. 6	0 vs. 5	80 [20.38 – 96.92] vs. 62.10 [33.85 - 81.09]
4	4 vs. 3	1 vs. 10	0 vs. 6	60 [12.57 – 88.18] vs. 27.94 [7.43 – 53.51]
5	3 vs. 2	2 vs. 10	0 vs. 7	60 [12.57 – 88.18] vs. 27.94 [7.43 – 53.51]
10	1 vs. 0	3 vs. 12	1 vs. 7	40 [5.20 – 75.28] vs. 0.00 [/]
Phase der ersten Rezidiv-/Progresstherapie (10 vs. 21 Hochrisikopatient*innen)				
1	10 vs. 20	0 vs. 1	0 vs. 0	100 [/] vs. 90.48 [67.00 – 97.53]
2	10 vs. 13	0 vs. 8	0 vs. 0	90 [47.30 – 98.53] vs. 61.91 [38.09 – 78.80]
3	7 vs. 11	2 vs. 9	1 vs. 1	80 [40.87 – 94.59] vs. 46.75 [24.69 – 66.15]
4	5 vs. 7	4 vs. 13	1 vs. 1	57.14 [21.72 – 81.46] vs. 36.36 [16.61 – 56.55]
5	3 vs. 4	5 vs. 14	2 vs. 3	42.86 [11.40 – 71.85] vs. 30.30 [12.08 – 50.94]
10	1 vs. 0	6 vs. 17	3 vs. 4	28.57 [4.57 – 60.14] vs. 7.58 [0.53 – 28.09]
Phase der späteren Rezidiv-/Progresstherapien (10 vs. 20 Hochrisikopatient*innen)				
1	10 vs. 19	0 vs. 1	0 vs. 0	100 [/] vs. 95.00 [69.47 – 99.28]
2	9 vs. 19	1 vs. 1	0 vs. 0	90 [47.30 – 98.53] vs. 95.00 [69.47 – 99.28]
3	8 vs. 15	2 vs. 4	0 vs. 1	80 [40.87 – 94.59] vs. 68.61 [43.02 – 84.51]
4	4 vs. 9	6 vs. 10	0 vs. 1	40 [12.27 – 67.02] vs. 47.50 [24.54 – 67.40]
5	3 vs. 7	7 vs. 11	0 vs. 2	30 [7.11 – 57.79] vs. 35.63 [15.25 - 56.76]
10	0 vs. 1	9 vs. 16	1 vs. 3	0 [/] vs. 11.88 [2.02 - 31.25]

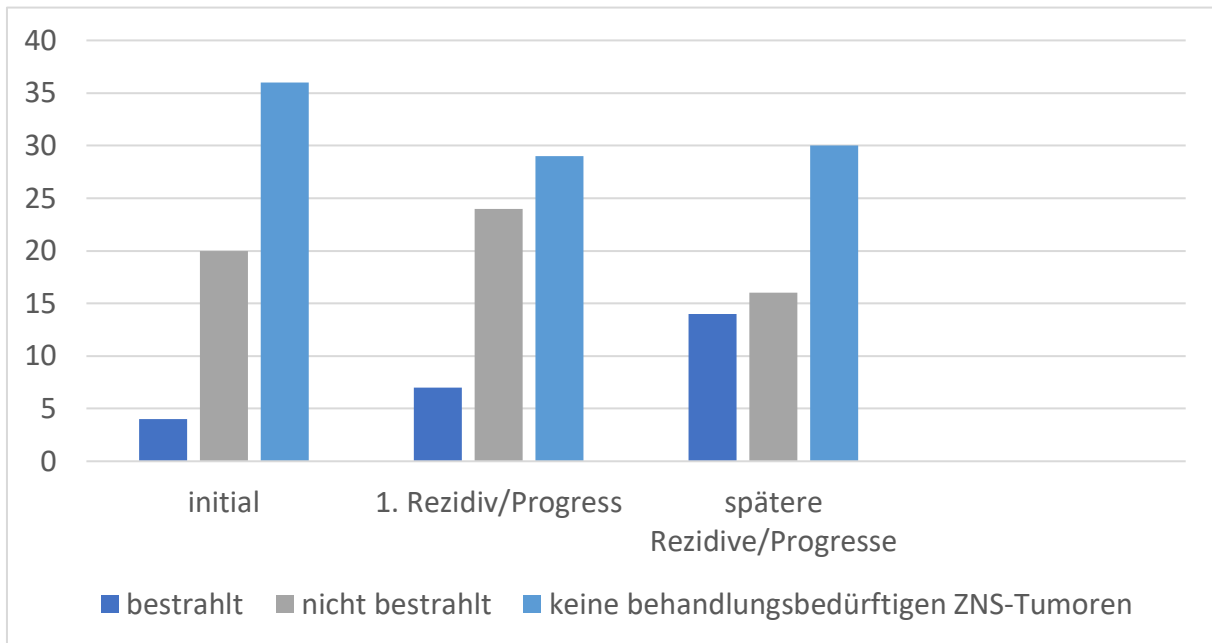
**Tabelle 9:** Gesamtüberlebensrate von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Operation einer ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen



**Abbildung 19:** Gesamtüberleben von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Operation einer ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen

### 4.3.3 Vergleich von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Bestrahlung der ZNS-Tumoren

Ein dritter Vergleich zu Einflüssen auf das Gesamtüberleben bei Hochrisikopatient\*innen mit ZNS-Beteiligung konzentrierte sich auf deren Bestrahlung (s. Abbildung 20). Über die drei Phasen verteilt wurden 22/60 Patient\*innen bestrahlt, 7/22 im Bereich des Schädels und 11/22 im Bereich der Wirbelsäule. 4/22 Patient\*innen erhielten eine Bestrahlung sowohl des Schädels als auch der Wirbelsäule bzw. der gesamten Neuroachse.



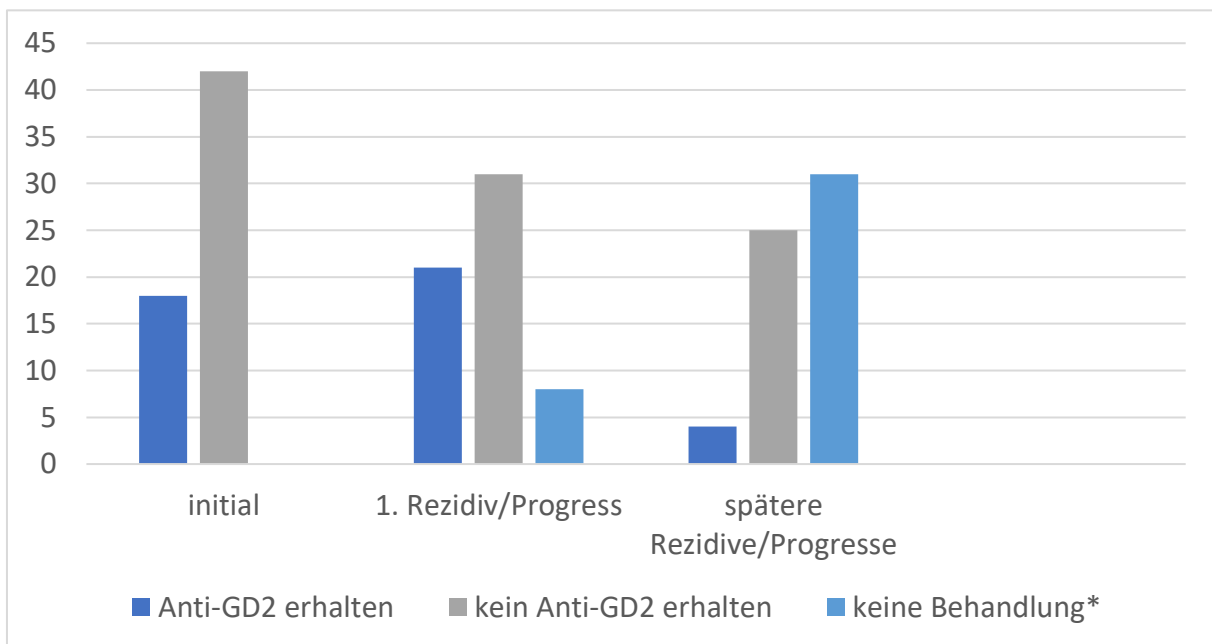
**Abbildung 20:** Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Bestrahlung einer ZNS-Beteiligung

Zwischen Patient\*innen mit und ohne Bestrahlung der ZNS-Tumoren bestanden in keiner Therapiephase Unterschiede bezüglich der Risikofaktoren und der abseits der Bestrahlung der ZNS-Tumoren erhaltenen Behandlung (s. Anhang „weitere Ergebnisdarstellungen“, Tabellen II und III).

Die Bestrahlung der ZNS-Tumoren ergab zudem in keiner Therapiephase einen signifikanten Überlebensvorteil (s. Anhang „weitere Ergebnisdarstellungen“, Abbildung I und Tabelle IV).

#### 4.3.4 Vergleich von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Anti-GD2-Therapie

In dieser Kohorte wurden in jeder Phase Patient\*innen, die eine Anti-GD2-Therapie erhalten hatten, mit solchen verglichen, die zur Remissionserhaltung ohne diese behandelt worden waren (s. Abbildung 21).



**Abbildung 211:** Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Anti-GD2-Therapie

(\*verstorben/in Remission/Therapieabbruch)

Beim Vergleich der Risikofaktoren (s. Tabelle 10) zeigte sich, dass bei Patient\*innen, die initial Anti-GD2 erhielten, das erste Rezidiv signifikant später auftrat, als bei der Vergleichsgruppe. 3/4 Patient\*innen, die in die Schätzung des Rezidivzeitpunktes in der Gruppe mit Anti-GD2-Therapie als „zensiert“ eingingen, hatten zum Ende des Betrachtungszeitraumes kein Rezidiv, 1/4 Patient\*innen hatte einen refraktären Krankheitsverlauf. Die drei Zensierungen in der Gruppe ohne initiale Anti-GD2-Therapie entfielen auf eine\*n Patient\*in, die unter Erstlinientherapie verstorben war und zwei Patient\*innen, deren Rezidivzeitpunkte nicht genau eruiert werden konnten. In den späteren Therapiephasen gab es keine Unterschiede bezüglich der Risikofaktoren.

Risikofaktoren der Patient*innen bei der initialen Therapie						
Parameter	Anti-GD2		kein Anti-GD2		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	18	30	42	70		
<b>MYCN-amplifiziert?</b>						
ja	4	22	15	36	0.36	nein
nein	13	72	22	52		
unbekannt	1	6	5	12		
<b>Differenzierungsgrad</b>						
Grad 1-2	1	6	6	14	nicht sinnvoll auswertbar	
Grad 3-4	8	44	20	48		
unbekannt	9	50	16	38		
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>						
unbekannt	0	0	1	2		
<b>Erstrezidiv/-progress</b>						
zensiert	4	22	3	7		
Parameter	Anti-GD2		kein Anti-GD2		p-Wert	signifikant?
	Median in Monaten		Median in Monaten			
Alter bei Erstdiagnose	45.5		39		0.69	nein
Erstrezidiv/-progress	23		17		0.03	ja
Risikofaktoren der Patient*innen der ersten Rezidiv-/Progressstherapie						
Parameter	Anti-GD2		kein Anti-GD2		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	21	40	31	60		
<b>MYCN-amplifiziert?</b>						
ja	7	33	11	35	>0.99	nein
nein	12	57	17	55		
unbekannt	2	10	3	10		
<b>Differenzierungsgrad</b>						
Grad 1-2	1	5	4	13	0.64	nein
Grad 3-4	10	48	18	58		
unbekannt	10	48	9	29		
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>						
unbekannt	0	0	1	3		
<b>Erstrezidiv/-progress</b>						
zensiert	1	5	1	3		
Parameter	Anti-GD2		kein Anti-GD2		p-Wert	signifikant?
	Median in Monaten		Median in Monaten			
Alter bei Erstdiagnose	34		50.5		0.12	nein

Erstrezidiv/-progress	19		17		0.39	nein
Risikofaktoren der Patient*innen bei späteren Rezidiv-/Progressstherapien						
Parameter	Anti-GD2		kein Anti-GD2		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	4	14	25	86		
<b>MYCN-amplifiziert?</b>						
ja	0	0	10	40	0.27	nein
nein	4	100	14	56		
unbekannt	0	0	1	4		
<b>Differenzierungsgrad</b>						
Grad 1-2	1	25	2	8	nicht sinnvoll auswertbar	
Grad 3-4	1	25	16	64		
unbekannt	2	50	7	28		
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>						
unbekannt	0	0	1	4		
<b>Erstrezidiv/-progress</b>						
zensiert	0	0	1	4		
Parameter	Anti-GD2		kein Anti-GD2		p-Wert	signifikant?
	Median in Monaten		Median in Monaten			
Alter bei Erstdiagnose	47.5		46		0.91	nein
Erstrezidiv/-progress	20.5		18		0.27	nein

**Tabelle 10:** Risikofaktoren für einen schwereren Krankheitsverlauf von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Anti-GD2-Therapie in allen Therapiephasen

Die Gruppe mit Anti-GD2 erhielt in der initialen Phase insgesamt eine umfangreichere Therapie (s. Tabelle 11). In der Phase des ersten Rezidives/Progresses unterschieden sich die Gruppen im Therapieverlauf nur bezüglich der Erhaltungstherapie, die in dieser Auswertung die verabreichte Immuntherapie beinhaltet. Die Therapie der späteren Rezidive/Progressse unterschied sich abgesehen von der Verabreichung von Anti-GD2 nicht signifikant.

Therapien der Patient*innen bei initialer Therapie						
Parameter	Anti-GD2		kein Anti-GD2		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	18	30	42	70		
Induktion 1	18	100	40	95	>0.99	nein
Induktion 2	7	39	15	36	>0.99	nein
<i>Hochdosis</i>	18	100	23	55	0.0002	ja
Bestrahlung Primärtumor	9	50	11	26	0.13	nein

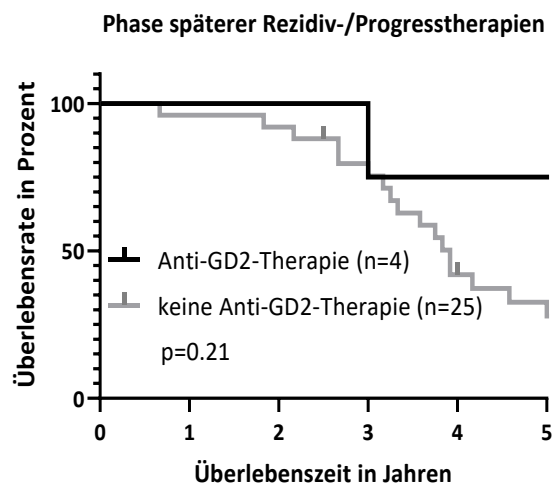
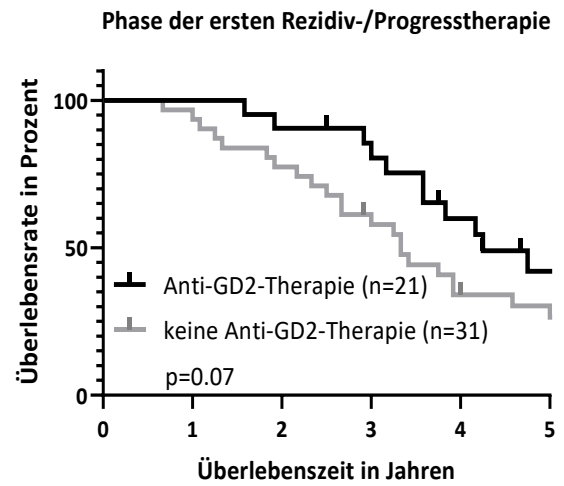
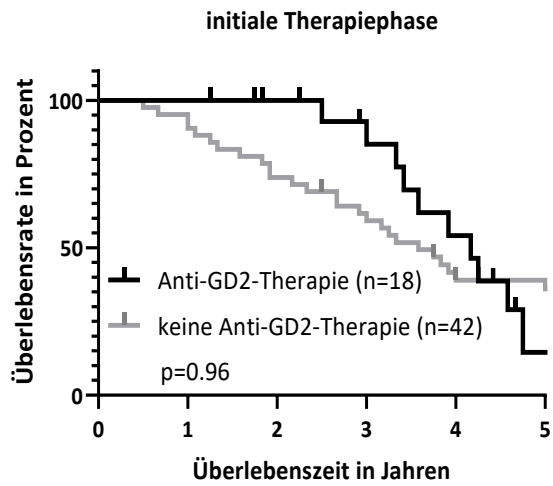
<b>Operation Primärtumor</b>	16	89	31	74	0.31	nein
<b>Erhalt</b>	18	100	24	57	0.0005	ja
<b>Therapien der Patient*innen bei der ersten Rezidiv-/Progressstherapie</b>						
Parameter	Anti-GD2		kein Anti-GD2		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	21	40	31	60		
<b>Induktion 1</b>	19	90	31	100	0.16	nein
<b>Induktion 2</b>	10	48	14	45	>0.99	nein
<b>Hochdosis</b>	9	43	10	32	0.56	nein
<b>Erhalt</b>	21	100	8	26	<0.001	ja
<b>Therapien der Patient*innen bei späteren Rezidiv-/Progressstherapien</b>						
Parameter	Anti-GD2		kein Anti-GD2		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	4	14	25	86		
<b>Induktion 1</b>	4	100	18	72	0.55	nein
<b>Induktion 2</b>	1	25	6	24	>0.99	ein
<b>Hochdosis</b>	0	0	8	32	0.55	nein
<b>Erhalt</b>	4	100	11	44	0.10	nein
<b>spätere Therapien</b>	2	50	3	12	0.13	nein

**Tabelle 11:** Therapie von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Anti-GD2-Therapie in allen Therapiephasen

Ein signifikanter Überlebensvorteil bestand für keine Gruppe. Im Log-Rank-Test zeigte sich jedoch für Patient\*innen, die in der Phase des ersten Rezidives/Progresses mit Anti-GD2 therapiert worden waren, ein tendenziell besseres Überleben als für die Vergleichsgruppe (s. Abbildung 22), ihre Überlebensrate lag in jedem Jahr der Langzeitbeobachtung über der der Vergleichspatient\*innen (s. Tabelle 12).

Zeit (Jahre)	Anzahl lebend	Anzahl verstorben	Anzahl zensiert	Überlebensrate (%) [unteres – oberes 95% Konfidenzintervall (%)]
initiale Therapiephase (18 vs. 42 Hochrisikopatient*innen)				
1	18 vs. 40	0 vs. 2	0 vs. 0	100 [/] vs. 90.48 [76.59 - 96.32]
2	15 vs. 31	0 vs. 11	3 vs. 0	100 [/] vs. 73.81 [57.72 - 84.55]
3	12 vs. 25	1 vs. 16	5 vs. 1	85.12 [52.34 – 96.07] vs. 59.18 [42.78 – 72.33]
4	7 vs. 16	6 vs. 24	5 vs. 2	54.17 [25.03 – 76.24] vs. 39.05 [24.24 - 53.57]
5	1 vs. 13	10 vs. 25	7 vs. 4	14.51 [1.08 – 43.92] vs. 36.04 [21.56 – 50.73]
10	0 vs. 2	11 vs. 33	7 vs. 7	0 [/] vs. 11.68 [2.86 - 27.32]
Phase der ersten Rezidiv-/Progresstherapie (21 vs. 31 Hochrisikopatient*innen)				
1	21 vs. 30	0 vs. 1	0 vs. 0	100 [/] vs. 93.55 [76.59 - 98.35]
2	19 vs. 24	2 vs. 7	0 vs. 0	90.48 [67.00 – 97.53] vs. 77.12 [58.40 - 88.54]
3	17 vs. 18	3 vs. 12	1 vs. 1	80.42 [55.84 – 92.18] vs. 57.89 [38.72 - 72.98]
4	11 vs. 10	8 vs. 20	2 vs. 1	59.90 [35.45 – 77.62] vs. 34.05 [18.05 - 50.77]
5	6 vs. 8	11 vs. 21	4 vs. 2	42.01 [19.59 – 63.04] vs. 26.48 [12.23 - 43.17]
10	1 vs. 1	14 vs. 27	6 vs. 3	21.00 [5.48 – 43.24] vs. 5.68 [0.52 - 20.91]
Phase der späteren Rezidiv-/Progresstherapien (4 vs. 25 Hochrisikopatient*innen)				
1	4 vs. 24	0 vs. 1	0 vs. 0	100 [/] vs. 96.00 [74.84 - 99.43]
2	4 vs. 23	0 vs. 2	0 vs. 0	100 [/] vs. 92.00 [71.64 - 97.94]
3	4 vs. 19	0 vs. 5	0 vs. 1	75.00 [12.80 – 96.06] vs. 75.43 [53.24 – 88.15]
4	3 vs. 10	1 vs. 14	0 vs. 1	75.00 [12.80 – 96.06] vs. 41.91 [22.42 – 60.30]
5	3 vs. 7	1 vs. 16	0 vs. 2	75.00 [12.80 – 96.06] vs. 27.94 [11.77 - 46.77]
10	0 vs. 0	4 vs. 21	0 vs. 4	0 [/] vs. 6.98 [0.61 – 24.94]

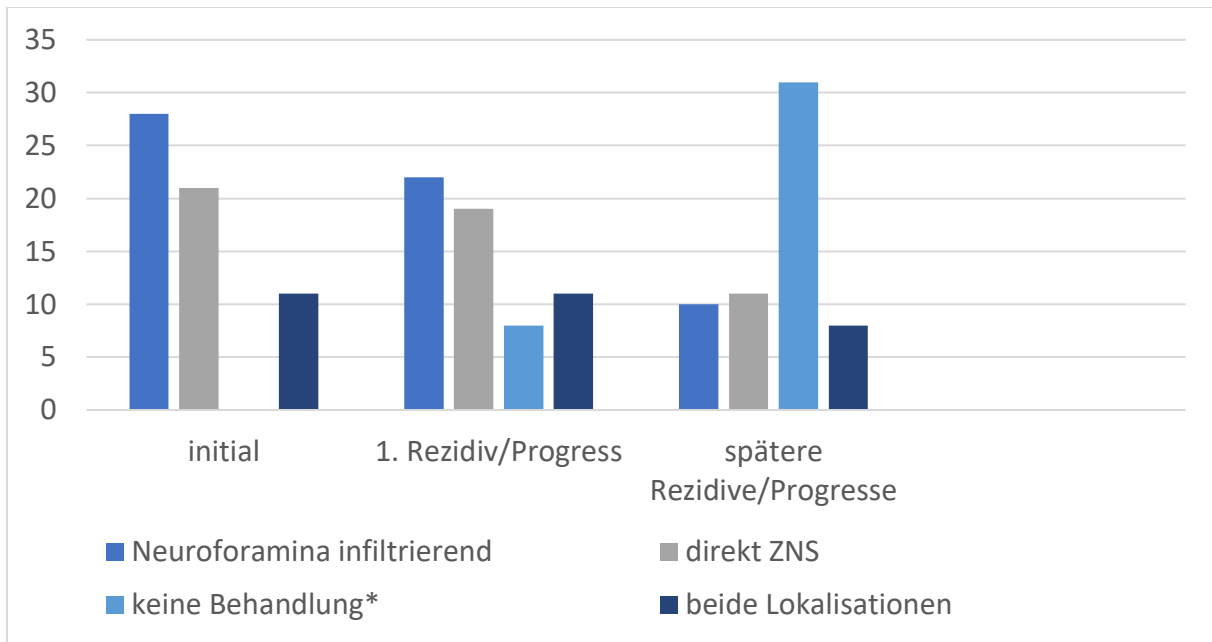
**Tabelle 12:** Gesamtüberlebensrate von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Anti-GD2-Therapie in allen Therapiephasen



**Abbildung 22:** Gesamtüberleben von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Anti-GD2-Therapie in allen Therapiephasen

#### 4.3.5 Vergleich von Hochrisikopatient\*innen mit direkten ZNS- und Sanduhrumoren

Hier wurden die Unterschiede von Hochrisikopatient\*innen, deren Tumoren direkt im ZNS vorkamen, die also intradural lagen oder über die Dura mit dem ZNS kommunizierten, mit solchen verglichen, bei denen abdominelle oder thorakale Tumoren als sogenannte „Sanduhrumoren“ in die Neuroforamina einwuchsen (s. Abbildung 23).

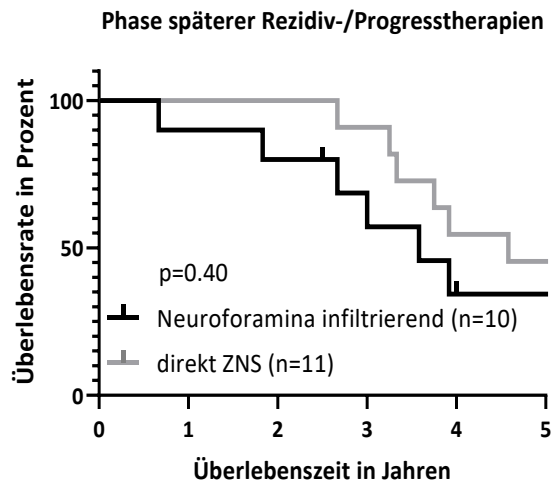
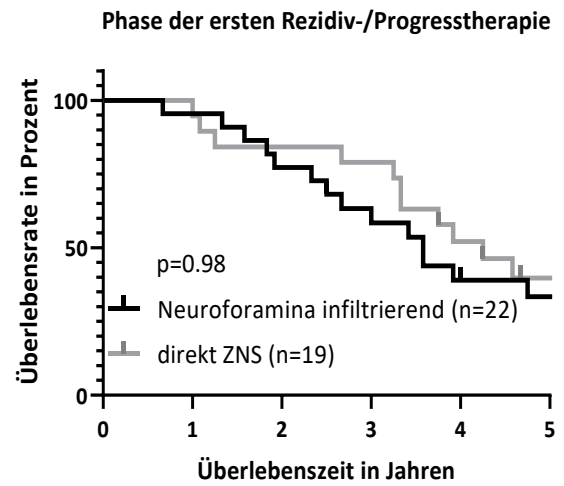
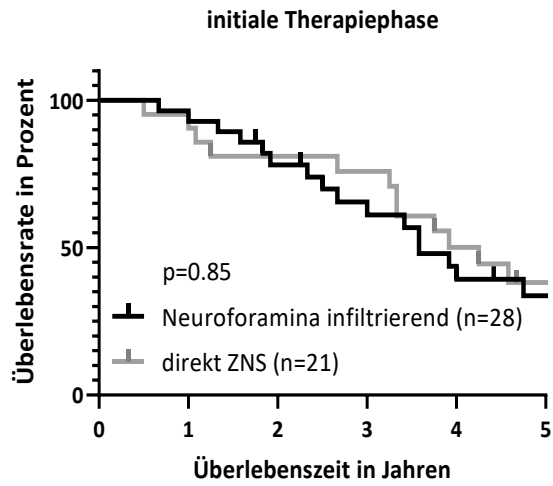


**Abbildung 233:** Hochrisikopatient\*innen mit einer Infiltration des ZNS durch Neuroforamina und mit einer „direkten“ ZNS-Beteiligung (\*verstorben/in Remission/Therapieabbruch)

Trotz unterschiedlicher Tumorursprünge ergaben sich zwischen den beiden Gruppen über alle drei Phasen betrachtet keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Risikofaktoren und der Therapie (s. Anhang „weitere Ergebnisdarstellungen“, Tabellen V und VI). Auch das Gesamtüberleben wich nicht signifikant voneinander ab (s. Abbildung 24 und Tabelle 13).

