

Aus der
Kinderchirurgischen Klinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Oliver Muensterer

**Outcome des thorakalen Neuroblastoms: Korrelation von
image-defined risk factors und MYCN-Amplifikation
auf chirurgische Ergebnisse und Überleben**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Timon David Bielefeld

aus
München

Jahr
2026

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Alexandra Fröba-Pohl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Markus Metzler

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 29.01.2026

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Hintergrund und Stand der Forschung	6
1.2	Epidemiologie	7
1.3	Ätiologie	7
1.4	Histologische Einteilung	7
1.5	Stadieneinteilung INSS und INRGSS	9
1.6	Klinik	11
1.7	Diagnostik	11
1.8	Prognosefaktoren und Risikogruppierung	12
1.8.1	Patient:innenalter	12
1.8.2	Tumorstadium	13
1.8.3	Molekulargenetische Marker	13
1.8.4	Risikogruppierung	14
1.9	Therapie	16
1.9.1	Therapeutische Elemente	16
2	Fragestellung und Hypothesen	17
3	Methoden	18
3.1	Patient:innenstichprobe	18
3.2	Untersuchte Parameter	18
3.3	Statistische Tests	20
3.4	Grafische Elemente	21
4	Ergebnisse	21
4.1	Kennzahlen der Stichprobe	21
4.1.1	Allgemeine Patient:innendaten	21
4.1.2	IDRF	26
4.1.3	Operation	28

4.1.4	Intervention	30
4.1.5	Operative Komplikationen	31
4.2	Vergleich nach thorakaler und nicht-thorakaler Primärlokalisation	37
4.2.1	Überleben nach Primärlokalisation	37
4.2.2	Alter bei Erstdiagnose	38
4.2.3	Verteilung der IDRF-Summe	41
4.2.4	Resektionsausmaß	44
4.3	Verteilung <i>MYCN</i> -Amplifikation	48
4.3.1	<i>MYCN</i> -Amplifikation nach Primärlokalisation	48
4.3.2	Verteilung <i>MYCN</i> -Amplifikation nach Stadien	49
4.4	Überlebenskurven	51
4.4.1	Überleben nach Stadium	51
4.4.2	Überleben nach Anzahl IDRF	53
4.4.3	Überleben nach Resektionsausmaß	54
4.4.4	Überleben nach operativer Komplikation	56
4.4.5	Überleben nach Tumormarker	57
5	Diskussion und Schlussfolgerungen	58
5.1	Diskussion der Methoden	58
5.2	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	58
5.3	Ergebnisse des thorakalen Neuroblastoms	60
5.3.1	Alter	60
5.3.2	IDRF-Summe	62
5.3.3	Operative Komplikationen	65
5.3.4	Resektionsausmaß	72
5.4	Verteilung der <i>MYCN</i> -Amplifikation	75
5.4.1	Korrelation <i>MYCN</i> -Amplifikation mit Primärlokalisation	75
5.4.2	Korrelation <i>MYCN</i> -Amplifikation mit Tumorstadium	76
5.5	Überleben	78

	5
5.5.1 Überleben abhängig von INSS-, und INRGSS-Stadium	78
5.5.2 Überleben abhängig von der Lokalisation	79
5.5.3 Überleben abhängig von IDRF	81
5.5.4 Überleben nach Operationsausmaß	82
5.5.5 Überleben abhängig von operativen Komplikationen	84
5.5.6 Überleben abhängig von <i>MYCN</i> -Amplifikation	86
6 Zusammenfassung	87
7 Abstract	89
8 Literaturverzeichnis	91
9 Abkürzungsverzeichnis	98
10 Abbildungsverzeichnis	99
11 Tabellenverzeichnis	101
12 Übereinstimmungserklärung	102
13 Eidesstattliche Versicherung	103
14 Danksagung	104

1 Einleitung

1.1 Hintergrund und Stand der Forschung

Das Neuroblastom ist der häufigste extrakranielle solide Tumor im Kindesalter und entsteht aus primitiven Zellen des sympathischen Nervensystems. Die häufigsten Lokalisationen sind das Abdomen (75 %, davon 50 % in der Nebenniere und 25 % im sympathischen Grenzstrang), der Thorax (20 %), das Becken (3–4 %) und der Hals (1–2 %).

Wichtige Prognosefaktoren umfassen das Alter bei Erstdiagnose, das Tumorstadium und molekulargenetische Marker wie die *MYCN*-Amplifikation (Berthold et al., 1997; von Schweinitz, 2019).

Vorhergehende Studien haben ein besseres Outcome im Hinblick auf das Overall Survival (OS) bei Neuroblastomen mit thorakalem Ursprung als bei Neuroblastomen anderen Ursprungs gefunden (Adams et al., 1993; Morris et al., 1995). Dies gilt sowohl für die Tumore mit, als auch ohne Amplifikation des Protoonkogens *MYCN* (Morris et al., 1995). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Erstvorstellung bei thorakalem Neuroblastom meist mit jüngerem Alter erfolgt und mit einem früheren Stadium einhergeht (Adams et al., 1993). Von Adams et al. und Morrison et al. wurde die Lokalisation als unabhängiger Prognosefaktor gesehen, dies konnte jedoch nicht bestätigt werden (Häberle et al., 2002). Die Studie von Häberle et al. legt nahe, dass günstige biologische Profilbedingungen bei thorakalen Neuroblastomen, die langsamer und weniger aggressiv wachsen, mit einem besseren Outcome verbunden sind.

Das 2009 etablierte International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) ermöglicht erstmals eine prätherapeutische Stadieneinteilung, um das chirurgische Risiko zu bewerten und klinische Studien international vergleichbar zu machen. Die Klassifikation basiert auf klinischen Parametern sowie Bildgebungsgestützten Risikofaktoren (Monclair et al., 2009).

Bei allen Studien spielt die chirurgische Resektion für das Outcome eine zentrale Rolle. Der chirurgische Eingriff kann jedoch mit schweren Komplikationen verbunden sein. Diese treten bei etwa 20 % der Eingriffe auf (Häberle et al.,

2002). Eine differenzierte Abwägung zwischen chirurgischem Risiko und onkologischem Nutzen ist daher essenziell.

