publiziert bei:	AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

AWMF-Register Nr.	025/008	Klasse:	S1

Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Neuroblastom

1. Definition und Basisinformation

Das Neuroblastom ist eine maligne Erkrankung des sympathischen Nervensystems und der häufigste extrakranielle solide Tumor im Kindesalter. Es gehört zur Gruppe der embryonalen Tumoren, weshalb sich das Auftreten auf das frühe Kindesalter konzentriert. Etwa 40% der Kinder erkranken im ersten Lebensjahr, mit zunehmendem Lebensalter ist die Inzidenz abnehmend. 90% der Patienten sind jünger als sechs Jahre. Neuroblastome können überall dort auftreten, wo sich sympathisches Gewebe findet: Nebennieren, zervikaler, thorakaler und abdomineller Grenzstrang und Paraganglien, nicht aber im Gehirn. Etwa die Hälfte aller Neuroblastome ist bei Diagnosestellung bereits metastasiert. Metastasen werden typischerweise in Knochenmark, Knochen, regionalen und entfernten Lymphknoten, Leber oder Haut beobachtet, seltener im ZNS oder pleural bzw. in der Lunge.

2. Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt aktuell nach INSS-Kriterien (International Neuroblastoma Staging System), die u.a. Vorhandensein von Metastasen, Ausmaß der Resektion und die lokale Ausdehnung nach Einschätzung des Chirurgen einbezieht.[1] Das im Jahr 2008 publizierte Stadiensystem der internationalen Neuroblastom-Risikoklassifizierung (INRG) soll hingegen eine prätherapeutische Stadieneinteilung ermöglichen und schätzt die Resektabilität des Tumors anhand der Bildgebung ein (lokalisationsspezifische Beurteilung). [2] [3]

3. Leitsymptome

Werden Symptome durch lokale Verdrängung von Tumor oder Metastasten verursacht, variieren diese je nach Lage des Tumors: intrathorakale Tumoren können Luftnot verursachen, abdominelle Tumoren können den Harnabfluss behindern, in schweren Fällen bis zur Hydronephrose. Tumoren des Grenzstranges zeigen die Tendenz, durch die Foramina intervertebralia nach intraspinal vorzuwachsen und neurologische Symptome bis zum

Querschnitt zu verursachen. Bei 15 - 20% aller zervikalen Tumoren wird bei Diagnosestellung ein Horner-Syndrom beobachtet.

Selten (ca. 2% der Patienten) führen neurologische Symptome im Sinne eines paraneoplastischen Opsomyoklonus-Syndroms zur Tumordiagnose. Patienten mit metastasiertem Neuroblastom fallen oft mit Allgemeinsymptomen wie Schmerzen, reduziertem Allgemeinzustand, Fieber oder Blässe auf. Retrobulbäre Infiltrationen verursachen periorbitale Ekchymosen (Brillenhämatome), die richtungsweisend auf ein Neuroblastom sind. Häufig fallen Neuroblastome aber auch als Zufallsbefund bei bildgebenden Untersuchungen anderer Indikation auf.

4. Diagnostik

Verfahren zur Diagnose und zum prätherapeutischen Staging

Labordiagnostik:

Katecholamin-Metabolite (Homovanillinmandelsäure, Vanillinmandelsäure) in Serum und Urin (sensitiver) und die NSE (neuronspezifische Enolase) werden als Tumormarker bei Diagnosestellung und im Verlauf eingesetzt.. Außerdem können LDH oder Ferritin bei Diagnosestellung unspezifisch erhöht sein. Ihr früherer Einsatz als Risikomarker ist mittlerweile durch molekulargenetische Faktoren abgelöst.

Knochenmarkdiagnostik:

Über 80% aller metastatasierten Neuroblastome zeigen eine Metastasierung ins Knochenmark. Daher ist bei jedem Patienten eine Untersuchung des Knochenmarks notwendig. Aufgrund der häufig fokalen Verteilung der Knochenmarksinfiltration werden mehrere Stellen untersucht. Die morphologische Untersuchung des Knochenmarks wird optimalerweise in einem Referenzlabor bestätigt. Immunfärbungen bzw. neuroblastomspezifische RT-PCR erhöhen die Sensitivität. Bei ausreichendem Befall des Knochenmarks können ergänzend molekulargenetische Untersuchungen der Tumorzellen auch an Knochenmarkproben durchgeführt werden.