Zeit (Jahre)	Anzahl lebend	Anzahl verstorben	Anzahl zensiert	Überlebensrate (%) [unteres – oberes 95% Konfidenzintervall (%)]
initiale Therapiephase (28 vs. 21 Hochrisikopatient*innen)				
1	27 vs. 20	1 vs. 1	0 vs. 0	92.86 [74.35 – 98.16] vs. 90.48 [67.00 – 97.53]
2	20 vs. 16	6 vs. 4	2 vs. 1	78.08 [57.52 – 89.52] vs. 80.95 [56.89 - 92.39]
3	15 vs. 15	9 vs. 5	4 vs. 1	61.13 [39.50 – 77.04] vs. 75.89 [51.39 - 89.20]
4	10 vs. 9	14 vs. 10	4 vs. 2	39.30 [20.28 – 57.88] vs. 50.09 [27.00 - 69.41]
5	6 vs. 5	16 vs. 12	6 vs. 4	33.68 [15.54 – 52.94] vs. 38.16 [17.13 – 59.10]
10	2 vs. 0	18 vs. 16	8 vs. 5	22.46 [7.62 – 42.05] vs. 0 [/]
Phase der ersten Rezidiv-/Progresstherapie (22 vs. 19 Hochrisikopatient*innen)				
1	21 vs. 19	1 vs. 0	0 vs. 0	95.46 [71.87 – 99.35] vs. 94.74 [68.12 - 99.24]
2	17 vs. 16	5 vs. 3	0 vs. 0	77.27 [53.74 – 89.85] vs. 84.21 [58.65 - 94.62]
3	13 vs. 15	8 vs. 4	1 vs. 0	58.44 [35.22 – 75.84] vs. 78.95 [53.19 - 91.53]
4	8 vs. 9	13 vs. 9	1 vs. 1	38.96 [18.93 – 58.64] vs. 52.11 [28.04 - 71.59]
5	6 vs. 5	14 vs. 11	2 vs. 3	33.40 [14.63 – 53.49] vs. 39.70 [17.77 – 61.02]
10	2 vs. 0	16 vs. 15	4 vs. 4	22.26 [7.28 – 42.27] vs. 0 [/]
Phase der späteren Rezidiv-/Progresstherapien (10 vs. 11 Hochrisikopatient*innen)				
1	9 vs. 11	1 vs. 0	0 vs. 0	90 [47.30 – 98.53] vs. 100 [/]
2	8 vs. 11	2 vs. 0	0 vs. 0	80 [40.87 – 94.59] vs. 100 [/]
3	6 vs. 10	3 vs. 1	1 vs. 0	57.14 [21.72 – 81.46] vs. 90.91 [50.81 - 98.67]
4	3 vs. 6	6 vs. 5	1 vs. 0	34.29 [8.17 – 63.28] vs. 54.55 [22.85 - 77.96]
5	2 vs. 5	6 vs. 6	2 vs. 0	34.29 [8.17 – 63.28] vs. 45.46 [16.66 - 70.69]
10	0 vs. 0	7 vs. 10	3 vs. 1	17.14 [1.10 – 50.12] vs. 0 [/]

**Tabelle 13:** Gesamtüberlebensrate von Hochrisikopatient\*innen mit einer Infiltration des ZNS durch Neuroforamina und mit einer „direkten“ ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen



**Abbildung 24:** Gesamtüberleben von Hochrisikopatient\*innen mit einer Infiltration des ZNS durch Neuroforamina und mit einer „direkten“ ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen

#### **4.3.6 Ausmaß der Beeinträchtigung der Patient\*innen durch ihre ZNS-Beteiligung**

35/82 Tumoren im ZNS bei Patient\*innen mit Hochrisikoprofil wurden klinisch auffällig. Hierbei waren Schmerzen, Sensibilitätsausfälle und Störungen der Motorik durch Rückenmarksbedrängung führend, seltener traten auch (Hirn-)nervenschäden, Blutungen und Hirndruckerhöhungen auf. Bis zum Ende der Erhebung wurden 43/82 Tumoren erfolgreich behandelt (in Remission oder stationär), diese verteilten sich auf 25/60 Patient\*innen, bei denen keine behandlungsbedürftigen ZNS-Tumoren mehr vorlagen und 10/60 Patient\*innen, bei denen an anderer Stelle im ZNS keine Lokalkontrolle erreicht worden war. Bei 25/60 Patient\*innen konnte bei keinem ZNS-Tumor ein dauerhafter Erfolg erzielt werden. 12/60 Patient\*innen lebten bis zum Studienende, davon nur ein\*e Patient\*in mit einem ZNS-Tumor, der nicht erfolgreich behandelt worden war. Bei 3/60 Patient\*innen waren keine aktuellen Daten der Nachbetrachtung vorhanden. Hiervon wurden 2/3 Patient\*innen mit einem Gesamtprogress, jedoch erfolgreich therapierter ZNS-Beteiligung aus Greifswald entlassen, bei 1/3 Patient\*innen spielte beim Abbruch der Therapie der Progress einer ZNS-Beteiligung eine Rolle.

18/60 Patient\*innen verstarben im Rahmen einer insgesamt schwerwiegenden Neuroblastomerkrankung und einem unabhängig von der ZNS-Beteiligung schlechten Allgemeinzustand. 11/60 Patient\*innen hatten einen Progress der ZNS-Beteiligung in zeitlicher Nähe zu ihrem Tod, welcher möglicherweise relevant für diesen war. Bei 5/60 Patient\*innen war ein ZNS-Tumor todesursächlich, in vier Fällen verursachte dieser eine Blutungen, in einem Fall eine Hirndruckerhöhung mit Einklemmung des Hirnstammes.

Das mittlere Gesamtüberleben bzw. die Dauer der Nachbetrachtung (jeweils 51 Monate) der Patient\*innen, bei denen die Therapie der ZNS-Beteiligung erfolgreich gewesen war, lag nicht signifikant ( $p=0.075$ ) über dem der Patient\*innen, die zum Zeitpunkt des Todes bzw. des Endes der Datenerhebung, eine relevante ZNS-Beteiligung aufgewiesen hatten (jeweils 36 Monate). Bei den Patient\*innen, bei denen die ZNS-Beteiligung möglicherweise bzw. gesichert einen Einfluss auf das Versterben der Patient\*innen hatte, war das Gesamtüberleben nicht signifikant gegenüber dem derer vermindert, die einen sonstigen Progress der Erkrankung erlitten und eine nicht ausreichend behandelte ZNS-Beteiligung hatten (35 Monate vs. 40 Monate,  $p=0.53$ ).

## **4.4 Neurochirurgische Einsatzgebiete bei Patient\*innen mit Neuroblastom**

### **4.4.1 Betrachtung der Operationen von ZNS-Tumoren**

18 Patient\*innen erhielten Operationen zur direkten ZNS-Tumorbehandlung.

Insgesamt wurden in diesem Zusammenhang 28 Operationen an 20 Tumoren durchgeführt, ein Tumor erhielt sechs, drei weitere zwei Operationen. Die Tumoren lagen zu 45% im Schädel (9/20) und zu 55% (11/20) in der Wirbelsäule.

Bei 4/20 Tumoren erfolgte eine komplette Resektion, 4/20 Tumoren wurden nahezu vollständig entfernt und 10/20 konnten nur subtotal operiert werden. 8/10 subtotal operierten Tumoren lagen im Bereich der Wirbelsäule und besaßen intraspinale Anteile. 1/10 Tumoren war intrazerebral multifokal gelegen und 1/10 lag in engem Kontakt zum N. trigeminus und der A. carotis interna. Bei 1/20 Tumoren wurde nur eine Biopsie durchgeführt und bei 1/20 war der Umfang der Operation nicht dokumentiert. Nach der Operation traten 4/20 Tumoren erneut als Lokalrezidiv bzw. nach nahezu vollständiger Resektion als Lokalprogress auf, wovon 1/4 erneut operiert wurden, 1/4 durch weitere Therapie eine Remission erreichten und 3/4 bis zum Ende der Datenerhebung progredient waren. 13/20 operierten Tumoren erreichten im Zusammenhang mit der weiteren Therapie eine komplette oder teilweise Remission. 7/20 Tumoren konnten nicht erfolgreich behandelt werden.

Es wurde hauptsächlich aufgrund neurologischer Symptome operiert (13/28 Operationen), andere Gründe waren eine raumfordernde Wirkung des Tumors (6/28), die Möglichkeit der Diagnosesicherung (4/28) und die Rezidivbehandlung (2/28). Bei 3/28 Operationen konnte die Indikation nicht ermittelt werden.

Komplikationen traten bei 4/28 Operationen auf, diese waren eine Wundinfektion, die Bildung eines Fadengranuloms, die Dislokation von Laminae im OP-Gebiet und kleinere Einblutungen mit postoperativem Ödem. Außer der Revision der Wunde zur Entfernung des Granuloms und einer operativen Entlastung der dislozierten Laminae ergaben sich daraus keine Folgen für die Patient\*innen.

Der neurologische Status der Patient\*innen war nach 17 /28 Operationen gleichbleibend, bei 7/28 ergab sich eine Verbesserung, bei 4/28 eine Verschlechterung. Letztere konnte jedoch bei keiner der Patient\*innen eindeutig der Operation zugeordnet werden, da in drei Fällen

weiterhin ein Tumorrest bestand und in einem Fall die Einblutung einer benachbarten Metastase ursächlich war.

Die Verbesserung äußerte sich bei einem\*einer Patient\*in darin, dass die durch den operierten Tumor verursachte Übelkeit und der Schwindel vollständig verschwanden. Bei einem\*einer weiteren Patient\*in verschwand nach einer Notfall-Laminektomie die Parese der unteren Extremitäten. Nach einer Operation von zwei Metastasen bei einem\*einer Patient\*in verbesserte sich der Zustand dadurch, dass bei vorher bestehender beidseitiger Parese der Beine nun die linken Zehen wieder schwach gebeugt werden konnten. In einem weiteren Fall bildete sich eine Paraplegie und vorher bestehende Rückenschmerzen komplett zurück. Auch der Harnverhalt, die Schmerzen und die Sensibilitätsstörungen eines\*einer anderen Patient\*in konnten durch die Operation vollständig behoben werden. Bei einem\*einer weiteren Patient\*in verschwanden postoperativ die zuvor bestehenden Rückenschmerzen. Außerdem konnte bei einer weiteren Person das erneute Auftreten von Krampfanfällen verhindert werden.

Die Verschlechterung äußerste sich bei einem\*einer Patient\*in darin, dass vor der OP nur einen Gesichtsfeldausfall des linken unteren Quadranten bestanden hatte, nach der OP jedoch eine homonyme Hemianopsie links auffiel, außerdem erlitt dieser nach einer weiteren Operation eine schlaffe Hemiparese rechts. Die Verschlechterung eines\*einer anderen Patient\*in trat zwei Wochen nach der Operation aufgrund einer Einblutung einer Metastase in der Nähe des Operationsgebiets auf und zeigte sich darin, dass der\*die betroffene Patient\*in danach nicht mehr ansprechbar war. Ein weiteres Kind erlitt nach einer ausgedehnten thorakalen Tumorresektion, bei der auch intraspinale Anteile entfernt wurden, ein Horner-Syndrom.

Von elf Patient\*innen, die vor der Operation neurologische Ausfälle zeigten, bildeten sich diese bei 6/11 Patient\*innen vollständig zurück. Bei 5/11 Patient\*innen konnten diese auch mit Hilfe der Operation nicht verbessert werden. Sie umfassten Paresen, Dysästhesien, Harninkontinenz und Gesichtsfeldausfälle.

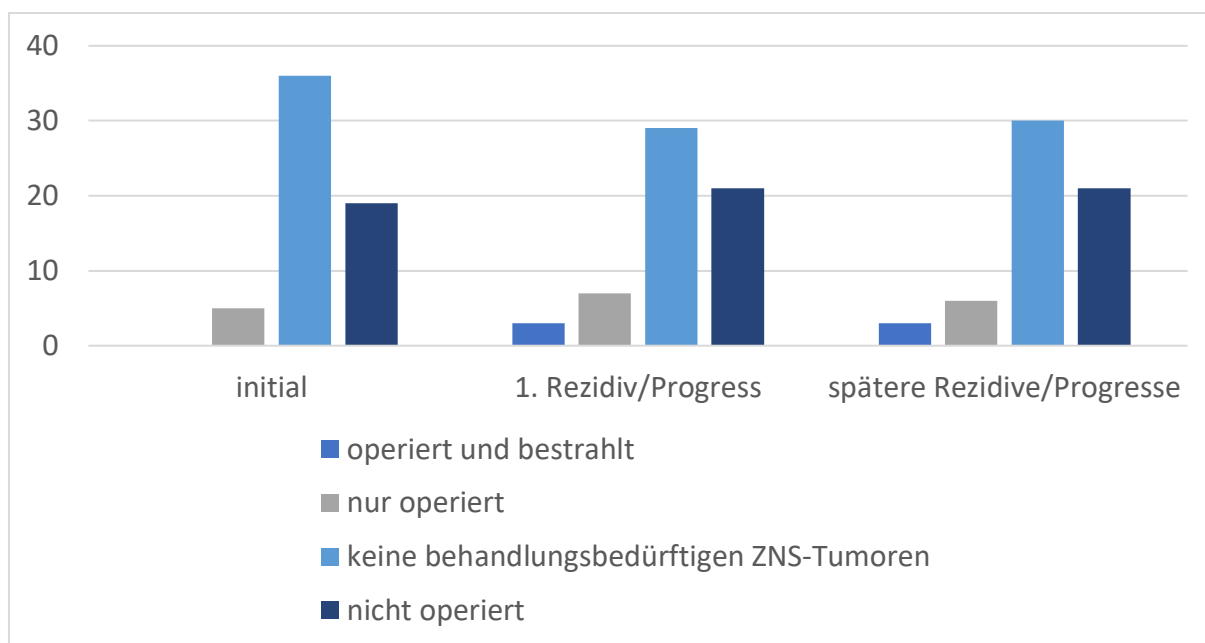
14/18 operierte Patient\*innen mit ZNS-Beteiligung und Hochrisikoprofil verstarben bis zum Ende der Datenerhebung, davon einer aufgrund eines Zweitmalignoms (zerebrales B-Zell-Lymphom).

Nach der ersten Tumoroperation verstarben die Patient\*innen im Mittel nach 20,5 Monaten, das mittlere Follow Up betrug ebenfalls 20,5 Monate. Bei 4/18 operierten Patient\*innen ließ sich keine sichere Aussage über das Gesamtüberleben treffen, da die Patient\*innen entweder noch zum Ende der Datenerhebung lebten (3/18) oder keine aktuellen Informationen herauszufinden waren (1/18).

#### **4.4.2 Nachbestrahlung der resezierten Tumoren**

Eine Nachbestrahlung von ZNS-Tumoren bei Hochrisikopatient\*innen wurde sehr selten (6/18 operierten Patient\*innen) und in allen Fällen nach einer unvollständigen Resektion durchgeführt. Hierbei war in 2/6 Fällen nur der Tumoranteil entfernt worden, der neurologische Symptome verursachte, bei 1/6 Patient\*innen war die Resektion nur zur Verringerung der Tumorlast erfolgt, da sich der Tumor in der Nähe wichtiger Strukturen befand (A. carotis interna und N. trigeminus). Bei 1/6 Patient\*innen war durch die Operation des intrazerebral gelegenen Tumors bereits eine fast vollständige Resektion erreicht worden. Die Gründe der subtotalen Operation von 2/6 Patient\*innen ließen sich nicht eruieren, da diese außerhalb von Greifswald operiert worden waren und nur der Umfang, nicht aber der Ablauf der Operationen dokumentiert worden war. Keiner der Patient\*innen mit einer Nachbestrahlung erlitt danach ein Lokalrezidiv, jedoch war der Tumorrest bei 3/6 Patient\*innen anschließend progredient. Bei 2/6 Patient\*innen kam es nach der Nachbestrahlung zu einer Größenregredienz, bei 1/6 war der Tumor anschließend größenkonstant. Eine Verbesserung der neurologischen Symptome wurde bei 4/6 Patient\*innen erreicht, bei 2/6 wurden weder vor noch nach der Behandlung Beschwerden beschrieben. Bei letzteren Patient\*innen konnte auch die Indikation für die Operation nicht erhoben werden.

In Abbildung 25 ist die Anzahl der operierten und bestrahlten Hochrisikopatient\*innen im Vergleich zu der nur oder nicht operierten Patient\*innen und solchen ohne ZNS-Tumor in der beschriebenen Phase dargestellt. Auf einen weiteren Vergleich der Gruppen wurde aufgrund der sehr geringen Fallzahlen verzichtet.



**Abbildung 255:** Hochrisikopatient\*innen mit einer ZNS-Beteiligung – Schwerpunkt Nachbestrahlung

#### 4.4.3 Neurochirurgische Prozeduren abseits der Tumorchirurgie

Neurochirurgische Eingriffe waren bei den Greifswalder Neuroblastompatient\*innen abgesehen von der eigentlichen Tumorchirurgie nur sehr selten notwendig.

In sieben Fällen wurde zur Tumorkontrolle ein Rickham-Reservoir angelegt, zwei Patient\*innen mussten nach Komplikationen der Tumorchirurgie (Fadengranulom und Dislokation von Laminae) operiert werden. Zwei weitere Operationen erfolgten zur Beseitigung von Einblutungen. Hierbei handelte es sich bei der ersten um eine Biopsie bei radiologischem Verdacht auf Hirnmetastase, welche den Befund einer alten Einblutung ergab. Die zweite erfolgte als Notfalloperation nach Einblutung einer Metastase mit Hemiparese rechts. Weitere drei Patient\*innen wurden zur Behebung eines Hydrocephalus (zwei mittels endoskopischer Drittventrikulostomie und eine zur Anlage einer externen Ventrikeldrainage) operiert.

Eine Lumbalpunktion wurde bei sechs Patient\*innen durchgeführt. Bei zwei Patient\*innen aus dieser Gruppe lag eine ZNS-Beteiligung vor, welche jeweils bereits vor der neurochirurgischen Intervention bekannt war.

## 5 Diskussion

### 5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Dissertation wurde der Langzeitverlauf von 240 Neuroblastompatient\*innen aus dem Universitätsklinikum Greifswald untersucht. Besonderer Fokus wurde hierbei auf Hochrisikopatient\*innen mit ZNS-Beteiligung der Neuroblastomerkrankung gelegt.

In 66% aller Patient\*innen dieser Kohorte zeigten sich insgesamt 450 Tumorbeteiligungen in direkter Nachbarschaft zum ZNS (Knochen der Wirbelsäule und des Schädels). Diese rein knöchernen Tumoren wurden in 91% der Fälle nicht lokal, sondern ausschließlich im Rahmen der systemischen Therapie behandelt.

Eine Beteiligung des ZNS zeigte sich bei 27% der Hochrisikopatient\*innen mit insgesamt 82 ZNS-Tumoren. Diese Patient\*innen zeigten ein signifikant vermindertes Gesamtüberleben und erlitten häufiger und früher Rezidive ihrer Neuroblastomerkrankung gegenüber Patient\*innen ohne ZNS-Beteiligung.

Bei Hochrisikopatient\*innen mit Operationen der ZNS-Beteiligung lag die Überlebensrate der in den ersten beiden Therapiephasen operierten Patient\*innen durchgehend, jedoch statistisch knapp nicht signifikant, über dem von Patient\*innen ohne Operation ihrer ZNS-Beteiligung. Die maßgebende Indikation für eine Operation der ZNS-Beteiligung waren in 46% neurologische Defizite. Diese erholten sich nach Operation in 55% der Fälle komplett. Die Rate an vollständiger Resektion lag nur bei 20%, da vor allem Symptomkontrolle und Diagnosesicherung und weniger die Tumorkontrolle im Vordergrund standen oder eine vollständige Resektion anatomisch nicht möglich war. Nachbestrahlungen nach Operationen wurden nur bei 33% durchgeführt. Patient\*innen, die in der initialen Phase an einem ZNS-Tumor operiert wurden, erhielten signifikant seltener eine Hochdosischemotherapie.

Eine alleinige Bestrahlung der ZNS-Beteiligung konnte die Überlebensrate der Patient\*innen nicht statistisch signifikant verbessern.

Eine Anti-GD2 Immuntherapie wurde bei 36/60 Hochrisikopatient\*innen mit ZNS-Beteiligung durchgeführt. Diese Patient\*innen zeigten lediglich in der Analyse der ersten Rezidivphase ein verlängertes, jedoch statistisch knapp nicht-signifikantes Überleben im Vergleich zur Gruppe

ohne Anti-GD2 Therapie. Dabei unterschied sich die Prognose der Patient\*innen mit Sanduhrumoren nicht von denen mit anderen ZNS-Beteiligungen.

Neurochirurgische Interventionen abseits der Tumorchirurgie wurden nur in 20 Fällen durchgeführt und umfassten die Im- und Explantation von Rickham-Reservoirs zur Applikation intrathekaler Chemotherapie, Wundrevisionen, die Ausräumung von intrazerebralen Blutungen und die Behandlung eines obstruktiven Hydrocephalus.

## **5.2 Methodische Stärken und Schwächen der Arbeit**

### **5.2.1 Studiendesign**

Die vorliegende Arbeit war monozentrisch und retrospektiv und schloss alle Patient\*innen ein, die mit einer Neuroblastomerkrankung im Universitätsklinikum Greifswald therapiert wurden. Ihre besondere Stärke ist die große Patient\*innengruppe, insbesondere hinsichtlich der Seltenheit der Erkrankung. Sie umfasst die größte und detaillierteste Auswertung von Operationen von ZNS-Beteiligungen, die nicht alleine auf Sanduhrumoren konzentriert ist. Zudem gibt es keine andere Veröffentlichung, in der das Überlebensrisiko von Hochrisikopatient\*innen mit „direkter“ ZNS-Beteiligung und mit Sanduhrumoren verglichen wird. Auch die Gesamtanzahl von Patient\*innen mit einer ZNS-Beteiligung konnte in vorherigen Arbeiten bisher nur selten in einem ähnlichen Umfang erreicht werden (s. Tabelle 14).

Der monozentrische Ansatz verringert die weltweite Generalisierbarkeit. Allerdings wurde bei vielen Patient\*innen die Therapie in anderen Zentren begonnen, bzw. fortgeführt. Das Langzeitüberleben wurde nicht bereinigt, das heißt, dass auch Patient\*innen, die aufgrund anderer Ursachen als ihrer Neuroblastomerkrankung verstarben, in die Berechnung des Gesamtüberlebens eingingen.

### **5.2.2 Datenerhebung**

Die Daten wurden unter Verwendung standardisierter Fragebögen mittels Patient\*innenakten erhoben. Viele der Patient\*innen wurden nicht allein in Greifswald, sondern auch in anderen Kliniken weltweit behandelt, weshalb die Akten oftmals bezüglich der Anamnese und klinischer Befunde lückenhaft waren. Zudem wurde die Behandlung der Patient\*innen insbesondere nach Rezidiven teilweise abgebrochen oder in anderen Zentren weitergeführt, was den Nachteil hatte, dass von einigen dieser Patient\*innen keine

Todesdaten bzw. aktuellen Daten zum Krankheitsgeschehen zugänglich waren. Nur wenige der Tumoren im Bereich des ZNS wurden histologisch gesichert, weshalb die beschriebene Anzahl an Metastasen möglicherweise über der tatsächlichen lag. Bezüglich des Resektionsumfangs der ZNS-Tumoren bestanden Unterschiede von der Biopsie bis hin zur histologisch vollständigen Entfernung des Neuroblastomgewebes. Ebenso waren auch die Art und der Umfang der durchgeführten Bestrahlung des ZNS nicht einheitlich. Aufgrund der geringen Anzahl dieser Eingriffe konnte nicht eruiert werden, wie sich dies auf die Situation der Patient\*innen auswirkte. In den meisten Fällen wurde bei Auftreten neuer Tumoren auch die Therapie gewechselt, weshalb sich gut dokumentieren ließ, womit diese behandelt wurden. Da in Greifswald regelmäßig kontrolliert wurde, wie die neuen Behandlungen anschlagen, konnte die Wirkung auf die Tumoren im ZNS-Bereich in Remission, Regress, stationär und Progress eingeteilt werden. Andere Behandlungsorte übermittelten oder überprüften den Therapieerfolg teilweise nicht und einige Tumoren wurden z. B. aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes nicht weiter beobachtet, weshalb das Ansprechen hier nicht ermittelt werden konnte. Dies hatte den Nachteil, dass die Daten zur Auswirkung der Therapien vor allem den Greifswalder Behandlungsabschnitt abbildeten, der bei vielen Patient\*innen erst in einer späten Therapiephase lag.

### **5.3 Das Neuroblastom mit ZNS-Beteiligung in der Literatur**

Die ZNS-Beteiligung bei der Neuroblastomerkrankung wurde selten systematisch untersucht, es finden sich vorrangig Fallberichte. Es existierten bisher keine Veröffentlichungen zur Häufigkeit von symptomatischen Knochenmetastasen im Bereich der Wirbelsäule und des Schädels. Die Rolle der Neurochirurgie im Rahmen der Therapie von ZNS-Tumoren beim Neuroblastom wurde noch nicht anhand von größeren Kohorten untersucht. Studien zur Beteiligung der Neuroforamina legten den Fokus oftmals auf das gehäufte Auftreten bei Patient\*innen mit niedrigem oder mittlerem Risikoprofil sowie das Finden einer optimalen Therapie hinsichtlich neurologischer Langzeitschäden. Ein Vergleich von Patient\*innen mit direkter ZNS-Beteiligung und solchen mit Sanduhr-tumoren wurde bisher nicht durchgeführt.