1.2 Epidemiologie

Das Neuroblastom ist mit 7 % aller kindlichen Malignome die häufigste extrakranielle solide Tumorerkrankung und für nahezu 10 % der krebisbedingten Todesfälle im Kindesalter verantwortlich. Die Inzidenz beträgt 1,3 Fälle pro 100.000 Kinder unter 15 Jahren, mit etwa 130 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Jungen erkranken 40 % häufiger als Mädchen. Das mediane Erstdiagnosealter liegt bei 14 Monaten, wobei 45 % der Fälle im ersten Lebensjahr und 90 % bis zum fünften Lebensjahr diagnostiziert werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland lag zwischen 2007 und 2016 durchschnittlich bei 80 %, ist jedoch deutlich vom Stadium abhängig (Erdmann et al., 2019).

1.3 Ätiologie

Die Genese des Neuroblastoms ist weitgehend unklar, jedoch weisen aktuelle Studien auf genetische Einflussfaktoren hin. So wird zwar lediglich bei 1-2 % der Neuroblastome in Deutschland eine familiäre Häufigkeit beobachtet, jedoch werden auf individueller Ebene molekulargenetische Veränderungen festgestellt (Eggert et al., 2018). Umwelteinflüsse wie Alkohol-, Nikotin oder Medikamentenkonsum in der Schwangerschaft haben sich als Einflussfaktor nicht bestätigt (von Schweinitz, 2019).

1.4 Histologische Einteilung

Das Neuroblastom gehört zur Gruppe der kleinen, blauen und rundzelligen Tumoren, zu der auch das Non-Hodgkin-Lymphom, das Ewing-Sarkom, das Rhabdomyosarkom und kleinzellige Osteosarkome zählen. Die International

Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) nach Shimada wird weltweit zur prognostischen Einteilung verwendet (Shimada et al., 1999). Dieses Klassifikationssystem unterteilt das Neuroblastom anhand von prognostischen Faktoren in eine günstige und ungünstige Gruppe ein. Neben der Histologie sind das Vorhandensein von Schwann-Zellstroma, die Zelldifferenzierung, das Alter und der Mitose-Karyorrhexis-Index (MKI) Kriterien in der Beurteilung.

Zu den günstigen Faktoren gehört unter anderem ein ausgereiftes Ganglioneuroblastom sowie ein differenziertes Neuroblastom mit einem niedrigen MKI. Auch ein Alter unter 1,5 Jahren gilt als günstiger Faktor für das Überleben.

Zu den ungünstigen Faktoren gilt ein Alter über 5 Jahre, ein hoher MKI sowie das Vorliegen eines undifferenzierte Neuroblastoms (Tab. 1).

Tabelle 1: Prognostisch-morphologisch Faktoren der INPC

Günstige Faktoren	Ungünstige Faktoren
• Gemischtes Ganglioneuroblastom • Ausreifendes/reifes Ganglioneuroblastom • Differenziertes NB mit niedrigem MKI und < 1,5 bis 5 Jahren • Wenig differenziertes NB mit niedrigem MKI und < 1,5 Jahren NB = Neuroblastom	• Differenziertes NB mit beliebigem MKI >5 Jahre oder hohem MKI <1.5 Jahre – 5 Jahren • Wenig differenziertes NB mit hohem MKI bei jedem Alter oder beliebigem MKI >1.5 Jahre • Undifferenziertes NB mit jedem MKI und Alter

1.5 Stadieneinteilung INSS und INRGSS

Das International Neuroblastoma Staging System (INSS), das 1988 eingeführt und 1993 aktualisiert wurde, klassifiziert das Neuroblastom anhand des Ausmaß der Tumorresektion, dem histologischen Befund der (lokalen) Lymphknoten und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (Tab. 2). Es umfasst die Stadien 1, 2A, 2B, 3, 4 und das spezielle Stadium 4S, das ausschließlich bei Patient:innen unter 18 Monaten mit Metastasen in Leber, Haut und/oder Knochenmark ($< 10\%$ maligne Zellen) diagnostiziert wird. Tumoren im Stadium 4S weisen eine hohe Spontanremissionsrate auf (Brodeur et al., 1988; Brodeur et al., 1993).

Ein wesentlicher Nachteil des INSS besteht jedoch darin, dass die Stadieneinteilung erst postoperativ erfolgend kann und somit vom Geschick und Erfahrung des Operateur bzw. der Operateurin abhängt (Kushner et al., 2004).

Um eine präoperative Risikostratifizierung zu ermöglichen, wurde 2009 das Internationale Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) entwickelt (Tab. 2) (Monclair et al., 2009).

Das INRGSS berücksichtigt neben der Tumorlokalisation und dem Metastasierungsstatus auch Image-Defined Risk Factors (IDRF), die potenzielle chirurgische Risiken anzeigen.

IDRF bei thorakalen Tumoren umfassen u. a. die Umfassung großer Gefäße (Aorta, V. cava), die Kompression der Trachea oder Bronchien sowie die Infiltration des costo-vertebralen Übergangs (T9–T12). Weitere Risikofaktoren sind die Infiltration benachbarter Körperhöhlen, Nervenplexus, parenchymatöser Organe oder die Beteiligung von mehr als einem Drittel des Spinalkanals (Cohn et al., 2009; Monclair et al., 2009).

Tabelle 2: Stadieneinteilung der International Neuroblastoma Staging System & International Neuroblastoma Risk Group Staging System: basiert auf (Simon & al., 2019)

INSS (Brodeur et al., 1988; Brodeur et al., 1993)		INRGSS (Monclair et al., 2009)	
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 incompletter Entfernung, repräsentative nichtadhärente Lymphknoten mikroskopisch frei von Tumor.		
2B	Lokalisierter Tumor nach kompletter oder incompletter Resektion, Nachweis einer Infiltration von ipsilateralen, nichtadhärenten Lymphknoten, kontralaterale nichtadhärente Lymphknoten frei von Tumor.		
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.)	L2	Lokalisierter Tumor mit Nachweis von einem oder mehreren IDRF.
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.

1.6 Klinik

Die klinische Präsentation ist abhängig von dem lokalen Wachstum des Tumors. Kleine Tumore finden sich oft als Zufallsbefund, größere können im Abdomen mit einer derben Resistenz und durch Verdrängung ihrer Umgebung auffallen. Unspezifische Symptome sind unter anderem Völlegefühl, Obstipation, Bauchschmerzen oder Diarrhö. Eine B-Symptomatik tritt bei fortgeschrittener Krankheit häufig auf.

