



AWMF-Register Nr.	025/008	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Leitlinie: Neuroblastom

Definition und Hintergrund

Diese Leitlinie fasst die aktuelle Empfehlung zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierten Neuroblastomen außerhalb von klinischen Studien zusammen. Im Rahmen von klinischen Studien kommen unter Umständen andere Konzepte und/oder andere Therapieelemente zum Einsatz. Für die Therapie von Patienten über 18 Jahre mit Neuroblastom gibt es national und international keine allgemein konsentierten Therapieempfehlungen. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem der pädiatrisch-onkologischen Referenzzentren für Neuroblastome Kontakt aufzunehmen, um eine individuelle Therapieempfehlung auf der Grundlage der pädiatrischen Erfahrungen zu diskutieren. Die Leitlinie beschränkt sich auf die Diagnostik und Erstlinienbehandlung von Neuroblastomen und gibt keine Empfehlungen zur komplexen Behandlung von Patienten mit Neuroblastom-Rezidiven [1]. Weiterhin ist zu beachten, dass primäre cerebrale Neuroblastome eine biologisch vollkommen eigenständige Entität der WHO Klassifikation für Hirntumoren sind und ebenfalls nicht Gegenstand dieser Leitlinie sind.

Das Neuroblastom ist ein neuroektodermaler embryonaler Tumor. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 14 Monaten, die meisten Patienten erkranken bis zum Vorschulalter, sehr selten sind auch Erwachsene betroffen [2]. Es handelt sich um eine maligne Neubildung des sympathischen Nervengewebes, so dass sich die Primärtumoren in den meisten Fällen im Bereich der Nebennierenloge, paravertebral oder in der abdominellen Mittellinie finden. Etwa 50% aller Patienten haben bei Diagnosestellung bereits Fernmetastasen. Diese betreffen zumeist das Knochenmark (86% aller Patienten mit

metastasierter Erkrankung), den Knochen (62%), die Lymphknoten (19%) und die Leber (17%).

Das Neuroblastom ist grundsätzlich eine sporadische Erkrankung. Familiäre Fälle machen nur ca. 1% aller Patienten aus. Bei einem großen Teil dieser familiären Neuroblastome sind Keimbahnmutationen des *ALK* (Anaplastische Lymphomkinase) Gens nachweisbar [3]. Auch einige andere genetische Erkrankungen, wie beispielsweise Morbus Hirschsprung (kongenitales Megakolon durch Mangel an Ganglienzellen), Undine-Syndrom (kongenitales zentrales Hypoventilationssyndrom) sowie Makrosomiesyndrome wie Beckwith-Wiedemann-, Sotos- und Weaver-Syndrom sind mit einer höheren Neuroblastom-Inzidenz assoziiert.

Die Prognose von Neuroblastomen ist stark abhängig vom Risikoprofil des Patienten. Patienten mit günstigem Risikoprofil erfahren häufig eine spontane Regression. Mit limitierter oder sogar ohne Tumorthherapie überleben weit über 90% dieser Patienten [4-6]. Die Überlebensrate von Patienten mit Hochrisiko-Neuroblastom beträgt dagegen trotz intensiver multimodaler Therapie maximal 50% [7]. Klassische Risikofaktoren beim Neuroblastom sind ein Alter >18 Monate bei Diagnosestellung, der Nachweis einer Amplifikation des Onkogens *MYCN* und der Nachweis von Fernmetastasen (Stadium 4/M). In einzelnen Subgruppen sind zusätzliche Risikofaktoren prognostisch wichtig. Die relevanten Risikofaktoren haben Eingang in die INRG Klassifizierung gefunden, die insgesamt vier Risikogruppen unterscheidet [6]. In verschiedenen klinischen Studien werden darüber hinaus weitere klinische oder molekulargenetische Risikofaktoren berücksichtigt. Der molekulargenetische Hintergrund dieser Diversität ist derzeit nur teilweise verstanden, jedoch scheint dem Vorliegen von Telomer-Stabilisierungsmechanismen eine große Bedeutung in der Unterscheidung von Hoch- und Niedrigrisikoneuroblastomen zuzukommen [8, 9]. Es ist davon auszugehen, dass in Zukunft klinische Risikofaktoren zunehmend durch molekulare Faktoren ersetzt werden [10].

Stadieneinteilung

Die INSS Einteilung klassifiziert die Patienten anhand der initialen Tumorausdehnung, der lokoregionären Lymphknoteninfiltration und dem Ausmaß der initialen chirurgischen

Tumorresektion [11]. Es werden die lokalisierten Stadien 1-3, das metastasierte Stadium 4 und das metastasierte Säuglingsneuroblastom Stadium 4S unterschieden (**Tabelle 1**). Die neuere INRG Stadien-Einteilung wurde entwickelt, um die Ausdehnung des Neuroblastoms unabhängig vom initialen operativen Eingriff und unabhängig vom Lymphknotenstatus zu erfassen (**Tabelle 1**). Anhand von radiologisch definierten Kriterien, den so genannten *Image Defined Risk Factors* (IDRF), werden Stadium L1 (lokalisierte Neuroblastome ohne IDRF), L2 (lokalisierte Neuroblastome mit IDRF), Stadium M (metastasierte Neuroblastome) und Stadium MS (Neuroblastome bei Patienten im Alter <18 Monate mit limitiertem Metastasierungsmuster) unterschieden [12, 13]. *Image Defined Risk Factors* sind für die Risikostratifizierung bedeutend, deren Vorhandensein ist jedoch nicht mit einem grundsätzlich nicht resektablen Tumor gleichzusetzen. Die INSS- und INRG-Stadien können insbesondere bei lokalisierten Tumoren nicht ohne weiteres ineinander übersetzt werden, so dass in klinischen Studien gegenwärtig meist beide Systeme erfasst werden sollten.

Tabelle 1: INSS und INRG Stadieneinteilung des Neuroblastoms [11, 13]

INSS		INRGSS	
1	Lokalisierter Tumor nach kompletter Resektion mit oder ohne mikroskopische Reste, repräsentative ipsilaterale und kontralaterale Lymphknoten mikroskopisch frei von Tumor, dem Tumor anhängende Lymphknoten können infiltriert sein. Makroskopisch entfernte Mittellinientumoren ohne Lymphknoteninfiltration werden als Stadium 1 klassifiziert.	L1	Lokalisierter Tumor ohne Nachweis von IDRF und begrenzt auf eine Körperhöhle
2A	Lokalisierter Tumor nach inkompletter Entfernung, repräsentative nichtadhärente Lymphknoten mikroskopisch frei von Tumor.		
2B	Lokalisierter Tumor nach kompletter oder inkompletter Resektion, Nachweis einer Infiltration von ipsilateralen, nichtadhärente Lymphknoten, kontralaterale nichtadhärente Lymphknoten frei von Tumor	L2	Lokalisierter Tumor mit Nachweis von einem oder mehreren IDRF

