

Aus der Kinderchirurgischen Klinik und Poliklinik
im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinikum der Universität
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. O. Muensterer



**Klinische und molekulare Prognosefaktoren des Neuroblastoms,
eines embryonalen Tumors des sympathischen Nervengewebes**

Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Kinderchirurgie
der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München
vorgelegt von

Dr. Med. Eva Maria Alexandra Fröba-Pohl

Beschluss der Fakultätsratssitzung April 2021

Fachmentorat:

Prof. Dr. Oliver Muensterer

Prof. Dr. Michael Albert

PD. Dr. Roland Ladurner

Inhaltverzeichnis

| | | |
|-----|---|----|
| 1. | Hintergrund | 4 |
| 2. | Ergebnisse eigener wissenschaftlicher Arbeiten | 6 |
| 2.1 | Arbeitsfeld 1: Die Bedeutung des International Neuroblastoma Risk Group Stratification Systems (INRGSS) für die operative Behandlung von Neuroblastom-Patienten | 6 |
| 2.2 | Arbeitsfeld 2: Komplikationsmanagement und minimal-invasives Vorgehen bei Neuroblastomen | 10 |
| 2.3 | Arbeitsfeld 3: Molekulargenetische Analyse von potentiellen prädiktiven und prognostischen Markern des Neuroblastoms | 13 |
| 3. | Ausblick | 16 |
| 3.1 | Bedeutung des TGF- β -Signalweges für den Invasionsstatus bei Neuroblastomen | 17 |
| 3.2 | Rolle von Aurora Kinasen bei lokal fortgeschrittenen und metastasierten Neuroblastomen | 17 |
| 4. | Literatur | 19 |
| 5. | Verzeichnis wissenschaftlicher Publikationen | 21 |
| 5.1 | Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor | 21 |
| 5.2 | Originalarbeiten als Coautor | 22 |
| 5.3 | Reviews | 24 |
| 5.4 | Buchkapitel | 25 |
| 6. | Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor und ausgewählte Originalarbeiten als Coautor | 26 |
| 7. | Übersicht der Lehrveranstaltungen | 27 |
| 8. | Danksagung | 28 |

1. Hintergrund

Eine Vielzahl von Studien befasst sich mit dem breitgefächerten Thema der Erforschung von klinischen und molekularen Prognosefaktoren bei onkologischen Erkrankungen. Die zugrundeliegende Intention ist die Implementierung von prädiktiven und prognostischen Biomarkern in der klinischen Praxis, welche eine individuell maßgeschneiderte Therapie für den jeweiligen Patienten ermöglichen soll. Die damit verbundenen Vorteile werden in einer Minimierung der akuten und chronischen Nebenwirkungen einer multimodalen onkologischen Therapie sowie auch – von einem ökonomischen Standpunkt aus - in der Verringerung der Behandlungskosten gesehen.

Bei den pädiatrischen Tumorerkrankungen ist das Neuroblastom einer der ersten malignen onkologischen Erkrankungen, bei welcher die standardisierte Bestimmung von molekularen Markern wie der *MYCN*-Amplifizierung oder der Chromosom-1-p-Deletion in die Risikostratifizierung und somit Therapieentscheidung einbezogen wurde.

Das Neuroblastom ist der häufigste extrakranielle, solide Tumor im Kindesalter und macht etwa 8-10% der pädiatrischen Krebserkrankungen in Europa und den USA aus. Der Tumor entsteht aus unreifen Vorläuferzellen des sympathischen Nervengewebes und kann dementsprechend den Bereich des gesamten Grenzstranges und die Nebennieren betreffen. Neuroblastome werden meist im Säuglingsalter bis zum 4. Lebensjahr diagnostiziert, können aber auch später auftreten¹.

Das charakteristische Kennzeichen des Neuroblastoms ist seine klinische Heterogenität. Während Säuglinge und Kleinkinder unter 18 Monaten oftmals eine spontane Regression zeigen, haben ältere Kinder häufig eine teils rasche Krankheitsprogression mit letalem Ausgang. Diese Heterogenität zeigt sich auch in der Behandlung: Während Patienten mit einem lokalisierten, als low-risk- eingestuften Tumor als Therapie nur die chirurgische Resektion des Tumors benötigen, ist die operative Entfernung der Raumforderung bei metastasierten Patienten nur einer vieler Therapiebausteine².

Die Symptomatik ist vielseitig und meist abhängig von der Lokalisation. Bauchschmerzen, Atembeschwerden, Obstipation und neurologische Ausfälle bis hin zur akuten Querschnittsymptomatik können zur Diagnosestellung führen. Etwa 50% der Patienten weisen bei Diagnosestellung bereits Metastasen auf; trotz multimodaler Therapieansätze ist für diese Kinder auch weiterhin das Overall Survival (OS) mit 50-60% für embryonale Tumoren sehr niedrig³. Ein Sonderfall sind hierbei Patienten bis zum Alter von 18 Monaten, bei denen bereits bei Diagnose ein metastatischer Befall von Le-

ber und Haut vorliegen kann und welche mit dem Stadium 4s klassifiziert werden. Diese Patienten zeigen trotz Metastasierung oftmals eine sehr gute Prognose¹.

Gerade bei fortgeschrittenen Neuroblastomen zeigen sich in der Bildgebung oftmals massive, meist abdominell vorkommende Tumoren, welche teilweise lebenswichtige Strukturen wie die Aorta und die Vena Cava ummauern oder auch infiltrieren. Trotz umfassender präoperativer Diagnostik sind sowohl die Operationsplanung als auch die Resektion dieser Tumoren aus chirurgischer Sicht höchst anspruchsvoll und letztere oftmals sehr komplikationsträchtig.

Die Entdeckung des *MYCN*-Gens und dessen Bedeutung für die Risikostratifizierung der Neuroblastom-Patienten zeigt die immense Bedeutung von molekulargenetischen Markern für den Krankheitsverlauf. Das Oncogen *MYCN*, welches auf dem kurzen Arm von Chromosom 2 lokalisiert ist, wird aktiviert durch eine Gen-Amplifizierung. Brodeur und Seegers bewiesen in ersten klinischen Studien an humanen Neuroblastom-tumorproben die Relevanz der *MYCN*-Amplifizierung für den Krankheitsverlauf der Patienten^{4, 5}. So zeigte sich, dass vor allem Tumoren bei Patienten mit einem höhergradigen Krankheitsstadium eine *MYCN*-Amplifizierung aufwiesen. Patienten im metastasierten Stadium, deren Tumoren eine *MYCN*-Amplifizierung hatten, zeigten ein signifikant verkürztes progression-free survival im Gegensatz zu nicht-*MYCN*-amplifizierten Tumoren. In den letzten Jahren wurden weitere molekulargenetische Veränderungen wie die Chromosom 1p- oder 11q-Deletion und die Mutation von ALK (Anaplastic lymphoma kinase, eine Rezeptor-Tyrosin-Kinase) beschrieben, welche mit einem negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf assoziiert sind⁶⁻⁹.

Jedoch werden dringend weitere klinische und molekulargenetische Marker benötigt, um langfristig eine risikoadaptierte, auf das molekulargenetische Profil des jeweiligen Patienten individualisierte Therapie entwickeln zu können. Zielsetzung dieser wissenschaftlichen Forschungsarbeiten war demzufolge die weitere Identifizierung von klinischen und molekulargenetischen prognostischen Faktoren des Neuroblastoms.