Tumoren im kleinen Becken können Miktions- und Defäkationsstörungen verursachen. Zudem kann es durch Kompression der ableitenden Harnwege zu Harnstau, durch Gefäßkompression zu Organischämien oder extrahepatischer Cholestase kommen. Thorakale und zervikale Neuroblastome manifestieren sich häufig mit Dyspnoe, Husten oder rezidivierenden Pneumonien. Eine Druckwirkung auf das Ganglion stellatum kann ein Horner-Syndrom mit Ptosis, Miosis und (Pseudo-)Enophthalmus auslösen.

Grenzstrangtumore können durch intraforaminales Wachstum in den Spinalkanal eindringen (sogenannte Sanduhrentumore) und zu neurologischen Ausfällen, wie radikulären Schmerzen, Blasen- und Mastdarmentleerungsstörungen bis hin zu einer Querschnittssymptomatik führen.

Metastasen treten stadienabhängig in 30–35 % der Fälle auf. In diesen Fällen sind in 80 % das Knochenmark, in 48 % die Knochen, in 16 % die Leber und Haut (Stadium 4S) und in 9 % das ZNS betroffen (Eggert et al., 2018; von Schweinitz, 2019).

1.7 Diagnostik

Die Diagnostik des Neuroblastoms basiert auf Anamnese, körperlicher Untersuchung, Laboranalysen, bildgebenden Verfahren und Histopathologie. Eine definitive Diagnose erfordert entweder die histologische Beurteilung einer Tumorbiopsie oder den Nachweis von Tumorzellen im Knochenmark in Kombination mit einer erhöhten Konzentration von Katecholamin-Metaboliten im Urin oder Serum (Brodeur et al., 1993). Der Tastbefund des Primärtumors sowie

die Beurteilung von Lymphknoten ist bei der körperlichen Untersuchung wesentlich. Ein neurologischer Befund wird zum Abklären beginnender Spinalinfiltration erhoben (Eggert et al., 2018).

In der Labordiagnostik sind die Katecholamin Metabolite Vanillinmandelsäure und Homovanillinsäure bei über 90 % der Patient:innen erhöht und geben einerseits einen ersten Hinweis auf die Biologie des Tumors und eignen sich andererseits auch zur Verlaufsdagnostik. Weitere im Serum feststellbarer Tumormarker sind die Neuronenspezifische Enolase (NSE), die Laktatdehydrogenase und Ferritin. (Brodeur et al., 1993; Graham-Pole et al., 1983; Niemeyer & Rössler, 2013; Strenger et al., 2007).

Die Sonographie eignet sich zur Beurteilung von Primärtumoren in Abdomen, Becken und Hals sowie zur Evaluation der Tumorausdehnung auf Gefäße, Organe und Lymphknoten. Ergänzend ermöglichen Röntgenaufnahmen des Thorax sowie CT und MRT eine detaillierte Darstellung des Tumorstadiums und potenzieller Metastasen. Die Schnittbilddiagnostik ist essenziell für die Erfassung der Image-Defined Risk Factors (IDRF), die für die Stadieneinteilung nach dem INRGSS maßgeblich sind (Simon et al., 2019; von Schweinitz, 2019).

Für die gezielte Metastasensuche sowie die Verlaufsbeurteilung unter Therapie wird eine ¹²³Metaiodbenzylguanidin (MIBG)-Szintigraphie eingesetzt. Diese weist mit einer Sensitivität von über 90 % eine hohe Spezifität für adrenerges Gewebe auf (von Schweinitz, 2019).

1.8 Prognosefaktoren und Risikogruppierung

1.8.1 Patient:innenalter

Durch die INSS wurde ein Patient:innenalter von unter 12 Monaten als prognostisch am günstigsten gewertet. 2009 wurde diese Altersgrenze durch die INRGSS Task Force auf 18 Monate angehoben (Cohn et al., 2009).

1.8.2 Tumorstadium

Während im Stadium 1 und 2 (INSS-Klassifikation) die 5-Jahre-Überlebensrate 95 % und im Stadium 3 75 % beträgt, sinkt sie im Stadium 4 auf 40-45 %. Im Stadium 4S beträgt die 5-Jahre-Überlebensrate 90 % bis 99 % (Brodeur et al., 1988; Cohn et al., 2009; Pinto et al., 2015).

1.8.3 Molekulargenetische Marker

Als Prognosefaktoren auf molekularer Ebene haben sich die Amplifikation des Protoonkogens *MYCN*, die Chromosom-1p- und die 11q-Deletion etabliert.

Das zu der Familie der Myc-Gene gehörende *MYCN*-Gen hat als Transkriptionsfaktor unter anderem Einfluss auf Proliferation und Apoptose der Zelle. Im Rahmen der Amplifikation kommt es zu einer erhöhten Expression des Proteins und damit zu einem unreguliertem Wachstum und zur Proliferation der Zelle. Schwab et al. (1983) identifizierten erstmals die *MYCN*-Amplifikation im Neuroblastom mit bis zu 100-facher Vervielfältigung (Schwab et al., 1983). Heute gilt eine Vervielfältigung über mehr als vier Kopien als Biomarker einer schlechten Prognose (Eggert et al., 2018). *MYCN*-amplifizierte Tumoren sind mit fortgeschrittenen Stadien, aggressiverem Wachstum und reduzierter Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert (Berthold et al., 2003; Seeger et al., 1985).

Etwa 16 % bis 25 % aller Neuroblastome weisen eine Amplifikation dieses Gens auf (Cohn et al., 2009; Kaneko et al., 2007). Diese verteilen sich bei Brodeur et al. mit 4 % auf die INSS-Stadien 1 und 2, mit 31 % auf die Stadien 3 und 4 und mit 8 % auf das Stadium 4S (Brodeur, 2003).

Es wird aber auch beschrieben, dass bei Patient:innen mit Neuroblastomen und *MYCN*-Amplifikation, die jünger sind als ein Jahr und bei solchen, die das Tumorstadium 1,2,3 oder 4S aufweisen, die Korrelation dieses Prognosefaktors mit dem Outcome schwächer ist (Spitz et al., 2004).

Ein weiterer relevanter Marker ist die 1p-Deletion, die bei etwa 23–32 % der Neuroblastome vorkommt. Sie führt zum Verlust von Tumorsuppressorgenen und ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Attiyeh et al., 2005; Gehring et al., 1995; Maris et al., 2000).