3	Nicht resektabler unilateraler Tumor mit Ausdehnung über die Mittellinie mit oder ohne Infiltration der regionalen Lymphknoten; oder lokalisierter Tumor mit Infiltration der kontralaterale nichtadhärenten Lymphknoten; oder Mittellinientumor mit bilateraler infiltrativer Ausdehnung oder Lymphknoteninfiltration. (Die Mittellinie ist definiert als die kontralaterale Begrenzung der Wirbelsäule.)		
4	Metastasierung in Fernlymphknoten, Knochen, Knochenmark, Leber, Haut und/oder andere Organe, die nicht der Definition des Stadium 4S entspricht.	M	Nachweis von Fernmetastasen (außer Stadium MS)
4S	Lokalisierter Tumor Stadium 1, 2A oder 2B mit Metastasierung in Leber, Haut oder Knochenmark (maximal 10%, nicht detektierbar in der MIBG Szintigraphie) bei Säuglingen < 1 Jahr bei Diagnosestellung	MS	Metastatische Erkrankung bei Kindern im Alter <18 Monate mit Metastasen begrenzt auf Haut, Leber und Knochenmark.
Multifokale Tumoren werden entsprechend der Ausdehnung des größten Tumors klassifiziert. Das Stadium wird als M gekennzeichnet, beispielsweise 3M		Multifokale Tumoren werden entsprechend der Ausdehnung des größten Tumors klassifiziert.	

Pathologie

Neuroblastische Tumoren sind Tumoren aus der sogenannten klein-, blau- und rundzelligen Gruppe. Zunächst müssen die anderen zu dieser Gruppe zählenden Entitäten ausgeschlossen und die Diagnose mittels eines Panels von verschiedenen Antikörpern (beispielsweise Synaptophysin, NB84, Tyrosinhydroxylase) gesichert werden. Anhand der Relation der einzelnen Komponenten Neuroblasten, Schwannzellen und Stroma sowie dem Reifegrad der Neuroblasten werden gemäß der *International Neuroblastoma Pathological Classification* (INPC) unterschiedlich ausgereifte neuroblastische Tumoren unterschieden [14-16]. Unter Berücksichtigung von Histologie, Alter des Patienten und Mitose-Karyorrhexis-Index des Tumors werden im Rahmen des INPC Systems Neuroblastome mit günstiger und ungünstiger Histologie unterschieden. Auf Grund der Seltenheit der Erkrankung ist eine Referenzbeurteilung der Tumorgewebes durch einen erfahrenen Pathologen dringend zu empfehlen, insbesondere wenn die Diagnose bei einem älteren Patienten gestellt wird.

Leitsymptome

Die Symptomatik des Patienten hängt wesentlich von der Lage des Primärtumors und der Ausdehnung der Erkrankung ab. Etwa 40% aller Neuroblastome werden zufällig, beispielsweise im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen, Bagateltraumen oder Infekten entdeckt. Etwa 25 % der Patienten werden durch Tumorschwellung oder Metastasenschwellung auffällig. Insbesondere Patienten mit metastasiertem Neuroblastom entwickeln häufig unspezifische Allgemeinsymptome wie Leistungseinschränkung, Fieber, Knochenschmerzen und/oder Blässe. Seltene, aber sehr charakteristische Symptome sind Brillenhämatome infolge einer Infiltration der Orbitae und Hautmetastasen bei Säuglingen mit Neuroblastom Stadium 4S/MS. Bei bis zu 10% aller Patienten kommt es zum Einwachsen eines paravertebral gelegene Neuroblastoms durch ein oder mehrere Neuroforamina in den Spinalkanal und führt bei insgesamt ca. 5% aller Patienten zu Symptomen einer spinalen Kompression mit inkompletter oder kompletter Querschnittsymptomatik [17]. Thorakale und zervikale Neuroblastome können durch Destruktion des Ganglion stellatum ein Horner Syndrom mit Miosis, Ptosis und Enophthalmus hervorrufen. Etwa 2% aller Patienten mit Neuroblastom entwickeln ein Opsoklonus-Myoklonus-Ataxie-Syndrom (OMS) [18]. Dabei handelt es sich um ein paraneoplastisches Syndrom. Oft sind die verursachenden Neuroblastome sehr klein und werden erst durch gezielte Diagnostik mit hochauflösender Schnittbilddiagnostik detektiert.

Initiale Diagnostik

Die definitive Diagnose eines Neuroblastom kann gemäß den INSS Kriterien zuverlässig nur histologisch anhand einer Tumorbiopsie oder zytologisch bei eindeutigem Knochenmarkbefall und gleichzeitig erhöhten Katecholamin-Metaboliten in Blut und/oder Urin gestellt werden [11].

Bei unspezifischen Symptomen ohne konkreten Hinweis auf ein Neuroblastom sollte zum Ausschluss der Erkrankung immer mindestens eine eingehende klinische Untersuchung durch einen erfahrenen Kinderonkologen, eine Bestimmung der Katecholamin-Metabolite Vanillinmandelsäure und Homovanillinsäure im Spontanurin, eine sonographische

Untersuchung von Hals und Abdomen durch erfahrene Untersucher mit entsprechender Expertise und eine Röntgenaufnahme des Thorax erfolgen.

Bei entsprechenden Symptomen, anhaltendem klinischen Verdacht und/oder bei auffälligen Befunden der oben genannten Untersuchungen ist immer eine komplette Stuserhebung erforderlich, um das Vorliegen der Erkrankung zu belegen, das Stadium des Patienten exakt zu bestimmen und den Ausgangsbefund vor Behandlungsbeginn zu erheben. Diese Stuserhebung sollte nach Möglichkeit vor einer Tumorsektion erfolgen, um Topographie und mIBG-Avidität des Tumors und möglicher Metastasen korrekt zu erfassen. Die krankheitsspezifische Diagnostik umfasst:

- Eingehende klinische Untersuchung durch einen erfahrenen Kinderonkologen.
- Bestimmung der Konzentration der Katecholamin-Metabolite Vanillinmandelsäure und Homovanillinsäure im Urin. In der Praxis hat sich die Messung der Katecholaminausscheidung im Spontanurin bewährt, bei der die Konzentration der Katecholamin-Metabolite auf die Kreatininkonzentration im Urin bezogen wird, so dass eine Urinsammlung über 24 Stunden nicht erforderlich ist. Zu beachten ist, dass die Referenzwerte alters- und methodenabhängig sind. Eine hohe Zufuhr einzelner Nahrungsmittel wie beispielsweise Schokolade, Apfelsaft und Bananen kann zu falsch positiven Ergebnissen führen.
- Bestimmung der Neuronenspezifische Enolase (NSE) im Serum. Allerdings ist der Parameter sehr anfällig für Hämolyse, so dass auf eine atraumatische Blutentnahme und zügige Probenverarbeitung geachtet werden muss und erhöhte NSE Werte in Zusammenschau mit den übrigen Befunden kritisch bewertet müssen.
- Röntgenaufnahme des Thorax, Bewertung durch einen pädiatrischen Radiologen.
- Sonographische Untersuchung von Hals, Abdomen sowie Becken durch einen erfahrenen Untersucher zur Erfassung des Primarius, des Lymphknotenstatus, der möglichen Gefäßkomplikationen und Organmanifestationen (Leber). Aufgrund der variablen Lokalisationen des Primärtumors entlang des Grenzstranges und der Ganglien schließt eine negative Sonografie das Vorliegen eines Neuroblastoms nicht aus.
- MRT oder Multidetector-CT (MDCT) der Tumorregion. Die MRT ist aufgrund der fehlenden Strahlenexposition und des höheren Weichteilkontrastes der CT vorzuziehen.