2. Ergebnisse eigener wissenschaftlicher Arbeiten

2.1 Arbeitsfeld 1: Die Bedeutung des International Neuroblastoma Risk Group Stratification Systems (INRGSS) für die operative Behandlung von Neuroblastom-Patienten

Das International Neuroblastoma Staging System (INSS) wurde im Jahr 1988 vorgestellt¹⁰. Es besteht insgesamt aus 6 Stadien (1-4, wobei Stadium 2 unterteilt wird, und für Kinder unter 18 Monaten das Stadium 4s, siehe Abbildung 1). Ein großer Kritikpunkt an dieser Einteilung besteht in der Tatsache, dass Patienten erst nach der initialen Operation einem Stadium zugeteilt werden.

| | |
|-----------|---|
| 1 | Komplett resezierter Tumor |
| 2a | Inkomplett resezierter Tumor Befall nur auf einer Seite der Wirbelsäule kein Lymphknotenbefall in der Umgebung des Tumors |
| 2b | Komplett oder inkomplett resezierter Tumor Befall nur auf einer Seite der Wirbelsäule benachbarte Lymphknoten ipsilateral sind befallen |
| 3 | Inkomplett resezierter Tumor mit Wirbelsäulen- überschreitung oder Befall von Lymphknoten kont- ralateral |
| 4 | Vorliegen von Fernmetastasen (z.B. in Knochen- mark, Knochen, Leber, Haut, entfernten Lymph- knoten und anderen Organen) |
| 4S | Altersgrenze nach neueren Kriterien bis 18 Mona- te Metastasen nur in Haut, Leber und/oder- in gerin- gem Ausmaß-, im Knochenmark |

Abbildung 1: Stadieneinteilung nach INSS

Hieraus ergeben sich mehrere Schwierigkeiten; die Hauptproblematik liegt in der Tatsache, dass viele Patienten keinen initialen Resektionsversuch erhalten, sondern aus Gründen der Risikostratifizierung nur eine Biopsie unterlaufen (gefolgt von entweder neoadjuvanter Chemotherapie oder vorerst klinischen Kontrollen). Abgesehen davon ist die Stadieneinteilung primär extrem von der Expertise und den Fähigkeiten des jeweiligen Chirurgen abhängig.

Diese Problematik veranlasste die International Neuroblastoma Risk Group (INRG), eine aus international anerkannten Neuroblastom-Experten aus den jeweiligen nationalen onkologischen Fachgesellschaften bestehende Gruppe, zu der Entwicklung einer neuen Einteilung. Diese Klassifikation basiert auf der präoperativen Bildgebung und genau definierten, sogenannten Image-defined Risk Factors (IDRF)¹¹. Das INRG staging system (INRGSS) definiert lokoregionäre Tumoren als L1 oder L2; abhängig vom Fehlen oder Vorhandensein von einem oder mehreren der 20 genau definierten sogenannten IDRF. Hierzu zählen z.B. zwei-Höhlen-Eingriffe, die Infiltration in parenchymatöse Organe, die Ummauerung der Aorta sowie das Tumorwachstum im Bereich des Leberhilus. Metastasierte Patienten werden in das Stadium M eingestuft. Der Vorteil dieser Einteilung beruht auf der prätherapeutischen Stadieneinteilung, welche durch die im Bild festgehaltenen IDRF einfach reproduzierbar und personenunabhängig ist.

“Image-defined Risk Factors correlate with surgical radicality and local recurrence in patients with neuroblastoma”

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der IDRF auf chirurgische Komplikationen, das Ausmaß der chirurgischen Resektion sowie das Auftreten von Lokalrezidiven untersucht¹². Hierfür wurde anhand von 102 operativ behandelten Neuroblastom-Patienten eine retrospektive Datenanalyse im Hinblick auf die oben genannten Faktoren durchgeführt.

Das Ausmaß der Resektion wurde unter anderem von Simon et al. beschrieben¹³. Die Untersuchung des Resektionsvolumens ergab bei 9% Patienten die Durchführung einer Biopsie, also eine Resektion von weniger als 50% der Tumormasse. Bei 17% der Patienten wurde eine inkomplette Resektion durchgeführt (50-weniger als 90% der makroskopischen Tumormasse) und bei 37% der Studienteilnehmer erfolgte eine fast-

komplette makroskopische Resektion (zwischen 90- 99% der Tumormasse). Bei weiteren 37% der Patienten wurde eine komplette makroskopische Resektion durchgeführt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der IDRf negativen Patienten mit der Möglichkeit der radikalen Tumorresektion korrelierte (Abb. 1, $p=0,001$, DOI: [10.1055/s-0041-111175](https://doi.org/10.1055/s-0041-111175)).

Zusätzlich zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation der IDRf mit dem Auftreten von chirurgischen Komplikationen.

Die Auswertung der Überlebensraten ergab ebenfalls statistisch signifikante Ergebnisse im Zusammenhang mit Komplikationen (Abbildung 2a, $p= 0,011$, DOI: [10.1055/s-0041-111175](https://doi.org/10.1055/s-0041-111175)), dem INRGSS-Stadium (Abbildung 2b, $p= 0,001$, DOI: [10.1055/s-0041-111175](https://doi.org/10.1055/s-0041-111175)) sowie der Anzahl an IDRf (Abbildung 2c, $p= 0,014$, DOI: [10.1055/s-0041-111175](https://doi.org/10.1055/s-0041-111175)).

Alle Patienten, welche im Verlauf ein Lokalrezidiv entwickelten, zeigten einen oder mehrere IDRf ($p=0,037$).

Mit dieser Studie konnte die Relevanz der IDRf im Hinblick auf Operabilität sowie dem postoperativen Outcome gezeigt werden. Darüber hinaus ermöglicht die Evaluation der IDRf und ermöglicht dem Chirurgen eine präoperative Risikostratifizierung.

“Implication of Image-defined risk factors for the extent of surgical resection and clinical outcome in patients with pelvic Neuroblastoma”

In einer weiteren Publikation wurde für die Subgruppe der pelvinen Neuroblastome die Bedeutung der IDRf untersucht.

Eine seltene Lokalisation für ein Neuroblastom ist der Beckenbereich. Bedingt durch die anatomische Nähe zu Blase, Rektum und Myelon wird die Mehrheit dieser Tumoren durch funktionelle neurologische Probleme symptomatisch. Die Häufigkeit von pelvinen Neuroblastomen wird in der Literatur mit 2-5% angegeben¹⁴. Mehrere Studien haben bislang gezeigt, dass Neuroblastome im Becken mit einem besseren onkologischen Outcome vergesellschaftet sind^{14, 15}. Nichtsdestotrotz ist die chirurgische Therapie bei Tumorresektionen im Becken mit einem hohen Risiko an mutilierenden Komplikationen vergesellschaftet.

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung und Auswertung von klinischen Risikofaktoren, welche gegebenenfalls das perioperative Risiko senken können und schlussendlich mutilierende Operationen vermieden werden können.

Im Zeitraum von 2003 bis 2018 wurden in der kinderchirurgischen Klinik der LMU insgesamt elf Patienten mit einem Neuroblastom im Becken (aus einem Gesamtkollektiv von 277 Neuroblastom-Patienten) operativ behandelt. Die Auswertung der IDRF in Bezug auf präoperative Symptomatik, Komplikationen, Ausmaß der Resektion sowie dem onkologischen Outcome wurde retrospektiv durchgeführt.

Die Analyse der präoperativen Bildgebung ergab bei zwei Patienten das Stadium L1, also die Abwesenheit von IDRF. Acht Patienten hatten einen oder zwei IDRF und ein Patient war bereits im metastasierten Stadium, jedoch ebenfalls mit IDRF (also Stadium M). Interessanterweise zeigten alle Patienten mit präoperativ bestehender funktioneller neurologischer Problematik mindestens einen IDRF. Postoperative Komplikationen traten bei einem Patienten mit einer vorbestehenden Blasenentleerungsstörung auf, welcher nach der Tumorresektion mehrfach täglich einmalkatheterisieren musste, sowie bei zwei Patienten mit intermittierend auftretenden postoperativen Neuropathien, welche letztlich spontan regredient waren. Lokalrezidive traten bei drei Patienten auf. Alle Patienten mit Komplikationen oder einem Lokalrezidiv zeigten mindestens einen IDRF.

Bedingt durch die geringe Patientenzahl dieser Studie sollten die Ergebnisse in einer größeren, nach Möglichkeit prospektiven Studie bestätigt werden; jedoch deutet sich auch für die pelvinen Neuroblastome eine Relevanz der IDRF in Bezug auf den Krankheitsverlauf an¹⁶.