Neben der 1p-Deletion wurde auch die 11q-Deletion in die INRG-Risikoklassifikation aufgenommen. Diese betrifft den langen Arm des Chromosom 11 und ist assoziiert mit schlechter Prognose, gehäufte Metastasierung und kommt bei 21 % - 45 % der Neuroblastome vor (Cohn et al., 2009; Mlakar et al., 2017).

Abgesehen von der 1p-Deletion und der 11q-Deletion gibt es eine Vielzahl an weiteren Aberrationen. Hier sind neben einer unbalancierten 17q Translokation (bei bis zu 48 % der NB) die Deletion 2q (bei bis zu 30 % der NB), 9p (bei bis zu 36 % der NB), 14q (bei bis zu 25 % der NB) und 18q (bei bis zu 31 % der NB) zu nennen (Attiyeh et al., 2005; Takita et al., 1997; Thompson et al., 2001).

1.8.4 Risikogruppierung

Die INRG-Taskforce (Cohn et al., 2009) definiert vier Risikogruppen für Neuroblastompatient:innen basierend auf INRG-Stadium, Histologie, Differenzierungsgrad, Alter, *MYCN*-Amplifikation, 11q-/1p-Deletion und DNA-Ploidie.

Im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit eines ereignisfreien Überlebens (EFS) über fünf Jahre wurden die Risikogruppen in sehr niedrig (85 %), niedrig (75-85 %), mittel (50-75 %) und hoch (<50 %) eingeteilt (Cohn et al., 2009).

Analog dazu hat die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) in der nationalen Studie NB2004 drei Risikogruppen erstellt, anhand der sich eine zielgerichtete Therapie erstellen lässt. Die Gruppen umfassen eine Beobachtungsgruppe, eine mittlere Risikogruppe und eine hohe Risikogruppe (Tab 3) (Simon et al., 2017).

Im klinischen Alltag in Deutschland und dem deutschsprachigen Ausland ist diese Einteilung und die damit verbundene Therapieempfehlung nach der GPOH relevant.

Tabelle 3: Risikostadien nach GPOH

Beobachtungsgruppe	INSS-Stadium 1 ohne <i>MYCN</i> -Amplifikation, Stadium 2 und 3 (bis zwei Jahre) ohne <i>MYCN</i> -Amplifikation und Chromosom 1p Aberration, 4S/MS ohne <i>MYCN</i> -Amplifikation
Mittlere Risikogruppe	INSS-Stadium 2 und 3 bzw. INRGSS-Stadium L1 und L2 ohne <i>MYCN</i> -Amplifikation mit Chromosom 1p Aberration, INSS-Stadium 3 ohne <i>MYCN</i> -Amplifikation und ohne Chromosom 1p Aberration über 2 Jahre, Stadium 4/M unter 18 Monate ohne <i>MYCN</i> -Amplifikation
Hochrisikogruppe	Stadium 4/M über 18 Monate, Alle Stadien mit <i>MYCN</i> -Amplifikation

1.9 Therapie

Die Therapie des Neuroblastoms ist sehr individuell und basiert in Deutschland auf der Risikoeinteilung der GPOH. Patient:innen sollten im Rahmen einer Therapiestudie in einem angeschlossenen Zentrum behandelt werden. (Simon et al., 2017).

Neben den traditionellen therapeutischen Elementen der Onkologie, bestehend aus Chirurgie, Strahlentherapie und Chemotherapie steht seit einigen Jahren die Immuntherapie zur Verfügung.

1.9.1 Therapeutische Elemente

Die chirurgische Therapie spielt eine zentrale Rolle sowohl in der Diagnostik durch Biopsiegewinnung als auch in der Tumoresektion. Vor jedem Eingriff erfolgt eine bildgebende Diagnostik zur Risikoeinschätzung. Eine primäre Operation ist nur bei kleinen, lokalisierten Tumoren ohne IDRF möglich, während üblicherweise vor einer Operation eine neoadjuvante Therapie durchgeführt wird (von Schweinitz, 2019).

Bei Patient:innen mit lokalisiertem Neuroblastom unter einem Jahr führt eine inkomplette Resektion gegenüber der kompletten nicht zu einem signifikanten Unterschied des EFS, bei Patient:innen über einem Jahr hingegen schon (Kaneko et al., 1998; Von Schweinitz et al., 2002). Auch für Patient:innen über 18 Monate mit lokalisiertem Tumor, unabhängig von einer *MYCN*-Amplifikation, wird eine vollständige Resektion angestrebt (Fischer et al., 2017).

Für metastasierte Neuroblastome im Stadium 4 sind die Daten uneinheitlich. Während McGregor et al. und La Quaglia et al. eine verbesserte Überlebensrate nach vollständiger Resektion bei erhöhter Komplikationsrate berichten (La Quaglia et al., 2004; McGregor et al., 2005), fanden Simon et al. keinen signifikanten Einfluss des Resektionsausmaßes auf das Überleben (Simon et al., 2017).

Neben der Chirurgie bildet die Chemotherapie die wichtigste Säule der Behandlung. Sie umfasst eine neoadjuvante Induktionstherapie sowie eine adjuvante Hochdosischemotherapie(von Schweinitz, 2019).

Einer Radiotherapie zeigte bei aktiven MIBG-anreichenden Tumorresten ein verbessertes EFS und OS (Simon et al., 2006). Im Rahmen der Empfehlungen der GPOH wird sowohl für die mittlere wie auch für die Hochrisikogruppe eine Bestrahlung empfohlen (Simon et al., 2019).

Ein innovativer Therapieansatz ist die Immuntherapie mit Anti-GD2-Antikörpern, die an das auf Neuroblastomen hoch exprimierte Gangliosidmoleküls GD2 binden. Die Kombination von Anti-GD2 (ch14.18) mit Interleukin 2 und Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor (GM-CSF) zeigte eine signifikant verbesserte Heilungsrate bei Hochrisikopatient:innen (Yu et al., 2010).

2 Fragestellung und Hypothesen

Ziel dieser Arbeit ist die Identifizierung von verschiedenen Faktoren, die das Outcome bei Patient:innen mit einem thorakalen Neuroblastom im Vergleich zu denen anderer Lokalisationen nach einem chirurgischen Eingriff beeinflussen.

Um dies zu erreichen, wurden die operativen Komplikationen in Relation zur Primärlokalisierung, dem Operationsausmaß und der INRGSS-Klassifikation analysiert und die präoperativ erhobenen IDRF in Bezug auf die operativen Komplikationen evaluiert.