Vorteile der CT sind die Möglichkeit der schnellen Untersuchung ohne Narkose sowie die direkte Darstellung von Osteodestruktionen und Tumorverkalkungen. Ziel der initialen Schnittbilddiagnostik ist die komplette Erfassung der Tumorausdehnung und die Bestimmung des INRG Stadiums anhand der *Image Defined Risk Factors* (IDRF). Um hierzu eine verlässliche Aussage treffen zu können, sind mittels MRT hochaufgelöste native und Aufnahmen mit Kontrastmittel, und u.U. Mehrkompartimentuntersuchungen notwendig. Eine multiplanare (3 Ebenen) Erfassung ist besonders bei paraspinaler und spinaler Ausdehnung notwendig [12]. Die unproblematisch in das MRT-Protokoll integrierbare, diffusionsgewichtete MRT Bildgebung (DWI) gibt Hinweise auf den histologischen Reifungsgrad anhand des ADC (*apparent diffusion coefficient*), wodurch die Heterogenität des Tumors beurteilt werden kann [19-21]. Dies hat z.B. Vorteile für eine gezielte Biopsie bei sehr großen Tumoren um unreife Anteile zu erfassen. Die Beurteilung der MRT- und CT-Untersuchungen sollte durch erfahrene Untersucher mit entsprechender Expertise in pädiatrischer Bildgebung erfolgen. Falls aufgrund die primäre Bildgebung in Ausnahmefällen nicht in einem entsprechenden Setting erfolgt ist, sollte die Meinung des Referenzzentrums eingeholt werden.

- MRT des Schädels zum Ausschluss intracranieller Metastasen bei Vorliegen eines Stadium 4/M.
- Optionale Ganzkörper-MRT (GK-MRT). Bei fortgeschrittenen Stadien oder okkultem Neuroblastom (Tumorsuche) kann die GK-MRT durch die vollständige Darstellung aller möglichen Tumorlokalisationen von höherer Aussagekraft sein als die lokal beschränkten MRT. Aufgrund der höheren Sensitivität der MRT für Knochenmetastasen im Vergleich zur ¹²³I-mIBG Szintigrafie eignet sich die GK-MRT bei Stadium 4 zur kompletten Erfassung des Skelettstatus und kann hier komplementär zur ¹²³I-mIBG Szintigraphie im Hinblick auf lokale Therapieplanung sein [22-25]. Darüber hinaus lassen sich durch adäquate Methodik mehrere Regionen in die Untersuchung integrieren, wodurch eine umfassende Diagnostik ermöglicht wird (S1 LL GPR Ganzkörper-MRT) und sich kein Nachteil zur rein lokalen MRT-Diagnostik ergibt [26].
- Ganzkörperszintigraphie mit ¹²³Iod-meta-Iodbenzylguanidin (¹²³I-mIBG) einschließlich SPECT bzw. SPECT/CT. Die Durchführung erfolgt gemäß nationalen und internationalen Standards [27, 28].

- Optionale ^{18}F -FDG-PET/CT oder ^{18}F -FDG-PET/MRT bei ^{123}I -mIBG negativem Neuroblastom. Die klinische Relevanz differierender ^{123}I -mIBG- und ^{18}F -FDG-Avidität einzelner Läsionen ist derzeit noch Gegenstand von klinischen Studien [29-32].
- Knochenmarkuntersuchung. Auf Grund des inhomogenen Befallmusters sind gemäß internationalem Standard entweder Aspirate von vier Punktionsstellen oder Stanzbiopsien und Aspirate von je zwei Punktionsstellen notwendig [33]. Die mikroskopische Untersuchung erfordert eine genaue Durchmusterung der Ausstriche, da bereits einzelne kleine Tumorzellnester mit wenigen Tumorzellen als Knochenmarkbefall zu bewerten sind. Die Immunzytologie mit Markierung des Gangliosids GD2 erfolgt im Rahmen der Referenzleistungen der GPOH [33, 34]. Der Nachweis der Expression von spezifischen Genen wie *Paired-likehomeobox 2B* (PHOX2B), Tyrosin-Hydroxylase (TH), Dopa-Decarboxylase (DDC), Cholinreceptor nicotinic alpha 3 (CHRNA3) und/oder Dopamin-beta-Hydroxylase (DBH) mittels PCR bleibt derzeit spezifischen Fragestellungen vorbehalten und ist noch nicht als klinischer Standard etabliert [35].
- Tumorbiopsie: Die Tumorbiopsie sollte bevorzugt offen erfolgen, so dass mehrere repräsentative Proben von ausreichender Größe entnommen werden können. Minimal invasive Eingriffe zur Gewebegewinnung sind möglich [36]. Multiple perkutane, bildgestützte gewonnene Stanzbiopsien liefern bei adäquater Technik ebenfalls aussagekräftige diagnostische Ergebnisse [37]. Die begrenzte Materialmenge limitiert allerdings die molekulargenetische Aufarbeitung, die für die initiale Stratifizierung aller Hochrisikoneuroblastome und für die Targetsuche bei refraktären und rezidierten Neuroblastom zunehmend an Bedeutung gewinnt. Feinnadelpunktionen sind grundsätzlich nicht geeignet, weil Qualität und Menge des Biopsiematerials meist keine vollständige histologische und molekulargenetische Diagnostik ermöglicht. Der Befund der histologischen Untersuchung muss entsprechend der *International Neuroblastoma Pathological Classification* (INPC) angegeben werden [14-16].
- Molekulargenetik. Bestimmung der Kopienanzahl des Onkogens *MYCN* und der chromosomalen Region 1p, da diese Parameter für die Therapiestratifizierung der Patienten relevant sind. Auf Grund der Verfügbarkeit von *ALK* Inhibitoren sollte auch der Mutationsstatus des *ALK* Gens bei allen Patienten bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose analysiert werden. Weitergehende molekulargenetische Analysen sind derzeit klinischen

Studien vorbehalten. Es ist davon auszugehen, dass diese in Zukunft zunehmend Eingang in die klinische Routine finden werden.