“Complete surgical resection improves outcome in INRG high-risk patients with localized neuroblastoma older than 18 months”

Basierend auf der Klassifikation der INRG ist eine weitere Publikation entstanden. Das Ausmaß der chirurgischen Resektion in der Neuroblastom-Chirurgie ist häufiger Gegenstand der Diskussion¹⁷. Bedingt durch die häufig retroperitoneale Lage mit Um-mauerung sämtlicher großen viszeralen Gefäße ist die radikale, mikroskopisch komplette Resektion (R0- Resektion) nur bei den wenigsten Patienten ohne Mutilation möglich. Zusätzlich erhält der Pathologe meist den Tumor in mehreren Fragmenten, was zumeist durch die Ausdehnung und die Lokalisation des Tumors bedingt ist.

Bei Patienten mit Stadium 4-Neuroblastomen wurde das Ausmaß der Resektion bei Studienteilnehmern der NB-97 Studie (deutsche Neuroblastom-Studie der Gesellschaft für pädiatrische Hämatologie und Onkologie, GPOH) im Hinblick auf die Lokalrezidivrate (LR), das Event-Free-Survival (EFS) sowie OS untersucht; hierbei zeigte sich kein signifikanter Vorteil in der möglichst radikalen Operation in Korrelation auf LR, EFS und OS¹³.

In Zusammenarbeit mit der Studienzentrale für Neuroblastome wurden die Daten der Patienten mit lokalisiertem Neuroblastom, also Stadium 1-3, retrospektiv ausgewertet. Die 197 Teilnehmer der NB97-Studie waren hierbei alle älter als 18 Monate. Die Patientenakten wurden im Hinblick auf Radikalität der Operation, LR, EFS, OS, *MYCN*-Status sowie bildgebende Risikofaktoren hin untersucht. Die Befunde der initialen Bildgebung, die Operationsberichte sowie die Pathologie-Befunde wurden von zwei unabhängigen Untersuchern ausgewertet.

In der statistischen Analyse zeigte sich, dass die IDRF signifikant mit dem Ausmaß der Resektion assoziiert waren. Weiterhin konnte demonstriert werden, dass Patienten, welche IDRF-positiv waren, von einer makroskopisch kompletten Resektion in Bezug auf LR, EFS und OS profitierten. In der multivariaten Analyse zeigte sich die makroskopisch komplette Resektion sowie der *MYCN*-Status als unabhängige, prognostische Faktoren für LR, EFS und OS¹⁸. Vor allem bei Patienten, welche durch die *MYCN*-Amplifizierung als Hochrisiko-Patienten eingestuft wurden, zeigte sich eine deutliche Verbesserung von LR, EFS und OS (bei komplett resezierten Studienteilnehmern), welches die Bedeutung der radikalen Resektion für den klinischen Verlauf des Patienten zeigt.

Die Auswertung dieser drei Studien zeigen die Bedeutung der INRGSS-Klassifikation sowie der IDRF für die operative Therapie der Neuroblastom-Behandlung an.

2.2 Arbeitsfeld 2: Komplikationsmanagement und minimal-invasives Vorgehen bei Neuroblastomen

“Lymphatic leakage after Surgery for Neuroblastoma: a Rare Complication?”

Eine häufige klinische Beobachtung bei Patienten mit Neuroblastom ist das postoperative Auftreten eines Lymphlecks. Klinisch äußert sich dies hauptsächlich nach ab-

dominellen, aber auch nach thorakalen Operationen in einer vermehrten und protrahierten Fördermenge der einliegenden Wunddrainagen. Dieses kann für die Patienten oftmals mit einem wochenlangen Krankenhausaufenthalt sowie gegebenenfalls einer Verzögerung der weiteren Therapie einhergehen.

Für adulte Patienten existieren genaue Definitionen, ab wann die Diagnose eines Lymphlecks gestellt wird - dies ist u.a. abhängig von der Fördermenge der ableitenden Drainagen sowie der Dauer der Ableitung in Tagen. Bei Kindern existieren derartige Definitionen bislang nicht¹⁹. Auch die üblichen laborchemischen Bestimmungen von Triglyceriden sowie Chylomikronen bei Verdacht auf ein Lymphleck sind nicht immer klinisch beweisend, da in der Praxis viele Patienten trotz negativem Laborbefund eine prolongierte Förderdauer mit einem hohen Drainagen-Output zeigen.

Zusätzlich sind therapeutische Optionen wie die totale parenterale Ernährung (TPN) oder die intravenöse Gabe von Somatostatin bislang nur unzureichend im Kindesalter untersucht. Einzelne Fallberichte in der Literatur legen die Notwendigkeit eines operativen Verschlusses nahe^{20, 21}. Ziel dieser Studie war es, die Häufigkeit der Komplikation eines Lymphlecks zu bestimmen sowie eine Aussage bezüglich der Effizienz der verschiedenen therapeutischen Optionen zu treffen. Hierfür wurde der perioperative Verlauf von insgesamt 204 Patienten, welche an einem Neuroblastom operiert wurden, retrospektiv evaluiert. Untersucht wurden der Einfluss der chirurgischen Radikalität, des Krankheitsstadiums sowie klinische Parameter wie die Dauer der einliegenden Wunddrainagen, die maximale Fördermenge und im Falle eines tatsächlich bestehenden Lymphlecks die Effektivität therapeutischer Behandlungsansätze.

In diesem Patientengut wurde bei 82 Patienten anhand von klinischen und/oder laborchemischen Zeichen ein Lymphleck festgestellt. Als Definition galt milchig-weißes Drainagensekret und/ oder eine Förderdauer länger als 7 Tage und/ oder eine Fördermenge von mehr als 300 ml/ pro Tag.

Durch die Auswertung der Drainagedauer konnte gezeigt werden, dass bei mehr als der Hälfte der Patienten (57%) lediglich eine geringgradig prolongierte Dauer der abdominalen Drainagen vorlag (Abb. 1, DOI: [10.1055/s-0039-1701008](https://doi.org/10.1055/s-0039-1701008))

Interessanterweise benötigte keiner der Patienten einen operativen Verschluss des Lymphlecks; bei allen Patienten sistierte das Lymphleck spontan unter konservativ-supportiven Maßnahmen wie total-parenteraler Ernährung oder der intravenösen Somatostatin-Gabe. Des weiteren zeigte sich keine therapeutische Option als Behandlung des Lymphlecks eindeutig überlegen²².

Das Auftreten eines Lymphlecks korrelierte allerdings signifikant mit dem Ausmaß der chirurgischen Radikalität, einem höhergradigen INSS-Stadium sowie einem herabgesetzten OS.

Die klinische Bedeutung dieser Studie liegt in der Tatsache, dass das Auftreten einer lymphatischen Leckage nach Neuroblastom-Chirurgie (bedingt durch die retroperitoneale Lage und die anatomische Nähe zu den Lymphbahnen) entgegen der aktuellen Meinung eine häufige Komplikation ist und die Patienten und deren Angehörige auf den oftmals langen Krankenhausaufenthalt frühzeitig aufgeklärt werden müssen. Therapeutische Maßnahmen wie z.B. die Gabe von Somatostatin scheinen keinen signifikanten Einfluss auf die Dauer des Lymphlecks zu haben; die Indikation eines operativen Verschlusses des Lymphlecks war bei den untersuchten Patienten nicht gegeben. Die gegebenenfalls notwendige adjuvante Chemotherapie kann in unseren Augen auch mit noch liegender Drainage begonnen werden.

“Laparoscopic Adrenalectomy is Feasible for Suspected Adrenal Tumors in Children Younger than 24 Months of Age - But is it Always Justified?”