Histopathologische Diagnostik

Die histopathologische Einteilung erfolgt nach der internationalen INPC-Klassifizierung [4]. In Deutschland wird häufig auch das Grading-System nach *Hughes et al*. [5] angewandt. Eine Beurteilung durch einen Referenzpathologen ist zur Bestätigung der Diagnose und zur Vereinheitlichung der pathologischen Klassifizierung notwendig.

Zur Prognoseabschätzung und Therapiestratifizierung sind molekulargenetische Untersuchungen (z. B. MYCN, Veränderungen Chromosom 1p) am schockgefrorenen, unfixierten Tumormaterial unerlässlich.[6] [7]

Bildgebende Diagnostik

Primärtumor und regionaler Lymphknotenbefall werden mittels Sonographie und Kernspintomographie (möglichst in drei Ebenen, nativ und mit Kontrastmittel) dargestellt.

Aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung und der meist besseren Darstellung der Tumoren ist der Kernspintomographie der Vorzug gegenüber der Computertomographie zu geben. Bei wirbelsäulennahen Tumoren sollte ein intraspinales Vorwachsen des Tumors durch eine Kernspintomographie der korrespondierenden Wirbelsäulenabschnitte ausgeschlossen werden.

Eine gezielte Sonographie der Leber ist ggf. auch additiv zu einer Kernspintomographie des Abdomens zum Ausschluss bzw. Nachweis von Lebermetastasen nötig. Bei metastasiertem Neuroblastom sollte eine Magnetresonanztomographie des Schädels zum Ausschluss/Nachweis von intrakraniellen Metastasen durchgeführt werden.

Eine Szintigraphie mit Metajodbenzylguanidin (mIBG) zur spezifischen Darstellung von Primärtumor und Fernmetastasen ist bei Diagnosestellung unerlässlich. Bei den seltenen mIBG-negativen Neuroblastomen müssen weitere Verfahren zur Metastasensuche eingesetzt werden, bespielsweise Skelett-Szintigramm oder szintigraphische Verfahren mit Somatostatin-Rezeptor-Analoga.

Notwendige weitere apparative Verfahren:

Echokardiographie, Audiogramm, Nierenfunktion und Sonographie der Nieren bei Patienten, bei denen der Einsatz von kardio-, oto- und nephrotoxischen Zytostatika vorgesehen ist.

5. Therapie

Rationale

Die Behandlung des Neuroblastoms sollte immer in einem kinderonkologischen Zentrum im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen. Das Behandlungsspektrum reicht von alleiniger bildgebender Beobachtung ohne zytostatische Behandlung bis zur Maximaltherapie [7, 8]. Eine Stratifizierung erfolgt anhand prognostischer Faktoren (z. B. Stadium, Alter, molekulare Marker). Wegen der Stratifizierung durch molekulare Marker und zur Abgrenzung gegenüber benignen Ganglioneuromen ist bei lokalisierten Stadien auch bei eindeutiger klinischer Befundkonstellation (erhöhte Katecholamin-Metabolite, typischer Befund in der Bildgebung, eindeutige Anreicherung im mIBG) eine initiale Tumormaterialentnahme notwendig.

Das Therapiekonzept für Patienten mit Hochrisiko-Neuroblastom sieht eine maximale Therapie vor unter Einschluss von intensiver Polychemotherapie, Operation, Megatherapie mit autologer Stammzellrückgabe, sowie ggf. Radiotherapie bzw. mIBG-Therapie. Im Anschluss an die intensive Therapiephase werden konsolidierende Therapien (z. B. Retinsäure) eingesetzt.