Diagnostik während und nach der Therapie

Wie unten detailliert ausgeführt ist die Intensität der Therapie abhängig von der Risiko-Stratifizierung des Patienten. Somit richtet sich auch die Häufigkeit der Verlaufsuntersuchungen nach der Risiko-Stratifizierung des Patienten. Grundsätzlich sollte vor jedem Therapieelement die klinische und sonographische Untersuchung sowie die Bestimmung der Tumormarker wiederholt werden um unzureichendes Therapieansprechen frühzeitig zu erkennen. Bei initialem Knochenmarkbefall sollte die Knochenmarkuntersuchung im Therapieverlauf regelmäßig wiederholt werden, mindestens bis kein Knochenmarkbefall mehr nachweisbar ist. Analog sollte die funktionelle Bildgebung mittels ^{123}I -mIBG und ggf. ^{18}F -FDG bis zur vollständigen Normalisierung bzw. bis zum Therapieende regelmäßig wiederholt werden. Die Schnittbilddiagnostik sollte bis zum Therapieende ebenfalls regelmäßig erfolgen, um das Therapieansprechen zu belegen. Darüber hinaus ist die Schnittbilddiagnostik unverzichtbar zur Planung von Tumorresektion und Strahlentherapie. Auch hier ist die MRT der MDCT im Regelfall vorzuziehen. Eine CT-Angiographie kann zur Beurteilung der Gefäßanatomie und Gefäßummauerung durch den Tumor im Einzelfall dennoch notwendig sein. Diese sollte dann in hinreichender Bildqualität auch bei evtl. höherer Strahlenbelastung durchgeführt werden, gleichzeitig aber auf die für die operative Planung notwendigen Bereiche reduziert werden. Bei Tumoren im thorakolumbalen Übergangsbereich von Th5 bis L2 sollte vor einem chirurgischen Eingriff eine Arteria radicalis anterior magna (Adamkiewicz) durch eine spinale Angiographie ausgeschlossen werden.

Nach Therapieabschluss sind regelmäßige klinische und sonographische Verlaufskontrollen erforderlich. Häufigkeit und Intervall der Schnittbilddiagnostik und der funktionelle Bildgebung mittels ^{123}I -mIBG oder ggf. ^{18}F -FDG sind ebenfalls abhängig von der Risiko-Stratifizierung des Patienten. Detaillierte Empfehlungen finden sich in den betreffenden Studienprotokollen und auf www.nachsorge-ist-vorsorge.de der Spätfolgen-Arbeitsgruppe LESS der GPOH.

Erstlinien-Therapie

Risikostratifizierung und Therapie des Neuroblastoms werden laufend aktualisiert und weiterentwickelt. Neue Strategien werden im Rahmen von klinischen Studien evaluiert. Die hier genannten Therapieprinzipien geben deshalb den derzeit etablierten Behandlungsstandard der GPOH wieder. Da die meisten Patienten mit Neuroblastom im Rahmen von klinischen Studien behandelt werden, kommen unter anderem andere studienspezifische Therapien und Stratifizierungs-Algorithmen zu Anwendung.

Niedrige Risikogruppe

Einschlusskriterien

Gemäß den Empfehlungen der GPOH werden auf der Grundlage der Definitionen der nationalen Neuroblastomstudie NB2004 folgende Patienten in die Gruppe mit niedrigem Risiko eingeschlossen, sofern keine *MYCN* Amplifikation vorliegt: INSS Stadium 1, INSS Stadium 2 ohne Aberrationen im Chromosom 1p, INSS Stadium 3 im Alter unter 2 Jahre ohne Aberrationen im Chromosom 1p und INRG Stadium MS.

Therapiekonzept

Die Therapiestrategie der niedrigen Risikogruppe wurde in den nationalen Studien NB95 S und NB97 evaluiert [4]. Bei Diagnosestellung ist ein operativer Eingriff zur Gewinnung von Tumorgewebe erforderlich. Bei Neugeborenen und jungen Säuglingen ohne tumorbedingte Symptome kann unter engmaschiger klinischer und sonographischer Überwachung mit der Biopsie bis zum Alter von 3-6 Monaten gewartet werden. Der initiale operative Eingriff kann bei Fehlen von IDRF zur kompletten Tumorentfernung genutzt werden. Neben der konventionellen offenen Operation kann bei ausreichender Expertise auch ein minimal invasiver Zugang gewählt werden. Extensive Operationen zur vollständigen Entfernung des Tumors sind auf Grund der günstigen Prognose und der häufig zu beobachtenden Spontanregression von Resttumoren nicht gerechtfertigt. Bei Fehlen tumorbedingter bedrohlicher Symptome ist auch bei makroskopischen Tumorresten keine weitere Therapie erforderlich. Die Patienten müssen lediglich engmaschig in entsprechend erfahrenen Einrichtungen beobachtet werden. Während der Beobachtung ist zu entscheiden, ob weitere therapeutische Maßnahmen wie eine verzögerte Tumorresektion notwendig und mit vertretbarem operativem Risiko möglich sind. Eine Chemotherapie ist nur erforderlich bei

Vorliegen von tumorassoziierten Symptomen, wie beispielsweise einem reduzierten Allgemeinzustand, Ernährungsproblemen, Gewichtsverlust, respiratorischer Partial- oder Globalinsuffizienz, Hypotension, Hypertension, Leberversagen, Nierenversagen, Harntransportstörung, manifester oder drohender symptomatischer spinaler Kompression. Gemäß den Therapieempfehlungen der GPOH erhalten die Patienten in dieser Situation bis zu vier Zyklen der Chemotherapie N4 [38], um eine Tumorregression auszulösen. Alternativ ist eine Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid möglich [5]. Abweichend vom sonst üblichen Vorgehen in der Onkologie wird die Chemotherapie beendet, sobald die Progression gestoppt ist. Bei Patienten mit Stadium MS kann es bei transienter Progression zur extremen Hepatomegalie mit intraabdomineller Drucksteigerung und konsekutivem respiratorischem und/oder renalem Versagen kommen. In dieser Situation kann eine chirurgische Entlastung durch Anlage einer temporären Bauchwandhernie notwendig werden [39]. Eine Strahlentherapie ist in der niedrigen Risikogruppe unter Berücksichtigung der guten Prognose und der möglichen Spätfolgen im Rahmen der Erstlinientherapie nicht indiziert.

Mittlere Risikogruppe

Einschlusskriterien

Die mittlere Risikogruppe umfasst folgende Patienten, sofern keine *MYCN* Amplifikation vorliegt: INSS Stadium 2 mit Nachweis einer Deletion oder Imbalance von Chromosom 1p, INSS Stadium 3 im Alter <2 Jahre bei Diagnose mit Nachweis einer Deletion oder Imbalance von Chromosom 1p, INSS Stadium 3 im Alter über 2 Jahre bei Diagnose und INRG Stadium M im Alter <18 Monate bei Diagnose.

Therapiekonzept

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist ein operativer Eingriff zur Gewebeentnahme notwendig. Da die finale Klassifizierung des Patienten erst in Kenntnis der molekulargenetische Befunde getroffen werden kann, ist analog zur niedrigen Risikogruppe eine komplette Resektion nur gerechtfertigt, wenn sich die Präparation intraoperativ als unproblematisch und risikoarm darstellt. Es besteht die Möglichkeit, die Patienten präoperativ im Rahmen einer Webkonferenz den Referenzchirurgen der GPOH Neuroblastomstudien vorzustellen. Gemäß dem Konzept der nationalen Studie NB2004

erfolgt postoperativ eine Induktionschemotherapie mit insgesamt sechs alternierenden Chemotherapiezyklen N5c und N6 [38]. Nach zwei bis vier Zyklen sollte eine operative Entfernung des Primärtumors angestrebt werden. Nach Tumorresektion und Abschluss der Induktionschemotherapie erfolgt eine Erhaltungstherapie mit vier N7 Zyklen mit oralem Cyclophosphamid [38]. Bei inoperablem vitalem Resttumor bei Patienten mit lokalisierten Tumor (> 18 Monate bei Diagnosestellung) ist eine konsolidierende Strahlentherapie des Resttumors mit einer Zieldosis von 36 bis 40 Gy vorgesehen. Kann durch Chemotherapie und Operation eine komplette Remission erreicht werden, kann auf eine Strahlentherapie verzichtet werden.