Trotz der Tatsache, dass Neuroblastome die häufigsten soliden, extrakraniellen Tumoren im Säuglingsalter sind, ist die generelle Inzidenz mit etwa 150 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland gering anzusiedeln. Differentialdiagnostisch kommen deswegen beim Vorliegen einer Raumforderung im Bereich der Nebennieren auch -unter anderem- Einblutungen der Nebenniere (beispielsweise geburtstraumatisch bedingt) sowie Nebennieren-Adenome in Betracht. Aufgrund dessen wird zur Dignitätsbestimmung (sowie im Falle eines Neuroblastoms) zur Risikostratifizierung (*MYCN*-Amplifizierung) eine Biopsie-Entnahme benötigt.

Das bisherige Standard-Vorgehen beinhaltet meist die „offene“ Biopsie, d.h. die Biopsie über eine Laparotomie. Dies bedeutet für den Patienten eine große Narbe sowie einen meist längeren Krankenhausaufenthalt.

In dieser Studie wurden in einem Zeitraum von 19 Monaten 11 Kinder mit Neuroblastomverdacht im Alter von <24 Monaten laparoskopisch operiert. Bei neun dieser elf Patienten konnte hierbei die Raumforderung komplett entfernt werden; ein Patient hatte eine schwere Komplikation (im Sinne einer Darmperforation), zwei Patienten hatten weniger schwere Komplikationen. Die weniger schweren Komplikationen beinhalteten eine Narbenhernie sowie einen Prolaps des großen Netzes nach Drainagenzug nach extrabdominell. Bei neun von elf Patienten zeigte sich histologisch ein Neuroblastom; ein Patient hatte letztlich ein Adenom und einer eine Einblutung in der Nebenniere.

Auch wenn die Studienkohorte nur eine geringe Patientenzahl umfasste (am ehesten Inzidenz-bedingt), zeigte sich trotzdem, dass die Laparoskopie bei Raumforderungen der Nebennieren auch im Säuglings- und Kleinkindalter eine verlässliche Operationsmethode ist, welche für den Patienten mit einem akzeptablen perioperativen Risiko einhergeht²³.

2.3 Arbeitsfeld 3: Molekulargenetische Analyse von potentiellen prädiktiven und prognostischen Markern des Neuroblastoms

“Expression of Truncated Neurokinin-1 Receptor in childhood neuroblastoma is independent of tumor biology and stage”

Der Tachykinin/Substanz-P-Rezeptor-Komplex ist assoziiert mit Entzündung, Zellmigration, Tumor-Angiogenese sowie Zellproliferation²⁴. Eine Vielzahl an Studien konnte bislang die Bedeutung dieses Komplexes respektive der Tachykinin-Rezeptoren unter anderem bei Brustkrebs, Glioblastomen und Kolonkarzinomen beweisen. Tachykinin-Rezeptor Antagonisten wie Aprepitant (derzeit zugelassen für die Behandlung von Chemotherapie-induzierter Nausea und Emesis) haben ihre Wirksamkeit in ersten *in vivo* und *in vitro* Studien gegen *TACR1* bei Hepato- sowie Glioblastomen nachgewiesen^{25, 26}. Es existieren drei verschiedene Subtypen der Tachykinin-Rezeptoren; *TACR1* zeichnet sich hierbei durch die stärkste Affinität zum Liganden Substanz P aus.

Es gibt zwei verschiedene splice-Varianten von *TACR1*: full length-*TACR1* (fl-*TACR1*) sowie truncated-*TACR1* (tr-*TACR1*). Tr-*TACR1* fehlen 100 Aminosäuren am C-terminalen Ende, welches zu einer konstanten Aktivierung des Rezeptor-Komplexes

führt. Vorarbeiten aus der Kinderchirurgischen Klinik haben bereits ausführlich die Bedeutung von fl-*TACR1* und tr-*TACR1* für das Hepatoblastom, einem embryonalen Tumor der Leber, gezeigt²⁵. Hierbei wurden drei verschiedene Hepatoblastom-Zelllinien sowie Tumorproben von Hepatoblastom-Patienten mit Aprepitant behandelt. Es zeigte sich u.a. eine dosisabhängige Wachstumsinhibierung sowie eine Tumorgößenreduktion *in vivo*²⁵.

Eine Studie an Neuroblastom-Zelllinien, welche mit dem wasserlöslichen Analogon zu Aprepitant, nämlich Fosaprepitant, als TACR1-inhibitor behandelt wurden, ergab u.a. eine Induktion des TP-53 Signalwegs, welcher bekannt ist als Tumor-suppressor pathway²⁷.

In dieser Studie wurden die Gen-Expressionslevel von fl-*TACR1* und tr-*TACR1* in 59 Tumorproben von Patienten mit Neuroblastomen untersucht. Ferner wurden die Patientenakten retrospektiv auf klinische Parameter wie der *MYCN*-Amplifizierung, der Histologie, dem INSS Stadium, dem Ausmaß der chirurgischen Resektion, Geschlecht, Alter sowie OS analysiert.

Die Auswertung der Genexpression ergab eine ubiquitäre Expression beider Splice-Varianten in den getesteten Neuroblastom-Proben. In der statistischen Analyse konnte jedoch keine Korrelation mit klinischen Parametern oder der *MYCN*-Amplifikation nachgewiesen werden. Zusätzlich zeigte weder die Expression von fl-*TACR1*- noch tr-*TACR1* eine signifikante Assoziation mit dem Outcome der Patienten an.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die ubiquitäre Expression von TACR1 in Neuroblastomen ein wichtiges potentiellles Angriffsziel für eine zielgerichtete Therapie darstellen kann. Nichtsdestotrotz werden weitere Studien benötigt, welche die genaue Bedeutung von TACR1 bei Neuroblastomen evaluieren.

„Vessel adherent growth represents a major challenge in the surgical resection of neuroblastoma and is associated with adverse outcome “

Neuroblastome wachsen bei einem Teil der Patienten infiltrativ in Gefäßwände oder parenchymatöse Organe ein. Eine Quantifizierung dieses Phänomens wurde bislang noch nicht in der Literatur beschrieben, scheint aber nach Einschätzung der Datenlage in unserer Klinik etwa bei einem Drittel der Erkrankten aufzutreten. Da die Infiltration in Organe und Gefäßwände für den Chirurgen intraoperativ eine enorme Herausfor-

derung darstellt, wurde in einer retrospektiven Studie unserer Neuroblastompatienten das Auftreten dieses Phänomens untersucht. Neben der Quantifizierung wurde die Korrelation mit klinischen und molekulargenetischen Markern evaluiert.

Für die vorliegende Studie wurden 100 Tumorproben von Neuroblastompatienten untersucht und im Hinblick auf Parametern wie u.a. dem Ausmaß der Resektion, *MYCN*-Amplifikation, dem klinischen Outcome, der Histopathologie sowie Informationen bezüglich des Status der Gefäßinfiltration/der Ummauerung von Gefäßen analysiert.

In einem ersten Schritt erfolgte anhand der bildgebenden Untersuchungen sowie der Operationsberichte die Eingruppierung der einzelnen Patienten in 3 Kategorien anhand ihrer Tumorbeziehung zu den großen Gefäßen:

Die erste Kategorie entsprach der Beurteilung nach IDRF-Faktoren wie von Monclair beschrieben; also in IDRF-positive und IDRF-negative Tumoren²⁸.

Für die zweite und dritte Kategorie wurden die Tumoren nach deren intraoperativen Wachstum beurteilt: So wurde mit „encasement“ die Tumor-Ummantelung der großen Gefäße um mehr als 50% beschrieben- und die einzelnen Tumoren eben in ummantelnd oder „nicht ummantelnd“ eingeteilt.

Die dritte Kategorie umfasste solche Tumoren, die Gefäße ummantelten, sowie zusätzlich intraoperativ eine deutliche makroskopische Infiltration in die Gefäßwand zeigten und sich dementsprechend schwierig präparieren ließen. Im Gegensatz dazu gab es Tumoren mit Ummantelung (encasement), welche sich jedoch leicht von den Gefäßwänden abpräparieren ließen. Mit dem Terminus „UVIN“ („unexpected vessel infiltration of neuroblastoma“) wurden dann in Folge die Tumoren bezeichnet, welche eine makroskopische Gefäßwandinfiltration zeigten²⁹.