Mit Hilfe von Kombinationen der Stichworte „Neuroblastoma“, „CNS (central nervous system)“, „dumbbell“, „cranial“, „vertebral“, „brain“, „spine“, „medulla“, „neuroforamina“, „spinal extension“, „intrapinal“ wurden Zeitschriftenartikel bis einschließlich August 2024 zu diesem Thema in den Datenbanken „PubMed“ und „GoogleScholar“ gesucht. Zusätzlich

wurden die Zeitschriftenartikel auf Quellen geprüft, die durch die Stichwortsuche nicht erfasst worden waren. Hierdurch konnte die Sammlung der Artikel vervollständigt werden. Eingeschlossen wurden englisch-, deutsch- und französischsprachige Veröffentlichungen, die vollständig im Internet verfügbar waren. Ausgenommen wurden Artikel, die sich mit dem primär intrazerebralen Neuroblastom befassten, da dieses eine eigene Entität darstellt. Auch Veröffentlichungen, die sich allgemein mit Tumoren im ZNS-Bereich oder dem Metastasierungsmuster des Neuroblastoms auseinandersetzten, wurden nicht mit untersucht. Insgesamt konnten 68 Fallberichte identifiziert werden (ausführliche Literaturangaben unter 7.3), davon 35/68 zu „direkten“ ZNS-Tumoren und 32/68 zu Sanduhrtumoren. Ein Artikel beschrieb beide Arten von ZNS-Beteiligungen. Der älteste Bericht datiert auf 1951 (Balaji et al., 2009; Balakrishnan et al., 1974; Banerjee et al., 1995; Bourezgui et al., 2008; Boutroux et al., 2015; Bukhari et al., 2020; Cakirer et al., 2001; Chawla et al., 2009; Codreanu et al., 2014; Delahaye et al., 2008; Devkota et al., 1981; Dietrich & Kangarloo, 1986; Egelhoff & Zalles, 1996; Elefant et al., 1958; Erttmann et al., 1983; Feldges et al., 1986; Frappaz et al., 1994; Gallet & Egelhoff, 1989; Gördes & Fischer, 1973; Haden & Keats, 1983; Hamilton, 1951; Jost et al., 2010; Katcher, 1952; Kauten & Pearson, 1980; Kenney et al., 1982; Kenny et al., 1995; Komuro et al., 1998; Kose et al., 2013; Kramer et al., 2004; Kushner et al., 2009; Louis et al., 1990; Lydaki et al., 1997; Mandal et al., 2020; Mertens et al., 1987; Miller & Ramsden, 1966; Molofsky & Chutorian, 1981; Munro et al., 1991; Nejat et al., 2005; Nguyen et al., 2000; Nishio et al., 2006; Ogita et al., 1989; Palasis et al., 1999; Passudetti et al., 2022; Patel, 1985; Payne et al., 1986; Piccardo et al., 2015; Porto et al., 2005; Quackenbush et al., 2009; Riyaz & Vinayan, 1998; Rothner, 1971; Rowland et al., 2012; Sai et al., 2023; Sakata et al., 1993; Sawada et al., 1983; Sener, 1993; Shah et al., 1995; Shaw et al., 1990; Sidi-Fragandrea et al., 2010; Siegel et al., 1986; Sty et al., 1983; Suffia et al., 2016; Uemoto et al., 1990; Urios et al., 1989; Watts, 1992; Yiek et al., 2021). Die größeren Studien zum Thema „Neuroblastom mit Bezug zum ZNS“ sind in Tabelle 14 aufgeführt (ausführliche Literaturangaben unter 7.4).

Jahr	Erstautor	Thema	ZNS-Bezug /gesamt,
<b>„direkte“ ZNS-Beteiligung</b>			
2022	Mastronuzzi, A.	ZNS-Metastasen	6 /128
2021	Liu, Y.	intrakranielle Mestastasen	22/200
2021	Gultekin, M.	Operation von Hirnmetastasen	7/120
2020	Berlanga, P.	ZNS-Rezidiv	54/1977
2020	Luo, Y.	Bestrahlung bei ZNS-Rezidiv	94/172
2020	Odone-Filho, V.	Entstehung ZNS-Beteiligung	13/38
2019	Fleck, S. & Marx, S.	Neurochirurgie bei intrazerebralen Metastasen	6/237
2019	Hu, H.	Hirnmetastasen	15/264
2015	Zhu, J. & Wang, J.	Hirnmetastasen	11/106
2014	Nabavizadeh, S. A.	Bilddiagnostik von Hirnmetastasen	7/12
2010	Croog, V. J.	Bestrahlung von ZNS-Rezidiven	29/29
2010	D'Ambrosio, L.	Bilddiagnostik von ZNS-Metastasen	90/90
2010	Kramer, K.	Intrathekale Radioimmuntherapie bei ZNS-Tumoren	21/21
2006	Kushner, B. H.	Chemotherapie zur Verhinderung von ZNS-Rezidiven	6/66
2005	Choi, H. S.	ZNS-Rezidiv nach Stammzelltransplantation	4/15
2003	Jaing, T.	Hirnmetastasen	5/57
2003	Paulino, A. C.	Hirnmetastasen	9/113
2003	Matthay, K. K.	ZNS-Metastasen	23/234
2001	Kramer, K.	ZNS-Metastasen	11/251
1997	Blatt, J.	ZNS-Metastasen	7/43
1992	Shaw, P.	intrakranielle Beteiligung	10/950
1991	Kellie, S.	ZNS-Metastasen	10/160
1980	Zimmermann, R. A.	CT bei kraniozerebralen Tumoren	11/11
1980	Koizumi, J.	Übersichtsarbeit Hirnmetastasen	14/32
<b>Sanduhrtumoren</b>			
2022	Sorrentino, S.	Spinalkanal-Beteiligung	208/208
2021	Martos, M.	minimal-invasive Operationen	43/43
2021	Tang, J.	Mediastinal	77/335
2019	Pio, L.	Operation	32/334
2017	Trahair, T.	Übersichtsarbeit Beteiligung des Spinalkanals	2/2
2017	Kraal, K.	Übersichtarbeit Sanduhrtumoren	keine Angaben
2016	Freycon, C.	Übersichtarbeit Spinalkanalbeteiligung	299/299
2016	Kraal, K.	Intraspinale Beteiligung	19/137
2015	Fawzy, M.	Rückenmarkskompression	51/576
2013	Capasso, M.	symptomatische epidurale Kompression	5/51
2012	Poretti, A.	Notfallbehandlung von Rückenmarkskompression	/
2012	Simon, T.	Auswirkung von Rückenmarkskompression	122/2603
2003	Sandberg, D. L.	Behandlung	46/46

2003	Yiin, J.-J.	Behandlung	13/61
2001	Katzenstein, H. M.	Behandlung und Auswirkungen	100/100
2001	De Bernadi, B.	Rückenmarkskompression	76/1462
1999	Hoover, M.	Langzeitauswirkung	26/26
1997	Asabe, K.	Übersichtsarbeit angeborene intraspinale Beteiligung	38/38
1996	Plantaz, D.	Chemotherapie und anschließende Operation	42/135
1995	Shimada, Y.	Übersichtsarbeit angeborene Sanduhr tumoren	18/18
1993	Plantaz, D.	Behandlung lokaler Sanduhr tumoren	25/108
1989	Sanderson, I. R.	Chemotherapie bei Rückenmarkskompression	4/18
1985	Massad, M.	Rückenmarkskompression	12/80
1983	Holgerson, L. O.	Intraspinale Beteiligung	14/14
1980	Punt, J.	Rückenmarkskompression	21/21
1979	Hrabovsky, E.	Übersichtsarbeit angeborene intraspinale Beteiligung	12/12
1977	Traggis, D. G.	Prognose bei Lähmung	19/19
1975	King, D.	Sanduhr tumoren	19/19

**Tabelle 14:** Studien zum Themenkomplex „Neuroblastom mit Bezug zum ZNS“; ;: Anzahl der Patient\*innen mit Tumoren mit ZNS-Bezug /Gesamtanzahl der betrachteten Patient\*innen

## 5.4 Diskussion der Charakterisierung der Gesamt- und ZNS-Kohorte

Die Greifswalder Kohorte umfasste deutlich mehr Patient\*innen mit Hochrisikoprofil als dies bei der Neuroblastomerkrankung normalerweise der Fall ist (91% gegenüber 40-60% (Cohn et al., 2009; Liu et al., 2014; Maris et al., 2007; Ohira et al., 2022; Park et al., 2013)). Dies ist dadurch bedingt, dass in der Universitätsmedizin Greifswald eine Immuntherapie mit dem anti-GD2-Antikörper Dinutuximab beta durchgeführt wird. Diese Therapie bietet nicht nur für die einheimische Bevölkerung eine Hoffnung auf Lebensverlängerung bzw. Heilung, sondern ist auch weit über die Landesgrenzen bekannt und zieht Patient\*innen mit fortgeschrittener Erkrankung aus der ganzen Welt an. Im Mittel waren die Greifswalder Patient\*innen mit 39 Monaten bei Erstdiagnose älter als in der Literatur für gewöhnlich beschrieben (Erdmann et al., 2020; Park et al., 2008). Dies könnte mit dem hohen Anteil von Patient\*innen mit disseminierter Erkrankung zusammenhängen, da diese bei später Stellung der Erstdiagnose weiter fortschreiten kann. Dafür spricht, dass das mittlere Alter in Hochrisiko-Kohorten höher ist (Hu et al., 2019; Murphy et al., 2016; Zhu et al., 2015). Typischerweise für die Erkrankung waren mehr männliche als weibliche Patient\*innen vertreten und der häufigste Ort des Primärtumors war das Abdomen, hier führend die Nebenniere (Maris et al., 2007; Nakagawara et al., 2018). Der Anteil von Patient\*innen, die bis zum Ende der Datenerhebung gesichert ein

Rezidiv erlitten, lag bei 68%, was mit den Beobachtungen von (Herd et al., 2019) bei Hochrisikopatient\*innen übereinstimmt. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patient\*innen mit Hochrisikoprofil stimmte mit der einer großen, über einen ähnlichen Zeitraum betrachteten Hochrisiko-Neuroblastomgruppe überein ( $59\pm 4\%$  gegenüber  $49\pm 16\%$  (Murphy et al., 2016). Gegenüber einer früheren Untersuchung (Cohn et al., 2009)) zeigte die Greifswalder Kohorte ein etwas besseres Gesamtüberleben.

Der Anteil der Patient\*innen mit ZNS-Beteiligung lag bei der vorliegenden Kohorte bei 27%. Er war damit bedeutend höher als in der Literatur bisher beschrieben. Die Metastasierung ins ZNS wurde beim Neuroblastom ursprünglich selten beobachtet (Keating & Cromwell, 1978). Eine Zunahme dieser Erscheinung auf bis zu 16,2% wurde in den 90er-Jahren festgestellt und unter anderem auf die verbesserte Bildgebung zurückgeführt (Blatt et al., 1997). In einer Studie, die sich unter anderem mit einer Inzidenzsteigerung zwischen 1985 und 2000 beschäftigte, konnte diese nicht bestätigt werden (Matthay et al., 2003). Jedoch wurde vermutet, dass das Risiko für eine ZNS-Beteiligung in Studien oftmals unterschätzt wird, da die Häufigkeit einer solchen Beobachtung von der Dauer der Nachbetrachtung abhängig ist. Zudem gehört die Bildgebung des ZNS nicht zur Standarddiagnostik bei Rezidiven und die MIBG-Szintigraphie ist in diesem Bereich häufig falsch negativ bzw. erfasst kleinere Läsionen schlecht (Nabavizadeh et al., 2014). Außerdem sind die Patient\*innen trotz Läsionen im ZNS teilweise asymptomatisch und selbst beim Vorliegen von Symptomen wird nicht immer eine Bildgebung durchgeführt (Blatt et al., 1997; Matthay et al., 2003). In den letzten zwei Jahrzehnten wurde eine ZNS-Beteiligungs-Rate zwischen 2-7% und 10% (Berlanga et al., 2021; Kramer et al., 2010) bei einem 3-Jahres-Risiko nach Primärdiagnose für ein ZNS-Rezidiv von 8% (Matthay et al., 2003) angegeben. Zu der großen Anzahl der Patient\*innen mit ZNS-Beteiligung in der Greifswalder Kohorte trug bei, dass Patient\*innen mit einer Beteiligung über Neuroforamina ebenfalls in diese Gruppe gezählt wurden. Dies ist in anderen Studien nicht der Fall (Blatt et al., 1997; Kramer et al., 2001; Mastronuzzi et al., 2022; Matthay et al., 2003). Ohne Berücksichtigung der Sanduhrumoren lag eine ZNS-Beteiligung bei 14% der Gesamtkohorte vor. Eine rein intrakranielle ZNS-Beteiligung fand sich bei 10% der Patient\*innen. Dies stimmt mit den Zahlen einer anderen Untersuchung überein, in der sich diese bei 11% der Patient\*innen zeigte (Liu et al., 2021), ist jedoch häufiger als bei einer anderen Studie, bei der eine solche nur bei 5,68% (bzw. 7,5% unter reiner Betrachtung von Hochrisikopatient\*innen) nachgewiesen wurde (Hu et al., 2019). Ein geringer Anteil von

Patient\*innen mit Hirnmetastasen könnte auch dadurch bedingt sein, dass Hirntumoren, die von der Dura in das Gehirn wuchsen, teilweise nicht berücksichtigt wurden (Gultekin et al., 2021).

Bei der Betrachtung der Greifswalder Gesamtkohorte gilt es zu bedenken, dass bei 20/237 Patient\*innen die Erstdiagnose weniger als drei Jahre zurücklag und die mittlere Nachbetrachtungsdauer insgesamt nur 45,5 Monate betrug. Zudem lag das Datum der letzten Nachbetrachtung bei 73 der 149 Patient\*innen, bei denen der Endpunkt nicht durch den Tod vorgegeben worden war, länger als ein Jahr zurück. Diese Problematik ist in Studien mit einer retrospektiven Langzeitbetrachtung weit verbreitet (Kaplan & Meier, 1958; Zwiener et al., 2011) und betraf auch einige der oben genannten Studien zu Patient\*innen mit ZNS-Beteiligung (Kramer et al., 2001; Liu et al., 2021; Nabavizadeh et al., 2014; Zhu et al., 2015). Somit ist es möglich, dass bei einigen Patient\*innen ZNS-Tumoren nach Beendigung der Datenerhebung auftraten und die tatsächliche Häufigkeit einer Metastasierung ins ZNS höher liegt (Matthay et al., 2003). Diese Vermutung liegt insbesondere nahe, wenn man beachtet, dass ZNS-Metastasen oftmals erst bei rezidivierender Erkrankung auftreten (Choi et al., 2005; Jaing et al., 2003). Dies war mit mehr als zwei Dritteln der ZNS-Tumoren auch in der Greifswalder Kohorte der Fall. Allerdings erlitten die Patient\*innen dieser Kohorte im Mittel bereits nach elf Monaten ZNS-Metastasen, während in der Literatur bisher ein Auftreten 14-20 Monate nach Primärdiagnose beschrieben wurde (Choi et al., 2005; Gultekin et al., 2021; Kramer et al., 2001; Matthay et al., 2003). Dies könnte zum einen daran liegen, dass bei den anderen Kohorten keine Sanduhrumoren berücksichtigt wurden, die ihre intraspinale Beteiligung zu fast fünfzig Prozent bereits bei der Erstdiagnose zeigten. Zum anderen ist möglich, dass die Bekanntheit nicht nur der Greifswalder Klinik für Pädiatrie, sondern auch der für Neurochirurgie besonders viele Patient\*innen mit ausgedehnter Erkrankung und ZNS-Tumoren anzog.

Trotz multimodaler Therapiekonzepte erleiden aktuell noch >50% der Patient\*innen mit Hochrisiko-Neuroblastomerkrankung ein Rezidiv (Herd et al., 2019), weshalb die Wahrscheinlichkeit eines ZNS-Rezidivs bei zusätzlich steigendem Langzeitüberleben in Zukunft möglicherweise steigen wird (Kramer et al., 2001).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen in Zusammenschau mit den in der Literatur bereits publizierten Zahlen, dass eine ZNS-Beteiligung beim Neuroblastom, anders als lange Zeit

gedacht, keine Randerscheinung ist und dass ein besseres Verständnis und klare Handlungsempfehlungen für den Umgang mit ihr notwendig sind.

## **5.5 Diskussion von Tumorbeteiligungen mit potentieller Relevanz für das ZNS**

Es zeigte sich eine sehr große Anzahl von knöchernen Tumoren des Schädels bzw. der Wirbelsäule, was mit der bereits vorhandenen Literatur zu diesen übereinstimmt (Gross et al., 1959; Latchaw et al., 1982). Bei Ausbreitung der Tumoren nach intrakranial, welche selten vorkam, wurde die Dura fast immer respektiert. Dies entspricht ebenfalls den Beobachtungen in anderen Studien (Zimmerman & Bilaniuk, 1980).

Bemerkenswert war, dass nur wenige (44/450) der Tumoren symptomatisch wurden und sie sehr selten das ZNS bedrängten oder infiltrierten. Aus diesem Grund sollte der alleinige Nachweis einer Metastase in den betreffenden Lokalisationen keine Operationsindikation darstellen. Hinzu kommt, dass eine Bedrängung des ZNS bei 3/5 Patient\*innen erst nach einer Operation einer knöchernen Metastase des Schädels oder der Wirbelsäule auftrat. Jedoch zeigten operierte Tumoren des Schädels und der Wirbelsäule eine bessere Remissionsrate (73%) gegenüber einer rein systemischen Therapie (37%), weshalb eine Operation vor allem bei solitären Befunden erwogen werden sollte. Der Nutzen dieser Therapieoption im Vergleich zu einer alleinigen systemischen Therapie kann in dieser Arbeit in Anbetracht geringer Operationszahlen nicht abschließend geklärt werden und sollte im Rahmen größerer, insbesondere prospektiver Studien mit einem Fokus auf die operative Therapie von ZNS-Tumoren bei Neuroblastom weiter untersucht werden. Im Gegensatz zur Operation war das Ansprechen bei den ebenfalls selten durchgeführten Bestrahlungen schlecht dokumentiert und zeigte keine positive Tendenz.

Zur Verbesserung der Überlebenschancen und individuellen Anpassung der Therapie an die Bedürfnisse des Patient\*innen wird intensiv an der Identifizierung von Risikofaktoren, auch bezüglich des Auftretens von ZNS-Metastasen, geforscht (Kramer et al., 2001; Kushner et al., 2006). Ein Screening auf das Neuroblastom allgemein wird trotz des verminderten Überlebens bei fortgeschrittener Erkrankung und obwohl die von einem Großteil der Neuroblastome produzierten Katecholaminmetabolite spezifisch und ohne großen Aufwand im Urin nachgewiesen werden könnten, in Deutschland nicht mehr empfohlen (Simon et al., 2019). Dies liegt daran, dass in Screening-Gebieten zwar ein Anstieg der Prävalenz vorwiegend

niedriger Tumorstadien verzeichnet wurde, es dort jedoch nicht zu einer Senkung der Inzidenz und Mortalität metastasierter Neuroblastome kam (Parker & Powell, 1998; Schilling et al., 2002; Woods et al., 2002). Zur Überwachung hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven sind die Katecholaminmetabolite im Urin jedoch gemeinsam mit bildgebenden Verfahren und Knochenmarkuntersuchungen von Bedeutung (Maris et al., 2007; Simon et al., 2019).

Risikofaktoren, durch deren Erhebung eine gezielte Prophylaxe von ZNS-Rezidiven gerechtfertigt werden könnte, wurden bisher erfolglos gesucht (Kushner et al., 2006). Allerdings zeigen ein erhöhtes Serum-LDH (>1500 U/ml) und Lumbalpunktionen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung signifikante Korrelationen mit einem erhöhten Risiko für ZNS-Rezidive (Kramer et al., 2001). Ein geringes Alter bei Erstdiagnose und eine Knochenmarksbeteiligung scheinen mit einem häufigeren Auftreten von Metastasen im Gehirn assoziiert zu sein (Zhu et al., 2015).

In der hier vorliegenden Kohorte zeigte sich erstmalig, dass Patient\*innen, die eine ZNS-Beteiligung aufwiesen, hochsignifikant häufiger knöchernen Tumoren des Schädels oder der Wirbelsäule hatten, als solche ohne Läsionen im ZNS (89% vs. 65%). Dies könnte für einen Zusammenhang aufgrund der räumlichen Nähe (Odone-Filho et al., 2020) oder eine insgesamt weiter ausgebreitete Erkrankung bei Patient\*innen mit ZNS-Beteiligung sprechen. Erstere Vermutung erscheint im Hinblick darauf, dass fast alle Knochentumoren die Dura respektierten und somit keinen direkten Anschluss an das ZNS ermöglichten, unwahrscheinlich. Letztere These wird durch die Häufung von Knochenmarksbeteiligung bei Patient\*innen mit Hirnmetastasen gestützt (Zhu et al., 2015). Ein vermehrtes Vorliegen von Metastasen im gesamten Skelett erscheint gut möglich, wurde in der hier vorliegenden Arbeit aufgrund des Fokus auf Metastasen im neurochirurgischen Bereich jedoch nicht untersucht.

Während die Knochentumoren im Bereich des Schädels oder der Wirbelkörper fast zur Hälfte bereits bei der Erstdiagnose zu finden waren, war dies nur bei einem Drittel der ZNS-Metastasen der Fall, diese traten im Mittel zudem fünf Monate später auf. Aus diesem Grund könnte eine genauere Begutachtung hinsichtlich des Risikoprofils und engere Intervalle beziehungsweise ausgedehntere radiologische Diagnostik des ZNS von Patient\*innen mit knöchernen Metastasen im neurochirurgisch relevanten Bereich sinnvoll sein. Allerdings waren Knochenmetastasen des Schädels oder der Wirbelsäule auch bei über fünfzig Prozent

der Patient\*innen ohne ZNS-Beteiligung zu finden, weshalb dies das Risiko einer Überdiagnostik birgt. Insbesondere im Hinblick darauf, dass nicht alle Patient\*innen, die allein eine knöcherne, nicht aber eine ZNS-Beteiligung aufwiesen bis zum Tod bzw. über einen langen Zeitraum vollständig beobachtet wurden, sollten weitere Untersuchungen erfolgen, um den Zusammenhang dieser Tumorlokalisationen zu untersuchen.

## **5.6 Diskussion von Einflüssen auf das Gesamtüberleben von Hochrisikopatient\*innen mit ZNS-Beteiligungen**

Patient\*innen der Greifswalder Kohorte, die eine Beteiligung des ZNS aufwiesen, zeigten eine deutlich verminderte Prognose (5-Jahres-Überlebensrate von  $32\pm 7\%$ ) hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber Patient\*innen ohne eine solche (5-Jahres-Überlebensrate von  $72\pm 5\%$ ). Dieses Phänomen ist in der Literatur über die letzten Jahrzehnte hinweg durchgängig beschrieben worden (Berlanga et al., 2021; DuBois et al., 1999; Gultekin et al., 2021; Hu et al., 2019; Kellie et al., 1991; Kramer et al., 2010; Luo et al., 2020).

Ein Erklärungsansatz für diese schlechte Prognose ist, dass die Patient\*innen in diesem Gebiet nicht von den Therapiefortschritten der letzten Jahre profitieren konnten. Viele Chemotherapeutika, aber auch monoklonalen Antikörper, die normalerweise die Residuen der Neuroblastomerkrankung erfassen, können die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden (Kramer et al., 2001).

Das Risikoprofil der beiden Gruppen unterschied sich, wie auch in anderen Studien festgestellt (Liu et al., 2021; Zhu et al., 2015), hinsichtlich wichtiger prognostischer Faktoren, z. B. dem MYCN-Status, nicht. Allerdings erlitten Patient\*innen mit ZNS-Beteiligung häufiger und früher Rezidive als Erkrankte ohne diesen Metastasierungsort. Dies passt dazu, dass ZNS-Metastasen in vielen anderen Arbeiten die einzigen bzw. frühesten Rezidivtumoren darstellten (Astigarraga et al., 1996; Kramer et al., 2001; Matthay et al., 2003).

Des Weiteren fiel beim Vergleich von Patient\*innen mit und ohne Metastasierung ins ZNS auf, dass erstere in der initialen Erkrankungsphase signifikant weniger umfassend therapiert wurden. Dies könnte zum einen dadurch bedingt sein, dass durch die fehlende Therapie mehr Rezidive bzw. ZNS-Metastasen entstanden. Dagegen spricht, dass die oben beschriebenen

solitären ZNS-Rezidive auch bei sehr umfassend vorbehandelten Patient\*innen auftraten (Kramer et al., 2001; Kushner et al., 2006).