Eine spontane Regression kann dagegen z.B. bei Säuglingen mit lokalisiertem Stadium oder mit Stadium 4S beobachtet werden. Bei diesen „Low-Risk-Patienten“ kann, beispielsweise bei Beeinträchtigung von Organen (z. B. Nierenstau) oder bei einer – klinisch manchmal sehr dramatischen – Progression eine Chemotherapie zur Induktion der Regression indiziert sein.

Chemotherapie

Zur Anwendung kommen alkylierende Substanzen (Ifosfamid, Cyclophosphamid, Dacarbazin, Melphalan), Anthrazykline (Adriamycin), Etoposid, Melphalan, Topotecan, Carbo- und Cisplatin und Vincaalkaloide (Vincristin, Vindesin) in Kombination. Der Einsatz

dieser Substanzen ist nur im Rahmen von kontrollierten Studien vertretbar. Die Dauer der Therapie kann abhängig vom Stadium der Erkrankung bis zu zwei Jahren betragen.

Lokoregionäre Therapie

Chirurgische Therapie

Der chirurgische Eingriff strebt zum einen die Tumorentnahme zur histopathologischen Sicherung der Diagnose und zur molekulargenetischen Beurteilung an, zum anderen die Resektion oder Volumenreduktion des Primärtumors. Außerdem soll zur Stadieneinteilung nach INSS die Tumorausdehnung (Mittellinienüberschreitung, Lymphknotenbefall) intraoperativ durch den Chirurgen beurteilt werden. Eine komplette Entfernung sollte jedoch nur ohne erhöhtes Risiko für den Patienten durchgeführt werden: verstümmelnde Operationen wie Resektion von Muskeln größeren Ausmaßes, Resektion längerer Darmstrecken mit der Gefahr des Kurzdarmsyndroms oder primäre Nephrektomie sind unbedingt zu vermeiden. [8]

Strahlentherapie

Das Neuroblastom gilt als strahlensensibler Tumor, wenn auch die Rolle der Radiotherapie noch nicht gut definiert ist. Zurzeit wird empfohlen, einen nach Chemotherapie verbliebenen Resttumor mit bis zu 40 Gy – unter Berücksichtigung der Toleranzdosen der im Strahlenfeld liegenden Organe – extern zu bestrahlen. Bei mIBG-speichernden Resten kann eine Therapie mit therapeutischen Dosen ^{131}J-mIBG zum Einsatz kommen.

Modifikation der Therapie

In der Rezidivsituation können weitere Therapieverfahren (z. B. Phase-I/II-Studien mit neuen Zytostatika, innovative Therapieansätze) zur Anwendung kommen.

Besonderheiten der Begleittherapie

Der prophylaktische Einsatz onkologischer Supportivtherapie ist während der Phase der intensiven Chemotherapie notwendig. Gegebenenfalls kann der Einsatz von Wachstumsfaktoren bei starker Knochenmarkstoxizität notwendig werden. Da nephro-, oto- und kardiotoxische Zytostatika zum Einsatz kommen, müssen Nierenfunktion, Hörvermögen und die kardiale Funktion regelmäßig überprüft werden.

Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensrate für alle Patienten liegt bei 79%, die 15-Jahresüberlebensrate bei 75% [9]. Die Prognose ist abhängig von verschiedenen Faktoren wie Stadium, Alter und molekulargenetischen Veränderungen: Niedrig-Risiko-Patienten haben eine Überlebensrate von > 95%. Hoch-Risiko-Patienten erreichen dagegen nur eine Überlebensrate von 30% bis 40% nach 5 Jahren.

Zukünftige Entwicklungen

Als Ziele gelten die Erforschung von Regressions- und Differenzierungsmechanismen, die Präzisierung der Prognoseschätzung durch molekulargenetische Analysen (z. B. Microarray-Analysen) und die Etablierung neuer Therapieansätze.

6. Verlaufsdiagnostik und Nachsorge

Zur Beurteilung des Tumor-Response müssen die initial aussagekräftigsten bildgebenden Untersuchungen sowie die Tumormarker in Abhängigkeit vom klinischen Befund wiederholt werden. Zur Festlegung des Remissionsgrades sind die Kriterien der INSS anzuwenden [1].