Die Entscheidung zur Überprüfung der Gen-Expression von *MYCN* und *MYCNOS* basierte auf der Tatsache, dass etwa 20% der Tumoren eine *MYCN*-Amplifizierung aufzeigen und dieses bislang unstrittig mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf assoziiert wurde^{4, 5}.

Das *MYCNOS*-Gen liegt auf dem gegenläufigen DNA-Strang zum *MYCN*-Gen und ist bei einem hohen Gen-Expressions-Level mit einer erniedrigten Überlebenswahrscheinlichkeit im Krankheitsverlauf bei Neuroblastomen assoziiert³⁰. *MYCNOS* wurde mit einer Steigerung der *MYCN*-Expression in Verbindung gebracht, welches durch die

Interferenz mit anderen Faktoren, (und somit schlussendlich einer Stabilisierung des MYCN-Proteins) erreicht wird³¹.

In Abbildung 3 (DOI: [10.1016/j.jpedsurg.2019.07.012](https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.07.012)) der Publikation wurde eine Kaplan-Meier Analyse von OS und EFS durchgeführt, zusätzlich wurden UVIN-positive und UVIN-negative Tumoren mithilfe eines log-rank-tests mit einem p-wert < 0,05 verglichen. In beiden Analysen konnte ein deutlicher Trend zu einem schlechten Outcome in Patienten mit einem UVIN-positiven Outcome beobachtet werden. Zusätzlich erfolgte eine Stratifizierung nach dem MYCN-Status, welches sowohl bei UVIN-positiven wie auch UVIN-negativen Tumoren einen signifikanten Einfluss auf OS, jedoch nicht bei EFS, zeigte³².

Bei 34% der Patienten (n= 34) wurde intraoperativ eine invasive Infiltration in die großen Gefäße gefunden. Die statistische Analyse ergab einen signifikanten Zusammenhang mit der häufigen MYCN-Amplifizierung, postoperativen Komplikationen, neo-adjuvanter Chemotherapie, dem Tumor-Grading sowie der MYCNOS-Expression.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass UVIN einen häufigen intraoperativen Befund darstellt, welcher mit einem erhöhten perioperativen Risiko sowie schlechterem Outcome einhergeht. Die MYCN und MYCNOS-Expressionen auf RNA-Ebene scheinen jedoch keine adäquaten Marker für das Auftreten dieses Phänomens zu sein.

3. Ausblick

Das Neuroblastom gehört zu den soliden embryonalen kindlichen Tumoren, bei welchem die Risikostratifizierung aufgrund von molekulargenetischen Markern wie der MYCN-Amplifizierung, aber auch der Chromosom-1p- oder 11q-Deletion bereits etabliert ist. Nichtsdestotrotz ist bis zum Erreichen des Zieles einer individualisierten, maßgeschneiderten Therapie noch Vieles im Bereich der Tumorgenese sowie der Krankheitsprogression unbekannt und benötigt weitere Grundlagen- wie auch translationale Forschung. Weitere Forschungsvorhaben der Habilitandin werden sich insofern mit der Ver-

tiefung der bereits gefundenen Kenntnisse sowie der Evaluierung von molekulargenetischen Markern befassen. Bislang sind als weitere Projekte geplant:

3.1 Bedeutung des TGF- β -Signalweges für den Invasionsstatus bei Neuroblastomen

Zur weiteren Evaluation des invasiven Tumorwachstums in Bezug auf große abdominelle Gefäße wurden -nach negativen Ergebnissen in Zusammenhang mit *MYCN*- sowie der *MYCNOS*-Gen-Expression- ein Panel von Kandidaten-Genen, welche in Migration, Invasion, Signaltransduktion sowie Inflammation involviert sind, an einem Teil der Tumorproben auf differentielle Gen-Expressionsmuster untersucht.

Die Überprüfung dabei identifizierter Kandidatengene an einem repräsentativen Kollektiv von 100 Neuroblastomen zeigte dann, dass eine Überexpression von Genen des TGF- β Signalweges, signifikant mit dem Invasionsstatus korreliert war (Auswertung in Arbeit).

3.2 Rolle von Aurora Kinasen bei lokal fortgeschrittenen und metastasierten Neuroblastomen

Aurora Kinasen zählen zu den Serin-Threonin-Kinasen, welche verantwortlich für den korrekten Ablauf der chromosomalen Segregation während der Mitose sind. Eigene Vorarbeiten der Habilitandin zeigten bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom eine signifikante Assoziation von hohen Gen-Expressionsleveln von Aurora-Kinase B mit einem verschlechterten OS. Zusätzlich zeigte sich, dass Patienten mit einem G-Allel im single-nucleotide polymorphism AURKB885A>G ebenfalls mit einem signifikant schlechteren Outcome assoziiert sind³³.

Auch im Bereich der Neuroblastom-Forschung befassten sich bereits mehrere Studien mit der Untersuchung von Aurora Kinasen.

So wurde -unter anderem- eine Stabilisierung des NMYC-Proteins, des Produktes des *MYCN*-Onkogenes, durch Aurora-Kinase A beschrieben. Diese Stabilisierung ließ sich experimentell durch eine Inhibierung von Aurora-A beeinflussen³⁴. Andere Autoren be-

richteten über eine maßgebliche Rolle von Aurora Kinase A im Rahmen der Tumor-Angiogenese bei Neuroblastomen³⁵.

Aufgrund dieser Zusammenhänge ist von der Habilitandin die Evaluation der Gen-Expression der Aurora Kinasen A, B und C bei Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Neuroblastom (Stadium 3 und 4) sowie die Korrelation mit verschiedenen klinischen Faktoren; unter anderem dem Invasions- sowie dem IDRF-Status, geplant.

4. Literatur

1. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*. Mar 2003;3(3):203-16. doi:10.1038/nrc1014
2. Murphy JM, La Quaglia MP. Advances in the surgical treatment of neuroblastoma: a review. *Eur J Pediatr Surg*. Dec 2014;24(6):450-6. doi:10.1055/s-0034-1396421
3. Morgenstern DA, Baruchel S, Irwin MS. Current and future strategies for relapsed neuroblastoma: challenges on the road to precision therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. Jul 2013;35(5):337-47. doi:10.1097/MPH.0b013e318299d637
4. Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, Varmus HE, Bishop JM. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science*. Jun 8 1984;224(4653):1121-4. doi:10.1126/science.6719137
5. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, et al. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med*. Oct 31 1985;313(18):1111-6. doi:10.1056/NEJM198510313131802
6. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. Nov 10 2016;2:16078. doi:10.1038/nrdp.2016.78
7. Bresler SC, Weiser DA, Huwe PJ, et al. ALK mutations confer differential oncogenic activation and sensitivity to ALK inhibition therapy in neuroblastoma. *Cancer Cell*. Nov 10 2014;26(5):682-94. doi:10.1016/j.ccell.2014.09.019
8. Spitz R, Hero B, Ernestus K, Berthold F. Deletions in chromosome arms 3p and 11q are new prognostic markers in localized and 4s neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. Jan 2003;9(1):52-8.
9. Maris JM, Guo C, Blake D, et al. Comprehensive analysis of chromosome 1p deletions in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*. Jan 2001;36(1):32-6. doi:10.1002/1096-911X(20010101)36:1<32::AID-MPO1009>3.0.CO;2-0
10. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, et al. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol*. Dec 1988;6(12):1874-81. doi:10.1200/JCO.1988.6.12.1874
11. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. Jan 10 2009;27(2):289-97. doi:10.1200/JCO.2008.16.6785
12. Pohl A, Erichsen M, Stehr M, et al. Image-defined Risk Factors Correlate with Surgical Radicality and Local Recurrence in Patients with Neuroblastoma. *Klin Padiatr*. Apr 2016;228(3):118-23. Image-defined Risk Factors korrelieren mit chirurgischer Radikalität und Lokalrezidiven bei Neuroblastom-Patienten. doi:10.1055/s-0041-111175
13. Simon T, Haberle B, Hero B, von Schweinitz D, Berthold F. Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis. *J Clin Oncol*. Feb 20 2013;31(6):752-8. doi:10.1200/JCO.2012.45.9339
14. Haase GM, O'Leary MC, Stram DO, et al. Pelvic neuroblastoma--implications for a new favorable subgroup: a Children's Cancer Group experience. *Ann Surg Oncol*. Nov 1995;2(6):516-23. doi:10.1007/bf02307085
15. Leclair MD, Hartmann O, Heloury Y, et al. Localized pelvic neuroblastoma: excellent survival and low morbidity with tailored therapy--the 10-year experience of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*. May 1 2004;22(9):1689-95. doi:10.1200/JCO.2004.04.069
16. Froeba-Pohl A, von Schweinitz D, Muehling J, Paolini M, Hubertus J. Implication of Image-Defined Risk Factors for the Extent of Surgical Resection and Clinical Outcome in Patients with Pelvic Neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg*. Aug 2020;doi:10.1055/s-0040-1714658
17. von Schweinitz D, Hero B, Berthold F. The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg*. Dec 2002;12(6):402-9. doi:10.1055/s-2002-36952
18. Fischer J, Pohl A, Volland R, et al. Complete surgical resection improves outcome in INRG high-risk patients with localized neuroblastoma older than 18 months. *BMC Cancer*. Aug 4 2017;17(1):520. doi:10.1186/s12885-017-3493-0