Damit verbunden wurde untersucht, ob die Anwesenheit von IDRF und zunehmende Anzahl mit einem steigenden Risiko operativer Komplikationen speziell bei der Therapie des thorakalen Neuroblastoms im Vergleich zu den Patient:innen mit abdominellem Neuroblastom einherging.

Morris et al. (1995) und Häberle et al. (2002) beschreiben ein früheres Diagnosestadium bei thorakalen Neuroblastom bei jüngerem Patient:innenalter. Ob dies auch einhergeht mit einer geringeren Anzahl von IDRF ist ein weiterer Gegenstand dieser Arbeit.

3 Methoden

3.1 Patient:innenstichprobe

Für diese monozentrische, retrospektive Studie wurden Daten von 281 Patient:innen, die mit einem Neuroblastom diagnostiziert wurden, erhoben. Aufgrund relevanter fehlender Daten wurden 15 Patient:innen ausgeschlossen, sodass 266 Patient:innen in die Studie aufgenommen wurden. Diese wurden zwischen 2003 und 2019 operativ in der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspital behandelt.

Die Daten wurden aus den Krankenakten, der präoperativen Bildgebung und dem OP-Bericht erhoben und anonymisiert gespeichert. Die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität hat diese Studie (Projektnummer 21-0598) gestattet.

3.2 Untersuchte Parameter

1. Demografische Parameter

- Geburtsdatum
- Alter
- Geschlecht
- Patient:innenalter bei der Erstdiagnose
- Datum Erstdiagnose
- Datum letzter Kontakt

2. Stadieneinteilung des Tumor

- INSS
- INRGSS
- Vorliegen von IDRF
- Summe IDRF

3. Tumor

- Primärlokalisierung (Grenzstrang Thorax, Grenzstrang Abdomen, Nebennieren, Becken)
- Seite
- Metastasen und deren Lokalisation

4. Molekulargenetische Parameter

- *MYCN*- Amplifikation Biopsie
- *MYCN*-Amplifikation Resektat
- 1-p Deletion Biopsie

5. Eingriffe

- Operationsdatum
- Intervention (Biopsie (offen/endoskopisch), Feinnadelaspiration, Tumorstanzbiopsie, Tumorresektion)
- Operationsausmaß (komplett, fast komplett >90 %, inkomplett >50 % bis <90 %, Probeentnahme <50 %)
- Biopsie
- Histologie Biopsie
- Histologie Resektat
- Chirurgische Komplikationen

6. (Neo-)adjuvante Therapie

- Bestrahlung
- Bestrahlungsdosis
- Chemotherapie
- Chemotherapie Protokoll

7. Verlauf

- Aktueller Status (complete remission, alive with disease, progressive disease, death of disease)

Die Daten wurden mit Microsoft Excel (Version 2109, Microsoft Corp., Redmond, USA) für Microsoft 365 anonymisiert gespeichert. Die Daten werden in absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben.

Die statistische Auswertung wurde mithilfe der unter freien GNU-Lizenz verfügbaren Softwares R und RStudio (Version 1.4.1106) durchgeführt.

3.3 Statistische Tests

Sämtliche statistische Test wurden mit R berechnet. Die Ergebnisse sind in den entsprechenden Abbildungen dargestellt.

Absolute und relative Datenvergleiche kategorialer Variablen wurden durch den Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Fisher-Test auf Signifikanz getestet.

Zusammenhänge zwischen kontinuierlichen Variablen wurden durch lineare Regression analysiert und durch den T-Test auf Signifikanz getestet.

Der Gruppenvergleich der Überlebenskurven nach Kaplan-Meier wird mittels Log-Rank-Test durchgeführt.

Der p-Wert wird generell ab einem Wert unter $p < 0,05$ als signifikant angesehen.

3.4 Grafische Elemente

Alle grafischen Elemente und Tabellen sind eigenhändig erstellt worden.

4 Ergebnisse

4.1 Kennzahlen der Stichprobe

Es wurden 266 Patient:innen erfasst, die über einen mittleren Zeitraum von 35,2 Monaten zwischen Erstdiagnose und dem Datum des letzten Kontaktes beobachtet wurden (Beobachtungszeitraum zwischen 1 Monat – 12,5 Jahre).

4.1.1 Allgemeine Patient:innendaten

Tabelle 4: Deskriptive Patient:innendaten

Anzahl Patient:innen	Häufigkeit	
	absolut	relativ (%)
weiblich	123	46,0
männlich	143	54,0
Gesamt	266	
Alter der Erstdiagnose in Monaten		
Min	0,13 (4 Tage)	
Max	231 (19,25 Jahre)	
Median	25	
Mittelwert	35,2	
NA ¹	2	
	Häufigkeit	

¹ Keine Angaben

INSS-Stadium	absolut	relativ (%)
1	31	11,7
2a	14	5,3
2b	4	1,5
3	73	27,4
4	120	45,1
4S	20	7,5
NA	4	1,5

INRGSS-Stadium	absolut	relativ (%)
L1	52	19,5
L2	66	24,8
M	120	45,1
MS	20	7,5
NA	8	3,0

Primärlokalisation	absolut	relativ (%)
Becken	9	3,4
Grenzstrang abdominal	97	36,5
Grenzstrang thorakal	33	12,4
Nebenniere	127	47,7

Thorakales INSS-Stadium	absolut	relativ (%)
1	6	18,2
2a	2	6,1
2b	1	3,0
3	5	15,2
4	15	45,5
4S	2	6,1
NA	2	6,1

Thorakales INRGSS-Stadium	absolut	relativ (%)
L1	4	12,1

L2	11	33,3
M	15	45,5
MS	2	6,1
NA	1	3,0

Seite	absolut	relativ (%)
Links	110	41,4
Rechts	92	34,6
beidseits	58	21,8
NA	6	2,3

Metastasen	absolut	relativ (%)
Ja	140	52,6
Nein	109	41,0
NA	17	6,4

MYCN-Amplifikation	absolut	relativ (%)
Ja	37	13,9
Nein	211	79,3
NA	18	6,8

1p-Deletion	absolut	relativ (%)
Ja	34	12,8
Nein	108	40,6
NA	124	46,6

Komplikationen	absolut	relativ (%)
Ja	78	29,3
Nein	188	70,7

Outcome	absolut	relativ (%)
Complete remission	99	37,2
Alive with disease	94	35,3
Progressive disease	11	4,1
Death of disease	43	16,2
NA	19	7,5

Die Stichprobe setzt sich aus 143 männlichen und 123 weiblichen Kindern zusammen, welche zwischen dem 02.01.2003 und dem 31.12.2019 im Dr. von Haunerschen Kinderspital aufgrund ihres Neuroblastoms operiert wurden. Die Erstdiagnose wurde im Median im 25. Lebensmonat gestellt.