Hochrisikogruppe

Einschlusskriterien

In die Hochrisikogruppe werden alle Patienten mit Stadium M im Alter >18 Monate bei Diagnosestellung und alle Patienten mit *MYCN* Amplifikation eingeschlossen.

Therapiekonzept

Eine Biopsie des Primärtumors oder einer gut zugänglichen Metastase ist immer dann zwingend erforderlich, wenn die Diagnose nicht anhand eines Knochenmarkbefalls zytologisch gestellt werden kann oder der Infiltrationsgrad des Knochenmarks die notwendigen molekulargenetischen Analysen nicht erlaubt. Eine komplette Resektion des Primärtumors im Rahmen der initialen Operation ist nur gerechtfertigt, wenn das Risiko des Eingriffs vertretbar erscheint. Die anschließende intensive multimodale Therapie des Hochrisiko-Neuroblastoms umfasst eine Induktionschemotherapie, eine konsolidierende Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation und eine anschließende post-Konsolidierungs-Therapie. Während der Induktionschemotherapie ist eine Resektion des Primärtumors im Sinne einer *gross total resection* (> als 95% des Primärtumors) anzustreben. Die Hochdosischemotherapie kann bei Vorliegen residueller ¹²³I-mIBG-positiver Läsionen mit einer ¹³¹I-mIBG Therapie kombiniert werden. Eine Strahlentherapie erfolgt im Allgemeinen nach der konsolidierenden Hochdosischemotherapie vor oder während der Erhaltungstherapie.

Induktionschemotherapie

International gibt es verschiedene Konzepte der Induktionschemotherapie. Die verwendeten Zytostatika und Infusionsschemata sind ähnlich, aber keinesfalls identisch [40-44].

Vergleichende klinische Studien sind bisher nicht publiziert. Als Standard in Deutschland gilt der Kontrollarm der Studie NB2004 HR. Diese Induktionschemotherapie besteht aus insgesamt sechs alternierenden Chemotherapiezyklen N5 und N6 [38, 40, 45].

Chirurgie

Es steht außer Frage, dass im Rahmen eines neoadjuvanten Vorgehens der Primärtumor auch bei Patienten mit metastasiertem Neuroblastom operativ entfernt werden muss. International wird allerdings kontrovers diskutiert, ob eine makroskopisch vollständige Resektion des Primärtumors die Prognose von Patienten mit Hochrisikoneuroblastom im Vergleich zu einer inkompletten Tumorresektion verbessert. Analysen der deutschen Neuroblastomstudie NB97 konnten bei Patienten mit Stadium M keinen Vorteil einer kompletten gegenüber einer inkompletten Resektion zeigen [46]. Auf Grund dieser Datenlage ist einerseits eine komplette Resektion des Primärtumors anzustreben, andererseits sind hochriskante oder verstümmelnde Eingriffe zum Erreichen einer vollständigen Tumorresektion nicht gerechtfertigt. Da die Primärtumoren häufig in der abdominellen Mittellinie lokalisiert sind und die großen abdominellen Gefäße und andere Strukturen ummauern, sollte der Eingriff ausschließlich von Chirurgen ausgeführt werden, die über ausreichend Erfahrungen in der Behandlung von Neuroblastom-Patienten verfügen. Eine Beratung zum chirurgischen Vorgehen ist über das nationale Tumorboard möglich. Bei komplexen Tumoren (z.B. Mitbefall des Spinalkanals oder Nervenplexusbefall) sind chirurgisch interdisziplinäre Behandlungskonzepte anzustreben.

Konsolidierung durch Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Im Anschluss an die Induktionschemotherapie und Tumorresektion ist bei allen Patienten mit Hochrisiko-Neuroblastom eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erforderlich. Der Wert dieses Therapieelements konnte in drei großen randomisierten Studien mit langer Nachbeobachtungszeit belegt werden [40, 45, 47, 48]. Eine Hochdosischemotherapie mit Busulfan und Melphalan zeigte sich in einer randomisierten Studie der Kombination von Melphalan, Etoposid und Carboplatin überlegen [49], so dass Busulfan und Melphalan als gegenwärtiger Standard anzusehen ist, auch wenn

diese Kombination im Anschluss an die GPOH Induktionschemotherapie bisher nicht systematisch untersucht worden ist. In der Studie ANBL0532 konnte die Amerikanische Children's Oncology Group zeigen, dass eine Tandem-Hochdosismchemotherapie einer einzelnen Hochdosistherapie überlegen ist [50]. Allerdings bedarf dieses Ergebnis einer Bestätigung durch die demnächst auch in Deutschland startende prospektive randomisierte internationale Studie SIOPEL HR NBL 2 und kann daher noch nicht als klinischer Standard angesehen werden.

¹³¹I-mIBG Therapie

Eine Therapie mit ¹³¹Iod-meta-Iodobenzylguanidine (¹³¹I-mIBG) ist nur bei Nachweis von mIBG-positivem Tumorgewebe in einer ¹²³Iod-mIBG-Szintigraphie sinnvoll. Nach intravenöser Applikation von hochdosiertem ¹³¹Iod-mIBG akkumuliert das Nuklid über das Norepinephrin Transporter (NET) System in Neuroblastomzellen und schädigt selektiv die umgebenden Tumorzellen. Zahlreiche klinische Studien mit therapierefraktären, rezidivierten und unbehandelten Neuroblastomen zeigen, dass eine mIBG Therapie grundsätzlich wirksam und verträglich ist [51, 52]. Der Nachweis einer Verbesserung der Heilungsraten durch mIBG Therapie im Rahmen der multimodalen Erstlinientherapie ist derzeit Gegenstand einer klinischen Studie der Amerikanischen Children's Oncology Group. Entsprechend dem Konzept der deutschen Neuroblastomstudien erfolgt die ¹³¹I-mIBG Therapie gemäß publizierten internationalen Standards [53] im Anschluss an die Induktionschemotherapie vor Hochdosismchemotherapie. Zwischen der Gabe des hochdosierten ¹³¹I-mIBG und der myeloablativen Chemotherapie mit Busulfan/Melphalan ist zur Vermeidung möglicher Komplikationen ein therapiefreies Intervall von mindestens 6 Wochen einzuhalten [54]. Bei einer ¹³¹I-mIBG Therapie muss auf eine suffiziente Schilddrüsenblockade mit Kaliumjodid geachtet werden.