19. Weniger M, D'Haese JG, Angele MK, Kleespies A, Werner J, Hartwig W. Treatment options for chylous ascites after major abdominal surgery: a systematic review. *Am J Surg.* Jan 2016;211(1):206-13. doi:10.1016/j.amjsurg.2015.04.012
20. Cope C. Diagnosis and treatment of postoperative chyle leakage via percutaneous transabdominal catheterization of the cisterna chyli: a preliminary study. *J Vasc Interv Radiol.* Sep-Oct 1998;9(5):727-34. doi:10.1016/s1051-0443(98)70382-3
21. Zeidan S, Delarue A, Rome A, Roquelaure B. Fibrin glue application in the management of refractory chylous ascites in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Apr 2008;46(4):478-81. doi:10.1097/MPG.0b013e31815ce5be
22. Froeba-Pohl A, Muehling J, Vill K, et al. Lymphatic Leakage after Surgery for Neuroblastoma: A Rare Complication? *Eur J Pediatr Surg.* Apr 2021;31(2):140-146. doi:10.1055/s-0039-1701008
23. Hubertus J, Pohl A, Schmid I, von Schweinitz D. Laparoscopic Adrenalectomy is Feasible for Suspected Adrenal Tumors in Children Younger than 24 Months of Age - But is it Always Justified? *Klin Padiatr.* Apr 2016;228(3):135-8. Die laparoskopische Adrenaektomie ist technisch möglich bei unklaren Tumoren der Nebenniere von Kindern < 24 Monate - doch ist sie gerechtfertigt? doi:10.1055/s-0042-101030
24. Pohl A, Kappler R, Muhling J, D VONS, Berger M. Expression of Truncated Neurokinin-1 Receptor in Childhood Neuroblastoma is Independent of Tumor Biology and Stage. *Anticancer Res.* Nov 2017;37(11):6079-6085. doi:10.21873/anticancer.12056
25. Berger M, Neth O, Ilmer M, et al. Hepatoblastoma cells express truncated neurokinin-1 receptor and can be growth inhibited by aprepitant in vitro and in vivo. *J Hepatol.* May 2014;60(5):985-94. doi:10.1016/j.jhep.2013.12.024
26. Cordier D, Gerber A, Kluba C, et al. Expression of different neurokinin-1 receptor (NK1R) isoforms in glioblastoma multiforme: potential implications for targeted therapy. *Cancer Biother Radiopharm.* Jun 2014;29(5):221-6. doi:10.1089/cbr.2013.1588
27. Henssen AG, Odersky A, Szymansky A, et al. Targeting tachykinin receptors in neuroblastoma. *Oncotarget.* Jan 3 2017;8(1):430-443. doi:10.18632/oncotarget.13440
28. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* Jan 10 2009;27(2):298-303. doi:10.1200/JCO.2008.16.6876
29. Warmann SW, Seitz G, Schaefer JF, Scheel-Walter HG, Leuschner I, Fuchs J. Vascular encasement as element of risk stratification in abdominal neuroblastoma. *Surg Oncol.* Dec 2011;20(4):231-5. doi:10.1016/j.suronc.2010.01.003
30. Zhao X, Li D, Pu J, et al. CTCF cooperates with noncoding RNA MYCNOS to promote neuroblastoma progression through facilitating MYCN expression. *Oncogene.* Jul 7 2016;35(27):3565-76. doi:10.1038/onc.2015.422
31. Suenaga Y, Islam SM, Alagu J, et al. NCYM, a Cis-antisense gene of MYCN, encodes a de novo evolved protein that inhibits GSK3beta resulting in the stabilization of MYCN in human neuroblastomas. *PLoS Genet.* Jan 2014;10(1):e1003996. doi:10.1371/journal.pgen.1003996
32. Muhling J, Eberherr C, Muller Hocker J, et al. Vessel adherent growth represents a major challenge in the surgical resection of neuroblastoma and is associated with adverse outcome. *J Pediatr Surg.* Nov 2019;54(11):2336-2342. doi:10.1016/j.jpedsurg.2019.07.012
33. Pohl A, Azuma M, Zhang W, et al. Pharmacogenetic profiling of Aurora kinase B is associated with overall survival in metastatic colorectal cancer. *Pharmacogenomics J.* Apr 2011;11(2):93-9. doi:10.1038/tpj.2010.18
34. Richards MW, Burgess SG, Poon E, et al. Structural basis of N-Myc binding by Aurora-A and its destabilization by kinase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Nov 29 2016;113(48):13726-13731. doi:10.1073/pnas.1610626113
35. Romain C, Paul P, Kim KW, Lee S, Qiao J, Chung DH. Targeting Aurora kinase-A downregulates cell proliferation and angiogenesis in neuroblastoma. *J Pediatr Surg.* Jan 2014;49(1):159-65. doi:10.1016/j.jpedsurg.2013.09.051

5. Verzeichnis wissenschaftlicher Publikationen

5.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. **Fröba-Pohl A**, von Schweinitz D, Mühling J, Paolini M, Hubertus J.
Implication of image-defined risk factors for the extent of surgical resection and clinical outcome in patients with pelvic neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg*. 2020 Aug 30, doi:10.1055/s-0040-1714658, Epub ahead of print)
IF 1,703 (2019)
2. **Fröba-Pohl A**, Mühling J, Vill K, Grote V, Komm T, Seitz D, Kappler R, von Schweinitz D.
Lymphatic leakage after Surgery for Neuroblastoma: a Rare Complication?
Eur J Pediatr Surg. 2020 Jan 20 (Epub ahead of print)
IF 1,703 (2019)
3. Mühling J, Eberherr C, Müller-Höcker J, Grote V, von Schweinitz D, Kappler R, **Fröba-Pohl A**.
Vessel adherent growth represents a major challenge in the surgical resection of neuroblastoma and is associated with adverse outcome. *J Pediatr Surg*. 2019 Nov;54 (11)2336-2342
IF 2,092
4. **Pohl A**, Kappler R, Mühling J, von Schweinitz D, Berger M.
Expression of Truncated Neurokinin-1 Receptor in Childhood Neuroblastoma is independent of Tumor Biology and Stage. *Anticancer Research*, November 2017 37 (11) 6079-6085
IF 1,895
5. **Pohl A**, Erichsen M, Stehr M, Hubertus J, Bergmann F, Kammer B, von Schweinitz D.
Image-defined Risk Factors Correlate with Surgical Radicality and Local Recurrence in Patients with Neuroblastoma. *Klin Padiatr*. 2016 Apr;228(3):118-23. doi: 10.1055/s-0041-111175.
IF 0,879
6. **Pohl A**, El-Khoueiry A, Yang D, Zhang W, Lurje G, Ning Y, Winder T, Hu-Lieskoven S, Iqbal S, Danenberg KD, Kahn M, Teo JL, Shriki J, Stebbing J, Lenz HJ.
Pharmacogenetic profiling of CD133 is associated with response rate (RR) and progression-free survival (PFS) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with bevacizumab-based chemotherapy. *Pharmacogenomics J*. 2013 Apr;13(2):173-80. doi: 10.1038/tj.2011.61.
IF 5,513
7. **Pohl A**, Azuma M, Zhang W, Yang D, Ning Y, Winder T, Danenberg K, Lenz HJ.
Pharmacogenetic profiling of Aurora kinase B is associated with overall survival in metastatic colorectal cancer