Zum anderen wäre möglich, dass der Unterschied im Therapieumfang dadurch entstand, dass fast ein Drittel der Greifswalder Patient\*innen bereits bei Erstdiagnose eine ZNS-Beteiligung hatte. Da die schlechte Prognose bei deren Vorliegen weithin bekannt war, wurde sich möglicherweise bei einigen dieser Patient\*innen früher für eine palliative Therapie entschieden. Außerdem wurde in Fällen, in denen die ZNS-Beteiligung operiert wurde, ebenfalls weniger systemisch behandelt, wie weiter unten ausführlicher ausgeführt wird. Hinzu kommt, dass für die Therapie der ZNS-Beteiligung bei Neuroblastompatient\*innen bisher keine eindeutige Empfehlung besteht. Die zu diesem Thema publizierte Literatur weist jedoch darauf hin, dass eine multimodale Therapie am erfolgversprechendsten ist (Croog et al., 2010; Hu et al., 2019; Kramer et al., 2001; Kramer et al., 2010; Kushner et al., 2006). Diese sollte die Tumoresektion, eine kraniospinale Bestrahlung, eine Chemotherapie mit Irinotecan und Temozolomid, intrathekale radioaktiv markierte monoklonale Antikörper gegen GD2 oder B7H3 (<sup>131</sup>I-3F8 oder -8H9), eine Anti-GD2-Immuntherapie (3F8) mit Granulozyten-Makrophagen stimulierendem Faktor (GM-CSF) und 13-cis-Retinsäure umfassen. Welche Rolle die jeweiligen Anteile dieses Therapieregimes dabei einnehmen, konnte noch nicht geklärt werden. Allerdings wurde beobachtet, dass Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie oft nur den Progress lokalisierter ZNS-Metastasen aufhalten, nicht jedoch für eine dauerhafte Remission sorgen konnten (Kramer et al., 2001). Die Aufgaben der Neurochirurgie umfassten bisher vor allem die Verringerung von Ödemen, Kontrolle von Blutungen und die Verkleinerung der Tumormasse vor der Bestrahlung. Inwiefern sich das Ausmaß der Resektion auf das Überleben auswirkt, wurde bisher nicht untersucht (Kramer et al., 2010). Auch in dieser Arbeit konnten diesbezüglich aufgrund geringer Operationszahlen keine belastbaren Ergebnisse gewonnen werden. Die Seltenheit der Durchführung von Operationen an ZNS-Metastasen bei Neuroblastompatient\*innen in Greifswald war nicht nur durch die geringen Patient\*innenzahlen, sondern auch dadurch bedingt, dass meist nur bei Auftreten neurologischer Störungen oder zur Rezidivkontrolle operiert wurde (Fleck & Marx et al., 2019).

Der Vergleich zwischen den Patient\*innen mit und ohne Operation der ZNS-Beteiligung ist unter dieser Einschränkung zu betrachten. Es zeigte sich ein tendenziell, jedoch nicht

signifikant besseres Gesamtüberleben bei Patient\*innen mit einer Operation ihrer bzw. einem Teil ihrer ZNS-Beteiligung bei Neuroblastom. Allerdings könnte dies in der Phase der ersten Rezidiv-/Progesstherapie auf ein besseres Risikoprofil der Patient\*innen mit Operation zurückzuführen sein, da diese signifikant später Rezidive erlitten. Jedoch erhielten an einem ZNS-Tumor operierte Patient\*innen in der initialen Therapiephase signifikant seltener eine Hochdosischemotherapie, so dass ihre systemische Therapie somit weniger umfassend war. Es sollte somit besonders darauf geachtet werden, die systemische Therapie nicht zu verkürzen bzw. Gründe dafür zu ermitteln, warum dies bei Patient\*innen mit Operation einer ZNS-Beteiligung geschieht. Für einen positiven Effekt der Resektion von ZNS-Tumoren auf das Gesamtüberleben spricht zudem, dass in früheren Studien eine vollständige Resektion von Hirnmetastasen die Überlebenschancen der Patient\*innen besserte (Gultekin et al., 2021; Hu et al., 2019; Zhu et al., 2015). In keiner der unter 5.3 beschriebenen Arbeiten wurde eine negative Auswirkung auf das Gesamtüberleben von Patient\*innen durch eine Operation von ZNS-Metastasen beobachtet. Jedoch konnte keine bisherige Studie diese Frage abschließend klären. Auch eine begründete Vermutung war meist nicht möglich, da es sich in der großen Mehrzahl um Fallberichte handelte.

Umstritten war eine neurochirurgische Intervention in früheren Arbeiten nur bezüglich ihres Nutzens bei der Entlastung des Rückenmarks beim Vorliegen von Sanduhrstumoren. Dies bezog sich jedoch nicht auf die Überlebensrate der Patient\*innen, welche durch eine umfassende Tumorsektion ebenfalls gesteigert wird (Tang et al., 2021). Kritisch hinterfragt wurde hingegen das Überwiegen ihres Nutzens gegenüber vermehrten Langzeitschäden der Wirbelsäule, z. B. das Auftreten einer Skoliose (Fawzy et al., 2015; Liu et al., 2007) und die Risiken einer solchen Operation (Boglino et al., 1999). Hierbei wurde auch vielfach die Frage einer Übertherapie bei hinsichtlich ihres Risikoprofils begünstigten Gruppen (lokalisierte Stadien und Stadium 4S) diskutiert (Katzenstein et al., 2001; Kraal et al., 2017; Plantaz et al., 1996). In der vorliegenden Kohorte brachten Operationen der ZNS-Tumoren jedoch deutlich häufiger eine Besserung vorbestehender neurologischer Symptome (61%) als eine Verschlechterung (14%) und es wurden keine Entstehung anderweitiger Beeinträchtigungen (z. B. einer Skoliose) dokumentiert. Dies könnte darauf hinweisen, dass dieser Nachteil der Operation bei neueren Operationsverfahren (z. B. Laminotomien anstatt von Laminektomien) seltener auftritt (Simon et al., 2012). Die hier vorliegenden Ergebnisse deuten somit auf einen Nutzen bei wenig Risiken von Resektionen von ZNS-Metastasen bei Hochrisikopatient\*innen

hin. Insofern sollten prospektive Untersuchungen zum Nutzen von Operationen bei ZNS-Beteiligung erfolgen, welche in der Literatur bisher gänzlich fehlen. Bei einer größeren Anzahl von Patient\*innen könnte hier auch eine Unterscheidung bezüglich des Resektionsumfanges vorgenommen werden.

Bei der Betrachtung der Bestrahlung von ZNS-Tumoren bei Neuroblastom konnte, wie auch bei (Gultekin et al., 2021) kein Überlebensvorteil bzw. -nachteil ermittelt werden. Bei den Greifswalder Patient\*innen waren uneinheitliche Bestrahlungsarten und Umfänge zur Anwendung gekommen. Dies führt zu einer Einschränkung der Aussagekraft, da eine komplette kraniospinale Bestrahlung einer fokussierten überlegen zu sein scheint und eine Prognoseverbesserung erreichen kann (Croog et al., 2010). Dagegen wurde bei unterschiedlichen Dosierungen kein Unterschied im Ansprechen auf die Bestrahlung festgestellt (Luo et al., 2020). Zur Therapie neurologischer Symptome sowie zur Kombination mit der Operation zur Verhütung von Lokalrezidiven können in dieser Arbeit bei lückenhafter Dokumentation und fehlendem systematischen Einsatz keine belastbaren Aussagen getroffen werden. Auch hier sollten prospektive Studien folgen.

Im Vergleich von Hochrisikopatient\*innen mit ZNS-Beteiligung, die eine und die keine Anti-GD2-Therapie erhalten hatten, zeigte sich, dass bei ersteren Patient\*innen zusätzlich auch signifikant häufiger eine Hochdosischemotherapie durchgeführt worden war. Dennoch ergab sich kein Unterschied im Gesamtüberleben dieser beiden Gruppen, obwohl beide Behandlungen die Prognose von Neuroblastompatient\*innen sonst verbessern (Cicek & Troschke-Meure et al., 2020; Ladenstein et al., 2020; Niemeyer & Eggert, 2017; Szychot et al., 2016). Dieser Fund stützt die oben beschriebenen Vermutungen, dass diese Therapiearten das ZNS nicht ausreichend erreichen (Kushner et al., 2006), während die Überlebenschancen der Patient\*innen durch eine direkte intrathekale Therapie verbessert werden können (Kramer et al., 2010).

Das Vorliegen von Sanduhrtumoren wurde bisher als günstig für die Prognose von Neuroblastompatient\*innen beschrieben (Katzenstein et al., 2001; Pio et al., 2019; Plantaz et al., 1993; Punt et al., 1980). Im Vergleich des Gesamtüberlebens von Hochrisikopatient\*innen mit einer intraspinalen Beteiligung über die Neuroforamina mit solchen, deren Metastasen anderweitig eine ZNS-Beteiligung hatten, zeigte sich in der Greifswalder Kohorte jedoch kein

Unterschied. Hierbei wurden alle Patient\*innen aus der Betrachtung ausgenommen, die beide Arten von ZNS-Tumoren besaßen, was immerhin bei 18% der Fälle vorkam. Eine Entstehung von Metastasen sowohl im Bereich der Neuroforamina als auch in anderen ZNS-Lokalisationen scheint somit nicht ungewöhnlich zu sein (Balaji et al., 2009; Liu et al., 2021). Die schlechte Überlebensrate der Patient\*innen mit Sanduhr Tumoren im Vergleich mit der Literatur kommt vermutlich vor allem dadurch zustande, dass in der vorliegenden Arbeit Hochrisikopatient\*innen im Stadium 4 betrachtet wurden. Die Hanteltumoren sind jedoch häufiger bei Patient\*innen mit lokalisierten Tumorstadien zu finden (Plantaz et al., 1993), welche prognostisch günstiger sind als disseminierte (Cohn et al., 2009; Maris et al., 2007). Die Überlebenschancen von Hochrisikopatient\*innen mit Sanduhr Tumoren hingegen waren auch in der Literatur oft verheerend (Hoover et al., 1999; Katzenstein et al., 2001; Massad et al., 1985; Pio et al., 2019).

Eine ZNS-Beteiligung war für die Patient\*innen der vorliegenden Kohorte nicht nur ein Hinweis für eine schlechte Prognose. Sie führte zusätzlich in mehr als 40% der Fälle zu einer Symptomatik. Außerdem konnten nur etwas mehr als die Hälfte der Tumoren erfolgreich behandelt werden, wodurch das Erreichen einer Krankheitskontrolle bei den hiervon betroffenen Patient\*innen verhindert wurde. Nur eine\*r der Patient\*innen, die in ihrer Krankheitsgeschichte eine ZNS-Beteiligung aufwiesen, lebte trotz der unzureichenden Therapie der ZNS-Metastase bis zum Studienende. Ein signifikanter Unterschied in der mittleren Überlebenszeit ergab sich jedoch zwischen Patient\*innen mit erfolgreich und nicht erfolgreich behandelte ZNS-Beteiligung nicht. Bei einem Viertel aller Patient\*innen mit ZNS-Beteiligung kam es kurz vor ihrem Tod zu einem Progress dieser oder zu einem direkt durch diese ausgelösten Versterben.

Eine Metastasierung in das ZNS scheint somit nicht nur Ausdruck einer schwerwiegenderen Neuroblastomerkrankung zu sein, sondern auch direkt zum früheren Versterben der Patient\*innen zu führen. Aus diesem Grund sollten lokale Therapien (Tumorresektionen und intrathekale Chemotherapie) weiter erforscht und in der Klinik eingesetzt werden.

## **5.7 Neurochirurgische Einsatzgebiete bei der Neuroblastomtherapie**

Die Neurochirurgie spielte in der Therapie der betrachteten Greifswalder Kohorte trotz der großen Anzahl von Tumoren mit Bezug zum ZNS eine untergeordnete Rolle.

Dies könnte und sollte sich jedoch, vor allem hinsichtlich der positiven Ergebnisse bezüglich der intrathekalen Immuntherapie von Kramer et al., in Zukunft ändern. Der hierfür benötigte Zugang mittels Rickham-Reservoir wäre eine Aufgabe der Neurochirurgie. Außerdem wird auch in diesen Untersuchungen die Operation von ZNS-Beteiligungen als wichtiger Baustein genannt, was durch die in der hier vorliegenden Arbeit erhobenen Ergebnisse gestützt wird. Allerdings war hier wie oben beschrieben die Aussagekraft der Auswertung des Nutzens von Operationen im neurochirurgischen Bereich aufgrund der Seltenheit der Eingriffe und der großen Spannweite des Operationsumfangs deutlich eingeschränkt. Bei tendenziell positiven Auswirkungen auf das Langzeitüberleben und einer vollständigen Symptomrückbildung bei der Hälfte der Patient\*innen sollte diese Therapieoption in zukünftigen zentrumsübergreifenden Neuroblastomstudien weiter untersucht werden.

Lumbalpunktionen wurden nur in Ausnahmefällen durchgeführt (6/240 Patient\*innen) und sind auch in anderen Kliniken bisher kein fester Bestandteil der Diagnostik (Liu et al., 2021). Dies liegt unter anderem daran, dass eine Lumbalpunktion als Risikofaktor für eine ZNS-Beteiligung gilt (DuBois et al., 1999; Kramer et al., 2001). Hinzu kommt, dass die Zytologie trotz des Vorliegens von Hirnmetastasen oder einer Beteiligung über die Neuroforamina oftmals keinen Nachweis von Neuroblastomzellen erbringt. Eine Lumbalpunktion sollte somit weiterhin unterbleiben.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sowie auch bisherige Veröffentlichungen (Gultekin et al., 2021; Kramer et al., 2010; Tang et al., 2021) sprechen dafür, die Neurochirurgie in die multimodale Therapie von Neuroblastompatient\*innen mit ZNS-Beteiligung fest einzubinden.

## 6 Zusammenfassung

### 6.1 Deutsche Version der Zusammenfassung

Das Neuroblastom ist die häufigste extrazerebrale Tumorerkrankung bei Kindern. Bei Erstdiagnose liegt bei über 50% der Patient\*innen bereits eine disseminierte Erkrankung vor. Metastasen im ZNS treten selten auf und gehen mit einer verheerenden Prognose einher. Eine Besonderheit des Neuroblastoms sind sogenannte „Sanduhr-“ oder „Hanteltumoren“. Bei diesen handelt es sich um Tumoren, die paravertebral liegen und über die Neuroforamina nach intraspinal wachsen und die duralen Grenzen akzeptieren. Sie sind meist bei Patient\*innen mit lokalisierten Erkrankungsstadien zu finden und gelten als prognostisch günstig.

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Daten von 240 Patient\*innen mit Neuroblastom, die zwischen 1993 und 2018 in Greifswald behandelt wurden, ausgewertet. Besonderer Fokus wurde auf Patient\*innen gelegt, die Metastasen des Schädels oder der Wirbelsäule hatten und die an Tumoren in diesem Bereich operiert worden waren. Es sollte aufgeklärt werden, ob und wie die Neurochirurgie die multimodale Therapie des Neuroblastoms bereichern kann.

Zur Beantwortung dieser Frage wurde betrachtet, wie häufig sich knöcherne Metastasen im Bereich des Schädels und der Wirbelsäule finden, wie sich diese verhalten und ob eine lokale Therapie der Tumoren sinnvoll ist. Zudem wurde eine Gruppe von 60 Hochrisikopatient\*innen, die eine Metastasierung in das ZNS aufwiesen, eingehend mit Patient\*innen ohne einen Befall des ZNS verglichen und untersucht, ob es eine Therapieform gibt (Operation, Bestrahlung, Immuntherapie), die ihr Gesamtüberleben verbessern kann. Zudem wurde ausgewertet, wie bzw. ob sich Patient\*innen mit direkter Metastasierung ins ZNS von solchen mit Sanduhrtumoren unterscheiden.

Zusätzlich wurden Lumbalpunktionen und die Anlage von Rickham-Reservoirs zur Applikation von Chemo- und Immuntherapeutika als weitere neurochirurgische Einsatzgebiete evaluiert.

Die Greifswalder Kohorte wies aufgrund der Stellung als Neuroblastomzentrum mit >90% einen ungewöhnlich hohen Anteil an Hochrisikopatient\*innen auf, 27% der Patient\*innen

erlitten eine Beteiligung des ZNS über eine Metastasierung (14%) oder rein durch Sanduhr Tumoren (13%).

Bei zwei Dritteln der Patient\*innen traten insgesamt 450 knöcherne Metastasen in direkter Nachbarschaft zum ZNS auf. Nur etwa 10% von ihnen führten zu Symptomen oder hatten eine raumfordernde Wirkung, eine lokale Therapie wurde nur bei 9% der Fälle durchgeführt.

Von einer ZNS-Beteiligung betroffene Hochrisikopatient\*innen überlebten hochsignifikant schlechter als ihre Vergleichsgruppe (5-Jahres-Überlebensrate  $32\pm 7\%$  vs.  $72\pm 5\%$  und erlitten häufiger und früher Rezidive. Ein signifikanter Überlebensvorteil konnte bei keiner der untersuchten Therapieformen gefunden werden. Bei Hochrisikopatient\*innen, deren ZNS-Beteiligung im Rahmen der Erstlinien oder ersten Rezidivtherapie operiert worden war, lag die Überlebensrate jedoch durchgehend über der der nicht operierten Patient\*innen. Es konnten nur 20% der Tumoren komplett reseziert werden und Patient\*innen, die in der initialen Phase an einem ZNS-Tumor operiert wurden, erhielten signifikant seltener eine Hochdosischemotherapie als ihre Vergleichsgruppe. Neurologische Defizite waren in 46% der Fälle der Grund für die Operation, diese konnten bei 55% der operierten Patient\*innen vollständig behoben werden. Die Prognose der Hochrisikopatient\*innen mit Sanduhr Tumoren unterschied sich nicht von der von Patient\*innen mit anderen ZNS-Beteiligungen.

Abseits der Tumorchirurgie kam es bei der Greifswalder Kohorte nur in Einzelfällen zu neurochirurgischen Interventionen, wie z. B. Im- und Explantationen von Rickhamreservoirs, der Therapie eines okklusiven Hydrozephalus oder Lumbalpunktionen.

Die Einbindung der Neurochirurgie in die multimodale Therapie des Neuroblastoms ist empfehlenswert. Knöcherne Metastasen im Bereich des Schädels und der Wirbelsäule sind häufig, verursachen aber selten eine Beeinträchtigung. Eine zusätzliche lokale Therapie ist erfolgreicher (73% vs. 33%) als eine alleinige systemische Therapie, weshalb eine Operation vor allem bei symptomatischen Patient\*innen oder solchen mit solitären knöchernen Metastasen in Erwägung gezogen werden sollte.

Eine ZNS-Beteiligung ist prognostisch ungünstig und durch systemische Therapie nicht ausreichend therapierbar. Insbesondere unter Berücksichtigung dessen, dass in der Greifswalder Kohorte eine Beteiligung über Neuroforamina mit einem ebenso schlechten

Gesamtüberleben einherging, wie Metastasierung ins ZNS, scheint der Anteil der Betroffenen bisher deutlich unterschätzt worden zu sein.

Die hier vorgestellten Ergebnisse in Zusammenschau mit der Literatur führen zu dem Ergebnis, dass eine Resektion der ZNS-Beteiligung bei Hochrisikopatient\*innen mit Neuroblastom ein elementarer Baustein im Therapiekonzept sein sollte. Die Auswirkungen des Resektionsumfangs auf den Therapieerfolg sollten in zukünftigen Studien untersucht werden. Vielversprechend erscheint auch die Behandlung mit intrathekaler Immuntherapie über Rickham-Reservoirs, deren Anlage den Neurochirurg\*innen zufällt.

Somit sollte die Neurochirurgie in der multimodalen Therapie des Neuroblastoms in Zukunft an Bedeutung gewinnen und als fester Bestandteil dieser etabliert werden.

## 6.2 Abstract

Neuroblastoma is the most common extracerebral cancer in children. When first diagnosed, in more than 50% of the patients the disease has already disseminated. Metastasis to the CNS is rare and comes with a devastating prognosis. A speciality of neuroblastoma is called “hourglass-“ or “dumbbell neuroblastoma“. These tumours lay paravertebrally at first, but will grow into the neuroforamina along nerve roots and may develop as an intraspinal mass. They are found mostly in patients with limited disease and are seen as a prognostic favourable sign.

In the present study there were 240 patients with neuroblastoma treated in Greifswald between 1993 and 2018, whose data were evaluated retrospectively. Focus lay on those patients who had metastases to the skull or vertebral column and received treatment in that area.

Aim of this study was to enlighten, if and how neurosurgery can enrich the multimodal therapy of the neuroblastoma.

To answer this question, the frequency with which metastases to the bone are found in the skull or the vertebral column, how they behave and if there is need for a local therapy, was investigated.

In addition, there was a group of 60 high-risk patients with metastasis to the CNS, that was compared with patients without this metastatic site. It was examined, if there is a form of therapy (operation, radiation, immunotherapy), which leads to a better overall survival. Furthermore, there was a comparison between patients with metastases, which occurred directly at the CNS and those who had hourglass tumours.

There was also an evaluation of other fields of neurosurgery, like lumbar punctures and the insertion of Rickham reservoirs for the application of chemo- and immunotherapy.

The study group of Greifswald had an unusual high percentage of high-risk patients (>90%) as a result of its status as a centre for neuroblastoma. 27% of its patients suffered from a CNS involvement, where 14% came through metastasis and 13% were hourglass tumours.

Two thirds of all patients developed bone metastases (n=450) in direct neighbourhood to the CNS. Of those metastases, only about 10% became symptomatic or developed a critical size. Local therapy was applied to 9% of patients with that kind of metastases.

The overall survival (OS) in patients with CNS involvement was highly significant worse than in patients without this tumour site (5-Year-OS 32±7% vs. 72±5%). They relapsed more frequently and earlier.

None of the therapies that were investigated, lead to a significantly better prognosis. Although, in patients where a CNS tumour was resected during first line therapy or after the first relapse, the overall survival lay above those of the patients who had no resection. A complete resection could be accomplished in only 20% of the cases. Those patients who had a resection of their CNS tumour during first line therapy, received less high dose chemotherapy than the others. 46% of the operations were executed because the patients had developed neurological deficits. Those resolved in 55% of the cases completely. High-risk patients with hourglass tumours had the same prognosis as patients with other ways of CNS involvement.

In the study group of Greifswald, neurosurgical procedures beside tumour surgery were done only in a few cases. They included im- and explantations of Rickham reservoirs, the therapy of an occlusive hydrocephalus and lumbar punctures.

Including neurosurgery in the multimodal therapy of neuroblastoma can be recommended.

Bone metastases which occur in the skull or vertebral column are common, but in most cases, they do not lead to an impairment. Additional local therapy is more effective in treating those bone metastases than solitary systemic therapy (73% vs. 33%). In conclusion, resection of that sort of bone metastases should be considered for symptomatic patients or such with solitary lesions.

CNS involvement is associated with lower chances for survival and cannot be treated effectively with systemic therapy alone. Given that patients with an involvement through neuroforamina did not have a better outcome than those with metastasis to the CNS, the number of people who are affected of that risk factor seems to be higher than formally assumed.

The results presented in this thesis and review of the literature lead to the conclusion, that resection of CNS involvement in high-risk patients with neuroblastoma should be an essential part of the therapy. How its success is affected by different degrees of completeness of resection should be evaluated in future studies.

Promising for the treatment of CNS involvement is also the intrathecal application of immunotherapy through Rickham reservoirs.

In conclusion, neurosurgery should gain importance and become an inherent part in the multimodal therapy of neuroblastoma.

## 7 Literaturverzeichnis

### 7.1 Eigene Veröffentlichung

Fleck, S. & Marx, S., **Bobak, C.**, Richter, V., Nowak, S., Rafeae, E. E., Siebert, N., Ehlert, K., Schroeder, H. W. S. und Lode, H. N. (2019). Neuroblastoma with intracerebral metastases and the need for neurosurgery: A single-center experience. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 1–6.

#### 7.1.1 Vorstellungen der Veröffentlichung

Fleck, S. **Bobak, C.**, Marx, S., Kietz, S., El Damaty, A., Richter, V., Siebert, N., Ehlert, K., Lode, H. N. und Schroeder, H. W. S. [DGNC Magdeburg 2017]. Neuroblastoma in neurosurgery – a single center experience of 14 pediatric patients – preliminary results. *Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House.*

Marx, S., **Bobak, C.**, Fleck, S., Kietz, S., Richter, V., Baldauf, J., Siebert, N., Ehlert, K., Lode, H. N. und Schroeder, H. W. S., [Sektionstagung Neuroonkologie der DGNC; Innsbruck Nov, 2018]. Neuroblastoma in neurosurgery -a single center analysis of 237 patients.

Fleck, S. **Bobak, C.**, Marx, S., Kietz, S., Richter, V., Siebert, N., Ehlert, K., Lode, H. N. und Schroeder, H. W. S. [70. Jahrestagung der DGNC, 1. Joint Meeting mit der Skandinavischen Gesellschaft für Neurochirurgie (SNS); Würzburg, 13.-15. Mai 2019]. Neuroblastoma with association to central nervous system (CNS): the need for neurosurgery – a single center analysis of 237 patients. *Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House.*

## 7.2 Literatur allgemein

- Alt, K. W., Jeunesse, C., Buitrago-Téllez, C. H., Wächter, R., Boës, E. und Pichler, S. L. (1997). Evidence for stone age cranial surgery. *Nature*, 387(6631), 360.
- Amoroso, L., Erminio, G., Makin, G., Pearson, A. D. J., Brock, P., Valteau-Couanet, D., Castel, V., Pasquet, M., Laureys, G., Thomas, C., Luksch, R., Ladenstein, R., Haupt, R. und Garaventa, A. (2018). Topotecan-Vincristine-Doxorubicin in Stage 4 High-Risk Neuroblastoma Patients Failing to Achieve a Complete Metastatic Response to Rapid COJEC: A SIOPEN Study. *Cancer Research and Treatment*, 50(1), 148–155.
- Arbeitsgruppe DRG der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V. (2019, 20 de octubre). *NUB Antrag 2019/2020 - Anti-GD2-Antikörper ch14.18/CHO*.
- Astigarraga, I., Lejarreta, R., Navajas, A., Fernandez-Teijeiro, A., Imaz, I. und Bezanilla, J. L. (1996). Secondary central nervous system metastases in children with neuroblastoma. *Medical and Pediatric Oncology*, 27(6), 529–533.
- Balaji, R., Ramachandran, K. und Kusumakumari, P. (2009). Neuroimaging patterns of central nervous system metastases in neuroblastoma: Report of 2 recent cases and literature review. *Journal of Child Neurology*, 24(10), 1290–1293.
- Balakrishnan, V., Rice, M. S. und Simpson, D. A. (1974). Spinal neuroblastomas. Diagnosis, treatment, and prognosis. *Journal of Neurosurgery*, 40(5), 631–638.
- Banerjee, S., Marwaha, R. K. und Bajwa, R. P. (1995). Primary pelvic neuroblastoma with central nervous system metastases. *Pediatric Hematology and Oncology*, 12(3), 309–312.
- Berlanga, P., Pasqualini, C., Pötschger, U., Sangüesa, C., Castellani, M. R., Cañete, A., Luksch, R., Elliot, M., Schreier, G., Kropf, M., Morgenstern, D., Papadakis, V., Ash, S., Ruud, E., Brock, P., Wiczorek, A., Kogner, P., Trahair, T., Ambros, P. und Ladenstein, R. (2021). Central nervous system relapse in high-risk stage 4 neuroblastoma: The HR-NBL1/SIOPEN trial experience. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 144, 1–8.
- Bernardi, B. de, Balwierz, W., Bejent, J., Cohn, S. L., Garrè, M. L., Iehara, T., Plantaz, D., Simon, T., Angelini, P., Cama, A., London, W. B., Kramer, K., Katzenstein, H. M., Tortori-Donati, P., Rossi, A., D'Angio, G. J. und Evans, A. E. (2005). Epidural compression in neuroblastoma: Diagnostic and therapeutic aspects. *Cancer Letters*, 228(1-2), 283–299.