Radiotherapie

Neben der Chirurgie ist die Strahlentherapie eine wichtige Modalität zur Behandlung der Primärtumorregion [55]. Gemäß dem Konzept der früheren deutschen Neuroblastomstudie wurde auf eine externe Strahlentherapie verzichtet, wenn nach Induktionschemotherapie und Resektion kein aktiver Resttumor mehr nachweisbar ist [40, 56]. Andere internationale Behandlungsprotokolle sehen eine Strahlentherapie der Primärtumorregion für alle Patienten unabhängig vom Remissionsstatus vor [41]. Vorläufige vergleichende

unveröffentlichte Analysen der Daten von GPOH und der SIOPEN lassen vermuten, dass durch eine Bestrahlung auch nach Erreichen einer lokalen Vollremission die lokale Kontrollrate verbessert werden kann, so dass eine Bestrahlung der Primärtumorregion in einer Dosierung von ca. 20 Gy für alle Patienten mit Hochrisikoneuroblastom empfohlen wird. Resttumoren sollten gemäß der bisherigen GPOH Strategie einen Tumorboost bis zu einer Gesamtdosis von 36 Gy erhalten. Für die Bestrahlungsplanung von Tumoren in Nachbarschaft zu den Nieren sollte im Vorfeld ergänzend eine Nierenzintigraphie mit seitengetrennter Funktionsangabe erfolgen, um eine inadäquate Strahlenbelastung der in der Funktion führenden Niere durch entsprechende Bestrahlungsplanung zu vermeiden. Die Effektivität einer Bestrahlung von residualen osteomedullären Metastasen oder Lymphknotenmetastasen konnte bisher nicht belegt werden, so dass eine Bestrahlung von metastatischen Läsionen derzeit nur bei singulären oder wenigen residualen Metastasen nach individueller Abwägung gerechtfertigt ist. Das konkrete Vorgehen sollte im Rahmen von interdisziplinären Konferenzen unter Berücksichtigung der aktuellen nationalen Empfehlungen bzw. Studienprotokolle entschieden werden. Zwischen der Hochdosischemotherapie mit Busulfan und Melphalan und dem Beginn der Strahlentherapie sollte ein Intervall von 10 - 12 Wochen liegen.

Post-Konsolidierungstherapie

Eine Therapie mit 13-cis-Retinsäure wurde beim Neuroblastom über viele Jahre als Standard angewendet, erwies sich allerdings in zwei randomisierten Studien als nicht wirksam und kann deshalb nicht mehr empfohlen werden [57, 58]. Eine Immuntherapie mit dem anti-GD2-Antikörper Dinutuximab in Kombination mit Interleukin 2, GM-CSF und 13-cis-Retinsäure war in der randomisierten Studie ANBL0032 einer Therapie mit 13-cis-Retinsäure deutlich überlegen [59]. Langzeitdaten dazu sind allerdings noch nicht verfügbar. In Europa ist seit 2017 ausschließlich der anti-GD2-Antikörper Dinutuximab beta (Qarziba®) verfügbar. Randomisierte prospektive Studien mit einem Vergleich von Dinutuximab beta gegen 13-cis-Retinsäure fehlen. Auf Grund der Daten aus der ANBL0032 Studie wird die Immuntherapie mit Dinutuximab beta derzeit als Standard der Therapie in Europa angesehen. Dinutuximab beta sollte bevorzugt in einer Dosis von 10 mg/m²xd über 10 Tage als Dauerinfusion verabreicht werden [60]. Die Verabreichung in einer Dosis von 20 mg/m²xd als 8-Stunden-Infusion über 5 Tage ist ebenfalls möglich, allerdings mit mehr Nebenwirkungen assoziiert.

Die Kombination von Interleukin-2 mit Dinutuximab beta hat in 3 prospektiv randomisierten Studien, von denen bisher eine publiziert ist [61], keinen Vorteil im Überleben ergeben, war aber mit einer deutlich gesteigerten Toxizität verbunden. Daher kann der kombinierte Einsatz nicht empfohlen werden. Die Immuntherapie führt häufig zu Schmerzen und ausgeprägten akute-Phase-Reaktionen mit Fieber, Hypotension und Flüssigkeitsretention, so dass der Einsatz nur in ausreichend erfahrenen pädiatrisch-onkologischen Zentren erfolgen sollte.

Nachsorge

Ziel der Nachsorge ist die frühe Erkennung von Rezidiven und Spätfolgen. Die Nachsorge beim Neuroblastom besteht grundsätzlich aus der Kombination von klinischer Untersuchung, Bestimmung von Tumormarkern, Knochenmarkuntersuchung, Schnittbilddiagnostik und funktioneller Bildgebung. Bei unauffälligen Vorbefunden kann nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung auf regelmäßige Knochenmarkpunktionen und regelmäßige Wiederholung der funktionellen Bildgebung verzichtet werden. Mit zunehmender Remissionszeit kann die MRT durch sonographische Untersuchungen ersetzt werden. Die konkreten Nachsorgeempfehlungen berücksichtigen auch das Risikoprofil des Patienten. Neben der tumorspezifischen Nachsorge ist bei allen Patienten, die eine Radiochemotherapie erhalten haben, eine Organdiagnostik zur Erkennung typischer Spätfolgen wie Innenohrschwerhörigkeit [62-64], Hypothyreose [64-67], fokalen nodulären Hyperplasie der Leber [68], Kardiomyopathien, Einschränkung der tubulären und glomerulären Nierenfunktion, Störungen des Wachstums, von Skoliosen und Sekundärmalignomen [69] erforderlich.

Prophylaxe und Früherkennung

Etwa 90% aller Patienten mit Neuroblastom haben pathologisch erhöhte Blut- und Urinkonzentrationen von Katecholamin-Metaboliten, anhand derer eine Früherkennung prinzipiell möglich ist. Screening-Programme in Kanada, Japan und Deutschland führten allerdings zu einer Überdiagnose von Neuroblastomen mit günstigem Risikoprofil, ohne die Neuroblastom-bedingte Mortalität zu verringern [70-72]. Der Grund hierfür lag darin, dass durch das Screening vorwiegend günstige Neuroblastome detektiert wurden, die sich häufig

unbemerkt spontan zurückbilden. Die Häufigkeit von Hochrisiko-Neuroblastomen konnte durch das Screening-Programm nicht gesenkt werden konnte. Deshalb sind derartige auf Tumormarkern oder bildgebenden Maßnahmen beruhende Früherkennungsprogramme nicht sinnvoll und werden nicht empfohlen.