Pharmacogenomics J. 2011 Jan;22(1):104-9
IF 4,536

8. **Pohl A**, Lurje G, Manegold PC, Lenz HJ.
Pharmacogenomics and -genetics in colorectal cancer,
Adv Drug Deliv Rev. 2009 May 20;61(5):375-80.
IF 11,957
(Anerkennung als Originalarbeit aufgrund des Impact-Factors)

5.2 Originalarbeiten als Coautor

1. Fischer J, **Pohl A**, Volland R, Hero B, Dübbbers M, Cernaianu G, Berthold F, von Schweinitz D, Simon T.
Complete surgical resection improves outcome in INRG high-risk patients with localized neuroblastoma older than 18 months.
BMC Cancer, 2017 Aug 4; 17(1)520
IF 3,288
2. Hubertus J, **Pohl A**, Schmid I, von Schweinitz D.
Laparoscopic adrenalectomy is feasible for suspected adrenal tumors in children younger than 24 months of Age- but is it always justified?
Klin Padiatr 2016 Apr;228(3):135-8
IF 0,879
3. Hu-Lieskovan S, Vallbohmer D, Zhang W, Yang D, **Pohl A**, Labonte MJ, Grimminger PP, Hölscher AH, Semrau R, Arnold D, Dellas K, Debucquoy A, Haustermans K, Machiels JP, Sempoux C, Rödel C, Bracko M, Velenik V, Lenz HJ.
EGF61 polymorphism predicts complete pathologic response to cetuximab-based chemoradiation independent of KRAS status in locally advanced rectal cancer patients.
Clin Cancer Res. 2011 Aug 1;17(15):5161-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2666.
IF 8,34
4. Yang D, Hendifar A, Lenz C, Togawa K, Lenz F, Lurje G, **Pohl A**, Winder T, Ning Y, Groshen S, Lenz HJ.
Survival of metastatic gastric cancer: Significance of age, sex and race/ethnicity.
J Gastrointest Oncol. 2011 Jun;2(2):77-84. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2010.025.
IF 0,62
5. Ning Y, Manegold PC, Hong YK, Zhang W, **Pohl A**, Lurje G, Winder T, Yang D, Labonte MJ, Wilson PM, Ladner RD, Lenz HJ.
Interleukin-8 is associated with proliferation, migration, angiogenesis and chemosensitivity in vitro and in vivo in colon cancer cell line models.
Int J Cancer. 2011 May 1;128(9):2038-49
IF 1,65

6. Zhang W, Winder T, Ning Y, **Pohl A**, Yang D, Kahn M, Lurje G, Labonte MJ, Wilson PM, Gordon MA, Hu-Lieskován S, Mauro DJ, Langer C, Rowinsky EK, Lenz HJ.
A let-7 microRNA-binding site polymorphism in 3'-untranslated region of KRAS gene predicts response in wild-type KRAS patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab monotherapy.
Ann Oncol. 2011 Jan;22(1):104-9
IF 6,498
7. Winder T, Zhang W, Yang D, Ning Y, Bohanes P, Gerger A, Wilson P, **Pohl A**, Mauro DJ, Langer C, Rowinsky EK, Lenz HJ.
Germline polymorphisms in genes involved in the IGF1-pathway predict efficacy of cetuximab in wild-type KRAS mCRC patients.
Clin Cancer Res. 2010 Nov 15;16(22):5591-602
IF 7,338
8. Zhang W, Azuma M, Lurje G, Gordon MA, Yang D, **Pohl A**, Ning Y, Bohanes P, Gerger A, Winder T, Hollywood E, Danenberg KD, Saltz L, Lenz HJ.
Molecular predictors of combination targeted therapies (cetuximab, bevacizumab) in irinotecan-refractory colorectal cancer (BOND-2 study).
Anticancer Res. 2010 Oct;30(10):4209-17.
IF 1,656
9. Lurje G, Leers JM, **Pohl A**, Oezcelik A, Zhang W, Ayazi S, Winder T, Ning Y, Yang D, Klipfel NE, Chandrasoma P, Hagen JA, DeMeester SR, DeMeester TR, Lenz HJ.
Genetic variations in angiogenesis pathway genes predict tumor recurrence in localized adenocarcinoma of the esophagus.
Ann Surg. 2010 May;251(5):857-64.
IF 7,474
10. Lurje G, Zhang W, Yang D, Groshen S, Hendifar A, Husain H, Nagashima F, Chang H, Fazzino W, Ladner R, **Pohl A**, Ning Y, Iqbal S, El-Khoueiry A, Lenz HJ.
Thymidilate synthase haplotype is associated with tumor recurrence in stage II and stage III colon cancer, *Pharmacogenet Genomics.* 2008 Feb;18(2):161-8.
IF 4,409
11. Lurje G, Husain H, Power DG, Yang D, Groshen S, **Pohl A**, Zhang W, Ning Y, Manegold PC, El-Khoueiry A, Iqbal S, Tang LH, Shah MA, Lenz HJ.
Genetic variations in angiogenesis pathway genes associated with clinical outcome in localized gastric adenocarcinoma.
Ann Oncol. 2010 Jan;21(1):78-86
IF 4,182
12. Hendifar A, Yang D, Lenz F, Lurje G, **Pohl A**, Lenz C, Ning Y, Zhang W, Lenz HJ.
Gender disparities in metastatic colorectal cancer survival.
Clin Cancer Res. 2009 Oct 15;15(20):6391-7.
IF 6,747

13. Lurje G, Hendifar AE, Schultheis AM, **Pohl A**, Husain H, Yang D, Manegold PC, Ning Y, Zhang W, Lenz HJ.
Polymorphisms in Interleukin 1 beta and interleukin1 receptor antagonist associated with tumor recurrence in stage II colon cancer, *Pharmacogenet Genomics* 2009 Feb; 19(2):95-102
IF 3,991
14. Warnecke-Eberz U, Bollschweiler E, Drebber U, **Pohl A**, Baldus SE, Hölscher AH, Metzger R.
Frequent down-regulation of pim-1 mRNA expression in non-small cell lung cancer is associated with lymph node metastases. *Oncol Rep.* 2008 Sep;20(3):619-24.
IF 1,524
15. Mönig SP, Nolden B, Lübke T, **Pohl A**, Grass G, Schneider PM, Dienes HP, Hölscher AH, Baldus SE.
Clinical significance of nm23 gene expression in gastric cancer, *Anticancer Res.* 2007 Jul-Aug;27(4C):3029-33
IF 1,895