- Berthold, F., Hero, B. und Simon, T. (2007). *NB 2004 High Risk Trial Protocol for the Treatment of Children with High Risk Neuroblastoma*.
- Bianchi, F., Tamburrini, G., Gessi, M., Frassanito, P., Massimi, L. und Caldarelli, M. (2018). Central nervous system (CNS) neuroblastoma. A case-based update. *Child's Nervous System : ChNS : Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 34(5), 817–823.
- Blatt, J., Fitz, C. und Mirro, J. (1997). Recognition of central nervous system metastases in children with metastatic primary extracranial neuroblastoma. *Pediatric Hematology and Oncology*, 14(3), 233–241.
- Bogolino, C., Martins, A. G., Ciprandi, G., Sousinha, M. und Inserra, A. (1999). Spinal cord vascular injuries following surgery of advanced thoracic neuroblastoma: An unusual catastrophic complication. *Medical and Pediatric Oncology*, 32(5), 349–352.
- Bourezgui, M., Rafai, M. A., El Moutawakkil, B., Boulaajaj, F. Z., Sibai, M., Lezar, S., Adil, A., Benchkroun, S., Kadiri, R. und Slassi, I. (2008). Syndrome de la queue de cheval révélant un neuroblastome [Cauda equina syndrome revealing neuroblastoma]. *Revue neurologique*, 164(12), 1048–1051.
- Boutroux, H., Garel, C., Jouannic, J.-M., Forin, V., Mitanchez, D., Fasola, S. und Leverger, G. (2015). Neonatal dumbbell neuroblastoma: A case report, from prenatal diagnosis to postnatal strategy. *Journal of Pediatric Hematology/oncology*, 37(4), 328–329.
- Brodeur, G. M. (2003). Neuroblastoma: Biological insights into a clinical enigma. *Nature Reviews. Cancer*, 3(3), 203–216.
- Brodeur, G. M. (2018). Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell and Tissue Research*, 372(2), 277–286.
- Bukhari, N., Harfouch, B., Alotaibi, M. S., Al-Harbi, H. und Chamdine, O. (2020). Immediate Response to Chemotherapy in an Adult Neuroblastoma Patient Presenting with Cord Compression. *Case Reports in Neurological Medicine*, 2020, 6401497.
- Cakirer, S., Beser, M., Demir, K. und Galip, G. M. (2001). Paraspinal neuroblastoma with intraspinal extension. *Eurorad, Artículo Case 1074*.

- Chawla, M., Reddy, R., Kumar, R., Das, C. J., Agarwala, S., Tiwari, A. M., Malhotra, A. und Kumar, R. (2009). Pet-CT in detection of meningeal metastasis in neuroblastoma. *Pediatric Surgery International*, 25(2), 211–215.
- Cheung, N.-K. V., Cheung, I. Y., Kushner, B. H., Ostrovnaya, I., Chamberlain, E., Kramer, K. und Modak, S. (2012). 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. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(26), 3264–3270.
- Choi, H. S., Koh, S. H., Park, E. S., Shin, H. Y. und Ahn, H. S. (2005). Cns recurrence following CD34+ peripheral blood stem cell transplantation in stage 4 neuroblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*, 45(1), 68–71.
- Cicek, F. & Troschke-Meurer, S., Ceylan, K., Jahns, L. J., Zumpe, M., Siebert, N., Ehlert, K. und Lode, H. N. (2020). Impact of IL-2 on Treatment Tolerance in Patients With High-Risk Neuroblastoma Treated With Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 582820.
- Codreanu, I., Dasanu, C. A. und Zhuang, H. (2014). Neuroblastoma with a solitary intraventricular brain metastasis visualized on I-123 MIBG scan. *Journal of Neuroimaging : Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, 24(2), 202–204.
- Cohn, S. L., Pearson, A. D. J., London, W. B., Monclair, T., Ambros, P. F., Brodeur, G. M., Faldum, A., Hero, B., Iehara, T., Machin, D., Mosseri, V., Simon, T., Garaventa, A., Castel, V. und Matthay, K. K. (2009). The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: An INRG Task Force report. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(2), 289–297.
- Corbacioglu, S., Lode, H., Ellinger, S., Zeman, F., Suttorp, M., Escherich, G., Bochennek, K., Gruhn, B., Lang, P., Rohde, M., Debatin, K. M., Steinbach, D., Beilken, A., Ladenstein, R., Spachtholz, R., Heiss, P., Hellwig, D., Tröger, A., Koller, M. und Foell, J. (2024). Irinotecan and temozolomide in combination with dasatinib and rapamycin versus irinotecan and temozolomide for patients with relapsed or refractory neuroblastoma (RIST-rNB-2011): A multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 25(7), 922–932.

- Croog, V. J., Kramer, K., Cheung, N.-K. V., Kushner, B. H., Modak, S., Souweidane, M. M. und Wolden, S. L. (2010). Whole neuraxis irradiation to address central nervous system relapse in high-risk neuroblastoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 78(3), 849–854.
- D'Ambrosio, N., Lyo, J. K., Young, R. J., Haque, S. S. und Karimi, S. (2010). Imaging of metastatic CNS neuroblastoma. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 194(5), 1223–1229.
- Dargeon, H. W. (1962). Neuroblastoma. *The Journal of Pediatrics*, 61(3), 456–471.
- Delahaye, S., Doz, F., Sonigo, P., Saada, J., Mitanchez, D., Sarnacki, S. und Benachi, A. (2008). Prenatal diagnosis of dumbbell neuroblastoma. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 31(1), 92–95.
- Devkota, J., El Gammal, T., Brooks, B. S. und Dannawi, H. (1981). Role of computed tomography in the evaluation of therapy in cases of cranial metastatic neuroblastoma. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 5(5), 654–659.
- Dietrich, R. B. & Kangarloo, H. (1986). Retroperitoneal mass with intradural extension: Value of magnetic resonance imaging in neuroblastoma. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 146(2), 251–254.
- Donfrancesco, A., Jenkner, A., Castellano, A., Ilari, I., Milano, G. M., Sio, L. de, Cozza, R., Fidani, P., Deb, G., Laurentis, C. de, Inserra, A. und Dominici, C. (2004). Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) as front-line, topotecan/cyclophosphamide as second-line and oral temozolomide as third-line treatment for advanced neuroblastoma over one year of age. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement*, 93(445), 6–11.
- Dresler, S., Harvey, D. G. und Levisohn, P. M. (1979). Retroperitoneal neuroblastoma widely metastatic to the central nervous system. *Annals of Neurology*, 5(2), 196–198.
- DuBois, S. G., Kalika, Y., Lukens, J. N., Brodeur, G. M., Seeger, R. C., Atkinson, J. B., Haase, G. M., Black, C. T., Perez, C., Shimada, H., Gerbing, R., Stram, D. O. und Matthay, K. K. (1999). Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *Journal of Pediatric Hematology/oncology*, 21(3), 181–189.
- Dulguerov, P., Allal, A. S. und Calcaterra, T. C. (2001). Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *The Lancet Oncology*, 2(11), 683–690.

- Egelhoff, J. C. & Zalles, C. (1996). Unusual CNS presentation of neuroblastoma. *Pediatric Radiology*, 26(1), 51–54.
- Elefant, E., Vojta, V. und Benes, V. (1958). Intraspinal neuroblastoma in a newborn baby. *Archives of Disease in Childhood*, 33(169), 212–216.
- Erdmann, F., Kaatsch, P., Grabow, D. und Spix, C. (2020). *German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018)*.
- Erttmann, R., Heller, M., Veelken, N. und Landbeck, G. (1983). Intrakranielle Metastasierung bei Neuroblastom [Intracranial metastasis in neuroblastoma]. *Zeitschrift für Kinderchirurgie : organ der Deutschen, der Schweizerischen und der Österreichischen Gesellschaft für Kinderchirurgie = Surgery in infancy and childhood*, 38(5), 333–335.
- Evans, A. E., Baum, E. und Chard, R. (1981). Do infants with stage IV-S neuroblastoma need treatment? *Archives of Disease in Childhood*, 56(4), 271–274.
- Fagan, C. J. & Swischuk, L. E. (1974). Dumbbell neuroblastoma of ganglioneuroma of the spinal canal. *The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine*, 120(2), 453–460.
- Feldges, A. J., Stanisic, M., Morger, R. und Waidelich, E. (1986). Neuroblastoma with meningeal involvement causing increased intracranial pressure and coma in two children. *The American Journal of Pediatric Hematology/oncology*, 8(4), 355–357.
- Ferris, M. J., Danish, H., Switchenko, J. M., Deng, C., George, B. A., Goldsmith, K. C., Wasilewski, K. J., Cash, W. T., Khan, M. K., Eaton, B. R. und Esiashvili, N. (2017). Favorable Local Control From Consolidative Radiation Therapy in High-Risk Neuroblastoma Despite Gross Residual Disease, Positive Margins, or Nodal Involvement. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 97(4), 806–812.
- Fischer, J., Pohl, A., Volland, R., Hero, B., Dübbers, M., Cernaianu, G., Berthold, F., Schweinitz, D. von und Simon, T. (2017). Complete surgical resection improves outcome in INRG high-risk patients with localized neuroblastoma older than 18 months. *BMC Cancer*, 17(1), 520.
- Fleck, S. & Marx, S., **Bobak, C.**, Richter, V., Nowak, S., Rafeae, E. E., Siebert, N., Ehlert, K., Schroeder, H. W. S. und Lode, H. N. (2019). Neuroblastoma with intracerebral metastases and the need for neurosurgery: A single-center experience. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 1–6.

- Frappaz, D., Bouffet, E., Thiesse, P., Mottolese, C., Artiges, V., Grabis, M., Combaret, V., Desuzinges, C., Favrot, M. und Brunat Mentigny, M. (1994). Isolated intraspinal relapse of neuroblastoma after autologous bone marrow transplantation. *Pediatric Hematology and Oncology*, 11(4), 439–443.
- Gallet, B. L. & Egelhoff, J. C. (1989). Unusual CNS and orbital metastases of neuroblastoma. *Pediatric Radiology*, 19(5), 287–289.
- Giammarile, F., Chiti, A., Lassmann, M., Brans, B. und Flux, G. (2008). EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-mIBG) therapy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 35(5), 1039–1047.
- Gördes, W. & Fischer, V. (1973). Intraspinales Neuroblastom im Kindesalter [Intraspinal neuroblastoma in childhood (author's transl)]. *Archiv für orthopädische und Unfall-Chirurgie*, 77(3), 236–242.
- Gresky, J., Batieva, E., Kitova, A., Kalmykov, A., Belinskiy, A., Reinhold, S. und Berezina, N. (2016). New cases of trepanations from the 5th to 3rd millennia BC in Southern Russia in the context of previous research: Possible evidence for a ritually motivated tradition of cranial surgery? *American Journal of Physical Anthropology*, 160(4), 665–682.
- Gross, R. E., Farber, S. und Martin, L. W. (1959). Neuroblastoma sympatheticum; a study and report of 217 cases. *Pediatrics*, 23(6), 1179–1191.
- Gultekin, M., Beduk Esen, C. S., Varan, A., Akyuz, C., Bilginer, B., Yildiz, F. und Gurkaynak, M. (2021). Pediatric Neuroblastoma with Brain Metastasis: The Prognostic Role of Surgery. *Turkish Neurosurgery*, 1–7.
- Haden, M. A. & Keats, T. E. (1983). Congenital intraspinal neuroblastoma with intraspinal calcification in the neonatal period: Report of a case with a 32-year follow-up. *Pediatric Radiology*, 13(6), 335–338.
- Hamilton, P. K. (1951). Neuroblastoma of the spinal cord; report of a case. *American Journal of Clinical Pathology*, 21(9), 846–851.
- Healy, J. R., Hart, L. S., Shazad, A. L., Gagliardi, M. E., Tsang, M., Elias, J., Ruden, J., Farrel, A., Rokita, J. L., Li, Y., Wyce, A., Barbash, O., Batra, V., Samanta, M., Maris, J. M. und Schnepf, R. W. (2020). Limited antitumor activity of combined BET and MEK inhibition in neuroblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*, 67(6), e28267.

- Heck, J. E., Ritz, B., Hung, R. J., Hashibe, M. und Boffetta, P. (2009). The epidemiology of neuroblastoma: A review. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 23(2), 125–143.
- Herd, F., Basta, N. O., McNally, R. J. Q. und Tweddle, D. A. (2019). A systematic review of re-induction chemotherapy for children with relapsed high-risk neuroblastoma. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 111, 50–58.
- Hero, B., Simon, T., Spitz, R., Ernestus, K., Gnekow, A. K., Scheel-Walter, H.-G., Schwabe, D., Schilling, F. H., Benz-Bohm, G. und Berthold, F. (2008). Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: Results of the prospective trials NB95-S and NB97. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(9), 1504–1510.
- Hoover, M., Bowman, L. C., Crawford, S. E., Stack, C., Donaldson, J. S., Grayhack, J. J., Tomita, T. und Cohn, S. L. (1999). Long-term outcome of patients with intraspinal neuroblastoma. *Medical and Pediatric Oncology*, 32(5), 353–359.
- Howlader N., Noone A. M., Krapcho M., Miller D., Brest A., Yu M., R. J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis D. R., Chen H. S., Feuer E. J. und Cronin K. A. (2020). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017: Childhood Cancer by Site, Incidence, Survival and Mortality*. Bethesda, MD: National Cancer Institut. [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/) (Letzter Zugriff: 08.10.2024)
- Hu, H., Zhang, W., Huang, D., Wang, Y., Zhang, Y., Yi, Y., Liu, A. und Li, J. (2019). Clinical characteristics, treatment and prognosis of paediatric patients with metastatic neuroblastoma to the brain. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 184, 105372.
- Jaing, T.-H., Yang, C.-P., Hung, I.-J., Wang, H.-S., Tseng, C.-K. und Hsueh, C. (2003). Brain metastases in children with neuroblastoma--a single-institution experience. *Medical and Pediatric Oncology*, 41(6), 570–571.
- Jannetta, P. J. (2009). Developments in neurosurgery: "the 4 factors". *Neurosurgery*, 65(4 Suppl), A9-10.
- Jost, G., Frank, S., Fischer, N., Taub, E. und Mariani, L. (2010). An epidural neuroblastoma causing spinal cord compression in a 67-year-old woman. *Rare Tumors*, 2(2), e27.

- Kang, T. I., Brophy, P., Hickeson, M., Heyman, S., Evans, A. E., Charron, M. und Maris, J. M. (2003). Targeted radiotherapy with submyeloablative doses of <sup>131</sup>I-MIBG is effective for disease palliation in highly refractory neuroblastoma. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 25(10), 769–773.
- Kaplan, E. L. & Meier, P. (1958). Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53(282), 457.
- Katcher, A. L. (1952). Congenital neuroblastoma of the spinal canal. *The Journal of Pediatrics*, 40(6), 785–788.
- Katzenstein, H. M., Kent, P. M., London, W. B. und Cohn, S. L. (2001). Treatment and outcome of 83 children with intraspinal neuroblastoma: The Pediatric Oncology Group experience. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 19(4), 1047–1055.
- Kauten, J. R. & Pearson, D. H. (1980). Congenital intradural neuroblastoma. *Child's Brain*, 7(2), 101–109.
- Keating, J. W. & Cromwell, L. D. (1978). Remote effects of neuroblastoma. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 131(2), 299–303.
- Kellie, S. J., Ann Hayes, F., Bowman, L., Kovnar, E. H., Langston, J., Jenkins, J. J., Pao, W. J., Ducos, R. und Green, A. A. (1991). Primary extracranial neuroblastoma with central nervous system metastases characterization by clinicopathologic findings and neuroimaging. *Cancer*, 68(9), 1999–2006.
- Kenney, P. J., Siegel, M. J. und McAlister, W. H. (1982). Congenital intraspinal neuroblastoma: A treatable simulant of myelodysplasia. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 138(1), 166–167.
- Kenny, B. J., Pizer, B. L., Duncan, A. W. und Foreman, N. K. (1995). Cystic metastatic cerebral neuroblastoma. *Pediatric Radiology*, 25 Suppl 1, S97-8.
- Kohler, J. A., Imeson, J., Ellershaw, C. und Lie, S. O. (2000). A randomized trial of 13-Cis retinoic acid in children with advanced neuroblastoma after high-dose therapy. *British Journal of Cancer*, 83(9), 1124–1127.

- Komuro, H., Imaizumi, S., Hirata, A., Matsumoto, M., Kikuchi, A., Hanada, R. und Yamamoto, K. (1998). Congenital mediastinal dumbbell neuroblastoma with spontaneous regression of liver metastases. *Pediatric Surgery International*, 14(1-2), 86–88.
- Kose, D., Karabagli, P., Yavas, G., Karabagli, H. und Koksai, Y. (2013). Intracranial metastasis of neuroblastoma: In two different areas at the same time. *Child's Nervous System : ChNS : Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 29(10), 1799–1802.
- Kraal, K., Blom, T., van Noesel, M., Kremer, L., Caron, H., Tytgat, G. und van der Pal, H. (2017). Treatment and outcome of neuroblastoma with intraspinal extension: A systematic review. *Pediatric Blood & Cancer*, 64(8).
- Kramer, K., Kushner, B., Heller, G. und Cheung, N. K. (2001). Neuroblastoma metastatic to the central nervous system. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience and A Literature Review. *Cancer*, 91(8), 1510–1519.
- Kramer, K., Kushner, B. H., Allen, J. C., Krol, G. und Cheung, N.-K. V. (2004). Favorable-biology neuroblastoma presenting with leptomeningeal metastases? A case presentation. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 26(11), 703–705.
- Kramer, K., Kushner, B. H., Modak, S., Pandit-Taskar, N., Smith-Jones, P., Zanzonico, P., Humm, J. L., Xu, H., Wolden, S. L., Souweidane, M. M., Larson, S. M. und Cheung, N.-K. V. (2010). Compartmental intrathecal radioimmunotherapy: Results for treatment for metastatic CNS neuroblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 97(3), 409–418.
- Kushner, B. H., Kramer, K., Modak, S., Kernan, N. A., Reich, L. M., Danis, K. und Cheung, N.-K. V. (2006). Topotecan, thiotepa, and carboplatin for neuroblastoma: Failure to prevent relapse in the central nervous system. *Bone Marrow Transplantation*, 37(3), 271–276.
- Kushner, B. H., Kramer, K., Modak, S., Akhurst, T. J. und Cheung, N.-K. V. (2009). A focal lesion in the falx cerebri: Harbinger of classic stage 4 neuroblastoma in an infant cured despite residual disease after minimal therapy. *Pediatric Blood & Cancer*, 53(7), 1340–1342.
- La Monte, S. M. de, Moore, G. W. und Hutchins, G. M. (1983). Nonrandom distribution of metastases in neuroblastic tumors. *Cancer*, 52(5), 915–925.

- Ladenstein, R., Pötschger, U., Valteau-Couanet, D., Luksch, R., Castel, V., Ash, S., Laureys, G., Brock, P., Michon, J. M., Owens, C., Trahair, T., Chi Fung Chan, G., Ruud, E., Schroeder, H., Beck-Popovic, M., Schreier, G., Loibner, H., Ambros, P., Holmes, K. und Lode, H. N. (2020). Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEN High-Risk Neuroblastoma 1 Trial (HR-NBL1). *Cancers*, 12(2).
- Latchaw, R. E., L'Heureux, P. R., Young, G. und Priest, J. R. (1982). Neuroblastoma presenting as central nervous system disease. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 3(6), 623–630.
- Liu, Y.-L., Miser, J. S. und Hsu, W.-M. (2014). Risk-directed therapy and research in neuroblastoma. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi*, 113(12), 887–889.
- Liu, Y., Huo, L. und Zhang, J. (2021). Intracranial Metastases Tend to Be Overt and Predict Poor Prognosis in Children With Neuroblastoma. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 716880.
- Lode, H. N., Ehlert, K., Huber, S., Troschke-Meurer, S., Siebert, N., Zumpe, M., Loibner, H. und Ladenstein, R. (2023). Long-term, continuous infusion of single-agent dinutuximab beta for relapsed/refractory neuroblastoma: An open-label, single-arm, Phase 2 study. *British Journal of Cancer*, 129(11), 1780–1786.
- London, W. B., Bagatell, R., Weigel, B. J., Fox, E., Guo, D., van Ryn, C., Naranjo, A. und Park, J. R. (2017). Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. *Cancer*, 123(24), 4914–4923.
- Louis, D. N., Swearingen, B., Linggood, R. M., Dickersin, G. R., Kretschmar, C., Bhan, A. K. und Hedley-Whyte, E. T. (1990). Central nervous system neurocytoma and neuroblastoma in adults--report of eight cases. *Journal of Neuro-Oncology*, 9(3), 231–238.
- Luo, L. Y., Kramer, K., Cheung, N.-K. V., Kushner, B. H., Modak, S., Basu, E. M., Roberts, S. S. und Wolden, S. L. (2020). *Reduced-dose craniospinal irradiation for central nervous system relapsed neuroblastoma* (Vol. 67).
- Lydaki, E., Bolonaki, I., Stiakaki, E., Dini, G. und Kalmanti, M. (1997). Isolated intracranial metastasis of neuroblastoma 2 years after completion of therapy. *Acta Paediatrica Japonica : Overseas Edition*, 39(1), 79–82.
- Maji, A., M, S. und Sen, D. (2017). Inhibition of Angiogenesis as a Treatment Strategy for Neuroblastoma. *Current Cancer Therapy Reviews*, 13(1).

- Mandal, K. C., Halder, P., Debnath, B. und Bhattacharya, M. (2020). Intraspinal Extension of Neuroblastoma: A Report of Two Cases. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 11(1), 131–133.
- Maris, J. M., Hogarty, M. D., Bagatell, R. und Cohn, S. L. (2007). Neuroblastoma. *The Lancet*, 369(9579), 2106–2120.
- Marketos, S. G. & Skiadas, P. (1999). Hippocrates. The father of spine surgery. *Spine*, 24(13), 1381–1387.
- Massad, M., Haddad, F., Slim, M., Saba, M., Nassar, S., Abla, A. und Mansour, A. (1985). Spinal cord compression in neuroblastoma. *Surgical Neurology*, 23(6), 567–572.
- Mastronuzzi, A., Colafati, G. S., Carai, A., D'Egidio, M., Fabozzi, F., Del Bufalo, F., Villani, M. F., Del Baldo, G., Vennarini, S., Canino, C., Di Giannatale, A., Tomà, P., Garganese, M. C. und Ioris, M. A. de (2022). Central Nervous System Metastasis in Neuroblastoma: From Three Decades Clinical Experience to New Considerations in the Immunotherapy Era. *Cancers*, 14(24), 6249.
- Matthay, K. K., Brisse, H., Couanet, D., Couturier, J., Bénard, J., Mosseri, V., Edeline, V., Lumbroso, J., Valteau-Couanet, D. und Michon, J. (2003). Central nervous system metastases in neuroblastoma: Radiologic, clinical, and biologic features in 23 patients. *Cancer*, 98(1), 155–165.
- Matthay, K. K., Reynolds, C. P., Seeger, R. C. und Shimada, H. (2014). ERRATA. *Journal of Clinical Oncology*, 32(17), 1862–1863.
- Mertens, R., Mühler, E. und Heimann, G. (1987). Disseminiertes Neuroblastom mit intrazerebraler Metastase beim Neugeborenen [Disseminated neuroblastoma with intracerebral metastasis in a newborn infant]. *Klinische Padiatrie*, 199(6), 424–428.
- Miller, A. A. & Ramsden, F. (1966). A cerebral neuroblastoma with unusual fibrous tissue reaction. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 25(2), 328–340.
- Mishra, A., Beniwal, M., Nandeesh, B. N., Srinivas, D. und Somanna, S. (2018). Primary Pediatric Intracranial Neuroblastoma: A Report of Two Cases. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 13(3), 366–370.
- Modak, S. & Cheung, N.-K. V. (2007). Disialoganglioside directed immunotherapy of neuroblastoma. *Cancer Investigation*, 25(1), 67–77.

- Molofsky, W. J. und Chutorian, A. M. (1981). Nonsurgical treatment of intraspinal neuroblastoma. *Neurology*, 31(9), 1170–1173.
- Monclair, T., Brodeur, G. M., Ambros, P. F., Brisse, H. J., Cecchetto, G., Holmes, K., Kaneko, M., London, W. B., Matthay, K. K., Nuchtern, J. G., Schweinitz, D. von, Simon, T., Cohn, S. L. und Pearson, A. D. J. (2009). The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: An INRG Task Force report. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(2), 298–303.
- Morgenstern, D. A., Bagatell, R., Cohn, S. L., Hogarty, M. D., Maris, J. M., Moreno, L., Park, J. R., Pearson, A. D., Schleiermacher, G., Valteau-Couanet, D., London, W. B. und Irwin, M. S. (2019). The challenge of defining "ultra-high-risk" neuroblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*, 66(4), e27556.
- Mozaffari, K., Pradhan, A., Yang, I., Patel, K. und Vivas, A. C. (2022). Metastatic esthesioneuroblastoma recurrence after 19 years of remission: A systematic review with case illustration. *Journal of the Neurological Sciences*, 442, 120406.
- Munro, F. D., Carachi, R. und Fyfe, A. H. (1991). Congenital neuroblastoma presenting with paraplegia. *Archives of Disease in Childhood*, 66(10), 1246–1247.
- Murphy, J. M., Lim, I.-I. P., Farber, B. A., Heaton, T. E., Basu, E. M., Roberts, S. S., Modak, S., Kushner, B. H. und LaQuaglia, M. P. (2016). Salvage rates after progression of high-risk neuroblastoma with a soft tissue mass. *Journal of Pediatric Surgery*, 51(2), 285–288.
- Nabavizadeh, S. A., Feygin, T., Harding, B. N., Bilaniuk, L. T., Zimmerman, R. A. und Vossough, A. (2014). Imaging findings of patients with metastatic neuroblastoma to the brain. *Academic Radiology*, 21(3), 329–337.
- Nakagawara, A., Li, Y., Izumi, H., Muramori, K., Inada, H. und Nishi, M. (2018). Neuroblastoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 48(3), 214–241.
- Nejat, F., Zabihiyan Sigarchi, S. und IzadYar, M. (2005). Congenital dumbbell neuroblastoma mimicking birth trauma. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(1), 143–144.
- Nguyen, N. P., Sallah, S., Ludin, A., Salehpour, M. R., Karlsson, U., Files, B. und Strandjord, S. (2000). Neuroblastoma producing spinal cord compression: Rapid relief with low dose of radiation. *Anticancer Research*, 20(6C), 4687–4690.