Literatur

1. Herd, F., et al., *A systematic review of re-induction chemotherapy for children with relapsed high-risk neuroblastoma*. Eur J Cancer, 2019. **111**: p. 50-58.
2. Kaatsch, P., D. Grabow, and C. Spix, *German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2017 (1980-2016)* 2018, Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology, and Informatics (IMBEI) at the University Center of the Johannes Gutenberg University: Mainz.
3. Mosse, Y.P., et al., *Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene*. Nature, 2008. **455**(7215): p. 930-5.
4. Hero, B., et al., *Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97*. J Clin Oncol, 2008. **26**(9): p. 1504-10.
5. De Bernardi, B., et al., *Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification*. J Clin Oncol, 2009. **27**(7): p. 1034-40.
6. Cohn, S.L., et al., *The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report*. J Clin Oncol, 2009. **27**(2): p. 289-97.
7. Pinto, N.R., et al., *Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma*. J Clin Oncol, 2015. **33**(27): p. 3008-17.
8. Peifer, M., et al., *Telomerase activation by genomic rearrangements in high-risk neuroblastoma*. Nature, 2015. **526**(7575): p. 700-4.
9. Ackermann, S., et al., *A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma*. Science, 2018. **362**(6419): p. 1165-1170.
10. Oberthuer, A., et al., *Revised risk estimation and treatment stratification of low- and intermediate-risk neuroblastoma patients by integrating clinical and molecular prognostic markers*. Clin Cancer Res, 2015. **21**(8): p. 1904-15.
11. Brodeur, G.M., et al., *Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment*. J Clin Oncol, 1993. **11**(8): p. 1466-77.

12. Brisse, H.J., et al., *Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project*. Radiology, 2011. **261**(1): p. 243-57.
13. 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.
14. Shimada, H., et al., *The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system)*. Cancer, 1999. **86**(2): p. 364-72.
15. Shimada, H., et al., *Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee*. Cancer, 1999. **86**(2): p. 349-63.
16. Shimada, H., et al., *Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas*. J Natl Cancer Inst, 1984. **73**(2): p. 405-16.
17. Trahair, T., et al., *Spinal Canal Involvement in Neuroblastoma*. J Pediatr, 2017. **188**: p. 294-298.
18. Matthay, K.K., et al., *Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma a report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy, 2004*. Cancer Lett, 2005. **228**(1-2): p. 275-82.
19. Neubauer, H., et al., *Diagnostic Value of Diffusion-Weighted MRI for Tumor Characterization, Differentiation and Monitoring in Pediatric Patients with Neuroblastic Tumors*. Rofo, 2017. **189**(7): p. 640-650.
20. Serin, H.I., et al., *Diffusion weighted imaging in differentiating malignant and benign neuroblastic tumors*. Jpn J Radiol, 2016. **34**(9): p. 620-4.
21. Gahr, N., et al., *Diffusion-weighted MRI for differentiation of neuroblastoma and ganglioneuroblastoma/ganglioneuroma*. Eur J Radiol, 2011. **79**(3): p. 443-6.
22. Kembhavi, S.A., et al., *Prospective observational study on diagnostic accuracy of whole-body MRI in solid small round cell tumours*. Clin Radiol, 2014. **69**(9): p. 900-8.
23. Siegel, M.J., et al., *Whole-body MR imaging for staging of malignant tumors in pediatric patients: results of the American College of Radiology Imaging Network 6660 Trial*. Radiology, 2013. **266**(2): p. 599-609.
24. Swift, C.C., et al., *Updates in Diagnosis, Management, and Treatment of Neuroblastoma*. Radiographics, 2018. **38**(2): p. 566-580.
25. Goo, H.W., *Whole-body MRI of neuroblastoma*. Eur J Radiol, 2010. **75**(3): p. 306-14.
26. Schäfer JF, et al., *Ganzkörpermagnetresonanztomografie im Kindes- und Jugendalter*. RoFo, 2019.

27. Franzius, C., et al., *[Procedure guidelines for MIBG-scintigraphy in children]*. Nuklearmedizin, 2008. **47**(3): p. 132-8.
28. Olivier, P., et al., *Guidelines for radioiodinated MIBG scintigraphy in children*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. **30**(5): p. B45-50.
29. Bar-Sever, Z., et al., *Guidelines on nuclear medicine imaging in neuroblastoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. **45**(11): p. 2009-2024.
30. Kang, S.Y., et al., *Clinical Significance of Pretreatment FDG PET/CT in MIBG-Avid Pediatric Neuroblastoma*. Nucl Med Mol Imaging, 2017. **51**(2): p. 154-160.
31. Li, C., et al., *Prognostic value of metabolic indices and bone marrow uptake pattern on preoperative 18F-FDG PET/CT in pediatric patients with neuroblastoma*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. **45**(2): p. 306-315.
32. Papathanasiou, N.D., et al., *18F-FDG PET/CT and 123I-metaiodobenzylguanidine imaging in high-risk neuroblastoma: diagnostic comparison and survival analysis*. J Nucl Med, 2011. **52**(4): p. 519-25.
33. Burchill, S.A., et al., *Recommendations for the standardization of bone marrow disease assessment and reporting in children with neuroblastoma on behalf of the International Neuroblastoma Response Criteria Bone Marrow Working Group*. Cancer, 2017. **123**(7): p. 1095-1105.
34. Swerts, K., et al., *Standardization of the immunocytochemical detection of neuroblastoma cells in bone marrow*. J Histochem Cytochem, 2005. **53**(12): p. 1433-40.
35. Stutterheim, J., et al., *Detecting minimal residual disease in neuroblastoma: the superiority of a panel of real-time quantitative PCR markers*. Clin Chem, 2009. **55**(7): p. 1316-26.
36. Fuchs, J., *The role of minimally invasive surgery in pediatric solid tumors*. Pediatr Surg Int, 2015. **31**(3): p. 213-28.
37. Campagna, G., et al., *Evolving biopsy techniques for the diagnosis of neuroblastoma in children*. J Pediatr Surg, 2018. **53**(11): p. 2235-2239.
38. Simon, T., et al., *2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors*. Klin Padiatr, 2017. **229**(3): p. 147-167.
39. Muller-Berghaus, J., et al., *Artificial abdominal hernia for the treatment of hepatomegaly in a neonate with stage 4S neuroblastoma*. Pediatr Hematol Oncol, 1999. **16**(5): p. 453-8.
40. Berthold, F., et al., *Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2005. **6**(9): p. 649-58.

41. Matthay, K.K., et al., *Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group.* N Engl J Med, 1999. **341**(16): p. 1165-73.
42. Pearson, A.D., et al., *High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial.* Lancet Oncol, 2008. **9**(3): p. 247-56.
43. Kreissman, S.G., et al., *Purged versus non-purged peripheral blood stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): a randomised phase 3 trial.* Lancet Oncology, 2013. **14**(10): p. 999-1008.
44. Kushner, B.H., et al., *Reduction from seven to five cycles of intensive induction chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma.* J Clin Oncol, 2004. **22**(24): p. 4888-92.
45. Berthold, F., et al., *Long-term outcomes of the GPOH NB97 trial for children with high-risk neuroblastoma comparing high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and oral chemotherapy as consolidation.* Br J Cancer, 2018. **119**(3): p. 282-290.
46. Simon, T., et al., *Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis.* J Clin Oncol, 2013. **31**(6): p. 752-8.
47. Pritchard, J., et al., *High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomised trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group.* Pediatr Blood Cancer, 2005. **44**(4): p. 348-57.
48. Matthay, K.K., et al., *Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study.* J Clin Oncol, 2009. **27**(7): p. 1007-13.
49. Ladenstein, R., et al., *Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2017.
50. Park, J.R., et al. *A phase III randomized clinical trial (RCT) of tandem myeloablative autologous stem cell transplant (ASCT) using peripheral blood stem cell (PBSC) as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma (HR-NB): A Children's Oncology Group (COG) study.* 2016 [cited 2016; Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/163442-176>.
51. Schmidt, M., B. Hero, and T. Simon, *I-131-mIBG therapy in neuroblastoma: established role and prospective applications.* Clinical and Translational Imaging, 2016. **4**(2): p. 87-101.