140 der Patient:innen wurden in die Stadien 4 und 4S der INSS-Klassifikation eingeteilt (52,6 %). 31 (11,7 %) in das Stadium 1, 18 (6,8 %) in die Stadien 2a und 2b sowie 73 (27,4 %) in das Stadium 3. Vier Patient:innen konnten mangels vorliegender Daten in kein INSS-Stadium eingeteilt werden.

Analog dazu wurden in die INRGSS Klassifikation anhand der IDRF 140 (52,6 %) der Patient:innen in die Stadien M und MS gruppiert. In das Stadium L1 wurden 52 (19,8 %) und in L2 66 (24,8 %) eingeteilt. Bei 8 (3,0 %) der Patient:innen konnte mangels nicht erstellter Bilder keine Stadieneinteilung nach INRGSS erfolgen.

Das Neuroblastom trat am häufigsten an den Nebennieren auf. Dies betraf 127 (47,7%) Patient:innen. Am thorakalen Grenzstrang traten 33 (12,4 %) und am abdominellen Grenzstrang 97 (36,5 %) der Fälle auf. Am seltensten war bei neun (3,4 %) Patient:innen das Neuroblastom im Becken lokalisiert.

Von den 33 Patient:innen mit einem thorakalem Neuroblastom wurden 17 (51,5 %) in das INSS-Stadium 4 oder 4S eingeteilt. Sechs Patient:innen (18,2 %) wurden in das Stadium 1, drei (9,1 %) in das Stadium 2a und 2b und fünf Patient:innen (15,2 %) in das Stadium 3 eingeteilt. Bei zwei Patient:innen konnten mangels vorliegender Daten keine INSS-Stadiumeinteilung vorgenommen werden.

Entsprechend der INRGSS-Klassifikation wurde von den thorakalen Neuroblastompatient:innen vier Patient:innen (12,1 %) in das L1 Stadium, elf Patient:innen (33,3 %) in das L2, 15 Patient:innen (45,5 %) in das M und zwei Patient:innen (6,1 %) in das MS Stadium eingeteilt. Für eine:n Patient:in war mangels Daten eine Klassifikation gemäß INRGSS nicht möglich.

Metastasen waren bei 140 (52,6 %) der Patient:innen nachweisbar.

Eine Amplifikation des Onkogen *MYCN* waren in 37 (13,9 %) der Tumore nachweisbar. Eine 1p-Deletion wiesen 34 (12,8 %) der Tumore auf.

Bei 99 (37,2 %) der mit Neuroblastom diagnostizierten Patient:innen wurde eine komplette Remission erreicht. 94 (35,3 %) der Patient:innen leben mit nicht voranschreitender Erkrankung und 11 (4,1 %) mit progressiver Erkrankung.

43 Studienteilnehmer:innen (16,2 %) verstarben an ihrer Tumorerkrankung.

Bei 19 Patient:innen konnte mangels fehlender Nachverfolgung kein Outcome bestimmt werden.

4.1.2 IDRF

Tabelle 5: Deskriptive IDRF-Daten

IDRF-Verteilung	Häufigkeit	
	absolut	relativ (%)
Vorhanden (mind. 1)	165	62,0
Nicht vorhanden	94	35,3
NA	7	2,6

IDRF-Anzahl	absolut	relativ (%)
0	94	35,3
1	83	31,2
2	62	23,3
3	16	6,0
4	4	1,5
NA	7	2,6

IDRF in Stichprobe ≥ 1	absolut
Nerven	20
Rückenmark	18
Organe	41
Gefäße	116
Bronchien	5

Thorakale IDRF-Anzahl	absolut	relativ (%)
0	13	39,4
1	12	36,4
2	4	12,1
3	1	3,0
4	3	9,1

Thorakale IDRF	absolut
Nerven	6
Rückenmark	6
Organe	2
Gefäße	4
Bronchien	3

Thorakale IDRF-Verteilung	absolut	relativ (%)
Vorhanden (mind. 1)	20	60,6
Nicht vorhanden	13	39,4

Bei der Mehrzahl der Patient:innen (n= 165, 62,0 %) wurde mindestens ein IDRF nachgewiesen, bei 94 Studienteilnehmer:innen (35,3 %) war kein IDRF nachweisbar.

Der am häufigsten auftretende Risikofaktor war ein Umwachsen der großen Gefäße. Dies wurde bei 116 Patient:innen durch bildgebende Verfahren festgestellt. Weitere nachweisbare IDRF waren eine Infiltration der Organe, beispielweise der Leber oder der Niere, bei 41 Studienteilnehmer:innen. Nerven- bzw. Rückenmarksbefall von mehr als einem Drittel des Spinalkanals wurde bei 20 bzw. 18 der Patient:innen nachgewiesen. Eine Kompression oder Infiltration der Bronchien lag bei 5 der Patient:innen vor.

Von den 33 Patient:innen mit einem thorakalem Neuroblastom wiesen 20 (60,6 %) mindestens einen IDRF auf, während bei 13 (39,4 %) kein IDRF nachweisbar war.

Die häufigsten identifizierten Risikofaktoren bei den thorakalen Neuroblastompatient:innen waren ein Nerven- oder Rückenmarksbefall. Dies war jeweils bei sechs der Patient:innen der Fall. Ein vaskuläres Umwachsen wurde bei vier Patient:innen beobachtet, während eine bronchiale Infiltration in drei Fällen nachweisbar war. Eine Organinfiltration konnte in zwei Fällen festgestellt werden.

4.1.3 Operation

Tabelle 6: Deskriptive Operationsdaten

Eingriffe	absolut
Biopsie	78
(offen/endoskopisch)	61/17
Feinnadelaspiration	6
Tumorstanzbiopsie	10
Tumorresektion	165
Teilresektion	1
Knochenmetastase	
Anlage	4
Hickman-Katheter	

Im Rahmen der operativen Therapie wurden insgesamt 94 Biopsien in der kinderchirurgischen Klinik der LMU erhoben. Bei einem Teil der Patient:innen wurde das Neuroblastom auswärts biopsiert und histologisch gesichert. Vier dieser Patient:innen erhielten im Dr. von Haunerschen Kinderspital ausschließlich eine protokollkonforme Chemotherapie nach Anlage eines Hickman-Katheters.