Die Nachsorge von Patienten mit Neuroblastom umfasst sowohl die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen zum Ausschluss eines Rezidivs (Bildgebung und Tumormarker; weiterführende Untersuchungen bei Verdacht auf Rezidiv) als auch die Spätfolgendiagnostik (z. B. nephrologisch, audiologisch, kardiologisch, Wachstumsstörungen). Wegen der Möglichkeit spät auftretender Rezidive und der Gefahr therapiebedingter Spätschäden ist eine Nachbeobachtung bis zu zehn Jahren mit kürzeren Abständen während der ersten Jahre sinnvoll.

7. Prophylaxe und Früherkennung

Eine Prophylaxe ist bisher nicht bekannt. Eine Früherkennung wäre durch die Bestimmung der Katecholaminmetaboliten im Urin theoretisch möglich, allerdings konnte in einer bundesweiten epidemiologischen Studie zur Früherkennung von Neuroblastomen ein Nutzen im Sinne einer Vermeidung von metastasierten Erkrankungen und Senkung der Mortalität nicht belegt werden.[10]

Literatur

1. Brodeur GM, P.J., Berthold F, Carlsen NLT, Castel V, Castleberry RP, de Bernardi B, Evans AE, Favrot M, Hedborg H, Kaneko M, Kemshead J, Lampert F, Lee REJ, Look ATh, Pearson AD, Philip T, Roald B, Sawada T, Seeger RC, Tsuchida Y, Voute PA, *Revision of the International Criteria for Neuroblastoma Diagnosis, Staging and Response to Treatment.* J Clin Oncol, 1993. **11**: p. 1466-1477.
2. Monclair, T., et al., *The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report.* J Clin Oncol, 2009. **27**(2): p. 298-303.
3. Brisse, H.J., et al., *Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project.* Radiology.
4. Shimada H, A.I., Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, *Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors. Recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee.* Cancer, 1999. **86**: p. 349 - 363.
5. Hughes M, M.H., Palmer MK, *Histologic patterns of neuroblastoma related to prognosis and clinical staging.* Cancer, 1974. **34**: p. 1706-1711.
6. Fischer, M. and F. Berthold, *The role of complex genomic alterations in neuroblastoma risk estimation.* Genome Med. 2012. **2**(5): p. 31.
7. Schwab Manfred, W.F., Hero Barbara, Berthold Frank, *Neuroblastoma: biology and molecular and chromosomal pathology.* Lancet Oncol, 2003. **4**: p. 472-480.
8. von Schweinitz, D., B. Hero, and F. Berthold, *The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma.* Eur J Pediatr Surg, 2002. **12**(6): p. 402-9.
9. Kinderkrebsregister, D., *Jahresbericht des Deutschen Kinderkrebsregisters, 2009.* www.kinderkrebsregister.de, 2009.
10. Schilling, F.H., Spix C, Berthold F, Erttmann R, Fehse N, Hero B, Klein G, Sander J, Schwarz K, Treuner J, Zorn U, Michaelis J, *Neuroblastoma Screening at one year of age.* N Engl J Med, 2002. **346**: p. 1047 - 1053.

Verfahren der Konsensbildung
Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) und der deutschen Krebsgesellschaft (DKG) erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

Autoren:
Barbara Hero, Köln; Frank Berthold, Köln

Expertengruppe
Barbara Hero, Köln (GPOH); Frank Berthold, Köln; Norbert Graf, Homburg/Saar; Thomas Klingebiel, Frankfurt; Bernhardt Kremens, Essen; Barbara Krug, Köln; Thorsten Simon, Köln; Matthias Schmidt, Köln; Dietrich von Schweinitz, München; Nuklearmedizin Christiane Franzius, Bremen (DGN) (APRO, DEGRO)

Leitlinienkoordinatoren:
Ursula Creutzig, Münster; Thomas Lehrnbecher, Frankfurt

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
- DGKJ (Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin)
- GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie)
- DGN (Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin)

Erstellungsdatum:	1997
Überarbeitung von:	08/2011
Nächste Überprüfung geplant:	06/2016

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online