52. Schmidt, M., et al., *Is there a benefit of 131 I-MIBG therapy in the treatment of children with stage 4 neuroblastoma? A retrospective evaluation of The German Neuroblastoma Trial NB97 and implications for The German Neuroblastoma Trial NB2004.* Nuklearmedizin, 2006. **45**(4): p. 145-51; quiz N39-40.
53. Giammarile, F., et al., *EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-mIBG) therapy.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35**(5): p. 1039-47.
54. French, S., et al., *131I-MIBG followed by consolidation with busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation for refractory neuroblastoma.* Pediatr Blood Cancer, 2013. **60**(5): p. 879-84.
55. Arumugam, S., et al., *The Evidence for External Beam Radiotherapy in High-Risk Neuroblastoma of Childhood: A Systematic Review.* Clin Oncol (R Coll Radiol), 2019. **31**(3): p. 182-190.
56. Simon, T., et al., *Intensified external-beam radiation therapy improves the outcome of stage 4 neuroblastoma in children > 1 year with residual local disease.* Strahlenther Onkol, 2006. **182**(7): p. 389-94.
57. Erratum, *Erratum.* J Clin Oncol, 2014. **32**(17): p. 1862-1863.
58. Kohler, J.A., et al., *A randomized trial of 13-Cis retinoic acid in children with advanced neuroblastoma after high-dose therapy.* Br J Cancer, 2000. **83**(9): p. 1124-7.
59. Yu, A.L., et al., *Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma.* N Engl J Med, 2010. **363**(14): p. 1324-34.
60. Mueller, I., et al., *Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO.* MAbs, 2018. **10**(1): p. 55-61.
61. Ladenstein, R., et al., *Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2018. **19**(12): p. 1617-1629.
62. Simon, T., et al., *The incidence of hearing impairment after successful treatment of neuroblastoma.* Klin Padiatr, 2002. **214**(4): p. 149-52.
63. Grewal, S., et al., *Auditory late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group.* Pediatrics, 2010. **125**(4): p. e938-50.
64. Laverdiere, C., et al., *Long-term complications in survivors of advanced stage neuroblastoma.* Pediatr Blood Cancer, 2005. **45**(3): p. 324-32.
65. Picco, P., et al., *Primary hypothyroidism as a consequence of 131-I-metaiodobenzylguanidine treatment for children with neuroblastoma.* Cancer, 1995. **76**(9): p. 1662-4.

66. Quach, A., et al., *Thyroid and hepatic function after high-dose 131 I-metaiodobenzylguanidine (131 I-MIBG) therapy for neuroblastoma*. *Pediatr Blood Cancer*, 2011. **56**(2): p. 191-201.
67. van Santen, H.M., et al., *Improved radiation protection of the thyroid gland with thyroxine, methimazole, and potassium iodide during diagnostic and therapeutic use of radiolabeled metaiodobenzylguanidine in children with neuroblastoma*. *Cancer*, 2003. **98**(2): p. 389-96.
68. Benz-Bohm, G., et al., *Focal nodular hyperplasia of the liver in longterm survivors of neuroblastoma: how much diagnostic imaging is necessary?* *Eur J Radiol*, 2010. **74**(3): p. e1-5.
69. Applebaum, M.A., et al., *Neuroblastoma survivors are at increased risk for second malignancies: A report from the International Neuroblastoma Risk Group Project*. *Eur J Cancer*, 2017. **72**: p. 177-185.
70. Schilling, F.H., et al., *Neuroblastoma screening at one year of age*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(14): p. 1047-53.
71. Hiyama, E., et al., *Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age: a retrospective population-based cohort study*. *Lancet*, 2008. **371**(9619): p. 1173-80.
72. Woods, W.G., et al., *Screening of infants and mortality due to neuroblastoma*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(14): p. 1041-6.

Verfahren der Konsensbildung

Informeller Konsensus. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin erstellt durch die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH), der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) und der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (DGPR).

Federführender Autor:

Thorsten Simon, Köln

Mitglieder der Expertengruppe

Simon, Thorsten (GPOH), Hero, Barbara (GPOH), Eggert, Angelika (GPOH, DGKJ), Lode, Holger (GPOH), Fischer, Matthias (GPOH), Timmermann, Beate (DEGRO, GPOH), Schwarz, Rudolf (DEGRO), Fuchs, Jörg (DGKCH, GPOH), Von Schweinitz, Dietrich (DGKCH, GPOH), Vokuhl, Christian (DGP), Schmidt, Matthias (DGN), Friederike Körber (GPR, DRG), Jürgen Schäfer (GPR, DGPR),

Die Zustimmung der jeweiligen Fachgesellschaften zur Mitgliedschaft in der Expertengruppe liegt vor.

Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften

DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
DGKCH	Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DRG	Deutsche Röntgengesellschaft
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

Erklärung über Interessenskonflikte

Die von den Autoren angegebenen möglichen Interessenkonflikte durch Berater bzw. Gutachtertätigkeit, Honorare und Drittmittelzuweisung der Firmen Merck, Bayer Vital GmbH, Mologen, Novartis, Janssen, Astellas, Takeda, Genzyme, Sertex, Siemens Healthineers und Philips Healthcare werden als irrelevant eingestuft, da es sich um Unterstützungen für

radiotherapeutischen, nuklearmedizinische und radiologische Projekte sowie Ansätze zur personalisierten Medizin handelt, deren Ergebnisse in keiner Weise Eingang in die Leitlinien finden. Berater- bzw. Gutachter-Tätigkeit, Honorare und Drittmittel der Firmen EUSA-Pharma und Apeiron resultieren aus dem wissenschaftlichen Engagement der Autoren bei der Entwicklung und Verfügbarmachung der Immuntherapien für die Patienten, sind als gering einzuschätzen und haben keine Konsequenzen für die Erstellung der Leitlinien. Hintergrund ist die Tatsache, dass wesentliche Erkenntnisse zur Immuntherapie beim Neuroblastom durch unabhängige Forschergruppen der Amerikanischen Children's Oncology Group und der SIOPEN generiert wurden und darüber hinaus gleichwertige therapeutische Alternativen für die Behandlung der Patienten nicht verfügbar sind. Die Angaben zu den Interessenkonflikten wurden von allen Autoren konsentiert.

Leitlinienkoordinatoren

Ursula Creutzig, Hannover; Thomas Lernbecher, Frankfurt

Aktualisierung: 06/2019

Letzte Aktualisierung: 06/2011

Nächste Aktualisierung geplant: 06/2024

Erstveröffentlichung:	01/1997
Überarbeitung von:	06/2019
Nächste Überprüfung geplant:	06/2024

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!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online