Bei 165 Patient:innen wurde eine operative Tumorresektion durchgeführt.

Bei einem Patient:innen kam es ausschließlich zu einer Teilresektion einer Knochenmetastase nach auswärtiger Primäroperation.

Insgesamt kam es zu 264 Eingriffen.

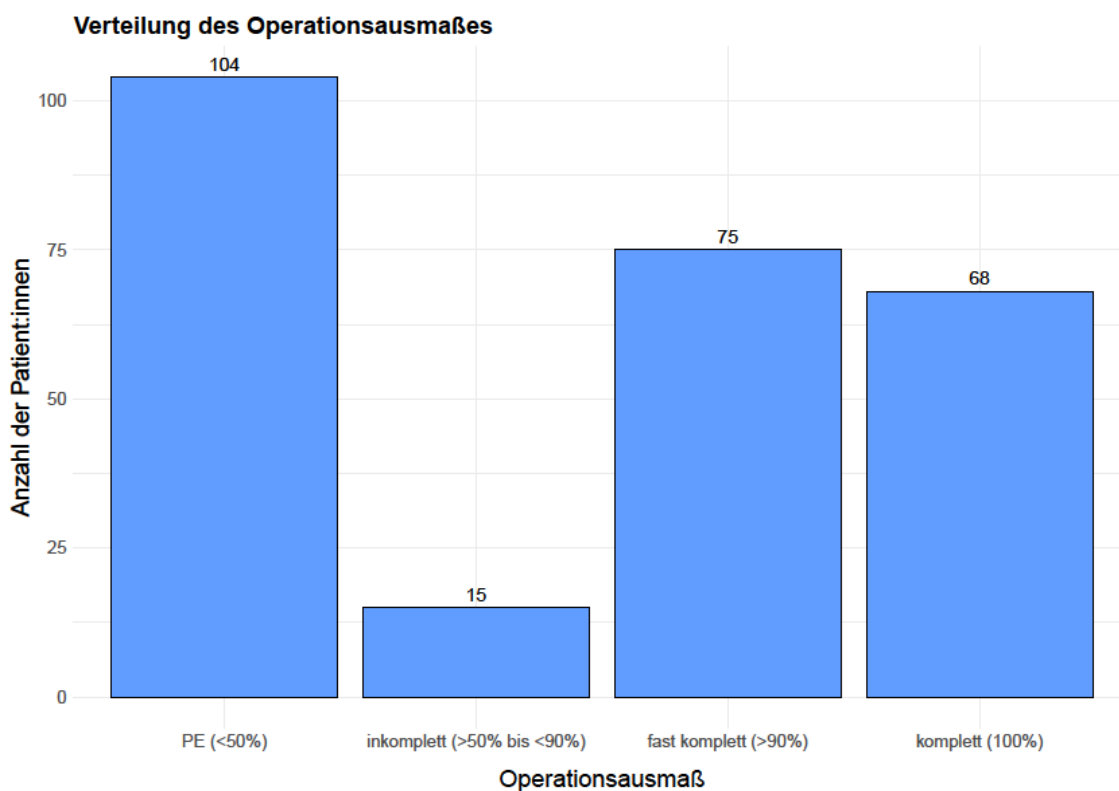


Abbildung 1: Verteilung des Operationsausmaß

Bei 68 der Patient:innen (25,6 %) konnte der Primärtumor makroskopisch vollständig reseziert werden, während bei 75 Patient:innen (28,2 %) eine makroskopisch nahezu komplette Resektion erfolgte. In 15 Fällen (5,6 %) wurde eine inkomplette (>50 bis <90 %) Resektion durchgeführt und zu einer Probenentnahme (<50 %) kam es bei 104 (39,1 %) der Patient:innen.

4.1.4 Intervention

Tabelle 7: Deskriptive Interventionsdaten

Chemotherapie	Häufigkeit	
	absolut	relativ (%)
Ja	199	74,8
Nein	67	25,2
Bestrahlung		
ja	45	16,9
nein	221	83,1
Chemotherapie Protokoll		
NB97	9	3,4
NB2004	160	60,2
NB2016	1	0,4
andere	29	10,9

Insgesamt erhielten 199 (74,8 %) der Patient:innen eine Chemotherapie. Von diesen erhielten 9 (3,4 %) protokollgemäß eine Behandlung nach NB97 und 160 (60,2 %) nach NB2004, eine:r (0,4 %) wurde nach dem NB2016 Protokoll behandelt. Bei 29 (10,9 %) der Patient:innen konnten keine Daten erhoben werden, da diese Patient:innen oftmals im Ausland nach dort etablierten Therapieprotokollen vorbehandelt wurden. Zusätzlich erhielten insgesamt 45 (16,9 %) der Patient:innen eine Radiatio.