- Niemeyer, C. & Eggert, A. (Eds.). (2017). *Springer Reference Medizin Ser. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* (2nd ed.). Springer.
- Nishio, N., Mimaya, J., Horikoshi, Y., Okada, N., Nara, T., Takashima, Y., Urushihara, N., Hasegawa, S., Aoki, K. und Hamasaki, M. (2006). Spontaneous regression of metastases including meningeal metastasis after gross resection of primary tumor in an infant with stage 4 neuroblastoma. *Journal of Pediatric Hematology/oncology*, 28(8), 537–539.
- Odone-Filho, V., Cristofani, L. M., Maluf, P. T., Almeida, M. T. A., Halley, N., Vince, C. S. C., Azambuja, A. M. P. de, Brumatti, M., Lubraico, P., Da Camara Lopes, L. H. A., Leite, K. R. M., Silva, J. L. F., Plese, J. P. P. und Weltman, E. (2020). Involvement of the central nervous system in neuroblastomas: A potential direct pathway. *Medical Hypotheses*, 136, 109479.
- Ogita, S., Tokiwa, K., Takahashi, T. und Sawada, T. (1989). Nuclear magnetic resonance computerised tomography (NMR-CT) in early diagnosis of dumbbell neuroblastoma. *Zeitschrift Fur Kinderchirurgie : Organ Der Deutschen, Der Schweizerischen Und Der Osterreichischen Gesellschaft Fur Kinderchirurgie = Surgery in Infancy and Childhood*, 44(2), 122–123.
- Ohira, M., Nakamura, Y., Takimoto, T., Nakazawa, A., Hishiki, T., Matsumoto, K., Shichino, H., Iehara, T., Nagase, H., Fukushima, T., Yoneda, A., Tajiri, T., Nakagawara, A. und Kamijo, T. (2022). Retrospective Analysis of INRG Clinical and Genomic Factors for 605 Neuroblastomas in Japan: A Report from the Japan Children's Cancer Group Neuroblastoma Committee (JCCG-JNBSG). *Biomolecules*, 12(1), 18.
- Ormond, D. R. und Hadjipanayis, C. G. (2014). The history of neurosurgery and its relation to the development and refinement of the frontotemporal craniotomy. *Neurosurgical Focus*, 36(4), E12.
- Ozerov, S. S., Samarin, A. E., Andreev, E. S., Tereshchenko, G. V., Kachanov, D. Y., Shamanskaya, T. V. und Varfolomeeva, S. R. (2016). Neurokhirurgicheskie aspekty lecheniya bol'nykh s neuroblastomoi [Neurosurgical aspects of the treatment of neuroblastoma patients]. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko*, 80(3), 50–57.
- Palasis, S., Morris, J. und Egelhoff, J. C. (1999). Central nervous system relapse following bone marrow transplantation in stage IV neuroblastoma. *Pediatric Hematology and Oncology*, 16(5), 443–452.

- Park, J. R., Bagatell, R., London, W. B., Maris, J. M., Cohn, S. L., Mattay, K. K., Mattay, K. M. und Hogarty, M. (2013). Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Neuroblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*, 60(6), 985–993.
- Park, J. R., Eggert, A. und Caron, H. (2008). Neuroblastoma: Biology, prognosis, and treatment. *Pediatric Clinics of North America*, 55(1), 97-120, x.
- Parker, L. & Powell, J. (1998). Screening for neuroblastoma in infants younger than 1 year of age: review of the first 30 years. *Medical and Pediatric Oncology*, 31(5), 455–469.
- Pascual-Castroviejo, I., Lopez-Martin, V., Rodriguez-Costa, T. und Pascual-Pascual, J. I. (1975). Radiological and anatomical aspects of the cranial metastases of neuroblastomas. *Neuroradiology*, 9(1), 33–38.
- Passudetti, V., Leo, L. de, Maselli, F., Pellegrino, R. und Brindisino, F. (2022). Tumour Hidden behind Thoracic Spine Pain: A Rare Case of Neuroblastoma in a Young Mother-A Case Report. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(20).
- Patel, R. B. (1985). Sonographic diagnosis of intraspinal neuroblastoma. *Journal of Clinical Ultrasound*, 13(8), 565–569.
- Payne, J., Wolfson, P. und Northrup, B. E. (1986). Dumbbell neuroblastoma presenting without spinal cord findings. *Journal of Pediatric Surgery*, 21(11), 995–996.
- Phimmachanh, M., Han, J. Z. R., O'Donnell, Y. E. I., Latham, S. L. und Croucher, D. R. (2020). Histone Deacetylases and Histone Deacetylase Inhibitors in Neuroblastoma. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 578770.
- Piccardo, A., Morana, G., Massollo, M., Pescetto, M., Conte, M. und Garaventa, A. (2015). Brain Metastasis from Neuroblastoma Depicted by (18)F-DOPA PET/CT. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 49(3), 241–242.
- Pio, L., Blanc, T., Saint Denis, T. de, Irtan, S., Valteau-Couanet, D., Michon, J., Brisse, H., Galmiche-Rolland, L., Joyeux, L., Odent, T., Harte, C., Glorion, C., Zerah, M. und Sarnacki, S. (2019). Multidisciplinary surgical strategy for dumbbell neuroblastoma: A single-center experience of 32 cases. *Pediatric Blood & Cancer*, 66 Suppl 3, e27670.

- Plantaz, D., Hartmann, O., Kalifa, C., Sainte-Rose, C., Lemoine, G. und Lemerle, J. (1993). Localized dumbbell neuroblastoma: A study of 25 cases treated between 1982 and 1987 using the same protocol. *Medical and Pediatric Oncology*, 21(4), 249–253.
- Plantaz, D., Rubie, H., Michon, J., Mechinaud, F., Coze, C., Chastagner, P., Frappaz, D., Gigaud, M., Passagia, J. G. und Hartmann, O. (1996). The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease: A prospective study of 42 patients--Results of the NBL 90 study of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer*, 78(2), 311–319.
- Porto, L., Kieslich, M., Yan, B., Schwabe, D., Zanella, F. E. und Lanfermann, H. (2005). Isolated CNS relapse in neuroblastoma. *Neuropediatrics*, 36(2), 112–116.
- Punt, J., Pritchard, J., Pincott, J. R. und Till, K. (1980). Neuroblastoma: A review of 21 cases presenting with spinal cord compression. *Cancer*, 45(12), 3095–3101.
- Quackenbush, K. E., Luna-Fineman, S., Magee, J. F., Gundogan, M., Golobi, M., Irie, T. und Fernandez, C. V. (2009). Neuroblastoma involvement of the falx cerebri. *Pediatric Blood & Cancer*, 53(7), 1337–1339.
- Riyaz, A. & Vinayan, K. P. (1998). Spinal neuroblastoma masquerading as acute flaccid paralysis. *Indian Pediatrics*, 35(10), 1015–1017.
- Rothner, A. D. (1971). Congenital "dumbbell" neuroblastoma with paraplegia. *Clinical Pediatrics*, 10(4), 235–236.
- Rowland, N. C., Andrews, J., Patel, D., Laborde, D. V., Nowlan, A., George, B., Mazewski, C., Reisner, A. und Katzenstein, H. M. (2012). Intracranial metastatic neuroblastoma treated with gamma knife stereotactic radiosurgery: Report of two novel cases. *Case Reports in Neurological Medicine*, 2012, 690548.
- Sai, M., Moriya, K., Kaino, A., Suzuki, T., Katayama, S., Aoki, H. und Sasahara, Y. (2023). Stage M Infantile Neuroblastoma With Involvement of Falx Cerebri: Case Report and Literature Review. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 45(4), 220–222.
- Sakata, N., Okamura, J., Eguchi, H., Ikuno, Y. und Tasaka, H. (1993). Meningeal neuroblastoma after completing therapy. *Pediatric Hematology and Oncology*, 10(2), 201–204.

- Sawada, T., Matsumura, T., Esumi, N., Fujiwara, K., Miyanomae, Y., Kidowaki, T., Kusunoki, T. und Yoshioka, A. (1983). Intraspinal metastasis of neuroblastoma--report of a case detected at autopsy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 13(4), 719–726.
- Schilling, F. H., Spix, C., Berthold, F., Erttmann, R., Fehse, N., Hero, B., Klein, G., Sander, J., Schwarz, K., Treuner, J., Zorn, U. und Michaelis, J. (2002). Neuroblastoma screening at one year of age. *The New England Journal of Medicine*, 346(14), 1047–1053.
- Sener, R. N. (1993). Ct of diffuse leptomeningeal metastasis from primary extracerebral neuroblastoma. *Pediatric Radiology*, 23(5), 402–403.
- Shah, N. R., Wilt, E., Lobel, J. S., Mahmud, F. und Cera, P. J. (1995). Intracranial neuroblastoma. *Medical and Pediatric Oncology*, 24(4), 257–261.
- Shaw, D. W., Weinberger, E. und Brewer, D. K. (1990). Leptomeningeal metastasis from primary extracerebral neuroblastoma: Ct demonstration. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 11(4), 804.
- Shimada, H., Ambros, I. M., Dehner, L. P., Hata, J., Joshi, V. V. und Roald, B. (1999). Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors. *Cancer*, 86(2), 349–363.
- Sidi-Fragandrea, V., Hatzipantelis, E., Panagopoulou, P., Fragandrea, I., Anastasiou, A. und Kolioukas, D. E. (2010). Isolated central nervous system recurrence in a child with stage IV neuroblastoma. *Pediatric Hematology and Oncology*, 27(5), 387–392.
- Siegel, M. J., Jamroz, G. A., Glazer, H. S. und Abramson, C. L. (1986). Mr imaging of intraspinal extension of neuroblastoma. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 10(4), 593–595.
- Simon, T., Häberle, B., Hero, B., Schweinitz, D. von und Berthold, F. (2013). Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(6), 752–758.
- Simon, T., Hero, B., Eggert, A., Lode, H., Fischer, M., Timmermann, B., Schwarz, R., Fuchs, J., Schweinitz, D. von, Vokuhl, C., Schmidt, M., Körber, F. und Schäfer, J. (2019). *S1-Leitlinie 025-008 Neuroblastom*. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien.  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-008l\\_S1\\_Neuroblastom\\_2019-07\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-008l_S1_Neuroblastom_2019-07_01.pdf)  
(Letzter Zugriff: 08.10.2024)

- Simon, T., Niemann, C. A., Hero, B., Henze, G., Suttorp, M., Schilling, F. H. und Berthold, F. (2012). Short- and long-term outcome of patients with symptoms of spinal cord compression by neuroblastoma. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(4), 347–352.
- Sty, J. R., Starshak, R. J. und Casper, J. T. (1983). Extraosseous accumulation of Tc-99m MDP. Metastatic intracranial neuroblastoma. *Clinical Nuclear Medicine*, 8(1), 26–27.
- Suffia, C., Sorrentino, S., Vetrella, S., Bifano, D., Nantron, M., Bernardi, B. de und Gandolfo, C. (2016). Neuroblastoma presenting with symptoms of epidural compression at birth: A case report. *Italian Journal of Pediatrics*, 42(1), 52.
- Szychot, E., Peregud-Pogorzelski, J., Wawryków, P. und Brodkiewicz, A. (2016). Evidence for the efficacy of immunotherapy in children with high-risk neuroblastoma. *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej (Online)*, 70(0), 1001–1004.
- Tang, J., Zhang, D., Xu, Y.-Y., Xu, X.-K., Wang, F.-H., Zeng, J.-H., Liang, J.-H., Liu, W. und Le Li (2021). Clinical characteristics and therapeutic outcomes of mediastinal neuroblastoma with intraspinal extension: A retrospective study. *Translational Pediatrics*, 10(4), 715–722.
- Uemoto, S., Tanaka, K., Inomata, Y., Asonuma, K., Katayama, T., Utsunomiya, H., Tanaka, M., Ozawa, K. und Akiyama, Y. (1990). Congenital dumbbell neuroblastoma. *Pediatric Surgery International*, 5(4).
- Urios, J. I., Garceran, L. R. und Rosell, T. V. (1989). Neuroblastoma in an adult causing spinal cord compression: Report of a case and review of the literature. *Paraplegia*, 27(5), 394–401.
- Walker, C. T., Kakarla, U. K., Chang, S. W. und Sonntag, V. K. H. (2019). History and advances in spinal neurosurgery. *Journal of Neurosurgery. Spine*, 31(6), 775–785.
- Watts, R. G. (1992). Combination chemotherapy with ifosfamide and etoposide is effective in the treatment of central nervous system metastasis of childhood neuroblastoma. *Cancer*, 69(12), 3012–3014.
- Woods, W. G., Gao, R.-N., Shuster, J. J., Robison, L. L., Bernstein, M., Weitzman, S., Bunin, G., Levy, I., Brossard, J., Dougherty, G., Tuchman, M. und Lemieux, B. (2002). Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *The New England Journal of Medicine*, 346(14), 1041–1046.
- Yang, R. K. & Sondel, P. M. (2010). Anti-GD2 Strategy in the Treatment of Neuroblastoma. *Drugs of the Future*, 35(8), 665.

Yiek, S. H., Woo, X. und Ng, A. W. C. (2021). Neuroblastoma with conus medullaris syndrome: A case report. *Interdisciplinary Neurosurgery*, 25, 101151.

Zhu, J., Wang, J., Zhen, Z.-J., Lu, S.-Y., Zhang, F., Sun, F.-F., Li, P.-F., Huang, J.-T., Cai, R.-Q. und Sun, X.-F. (2015). Brain metastasis in children with stage 4 neuroblastoma after multidisciplinary treatment. *Chinese Journal of Cancer*, 34(11), 531–537.

Zimmerman, R. A. & Bilaniuk, L. T [L. T.] (1980). Ct of primary and secondary craniocerebral neuroblastoma. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 135(6), 1239–1242.

Zwiener, I., Blettner, M. und Hommel, G. (2011). Survival Analysis. *Deutsches Ärzteblatt International*(108(10)), 163–169.

### 7.3 Fallberichte

Aronson, M. R., Smoker, W. R. und Oetting, G. M. (1995). Hemorrhagic intracranial parenchymal metastases from primary retroperitoneal neuroblastoma. *Pediatric Radiology*, 25(4), 284–285.

Astigarraga, I., Lejarreta, R., Navajas, A., Fernandez-Teijeiro, A., Imaz, I. und Bezanilla, J. L. (1996). Secondary central nervous system metastases in children with neuroblastoma. *Medical and Pediatric Oncology*, 27(6), 529–533.

Balaji, R., Ramachandran, K. und Kusumakumari, P. (2009). Neuroimaging patterns of central nervous system metastases in neuroblastoma: Report of 2 recent cases and literature review. *Journal of Child Neurology*, 24(10), 1290–1293.

Balakrishnan, V., Rice, M. S. und Simpson, D. A. (1974). Spinal neuroblastomas. Diagnosis, treatment, and prognosis. *Journal of Neurosurgery*, 40(5), 631–638.

Banerjee, S., Marwaha, R. K. und Bajwa, R. P. (1995). Primary pelvic neuroblastoma with central nervous system metastases. *Pediatric Hematology and Oncology*, 12(3), 309–312.

Boglino, C., Martins, A. G., Ciprandi, G., Sousinha, M. und Inserra, A. (1999). Spinal cord vascular injuries following surgery of advanced thoracic neuroblastoma: An unusual catastrophic complication. *Medical and Pediatric Oncology*, 32(5), 349–352.

- Bourezgui, M., Rafai, M. A., El Moutawakkil, B., Boulaajaj, F. Z., Sibai, M., Lezar, S., Adil, A., Benchkroun, S., Kadiri, R. und Slassi, I. (2008). Syndrome de la queue de cheval révélant un neuroblastome [Cauda equina syndrome revealing neuroblastoma]. *Revue neurologique*, 164(12), 1048–1051.
- Boutroux, H., Garel, C., Jouannic, J.-M., Forin, V., Mitanchez, D., Fasola, S. und Leverger, G. (2015). Neonatal dumbbell neuroblastoma: A case report, from prenatal diagnosis to postnatal strategy. *Journal of Pediatric Hematology/oncology*, 37(4), 328–329.
- Bukhari, N., Harfouch, B., Alotaibi, M. S., Al-Harbi, H. und Chamdine, O. (2020). Immediate Response to Chemotherapy in an Adult Neuroblastoma Patient Presenting with Cord Compression. *Case Reports in Neurological Medicine*, 2020, 6401497.
- Cakirer, S., Beser, M., Demir, K., Galip und G. M. (2001). Paraspinal neuroblastoma with intraspinal extension. *EuroRad*, Artículo Case 1074.
- Chawla, M., Reddy, R., Kumar, R., Das, C. J., Agarwala, S., Tiwari, A. M., Malhotra, A. und Kumar, R. (2009). Pet-CT in detection of meningeal metastasis in neuroblastoma. *Pediatric Surgery International*, 25(2), 211–215.
- Codreanu, I., Dasanu, C. A. und Zhuang, H. (2014). Neuroblastoma with a solitary intraventricular brain metastasis visualized on I-123 MIBG scan. *Journal of Neuroimaging : Official Journal of the American Society of Neuroimaging*, 24(2), 202–204.
- Delahaye, S., Doz, F., Sonigo, P., Saada, J., Mitanchez, D., Sarnacki, S. und Benachi, A. (2008). Prenatal diagnosis of dumbbell neuroblastoma. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 31(1), 92–95.
- Devkota, J., El Gammal, T., Brooks, B. S. und Dannawi, H. (1981). Role of computed tomography in the evaluation of therapy in cases of cranial metastatic neuroblastoma. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 5(5), 654–659.
- Dietrich, R. B. & Kangarloo, H. (1986). Retroperitoneal mass with intradural extension: Value of magnetic resonance imaging in neuroblastoma. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 146(2), 251–254.
- Dresler, S., Harvey, D. G. und Levisohn, P. M. (1979). Retroperitoneal neuroblastoma widely metastatic to the central nervous system. *Annals of Neurology*, 5(2), 196–198.

- Egelhoff, J. C. & Zalles, C. (1996). Unusual CNS presentation of neuroblastoma. *Pediatric Radiology*, 26(1), 51–54.
- Elefant, E., Vojta, V. und Benes, V. (1958). Intraspinal neuroblastoma in a newborn baby. *Archives of Disease in Childhood*, 33(169), 212–216.
- Erttmann, R., Heller, M., Veelken, N. und Landbeck, G. (1983). Intrakranielle Metastasierung bei Neuroblastom [Intracranial metastasis in neuroblastoma]. *Zeitschrift für Kinderchirurgie : organ der Deutschen, der Schweizerischen und der Osterreichischen Gesellschaft für Kinderchirurgie = Surgery in infancy and childhood*, 38(5), 333–335.
- Fagan, C. J. & Swischuk, L. E. (1974). Dumbbell neuroblastoma of ganglioneuroma of the spinal canal. *The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine*, 120(2), 453–460.
- Feldges, A. J., Stanisic, M., Morger, R. und Waidelich, E. (1986). Neuroblastoma with meningeal involvement causing increased intracranial pressure and coma in two children. *The American Journal of Pediatric Hematology/oncology*, 8(4), 355–357.
- Frappaz, D., Bouffet, E., Thiesse, P., Mottolese, C., Artiges, V., Grabois, M., Combaret, V., Desuzinges, C., Favrot, M. und Brunat Mentigny, M. (1994). Isolated intraspinal relapse of neuroblastoma after autologous bone marrow transplantation. *Pediatric Hematology and Oncology*, 11(4), 439–443.
- Gallet, B. L. & Egelhoff, J. C. (1989). Unusual CNS and orbital metastases of neuroblastoma. *Pediatric Radiology*, 19(5), 287–289.
- Gördes, W. & Fischer, V. (1973). Intraspinales Neuroblastom im Kindesalter [Intraspinal neuroblastoma in childhood (author's transl)]. *Archiv für orthopädische und Unfall-Chirurgie*, 77(3), 236–242.
- Haden, M. A. & Keats, T. E. (1983). Congenital intraspinal neuroblastoma with intraspinal calcification in the neonatal period: Report of a case with a 32-year follow-up. *Pediatric Radiology*, 13(6), 335–338.
- Hamilton, P. K. (1951). Neuroblastoma of the spinal cord; report of a case. *American Journal of Clinical Pathology*, 21(9), 846–851.

- Jost, G., Frank, S., Fischer, N., Taub, E. und Mariani, L. (2010). An epidural neuroblastoma causing spinal cord compression in a 67-year-old woman. *Rare Tumors*, 2(2), e27.
- Katcher, A. L. (1952). Congenital neuroblastoma of the spinal canal. *The Journal of Pediatrics*, 40(6), 785–788.
- Kauten, J. R. & Pearson, D. H. (1980). Congenital intradural neuroblastoma. *Child's Brain*, 7(2), 101–109.
- Kenney, P. J., Siegel, M. J. und McAlister, W. H. (1982). Congenital intraspinal neuroblastoma: A treatable simulant of myelodysplasia. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 138(1), 166–167.
- Kenny, B. J., Pizer, B. L., Duncan, A. W. und Foreman, N. K. (1995). Cystic metastatic cerebral neuroblastoma. *Pediatric Radiology*, 25 Suppl 1, S97-8.
- Komuro, H., Imaizumi, S., Hirata, A., Matsumoto, M., Kikuchi, A., Hanada, R. und Yamamoto, K. (1998). Congenital mediastinal dumbbell neuroblastoma with spontaneous regression of liver metastases. *Pediatric Surgery International*, 14(1-2), 86–88.
- Kose, D., Karabagli, P., Yavas, G., Karabagli, H. und Koksali, Y. (2013). Intracranial metastasis of neuroblastoma: In two different areas at the same time. *Child's Nervous System : ChNS : Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 29(10), 1799–1802.
- Kramer, K., Kushner, B. H., Allen, J. C., Krol, G. und Cheung, N.-K. V. (2004). Favorable-biology neuroblastoma presenting with leptomeningeal metastases? A case presentation. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 26(11), 703–705.
- Latchaw, R. E., L'Heureux, P. R., Young, G. und Priest, J. R. (1982). Neuroblastoma presenting as central nervous system disease. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 3(6), 623–630.
- Louis, D. N., Swearingen, B., Linggood, R. M., Dickersin, G. R., Kretschmar, C., Bhan, A. K. und Hedley-Whyte, E. T. (1990). Central nervous system neurocytoma and neuroblastoma in adults--report of eight cases. *Journal of Neuro-Oncology*, 9(3), 231–238.
- Lydaki, E., Bolonaki, I., Stiakaki, E., Dini, G. und Kalmanti, M. (1997). Isolated intracranial metastasis of neuroblastoma 2 years after completion of therapy. *Acta Paediatrica Japonica : Overseas Edition*, 39(1), 79–82.

- Mandal, K. C., Halder, P., Debnath, B. und Bhattacharya, M. (2020). Intraspinal Extension of Neuroblastoma: A Report of Two Cases. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 11(1), 131–133.
- Mertens, R., Mühler, E. und Heimann, G. (1987). Disseminiertes Neuroblastom mit intrazerebraler Metastase beim Neugeborenen [Disseminated neuroblastoma with intracerebral metastasis in a newborn infant]. *Klinische Padiatrie*, 199(6), 424–428.
- Miller, A. A. & Ramsden, F. (1966). A cerebral neuroblastoma with unusual fibrous tissue reaction. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 25(2), 328–340.
- Munro, F. D., Carachi, R. und Fyfe, A. H. (1991). Congenital neuroblastoma presenting with paraplegia. *Archives of Disease in Childhood*, 66(10), 1246–1247.
- Nejat, F., Zabihyan Sigarchi, S. und IzadYar, M. (2005). Congenital dumbbell neuroblastoma mimicking birth trauma. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(1), 143–144.
- Nguyen, N. P., Sallah, S., Ludin, A., Salehpour, M. R., Karlsson, U., Files, B. und Strandjord, S. (2000). Neuroblastoma producing spinal cord compression: Rapid relief with low dose of radiation. *Anticancer Research*, 20(6C), 4687–4690.
- Nishio, N., Mimaya, J., Horikoshi, Y., Okada, N., Nara, T., Takashima, Y., Urushihara, N., Hasegawa, S., Aoki, K. und Hamasaki, M. (2006). Spontaneous regression of metastases including meningeal metastasis after gross resection of primary tumor in an infant with stage 4 neuroblastoma. *Journal of Pediatric Hematology/oncology*, 28(8), 537–539.
- Ogita, S., Tokiwa, K., Takahashi, T. und Sawada, T. (1989). Nuclear magnetic resonance computerised tomography (NMR-CT) in early diagnosis of dumbbell neuroblastoma. *Zeitschrift Fur Kinderchirurgie : Organ Der Deutschen, Der Schweizerischen Und Der Osterreichischen Gesellschaft Fur Kinderchirurgie = Surgery in Infancy and Childhood*, 44(2), 122–123.
- Ozerov, S. S., Samarin, A. E., Andreev, E. S., Tereshchenko, G. V., Kachanov, D. Y., Shamanskaya, T. V. und Varfolomeeva, S. R. (2016). Neirokhirurgicheskie aspekty lecheniya bol'nykh s neuroblastomoi [Neurosurgical aspects of the treatment of neuroblastoma patients]. *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N. N. Burdenko*, 80(3), 50–57.
- Palasis, S., Morris, J. und Egelhoff, J. C. (1999). Central nervous system relapse following bone marrow transplantation in stage IV neuroblastoma. *Pediatric Hematology and Oncology*, 16(5), 443–452.