5.3 Reviews

1. **Pohl A**, Lange-Sperandio B.
Angeborene obstruktive Harntransportstörungen der Nieren- und ableitenden Harnwege.
Pädiatrische Praxis, 2017, Band 87/2, 343-352.
2. **Pohl A**, Petersen C, Kammer B, von Schweinitz D.
Angeborene Lungenfehlbildungen
Monatsschr Kinderheilkund 2016, 164:869-874
IF 0,310
3. Lurje G, Manegold PC, Ning Y, **Pohl A**, Zhang W, Lenz HJ.
Thymidylate synthase gene variations: predictive and prognostic markers.
Mol Cancer Ther. 2009 May;8(5):1000-7
IF 4,953
4. **Pohl A**, Lurje G, Manegold PC, Lenz HJ.
Pharmacogenomics and -genetics in colorectal cancer,
Adv Drug Deliv Rev. 2009 May 20;61(5):375-80. Review.
IF 11,957
5. **Pohl A**, Lenz, HJ.
Individualization of therapy based on clinical and molecular parameters, *Gastrointest Cancer Res* 2 (suppl 2): S38-S41, 2008.
IF 1,43
6. **Pohl A**, Zhang W, Ning Y, Manegold PC, Lurje G, Lenz HJ:
Targeting metastatic colorectal cancer: a long way from 5-FU, *Oncology*

(Williston Park). 2008 Apr 15;22(4):456-62.
IF 1,336

7. Manegold PC, Lurje G, **Pohl A**, Ning Y, Zhang W, Lenz HJ.
Can we predict the response to epidermal growth factor receptor targeted therapy? *Targeted Oncology*. 2008;3:87-99.
IF 0,455
8. **Pohl A**, Lurje G, Kahn M, Lenz HJ.
Stem Cells in Colon Cancer,
Clin Colorectal Cancer. 2008 Mar;7(2):92-8.
IF 2,724

5.4 Buchkapitel

1. **Kinderchirurgie**, Dietrich von Schweinitz, Benno Ure (Hrsg.), 3. Auflage 2019, Springer Verlag
 - Kapitel 28, Gefäßmalformationen bei Kindern
 - Kapitel 29, Gefäßtumore bei Kindern
2. **50 Fälle Pädiatrie**, Ania Carolina Muntau (Hrsg.), Elsevier Verlag, 1. Auflage 2012, 2. Auflage 2020- 1. Auflage alleiniger Autor, 2. Auflage Coautor der folgenden Kapitel:
 - Meningitis, biliäre Atresie, akute lymphatische Leukämie, hämolytisch-urämisches Syndrom, Kawasaki-Syndrom, nekrotisierende Enterokolitis, biliäre Atresie, early- und late- onset-Sepsis, Non-Hodgkin-Lymphom, Osteosarkom und Pneumonie

6. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor und ausgewählte Originalarbeiten als Coautor

Implication of image-defined risk factors for the extent of surgical resection and clinical outcome in patients with pelvic neuroblastoma

DOI: [10.1055/s-0040-1714658](https://doi.org/10.1055/s-0040-1714658)

Lymphatic leakage after surgery for neuroblastoma: a rare complication?

DOI: [10.1055/s-0039-1701008](https://doi.org/10.1055/s-0039-1701008)

Vessel adherent growth represents a major challenge in the surgical resection of neuroblastoma and is associated with adverse outcome

DOI: [10.1016/j.jpedsurg.2019.07.012](https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.07.012)

Expression of Truncated Neurokinin-1 Receptor in Childhood-Neuroblastoma is Independent of Tumor Biology and Stage

DOI: [10.21873/anticanres.12056](https://doi.org/10.21873/anticanres.12056)

Complete surgical resection improves outcome in INRG high-risk patients with localized neuroblastoma older than 18 months

DOI: [10.1186/s12885-017-3493-0](https://doi.org/10.1186/s12885-017-3493-0)

Image-defined Risk Factors Correlate with surgical Radicality and Local Recurrence in Patients with Neuroblastoma

DOI: [10.1055/s-0041-111175](https://doi.org/10.1055/s-0041-111175)

Laparoscopic Adrenalectomy is Feasible for Suspected Adrenal Tumors in Children Younger than 24 Months of Age-but is it Always Justified?

DOI: [10.1055/s-0042-101030](https://doi.org/10.1055/s-0042-101030)

Pharmacogenetic profiling of CD133 is associated with response rate (RR) and progression-free survival (PFS) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with bevacizumab-based chemotherapy

DOI: [10.1038/tpj.2011.61](https://doi.org/10.1038/tpj.2011.61)

Pharmacogenetic profiling of Aurora kinase B is associated with overall survival in metastatic colorectal cancer

DOI: [10.1038/tpj.2010.18](https://doi.org/10.1038/tpj.2010.18)

7. Übersicht der Lehrveranstaltungen

| Semester | Berechnungsgrundlage | SWS gerundet | Einzelstunden |
|---------------------|----------------------|--------------|---------------|
| SoSe 2011 | 12 Wochen | 2,25 | 27 |
| WiSe 2011 / 2012 | 15 Wochen | 2,27 | 34 |
| SoSe 2012 | 12 Wochen | 3,00 | 36 |
| WiSe 2012 / 2013 | 15 Wochen | 3,33 | 50 |
| SoSe 2013 | 12 Wochen | 4,17 | 50 |
| WiSe 2013 / 2014 | 15 Wochen | 3,33 | 50 |
| SoSe 2014 | 12 Wochen | 4,17 | 50 |
| WiSe 2014 / 2015 | 15 Wochen | 3,33 | 50 |
| SoSe 2015 | 12 Wochen | 4,00 | 48 |
| WiSe 2015 / 2016 | 15 Wochen | 3,20 | 48 |
| SoSe 2016 | 12 Wochen | 4,17 | 50 |
| WiSe 2016 / 2017 | 15 Wochen | 3,33 | 50 |
| SoSe 2017 | 12 Wochen | 4,17 | 50 |
| WiSe 2017 / 2018 | 15 Wochen | 3,20 | 48 |
| SoSe 2018 | 12 Wochen | 4,17 | 50 |
| WiSe 2018 / 2019 | 15 Wochen | 3,33 | 50 |
| SoSe 2019 | 12 Wochen | 4,17 | 50 |
| WiSe 2019 / 2020 | 15 Wochen | 3,20 | 48 |
| SoSe 2020 | 12 Wochen | 3,67 | 48 |
| Summe: | | 66,46 | 887 |

Planung

| | | | | |
|-----------------------------|------------------|-----|-----|-------------------|
| <i>WiSe 2020 / 2021</i> | <i>15 Wochen</i> | --- | --- | <i>Elternzeit</i> |
| <i>SoSe 2021</i> | <i>12 Wochen</i> | --- | --- | <i>Elternzeit</i> |

Berechnungsgrundlage lt. Merkblatt über die Voraussetzungen und den Verfahrensablauf zur Bestellung zum außerplanmäßigen Professor oder zur außerplanmäßigen Professorin: Sommersemester mit 12 Wochen, Wintersemester mit 15 Wochen

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Dietrich von Schweinitz, Ordinarius der kinderchirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, für seine stete Unterstützung und Hilfe sowohl bei meiner wissenschaftlichen wie auch klinischen Tätigkeit. Weiterhin gilt mein Dank auch für die hervorragende klinische Ausbildung, welche ich erlebt habe.

Herrn Professor Dr. Michael Albert und Herrn PD Dr. Roland Ladurner danke ich herzlich für die kompetente und stets hilfsbereite Unterstützung meiner Person im Rahmen des Fachmentorats.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Professor Dr. Roland Kappler, Leiter der kinderchirurgischen Forschungslaboratorien der Ludwig-Maximilians-Universität München für den kontinuierlichen wissenschaftlichen Input, Hilfe bei der Projektplanung sowie seine umfassende Unterstützung im Rahmen der laborchemischen Datenerhebung.

Herrn Professor Dr. Rainer Grantzow und Frau Dr. Beate Häberle möchte ich an dieser Stelle für die hervorragende klinische Ausbildung sowie das stets „offene“ Ohr danken.

Von ganzen Herzen möchte ich meinem Ehemann Ralf sowie meinen Eltern, Marion und Dr. Heinz Pohl, für die stete Unterstützung, Zuneigung und Hilfsbereitschaft in sämtlichen Lebenslagen danken. Ich bin sehr glücklich, dass ich Euch habe.