- Passudetti, V., Leo, L. de, Maselli, F., Pellegrino, R. und Brindisino, F. (2022). Tumour Hidden behind Thoracic Spine Pain: A Rare Case of Neuroblastoma in a Young Mother-A Case Report. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(20).
- Patel, R. B. (1985). Sonographic diagnosis of intraspinal neuroblastoma. *Journal of Clinical Ultrasound*, 13(8), 565–569.
- Payne, J., Wolfson, P. und Northrup, B. E. (1986). Dumbbell neuroblastoma presenting without spinal cord findings. *Journal of Pediatric Surgery*, 21(11), 995–996.
- Piccardo, A., Morana, G., Massollo, M., Pescetto, M., Conte, M. und Garaventa, A. (2015). Brain Metastasis from Neuroblastoma Depicted by (18)F-DOPA PET/CT. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 49(3), 241–242.
- Porto, L., Kieslich, M., Yan, B., Schwabe, D., Zanella F. E. und Lanfermann, H. (2005). Isolated CNS relapse in neuroblastoma. *Neuropediatrics*, 36(2), 112–116.
- Riyaz, A. & Vinayan, K. P. (1998). Spinal neuroblastoma masquerading as acute flaccid paralysis. *Indian Pediatrics*, 35(10), 1015–1017.
- Rothner, A. D. (1971). Congenital "dumbbell" neuroblastoma with paraplegia. *Clinical Pediatrics*, 10(4), 235–236.
- Rowland, N. C., Andrews, J., Patel, D., Laborde, D. V., Nowlan, A., George, B., Mazewski, C., Reisner, A. und Katzenstein, H. M. (2012). Intracranial metastatic neuroblastoma treated with gamma knife stereotactic radiosurgery: Report of two novel cases. *Case Reports in Neurological Medicine*, 2012, 690548.
- Sakata, N., Okamura, J., Eguchi, H., Ikuno, Y. und Tasaka, H. (1993). Meningeal neuroblastoma after completing therapy. *Pediatric Hematology and Oncology*, 10(2), 201–204.
- Sawada, T., Matsumura, T., Esumi, N., Fujiwara, K., Miyanomae, Y., Kidowaki, T., Kusunoki, T. und Yoshioka, A. (1983). Intraspinal metastasis of neuroblastoma--report of a case detected at autopsy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 13(4), 719–726.
- Sener, R. N. (1993). Ct of diffuse leptomeningeal metastasis from primary extracerebral neuroblastoma. *Pediatric Radiology*, 23(5), 402–403.

- Shah, N. R., Wilt, E., Lobel, J. S., Mahmud, F. und Cera, P. J. (1995). Intracranial neuroblastoma. *Medical and Pediatric Oncology*, 24(4), 257–261.
- Shaw, D. W., Weinberger, E. und Brewer, D. K. (1990). Leptomeningeal metastasis from primary extracerebral neuroblastoma: Ct demonstration. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 11(4), 804.
- Sidi-Fragandrea, V., Hatzipantelis, E., Panagopoulou, P., Fragandrea, I., Anastasiou, A. und Kolioukas, D. E. (2010). Isolated central nervous system recurrence in a child with stage IV neuroblastoma. *Pediatric Hematology and Oncology*, 27(5), 387–392.
- Siegel, M. J., Jamroz, G. A., Glazer, H. S. und Abramson, C. L. (1986). Mr imaging of intraspinal extension of neuroblastoma. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 10(4), 593–595.
- Sty, J. R., Starshak, R. J. und Casper, J. T. (1983). Extraosseous accumulation of Tc-99m MDP. Metastatic intracranial neuroblastoma. *Clinical Nuclear Medicine*, 8(1), 26–27.
- Suffia, C., Sorrentino, S., Vetrella, S., Bifano, D., Nantron, M., Bernardi, B. de und Gandolfo, C. (2016). Neuroblastoma presenting with symptoms of epidural compression at birth: A case report. *Italian Journal of Pediatrics*, 42(1), 52.
- Uemoto, S., Tanaka, K., Inomata, Y., Asonuma, K., Katayama, T., Utsunomiya, H., Tanaka, M., Ozawa, K. und Akiyama, Y. (1990). Congenital dumbbell neuroblastoma. *Pediatric Surgery International*, 5(4).
- Urios, J. I., Garceran, L. R. und Rosell, T. V. (1989). Neuroblastoma in an adult causing spinal cord compression: Report of a case and review of the literature. *Paraplegia*, 27(5), 394–401.
- Watts, R. G. (1992). Combination chemotherapy with ifosfamide and etoposide is effective in the treatment of central nervous system metastasis of childhood neuroblastoma. *Cancer*, 69(12), 3012–3014.
- Yiek, S. H., Woo, X. und Ng, A. W. C. (2021). Neuroblastoma with conus medullaris syndrome: A case report. *Interdisciplinary Neurosurgery*, 25, 101151.

## 7.4 Studien zum Themenkomplex „Neuroblastom mit Bezug zum ZNS“

- Asabe, K., Handa, N., Tamai, Y., Kajiwara, M. und Hide, T. (1997). A case of congenital intraspinal neuroblastoma. *Journal of Pediatric Surgery*, 32(9), 1371–1376.
- Bernardi, B. de, Pianca, C., Pistamiglio, P., Veneselli, E., Viscardi, E., Pession, A., Alvisi, P., Carli, M., Donfrancesco, A., Casale, F., Giuliano, M. G., Di Montezemolo, L. C., Di Cataldo, A., Lo Curto, M., Bagnulo, S., Schumacher, R. F., Tamburini, A., Garaventa, A., Clemente, L. und Bruzzi, P. (2001). Neuroblastoma with symptomatic spinal cord compression at diagnosis: Treatment and results with 76 cases. *Journal of Clinical Oncology*, 19(1), 183–190.
- Berlanga, P., Pasqualini, C., Pötschger, U., Sangüesa, C., Castellani, M. R., Cañete, A., Luksch, R., Elliot, M., Schreier, G., Kropf, M., Morgenstern, D., Papadakis, V., Ash, S., Ruud, E., Brock, P., Wieczorek, A., Kogner, P., Trahair, T., Ambros, P. und Ladenstein, R. (2021). Central nervous system relapse in high-risk stage 4 neuroblastoma: The HR-NBL1/SIOPEN trial experience. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 144, 1–8.
- Blatt, J., Fitz, C. und Mirro, J. (1997). Recognition of central nervous system metastases in children with metastatic primary extracranial neuroblastoma. *Pediatric Hematology and Oncology*, 14(3), 233–241.
- Capasso, M., Cinalli, G., Nastro, A., Giuliano, M., Errico, M. E., Caccioppoli, U., Turco, R., Ruotolo, S., Vetrella, S., Bernardi, B. de, Rossi, E. und Quaglietta, L. (2013). Symptomatic epidural compression in infants with neuroblastoma: A single-center experience with 5 cases. *Journal of Pediatric Hematology/oncology*, 35(4), 260–266.
- Choi, H. S., Koh, S. H., Park, E. S., Shin, H. Y. und Ahn, H. S. (2005). Cns recurrence following CD34+ peripheral blood stem cell transplantation in stage 4 neuroblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*, 45(1), 68–71.
- Croog, V. J., Kramer, K., Cheung, N.-K. V., Kushner, B. H., Modak, S., Souweidane, M. M. und Wolden, S. L. (2010). Whole neuraxis irradiation to address central nervous system relapse in high-risk neuroblastoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 78(3), 849–854.
- D'Ambrosio, N., Lyo, J. K., Young, R. J., Haque, S. S. und Karimi, S. (2010). Imaging of metastatic CNS neuroblastoma. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 194(5), 1223–1229.

- Fawzy, M., El-Beltagy, M., Shafei, M. E., Zaghloul, M. S., Kinaai, N. A., Refaat, A. und Azmy, S. (2015). Intraspinal neuroblastoma: Treatment options and neurological outcome of spinal cord compression. *Oncology Letters*, 9(2), 907–911.
- Fleck, S. & Marx, S., **Bobak, C.**, Richter, V., Nowak, S., Rafae, E. E., Siebert, N., Ehlert, K., Schroeder, H. W. S. und Lode, H. N. (2019). Neuroblastoma with intracerebral metastases and the need for neurosurgery: A single-center experience. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics*, 1–6.
- Freycon, C., Schiff, I., Selek, L., Piolat, C., Durand, C. und Plantaz, D. (2016). Neuroblastome avec extension intra-rachidienne: état des connaissances et intérêt d'un registre prospectif international. *Revue D'oncologie Hématologie Pédiatrique*, 4(2), 122–129.
- Gultekin, M., Beduk Esen, C. S., Varan, A., Akyuz, C., Bilginer, B., Yildiz, F. und Gurkaynak, M. (2021). Pediatric Neuroblastoma with Brain Metastasis: The Prognostic Role of Surgery. *Turkish Neurosurgery*, 1–7.
- Holgerson, L. O., Santulli, T. V., Schullinger, J. N. und Berdon, W. E. (1983). Neuroblastoma with intraspinal (dumbbell) extension. *Journal of Pediatric Surgery*, 18(4), 406–411.
- Hoover, M., Bowman, L. C., Crawford, S. E., Stack, C., Donaldson, J. S., Grayhack, J. J., Tomita, T. und Cohn, S. L. (1999). Long-term outcome of patients with intraspinal neuroblastoma. *Medical and Pediatric Oncology*, 32(5), 353–359.
- Hrabovsky, E. & Jones, B. (1979). Congenital intraspinal neuroblastoma. *American Journal of Diseases of Children (1960)*, 133(1), 73–75.
- Hu, H., Zhang, W., Huang, D., Wang, Y., Zhang, Y., Yi, Y., Liu, A. und Li, J. (2019). Clinical characteristics, treatment and prognosis of paediatric patients with metastatic neuroblastoma to the brain. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 184, 105372.
- Jaing, T.-H., Yang, C.-P., Hung, I.-J., Wang, H.-S., Tseng, C.-K. und Hsueh, C. (2003). Brain metastases in children with neuroblastoma--a single-institution experience. *Medical and Pediatric Oncology*, 41(6), 570–571.
- Katzenstein, H. M., Kent, P. M., London, W. B. und Cohn, S. L. (2001). Treatment and outcome of 83 children with intraspinal neuroblastoma: The Pediatric Oncology Group experience. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 19(4), 1047–1055.

- Kellie, S. J., Ann Hayes, F., Bowman, L., Kovnar, E. H., Langston, J., Jenkins, J. J., Pao, W. J., Ducos, R. und Green, A. A. (1991). Primary extracranial neuroblastoma with central nervous system metastases characterization by clinicopathologic findings and neuroimaging. *Cancer*, *68*(9), 1999–2006.
- King, D., Goodman, J., Hawk, T., Boles, E. T. und Sayers, M. P. (1975). Dumbbell neuroblastomas in children. *Archives of Surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, *110*(8), 888–891.
- Koizumi, J. H. & Dal Canto, M. C. (1980). Retroperitoneal neuroblastoma metastatic to brain. Report of a case and review of the literature. *Child's Brain*, *7*(5), 267–279.
- Kraal, K., Blom, T., Tytgat, L., van Santen, H., van Noesel, M., Smets, A., Bramer, J., Caron, H., Kremer, L. und van der Pal, H. (2016). Neuroblastoma With Intraspinal Extension: Health Problems in Long-Term Survivors. *Pediatric Blood & Cancer*, *63*(6), 990–996.
- Kraal, K., Blom, T., van Noesel, M., Kremer, L., Caron, H., Tytgat, G. und van der Pal, H. (2017). Treatment and outcome of neuroblastoma with intraspinal extension: A systematic review. *Pediatric Blood & Cancer*, *64*(8).
- Kramer, K., Kushner, B., Heller, G. und Cheung, N. K. (2001). Neuroblastoma metastatic to the central nervous system. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience and A Literature Review. *Cancer*, *91*(8), 1510–1519.
- Kramer, K., Kushner, B. H., Modak, S., Pandit-Taskar, N., Smith-Jones, P., Zanzonico, P., Humm, J. L., Xu, H., Wolden, S. L., Souweidane, M. M., Larson, S. M. und Cheung, N.-K. V. (2010). Compartmental intrathecal radioimmunotherapy: Results for treatment for metastatic CNS neuroblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, *97*(3), 409–418.
- Kushner, B. H., Kramer, K., Modak, S., Kernan, N. A., Reich, L. M., Danis, K. und Cheung, N.-K. V. (2006). Topotecan, thiotepa, and carboplatin for neuroblastoma: Failure to prevent relapse in the central nervous system. *Bone Marrow Transplantation*, *37*(3), 271–276.
- Liu, Y., Huo, L. & Zhang, J. (2021). Intracranial Metastases Tend to Be Overt and Predict Poor Prognosis in Children With Neuroblastoma. *Frontiers in Pediatrics*, *9*, 716880.
- Luo, L. Y., Kramer, K., Cheung, N.-K. V., Kushner, B. H., Modak, S., Basu, E. M., Roberts, S. S. und Wolden, S. L. (2020b). Reduced-dose craniospinal irradiation for central nervous system relapsed neuroblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*, *67*(9), e28364.

- Martos, M., Cano, P., Molino, J. A., López-Fernández, S., Hladun, R., López, M. und Guillén, G. (2022). Minimally invasive surgery for pediatric dumbbell neuroblastoma: Systematic literature review and report of a single-stage neurosurgical and thoracoscopic approach. *Clinical & Translational Oncology : Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 24(5), 950–957.
- Massad, M., Haddad, F., Slim, M., Saba, M., Nassar, S., Abla, A. und Mansour, A. (1985). Spinal cord compression in neuroblastoma. *Surgical Neurology*, 23(6), 567–572.
- Mastronuzzi, A., Colafati, G. S., Carai, A., D'Egidio, M., Fabozzi, F., Del Bufalo, F., Villani, M. F., Del Baldo, G., Vennarini, S., Canino, C., Di Giannatale, A., Tomà, P., Garganese, M. C. und Ioris, M. A. de (2022). Central Nervous System Metastasis in Neuroblastoma: From Three Decades Clinical Experience to New Considerations in the Immunotherapy Era. *Cancers*, 14(24), 6249.
- Matthay, K. K., Brisse, H., Couanet, D., Couturier, J., Bénard, J., Mosseri, V., Edeline, V., Lumbroso, J., Valteau-Couanet, D. und Michon, J. (2003). Central nervous system metastases in neuroblastoma: Radiologic, clinical, and biologic features in 23 patients. *Cancer*, 98(1), 155–165.
- Nabavizadeh, S. A., Feygin, T., Harding, B. N., Bilaniuk, L. T., Zimmerman, R. A. und Vossough, A. (2014). Imaging findings of patients with metastatic neuroblastoma to the brain. *Academic Radiology*, 21(3), 329–337.
- Odone-Filho, V., Cristofani, L. M., Maluf, P. T., Almeida, M. T. A., Halley, N., Vince, C. S. C., Azambuja, A. M. P. de, Brumatti, M., Lubraico, P., Da Camara Lopes, L. H. A., Leite, K. R. M., Silva, J. L. F., Plese, J. P. P. und Weltman, E. (2020). Involvement of the central nervous system in neuroblastomas: A potential direct pathway. *Medical Hypotheses*, 136, 109479.
- Paulino, A. C., Nguyen, T. X. und Barker, J. L. (2003). *Brain metastasis in children with sarcoma, neuroblastoma, and Wilms' tumor* (Vol. 57).
- Pio, L., Blanc, T., Saint Denis, T. de, Irtan, S., Valteau-Couanet, D., Michon, J., Brisse, H., Galmiche-Rolland, L., Joyeux, L., Odent, T., Harte, C., Glorion, C., Zera und M., Sarnacki, S. (2019). Multidisciplinary surgical strategy for dumbbell neuroblastoma: A single-center experience of 32 cases. *Pediatric Blood & Cancer*, 66 Suppl 3, e27670.

- Plantaz, D., Hartmann, O., Kalifa, C., Sainte-Rose, C., Lemoine, G. und Lemerle, J. (1993). Localized dumbbell neuroblastoma: A study of 25 cases treated between 1982 and 1987 using the same protocol. *Medical and Pediatric Oncology*, 21(4), 249–253.
- Plantaz, D., Rubie, H., Michon, J., Mechinaud, F., Coze, C., Chastagner, P., Frappaz, D., Gigaud, M., Passagia, J. G. und Hartmann, O. (1996). The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease: A prospective study of 42 patients--Results of the NBL 90 study of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer*, 78(2), 311–319.
- Poretti, A. & Grotzer, M. A. (2012). Neuroblastoma with spinal cord compression: Is there an emergency treatment of choice? *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(4), 297–298.
- Punt, J., Pritchard, J., Pincott, J. R. und Till, K. (1980). Neuroblastoma: A review of 21 cases presenting with spinal cord compression. *Cancer*, 45(12), 3095–3101.
- Sandberg, D. I., Bilsky, M. H., Kushner, B. H., Souweidane, M. M., Kramer, K., LaQuaglia, M. P., Panageas, K. S. und Cheung, N.-K. V. (2003). Treatment of spinal involvement in neuroblastoma patients. *Pediatric Neurosurgery*, 39(6), 291–298.
- Sanderson, I. R., Pritchard, J. und Marsh, H. T. (1989). Chemotherapy as the initial treatment of spinal cord compression due to disseminated neuroblastoma. *Journal of Neurosurgery*, 70(5), 688–690.
- Shaw, P. J. & Eden, T. (1992). Neuroblastoma with intracranial involvement: An ENSG Study. *Medical and Pediatric Oncology*, 20(2), 149–155.
- Shimada, Y., Sato, K., Abe, E., Suzuki, T. und Ishihara, Y. (1995). Congenital dumbbell neuroblastoma. *Spine*, 20(11), 1295–1300.
- Simon, T., Niemann, C. A., Hero, B., Henze, G., Suttorp, M., Schilling, F. H. und Berthold, F. (2012). Short- and long-term outcome of patients with symptoms of spinal cord compression by neuroblastoma. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(4), 347–352.

- Sorrentino, S., Ash, S., Haupt, R., Plantaz, D., Schiff, I., Hero, B., Simon, T., Kachanov, D., Shamanskaya, T., Kraal, K., Littooi, A., Wiczorek, A., Balwierz, W., Laureys, G., Trager, C., Sertorio, F., Erminio, G., Fragola, M., Beck Popovic, M. und Trahair, T. (2022). Presenting features of neuroblastoma with spinal canal invasion. A prospective study of the International Society of Pediatric Oncology Europe - Neuroblastoma (SIOPEN). *Frontiers in Pediatrics*, 10, 1023498.
- Tang, J., Zhang, D., Xu, Y.-Y., Xu, X.-K., Wang, F.-H., Zeng, J.-H., Liang, J.-H., Liu, W. und Le Li (2021). Clinical characteristics and therapeutic outcomes of mediastinal neuroblastoma with intraspinal extension: A retrospective study. *Translational Pediatrics*, 10(4), 715–722.
- Traggis, D. G., Filler, R. M., Druckman, H., Jaffe, N. und Cassady, J. R. (1977). Prognosis for children with neuroblastoma presenting with paralysis. *Journal of Pediatric Surgery*, 12(3), 419–425.
- Trahair, T., Sorrentino, S., Russell, S. J., Sampaio, H., Selek, L., Plantaz, D., Freycon, C., Simon, T., Kraal, K., Beck-Popovic, M., Haupt, R., Ash, S. und Bernardi, B. de (2017). Spinal Canal Involvement in Neuroblastoma. *The Journal of Pediatrics*, 188, 294–298.
- Yiin, J. J., Chang, C. S., Jan, Y. J. und Wang, Y. C. (2003). Treatment of neuroblastoma with intraspinal extensions. *Journal of Clinical Neuroscience : Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 10(5), 579–583.
- Zhu, J., Wang, J., Zhen, Z.-J., Lu, S.-Y., Zhang, F., Sun, F.-F., Li, P.-F., Huang, J.-T., Cai, R.-Q. und Sun, X.-F. (2015). Brain metastasis in children with stage 4 neuroblastoma after multidisciplinary treatment. *Chinese Journal of Cancer*, 34(11), 531–537.
- Zimmerman, R. A. & Bilaniuk, L. T. (1980). Ct of primary and secondary craniocerebral neuroblastoma. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 135(6), 1239–12

# Anhang

## Fragebogen

### Outcome analyses of metastasis of neuroblastoma with neurosurgical relevance

---

#### Allgemeine Daten

Name: Geburtsdatum: Geschlecht: m  w

Herkunftsland: Erstdiagnose: Neuroblastomstadium: IV

vollständige Remission nach Erstlinientherapie: ja  nein

Auftreten NCH-Metastasen: bei Erstdiagnose  bei Progress  als Rezidiv

Ort des Primärtumors:

Onkogen myc-positiv: ja  nein

Differenzierungsgrad:

1p: keine Veränderung  Verlust der Heterozygotie

Deletion  unbalanciert  unbekannt

Überlebenszeit nach ED (in Monaten):

Therapiebeginn in Greifswald (Monate nach ED):

vollständige Akte: ja  nein

#### Erstlinientherapie

Chemotherapie:

Therapie	Datum	erfolgt
Rapid COJEC		<input type="checkbox"/>
MSK modifizierte N7 (5 Zyklen)		<input type="checkbox"/>

### Outcome analyses of metastasis of neuroblastoma with neurosurgical relevance

Hochdosis CAV		<input type="checkbox"/>
Etoposid/Cisplatin		<input type="checkbox"/>
Etoposid/Cisplatin/Vinblastin		<input type="checkbox"/>
CADO (Cyclophosphamid/Adriamycin/Vincristin)		<input type="checkbox"/>
TVD (Topotecan, Vincristin, Doxorubicin)		<input type="checkbox"/>
Topotecan/Etoposid		<input type="checkbox"/>
Topotecan/Cyclophosphamid		<input type="checkbox"/>
Topotecan/Temozolomid		<input type="checkbox"/>
Irinotecan/Temozolomid		<input type="checkbox"/>
ICE (Ifosfamid/Carboplatin/Etoposid)		<input type="checkbox"/>
N4 (Doxorubicin/Vincristin/Cyclophosphamid)		<input type="checkbox"/>
N5 (Cisplatin/Etoposid/Vincristin) + N6 (Vincristin/Dacarbacin/Ifosfamid/Doxorubicin)		<input type="checkbox"/>
N7 (Cyclophosphamid)		<input type="checkbox"/>
N8 (Topotecan/Cyclophosphamid/Etoposid)		<input type="checkbox"/>
Sonstige:		<input type="checkbox"/>

**Hochdosistherapie:**

Therapie	Datum	erfolgt
BuMel + ASZT		<input type="checkbox"/>
CEM + ASZT		<input type="checkbox"/>
MIBG		<input type="checkbox"/>
MATIN (MIBG + Topotecan)		<input type="checkbox"/>

## Outcome analyses of metastasis of neuroblastoma with neurosurgical relevance

Sonstige () + ASZT		<input type="checkbox"/>
Sonstige:		<input type="checkbox"/>

### Lokaltherapie:

Therapie	Datum	erfolgt
Radiotherapie:		<input type="checkbox"/>
Operation:		<input type="checkbox"/>

### Erhaltungstherapie:

Therapie	Datum	erfolgt
Isotretinoin (13cis-RS)		<input type="checkbox"/>
Sonstige:		<input type="checkbox"/>

### Immuntherapie:

Therapie	Datum	erfolgt
Anti-GD2_ch14.18/CHO		<input type="checkbox"/>
IL2		<input type="checkbox"/>
Sonstige:		<input type="checkbox"/>

### Zweitlinientherapie

Verhalten des NB vor Relapse: Remission  stationärer Resttumor (Zeitraum)

Anzahl der Rezidive/Progressionen seit ED:

Datum des Rezidives/Progress':

Art des Rezidives/Progress': lokal  systemisch

Knochen  Knochenmark  Ort des Primärtumors

## Outcome analyses of metastasis of neuroblastoma with neurosurgical relevance

---

Sonstige

### Chemotherapie:

Therapie	Datum	erfolgt
Rapid COJEC		<input type="checkbox"/>
MSK modifizierte N7 (5 Zyklen)		<input type="checkbox"/>
Hochdosis CAV		<input type="checkbox"/>
Etoposid/Cisplatin		<input type="checkbox"/>
Etoposid/Cisplatin/Vinblastin		<input type="checkbox"/>
CADO (Cyclophosphamid/Adriamycin/Vincristin)		<input type="checkbox"/>
TVD (Topotecan, Vincristin, Doxorubicin)		<input type="checkbox"/>
Topotecan/Etoposid		<input type="checkbox"/>
Topotecan/Cyclophosphamid		<input type="checkbox"/>
Topotecan/Temozolomid		<input type="checkbox"/>
Irinotecan/Temozolomid		<input type="checkbox"/>
ICE (Ifosfamid/Carboplatin/Etoposid)		<input type="checkbox"/>
N4 (Doxorubicin/Vincristin/Cyclophosphamid)		<input type="checkbox"/>
N5 (Cisplatin/Etoposid/Vincristin)+ N6 (Vincristin/Dacarbacin/Ifosfamid/Doxorubicin)		<input type="checkbox"/>
N7 (Cyclophosphamid)		<input type="checkbox"/>
N8 (Topotecan/Cyclophosphamid/Etoposid)		<input type="checkbox"/>
RIST (Irinotecan/Temozolomid/Dasatanib/Sirolimus)		<input type="checkbox"/>
Sonstige:		<input type="checkbox"/>

## Outcome analyses of metastasis of neuroblastoma with neurosurgical relevance

### Hochdosistherapie:

Therapie	Datum	Erfolgt
BuMel + ASZT		<input type="checkbox"/>
CEM + ASZT		<input type="checkbox"/>
MIBG		<input type="checkbox"/>
MATIN (MIBG + Topotecan)		<input type="checkbox"/>
Sonstige () + ASZT		<input type="checkbox"/>
Sonstige:		<input type="checkbox"/>

### Lokaltherapie:

Therapie	Datum	Erfolgt
Radiotherapie: (Stelle)		<input type="checkbox"/>
Operation: (Stelle und Ausmaß)		<input type="checkbox"/>

### Erhaltungstherapie:

Therapie	Datum	Erfolgt
Isotretinoin (13cis-RS)		<input type="checkbox"/>
Sonstige:		<input type="checkbox"/>

### Immuntherapie:

Therapie	Datum	Erfolgt
Anti-GD2_ch14.18/CHO		<input type="checkbox"/>
IL2		<input type="checkbox"/>
Sonstige:		<input type="checkbox"/>

## Outcome analyses of metastasis of neuroblastoma with neurosurgical relevance

---

### relevante Komorbiditäten

Metastasen außerhalb des neurochirurgischen Bereichs:

vor Initialtherapie vorhanden:

Sonstige:

### Anamnese in Hinblick auf neurochirurgische Metastasen

Rickham-Reservoir: ja  nein

Hydrocephalus: ja  nein

vor OP  nach OP

Lumbalpunktion: ja  nein

Datum:

NCH-Metastasen vorhanden: ja  nein

bei ED  als Rezidiv

Anzahl NCH Metastasen: Schädel: Gehirn:

Wirbelsäule: Rückenmark: Gesamt:

### Steckbrief zur Metastase:

Auftreten nach ED (in Monaten):

Lage:

Durabeziehung: intradural  extradural

Grund für die Entdeckung: Routineuntersuchung

Auffallen von Symptomen  nicht bekannt

verursachte Beschwerden:

## Outcome analyses of metastasis of neuroblastoma with neurosurgical relevance

Maßnahmen und Verhalten: Chemotherapie  Radiatio  OP  IT

weitere Bemerkungen:

### Details zur neurochirurgischen Behandlung der Metastase:

Operation

Datum:

Art:

Ausmaß der Entfernung: R0  R1  R2  Biopsie

Indikation: neurologische Symptome  Raumforderung

Diagnosesicherung

Komplikationen: Blutung  postoperative Blutung

Wundinfektion  Liquorfistel

Thrombose  Sonstige:

Postoperativ neurologisch:

Verbesserung  Verschlechterung

gleichbleibend

Details:

nachfolgende Bestrahlung: ja  nein

Begründung bei nein: Zustand des Patienten

bereits an dieser Stelle erfolgt

fehlende Einverständnis

nicht bekannt

Sonstige:

neurologische Komplikation Todesursache: ja  nein  nicht bekannt

## Outcome analyses of metastasis of neuroblastoma with neurosurgical relevance

---

### Follow up

Überlebenszeit nach Ende der Therapie in Greifswald (in Monaten):

Krankheitsverlauf nach (letzter) neurochirurgischer Operation (mit Zeitangaben):

Erhalt vollständiger Remission

Progression von NCH-Metastasen  Progression sonstiger Metastasen

Sonstiges:

## Sonstige Therapie

Therapie	Erstlinie	Zweitlinie
	Anzahl Patient*innen (%)	Anzahl Patient*innen (%)
<b>Chemotherapie (+Kinaseinhibitoren/Immuntherapeutika)</b>		
A3A5 nach TPOG-Protokoll	1	0
A9-Protokoll	1	0
Carboplatin/Etoposid	3	11
Carboplatin/Etoposid/Vinblastin	1	0
Carboplatin/Irinotecan	0	1
Carboplatin/Vincristin/Cyclophosphamid/Adriamycin	1	0
CCE (Clofarabin, Cyclophosphamid, Etoposid)	0	1
COG	1	0
COG A39614	1	0
COG A3973 (Etoposid/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Carboplatin)	4	0
COG-ANBL0532	1	0
CTX (Carboplatin/Etoposid/Vincristin/Adriamycin /Topotecan/Cyclophosphamid)	0	1
CTX/PVP	1	0
Cyclophosphamid/Etoposid	0	1
Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin	1	1
Cytarabin + Sorafenib	0	1
Dacarbazin/Cyclophosphamid/Vincristin	1	0
Doxetacel/Gemcitabin	0	1
Doxorubicin/Vincristin/Cyclophosphamid	0	1
Etoposid	0	3
Etoposid (intrathekal)	0	2
Etoposid/Carboplatin/Vinblastin/Cisplatin	2	0
GEMOX	1	0
Irinotecan/Vincristin	0	1
LINES_SIOOPEN	0	1
MTX	1	0
MTX (intrathekal)	0	1
NB2002	1	0
NB90	0	1
NB97	2	0
PACE	2	4
PACE/DIP	1	0
PACE/TIC	0	1
RIST (Rapamycin/Irinotecan/Dasatinib/Temozolomid) + Etoposid (intrathekal)	0	1
SIOP 2001/GPOH (v. a. Nephroblastom)	1	0
Temozolomid/Etoposid	0	1
Temozolomid/Irinotecan/Avastin	0	1

Vorinostat (Thalidomid) + Dasatinib	0	1
Topotecan/Irinotecan	0	1
Trofosfamid/Etoposid	1	0
TCE (Topotecan/Cyclophosphamid/Etoposid)	0	1
TVTC (Topotecan/ Vinorelbin/Thiotepa/Clofarabin)	0	1
VIDE + Carboplatin/Etoposid	1	0
Vincristin	0	1
Vincristin/Actinomycin-D	1	0
Vincristin/Actinomycin-D/Doxorubicin	1	0
Vincristin/Adriamycin/Cyclophosphamid/Cisplatin/Etoposid	1	0
Vincristin/Adriamycin/Etoposid	1	0
Vincristin/Carboplatin/Doxorubicin	1	0
Vincristin/Carboplatin/Ifosfamid	1	0
Vincristin/Cyclophosphamid	2	0
Vincristin/Etoposid/Cyclophosphamid/Cisplatin/Carboplatin	1	0
Vincristin/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Cisplatin	1	1
Vincristin/Doxorubicin/Cyclophosphamid/Etoposid/Cisplatin	1	0
Vincristin/Ifosfamid/Etoposid + PACE + Dacabazrin + CTX	0	0
VTC (Vincristin/Topotecan/Cyclophosphamid)	0	1
Vincristin/Topotecan/Etoposid	1	2
Vincristin/Topotecan/Ifosfamid	0	1
Vorinostat/Vinblastin + Sorafenib	0	1
keine näheren Angaben zur Art der Chemotherapie	12	10
<b>Konditionierung</b>		
ATG (Antithymozytenglobulin)/Fludarabin/Thiotepa	0	1
Busulfan/Cyclophosphamid/Melphalan	0	1
CCE + Thiotepa/Melphalan	1	0
Cyclophosphamid/Etoposid/Carboplatin	0	1
Cyclophosphamid/Thiotepa/Melphalan	1	0
DLI (Spenderlymphozyteninfusion)	1	2
Fludarabin/Carmustin/Melphalan	0	1
Fludarabin/Melphalan/Treosulfan/ATG	0	1
Fludarabin/Thiotepa/Melphalan	0	1
Fludarabin/Thiotepa/Melphalan/ATG	0	4
Fludarabin/Thiotepa/Melphalan/Methylprednisolon/ATG	0	2
Fludarabin/Thiotepa/Melphalan/Mycophenolat-Mofetil	0	2
Fludarabin/Thiotepa/Melphalan/OKT3	1	0
Fludarabin/Thiotepa/Melphalan/Treosulfan/ATG	0	1
Lutetium Dotetat	0	3
MIBG+ Irinotecan	0	1
MIBG/Thiotepa/Cyclophosphamid/Eglandin	1	0
Protonentherapie	0	1
TBI (Total body irradiation)	1	0
Topotecan/Cyclophosphamid	0	1
Thiotepa/Busulfan	0	1
Thiotepa/Melphalan	0	1
Treosulfan/Fludarabin	0	1
Treosulfan/Melphalan	7	1

Treosulfan/ATG	0	2
Treosulfan/Thiotepa/Melphalan	0	2
Vincristin/Irinotecan	0	1
Vincristin/Melphalan	0	1
keine näheren Angaben zur Art der Konditionierung	69	23
<b>Erhaltungstherapie</b>		
Celecoxib	0	4
Cyclophosphamid/Celecoxib	0	2
Cyclophosphamid/Celecoxib/Vinblastin	0	1
Cyclophosphamid/Etoposid	0	1
Cyclophosphamid/Etoposid/Carboplatin/Vinblastin	0	1
Cyclophosphamid/Etoposid/Celecoxib/Vinblastin	0	4
Cyclophosphamid + Retinsäure	0	1
O-TIE (Trofosfamid/Idarubicin/Etoposid)	0	1
Temozolomid	1	9
Thalidomid	1	0
Thalidomid/Celecoxib/Fenofibrat/Cyclophosphamid/Etoposid	0	1
Vinblastin	0	1
Vinblastin/Celecoxib	0	1
Vincristin	0	1
keine näheren Angaben zur Art der Erhaltungstherapie	1	11
<b>Immuntherapie</b>		
Bevacizumab	0	2
EGF-Rezeptor-Inhibitorthherapie + Panitumumab	0	1
Ektomab	0	1
Impfung mit Gangliodiomab	4	4
Nivolumab	0	1
Rituximab	1	0
Rituximab (intrathekal)	0	1
keine näheren Angaben zur Art der Immuntherapie	1	5
<b>Kinaseinhibitoren</b>		
ALK1-Inhibitor + REK-Inhibitor	0	1
Crizotinib	0	3
CDK 4/6-Inhibitor	0	1
Sunitinib	0	1
T9283 (Aurora-Kinase-Inhibitor)	0	1

**Tabelle I:** Anwendungshäufigkeit der sonstigen Therapie/Therapieprotokolle, Erstlinien- (n=237), Zweitlinientherapie (n=173)

## Weitere Ergebnisdarstellungen

Risikofaktoren der Patient*innen mit initialer ZNS-Beteiligung						
Parameter	bestrahlt		nicht bestrahlt		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	4	17	20	83		
<b>MYCN-amplifiziert?</b>						
Ja	1	25	3	15	>0.99	nein
Nein	3	75	14	70		
Unbekannt	0	0	3	15		
<b>Differenzierungsgrad</b>						
Grad 1-2	0	0	3	15	nicht sinnvoll auswertbar	
Grad 3-4	1	25	8	40		
Unbekannt	3	75	9	45		
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>						
Unbekannt	0	0	0	0		
<b>Erstrezidiv/-progress</b>						
Zensiert	1	25	5	25		
Parameter	bestrahlt		nicht bestrahlt		p-Wert	signifikant?
	Median in Monaten		Median in Monaten			
Alter bei Erstdiagnose	37.5		43.5		0.72	nein
Erstrezidiv/-progress	18		21		0.45	nein
Risikofaktoren der Patient*innen mit ZNS-Beteiligung beim ersten Rezidiv/Progress						
Parameter	bestrahlt		nicht bestrahlt		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	7	23	24	77		
<b>MYCN-amplifiziert?</b>						
Ja	4	57	8	33	0.66	nein
Nein	3	43	12	50		
Unbekannt	0	0	4	17		
<b>Differenzierungsgrad</b>						
Grad 1-2	0	0	3	13	nicht sinnvoll auswertbar	
Grad 3-4	3	43	11	46		
Unbekannt	4	57	10	42		
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>						
Unbekannt	1	14	0	0		
<b>Erstrezidiv/-progress</b>						
Zensiert	1	14	0	0		
Parameter	bestrahlt		nicht bestrahlt		p-Wert	signifikant?
	Median in Monaten		Median in Monaten			

Alter bei Erstdiagnose	51		34		0.16	nein
Erstrezidiv/-progress	23		16.5		0.12	nein
Risikofaktoren der Patient*innen mit ZNS-Beteiligung bei späteren Rezidiven/Progressen						
Parameter	bestrahlt		nicht bestrahlt		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	14	47	16	53		
<b>MYCN-amplifiziert?</b>						
Ja	5	36	6	38	>0.99	nein
Nein	8	57	10	63		
Unbekannt	1	7	0	0		
<b>Differenzierungsgrad</b>						
Grad 1-2	1	7	3	19	nicht sinnvoll auswertbar	
Grad 3-4	6	43	10	63		
Unbekannt	7	50	3	19		
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>						
Unbekannt	1	7	0	0		
<b>Erstrezidiv/-progress</b>						
Zensiert	1	7	0	0		
Parameter	bestrahlt		nicht bestrahlt		p-Wert	signifikant?
	Median in Monaten		Median in Monaten			
Alter bei Erstdiagnose	51		42.5		0.71	nein
Erstrezidiv/-progress	18.5		19		0.95	nein

**Tabelle II:** Risikofaktoren für einen schwereren Krankheitsverlauf von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Bestrahlung einer ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen

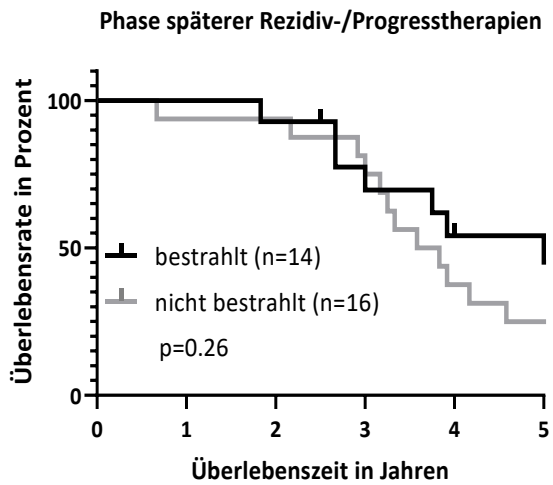
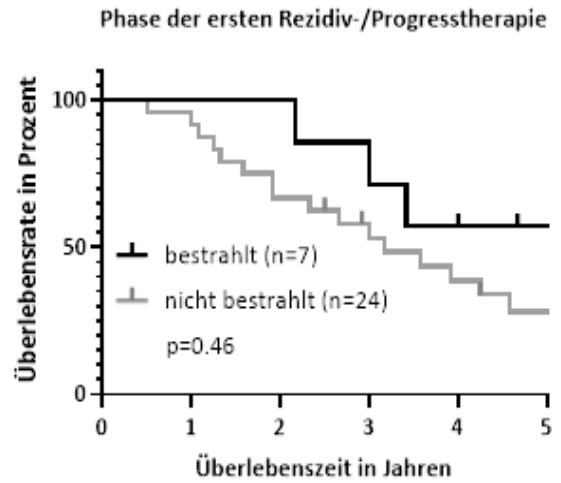
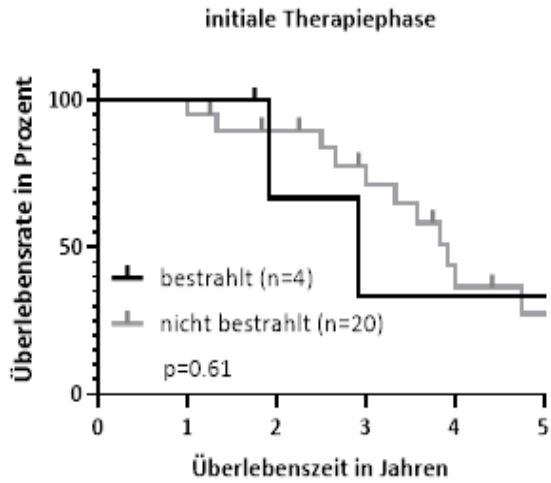
Therapien der Patient*innen mit initialer ZNS-Beteiligung						
Parameter	bestrahlt		nicht bestrahlt		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	4	17	20	83		
Induktion 1	4	100	19	95	>0.99	nein
Induktion 2	2	50	5	25	0.55	nein
Hochdosis	4	100	16	80	>0.99	nein
Bestrahlung Primärtumor	3	75	4	20	0.06	nein
Operation Primärtumor	3	75	16	80	>0.99	nein
Erhalt	4	100	16	80	>0.99	nein

<b>Therapien der Patient*innen mit ZNS-Beteiligung beim ersten Rezidiv/Progress</b>						
<b>Parameter</b>	<b>bestrahlt</b>		<b>nicht bestrahlt</b>		<b>p-Wert</b>	<b>signifikant?</b>
	<b>Anzahl</b>	<b>%</b>	<b>Anzahl</b>	<b>%</b>		
<b>Gesamt</b>	7	23	24	77		
<b>Induktion 1</b>	7	100	21	88	>0.99	nein
<b>Induktion 2</b>	5	71	11	46	0.39	nein
<b>Hochdosis</b>	3	43	6	25	0.38	nein
<b>Erhalt</b>	4	57	13	54	>0.99	nein
<b>Therapien der Patient*innen mit ZNS-Beteiligung bei späteren Rezidiven/Progressen</b>						
<b>Parameter</b>	<b>bestrahlt</b>		<b>nicht bestrahlt</b>		<b>p-Wert</b>	<b>signifikant?</b>
	<b>Anzahl</b>	<b>%</b>	<b>Anzahl</b>	<b>%</b>		
<b>Gesamt</b>	14	47	16	53		
<b>Induktion 1</b>	11	79	10	63	0.44	nein
<b>Induktion 2</b>	5	36	1	6	0.07	nein
<b>Hochdosis</b>	5	36	3	19	0.42	nein
<b>Erhalt</b>	9	64	5	31	0.14	nein
<b>spätere Therapien</b>	4	29	1	6	0.16	nein

**Tabelle III:** Therapie von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Bestrahlung einer ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen

Zeit (Jahre)	Anzahl lebend	Anzahl verstorben	Anzahl zensiert	Überlebensrate (%) [unteres – oberes 95% Konfidenzintervall (%)]
initiale Therapiephase (4 vs. 20 Hochrisikopatient*innen)				
1	4 vs. 20	0 vs. 0	0 vs. 0	100 [/] vs. 95 [69.47 - 99.28]
2	2 vs. 16	1 vs. 2	1 vs. 2	66.67 [5.41 – 94.52] vs. 89.72 [64.75 - 97.33]
3	1 vs. 12	2 vs. 4	1 vs. 4	33.33 [0.90 – 77.42] vs. 71.28 [43.78 - 87.04]
4	1 vs. 6	2 vs. 9	1 vs. 5	33.33 [0.90 – 77.42] vs. 36.45 [13.92 - 59.66]
5	1 vs. 3	2 vs. 11	1 vs. 6	33.33 [0.90 – 77.42] vs. 27.34 [7.74 - 51.83]
10	0 vs. 1	3 vs. 12	1 vs. 7	0 [/] vs. 18.23 [3.25 – 42.91]
Phase der ersten Rezidiv-/Progresstherapie (7 vs. 24 Hochrisikopatient*innen)				
1	7 vs. 23	0 vs. 1	0 vs. 0	100 [/] vs. 91.67 [70.61 – 97.85]
2	7 vs. 16	0 vs. 8	0 vs. 0	100 [/] vs. 66.67 [44.28 - 81.73]
3	6 vs. 12	1 vs. 10	0 vs. 2	71.43 [25.82 – 91.98] vs. 53.20 [31.45 – 70.87]
4	4 vs. 8	3 vs. 14	0 vs. 2	57.14 [17.18 – 83.71] vs. 38.69 [19.14 - 57.96]
5	2 vs. 5	3 vs. 16	2 vs. 3	57.14 [17.18 – 83.71] vs. 28.21 [11.30 - 47.98]
10	0 vs. 1	5 vs. 18	2 vs. 5	0 [/] vs. 16.73 [4.48 - 36.22]
Phase der späteren Rezidiv-/Progresstherapien (14 vs. 16 Hochrisikopatient*innen)				
1	14 vs. 15	0 vs. 1	0 vs. 0	100 [/] vs. 93.75 [63.60 - 99.10]
2	13 vs. 15	1 vs. 1	0 vs. 0	92.86 [59.08 – 98.96] vs. 93.75 [63.60 – 99.10]
3	10 vs. 13	3 vs. 3	1 vs. 0	69.64 [37.84 – 87.40] vs. 75.00 [46.34 - 89.80]
4	7 vs. 6	6 vs. 10	1 vs. 0	54.17 [25.03 – 76.24] vs. 37.5 [15.42 - 59.77]
5	6 vs. 4	6 vs. 12	2 vs. 0	45.14 [17.86 – 69.26] vs. 25.00 [7.75 - 47.16]
10	0 vs. 1	10 vs. 15	4 vs. 0	0 [/] vs. 6.25 [0.41 - 24.70]

**Tabelle IV:** Gesamtüberlebensrate von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Bestrahlung einer ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen



**Abbildung I:** Gesamtüberleben von Hochrisikopatient\*innen mit und ohne Bestrahlung einer ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen

Risikofaktoren der Patient*innen mit initialer Therapie						
Parameter	Sanduhr tumoren		„direkt“ ZNS		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	28	47	21	35		
<b>MYCN-amplifiziert?</b>						
ja	7	25	8	38	0.18	nein
nein	20	71	8	38		
unbekannt	1	4	5	24		
<b>Differenzierungsgrad</b>						
Grad 1-2	4	14	3	14	>0.99	nein
Grad 3-4	12	43	9	43		
unbekannt	12	43	9	43		
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>						
unbekannt	1	4	0	0		
<b>Erstrezidiv/-progress</b>						
zensiert	6	21	1	5		
Parameter	Sanduhr tumoren		„direkt“ ZNS		p-Wert	signifikant?
	Median in Monaten		Median in Monaten			
Alter bei Erstdiagnose	36		41		0.87	nein
Erstrezidiv/-progress	19		21		0.17	nein
Risikofaktoren der Patient*innen mit erster Rezidiv-/Progressstherapie						
Parameter	Sanduhr tumoren		„direkt“ ZNS		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	22	42	19	37		
<b>MYCN-amplifiziert?</b>						
ja	7	32	7	37	0.50	nein
nein	14	64	8	42		
unbekannt	1	5	4	21		
<b>Differenzierungsgrad</b>						
Grad 1-2	2	9	3	16	0.63	nein
Grad 3-4	12	55	9	47		
unbekannt	8	36	7	37		
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>						
unbekannt	1	5	0	0		
<b>Erstrezidiv/-progress</b>						
zensiert	2	9	0	0		
Parameter	Sanduhr tumoren		„direkt“ ZNS		p-Wert	signifikant?
	Median in Monaten		Median in Monaten			
Alter bei Erstdiagnose	39		42		0.80	nein

Erstrezidiv/-progress	18.5		21		0.43	nein
Risikofaktoren der Patient*innen mit späteren Rezidiv-/Progresstherapien						
Parameter	Sanduhrumoren		„direkt“ ZNS		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	10	34	11	38		
<b>MYCN-amplifiziert?</b>						
ja	5	50	3	27	0.65	nein
nein	5	50	7	64		
unbekannt	0	0	1	9		
<b>Differenzierungsgrad</b>						
Grad 1-2	0	0	3	27	0.21	nein
Grad 3-4	6	60	5	45		
unbekannt	4	40	3	27		
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>						
unbekannt	1	10	0	0		
<b>Erstrezidiv/-progress</b>						
zensiert	1	10	0	0		
Parameter	Sanduhrumoren		„direkt“ ZNS		p-Wert	signifikant?
	Median in Monaten		Median in Monaten			
Alter bei Erstdiagnose	34		50		0.30	nein
Erstrezidiv/-progress	17		21		0.48	nein

**Tabelle V:** Risikofaktoren für einen schwereren Krankheitsverlauf von Hochrisikopatient\*innen mit Sanduhrumoren und „direkter“ ZNS-Beteiligung in allen Therapiephasen

Therapien der Patient*innen bei der initialen Therapie						
Parameter	Sanduhrumoren		„direkt“ ZNS		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	28	47	21	35		
Induktion 1	27	96	20	95	>0.99	nein
Induktion 2	11	39	7	33	0.77	nein
Hochdosis	20	71	12	57	0.37	nein
Bestrahlung Primärtumor	9	32	6	29	>0.99	nein
Operation Primärtumor	23	82	15	71	0.49	nein
Erhalt	20	71	13	62	0.55	nein

Therapien der Patient*innen bei der ersten Rezidiv-/Progressstherapie						
Parameter	Sanduhrumoren		„direkt“ ZNS		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	22	42	19	37		
<b>Induktion 1</b>	22	100	17	89	0.21	nein
<b>Induktion 2</b>	11	50	8	42	0.76	nein
<b>Hochdosis</b>	8	36	8	42	0.76	nein
<b>Erhalt</b>	14	64	9	47	0.36	nein
Therapien der Patient*innen bei späteren Rezidiv-/Progressstherapien						
Parameter	Sanduhrumoren		„direkt“ ZNS		p-Wert	signifikant?
	Anzahl	%	Anzahl	%		
<b>Gesamt</b>	10	34	11	38		
<b>Induktion 1</b>	7	70	9	82	0.64	nein
<b>Induktion 2</b>	2	20	2	18	>0.99	nein
<b>Hochdosis</b>	3	30	3	27	>0.99	nein
<b>Erhalt</b>	6	60	4	36	0.39	nein
<b>spätere Therapien</b>	0	0	3	27	0.21	nein

**Tabelle VI:** Therapien von Hochrisikopatient\*innen mit „direkter“ ZNS-Beteiligung und Sanduhrumoren in allen Therapiephasen

## Danksagung

Mein Dank gilt herzlich allen Menschen, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt haben.

Herrn Professor Dr. med. Schroeder als meinem Doktorvater danke ich dafür, dass er mir ermöglicht hat, an seiner Klinik für Neurochirurgie zu promovieren. Er und sein Team haben mir schon zu Beginn meines Studiums ihre Begeisterung für die Neurochirurgie vermittelt. Herr Dr. med. Fleck hat mir insbesondere in den letzten Phasen der Arbeit viele wichtige Impulse gegeben und mich jederzeit schnell und gut beraten.

Der Abteilung für Kinderonkologie, allen voran Herrn Professor Dr. med. Lode, danke ich für die großartige und unkomplizierte Zusammenarbeit. Seine Expertise im Bereich Neuroblastom hat mein Verständnis dieser Erkrankung entscheidend vorangebracht. Doch auch ohne die Unterstützung der medizinischen Dokumentation, die mir dabei geholfen hat, auch noch die letzten versteckten Akten zu finden, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Marx bedanken, der mir unermüdlich (trotz teilweise sechs Stunden Zeitverschiebung) zur Seite gestanden hat. Seine wiederkehrenden Versicherungen, dass die Ergebnisse dieser Arbeit wertvoll für die Wissenschaft sind, seine motivierende und freundliche Art sowie seine immer hilfreiche Kritik waren unschätzbar wertvoll für mich und das Gelingen dieser Dissertation. Danke!

Mein Dank gilt außerdem Herrn Dr. rer. nat. Vollmer vom Institut für Bioinformatik, der mir konstruktive Verbesserungsmöglichkeiten für die statistische Auswertung geliefert hat.

Auch die Unterstützung meiner Familie, meines Partners Christian und seiner Familie und die meiner Freunde, insbesondere Lilli und Daniel, war unfassbar wichtig in jeder Phase dieser Arbeit. Danke, dass ihr euch immer wieder meine Sorgen, wenn es mal nicht so lief, wie ich es mir vorgestellt hatte, angehört habt. Danke, für euren Zuspruch und für die Möglichkeit, einfach mal ein bisschen den Kopf freizubekommen. An meine Eltern: Danke, dass ihr mir ermöglicht habt, nicht nur zu studieren, sondern auch zu promovieren und dass ihr immer für mich da seid.