4.1.5 Operative Komplikationen

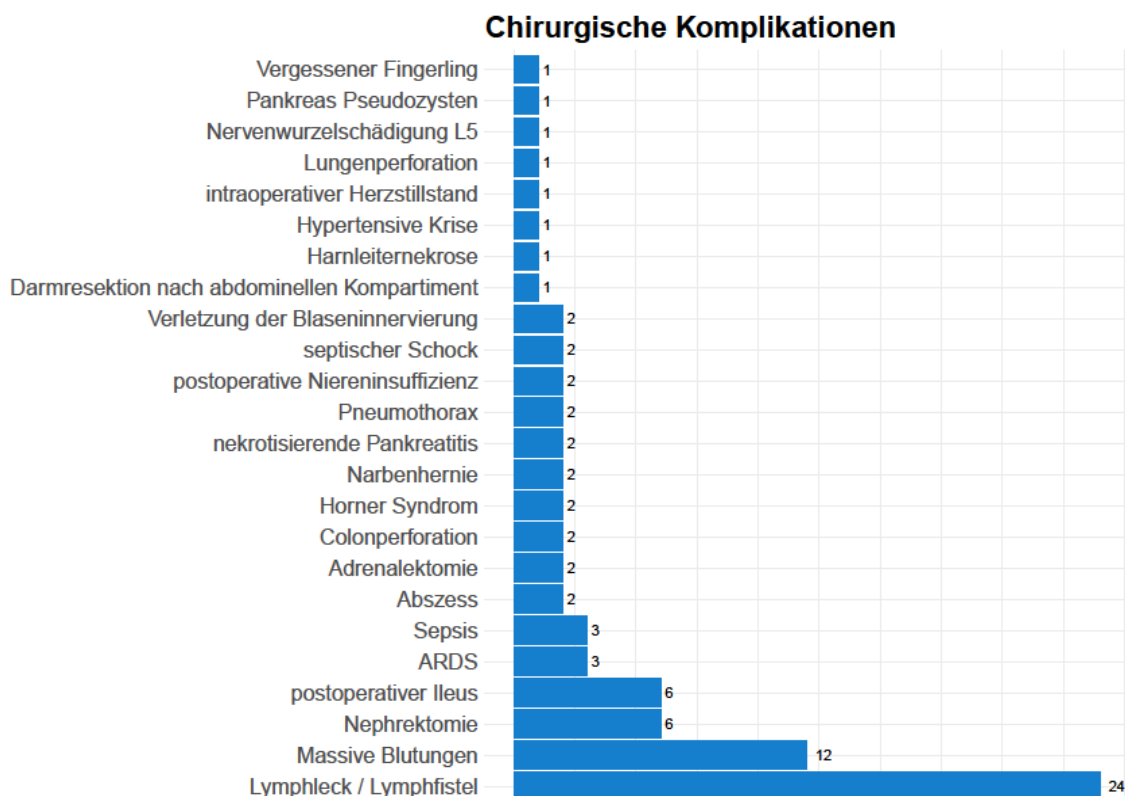


Abbildung 2: Eigenschaften der chirurgischen Komplikationen

Insgesamt kam es bei 78 von 262 Eingriffen zu operativen Komplikationen. Dies entspricht 29,3 % der Eingriffe. Es kam 24-mal zu einem Lymphleck bzw. einer Lymphfistel, 12-mal zu massiven Blutungen und sechsmal zu einer ungeplanten Nephrektomie.

Vier Nephrektomien wurden in einer späteren Operation nach intraoperativer Verletzung der Arteria renalis durchgeführt, eine intraoperativ nach Kompromittierung der Gefäßversorgung und eine nach Nierenarterienthrombose (Abb. 2).

4.1.5.1 Verteilung operativen Komplikation in Abhängigkeit der Lokalisation

Bei 30,8 % (n=69/224) der Patient:innen traten bei der chirurgischen Therapie des abdominellen retroperitonealen Neuroblastoms chirurgische Komplikationen auf, gefolgt von 24,2 % (n=8/33) bei thorakalem Neuroblastom und 11,1 % (n=1/9) beim Neuroblastom im Becken.

Es liegt keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Primärlokalisierung und dem Auftreten einer operativen Komplikation vor. (p=0,535).

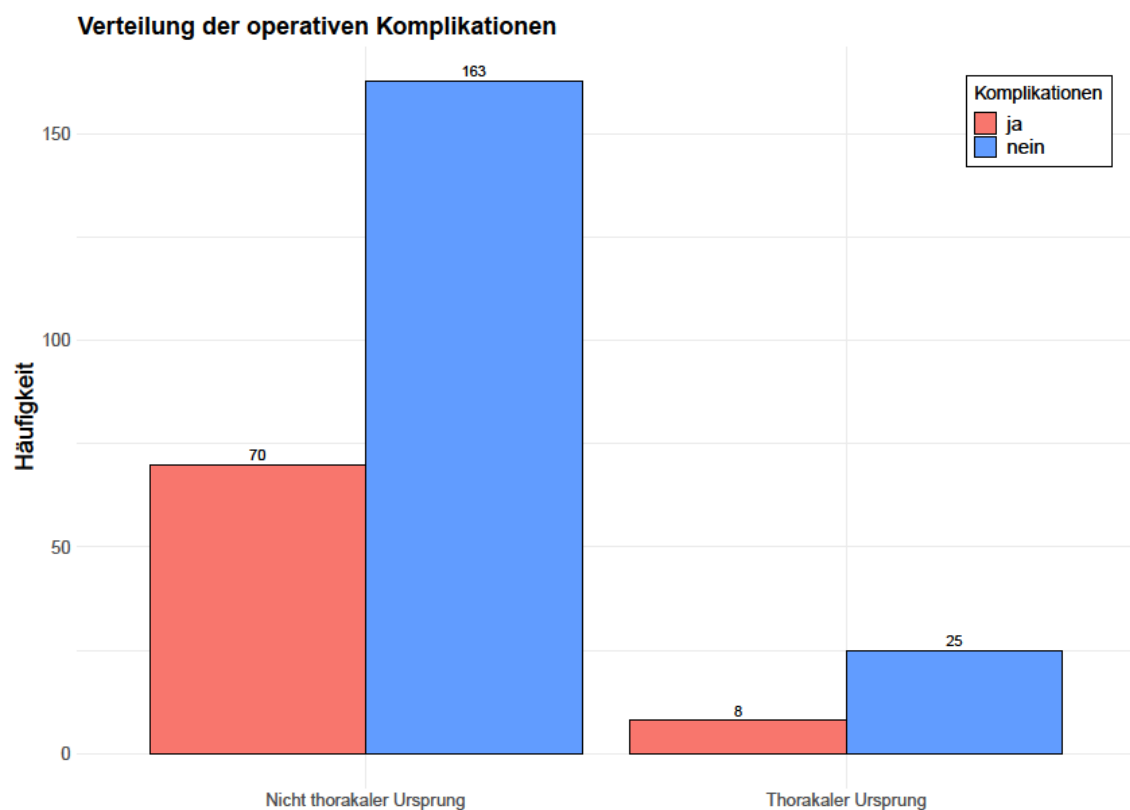


Abbildung 3: Verteilung operativer Komplikationen nach thorakaler und nicht-thorakaler Lokalisation (p=0,547)

Abbildung 3 zeigt die Verteilung operativer Komplikationen nach thorakaler und nicht-thorakaler Primärlokalisierung. Diese betrug 30,0 % (n=70/233) für das nicht-thorakale Neuroblastom und 24,3 % (n=8/33) für das thorakale Neuroblastom.

4.1.5.2 Verteilung operative Komplikationen in Abhängigkeit von *MYCN*-Amplifikation

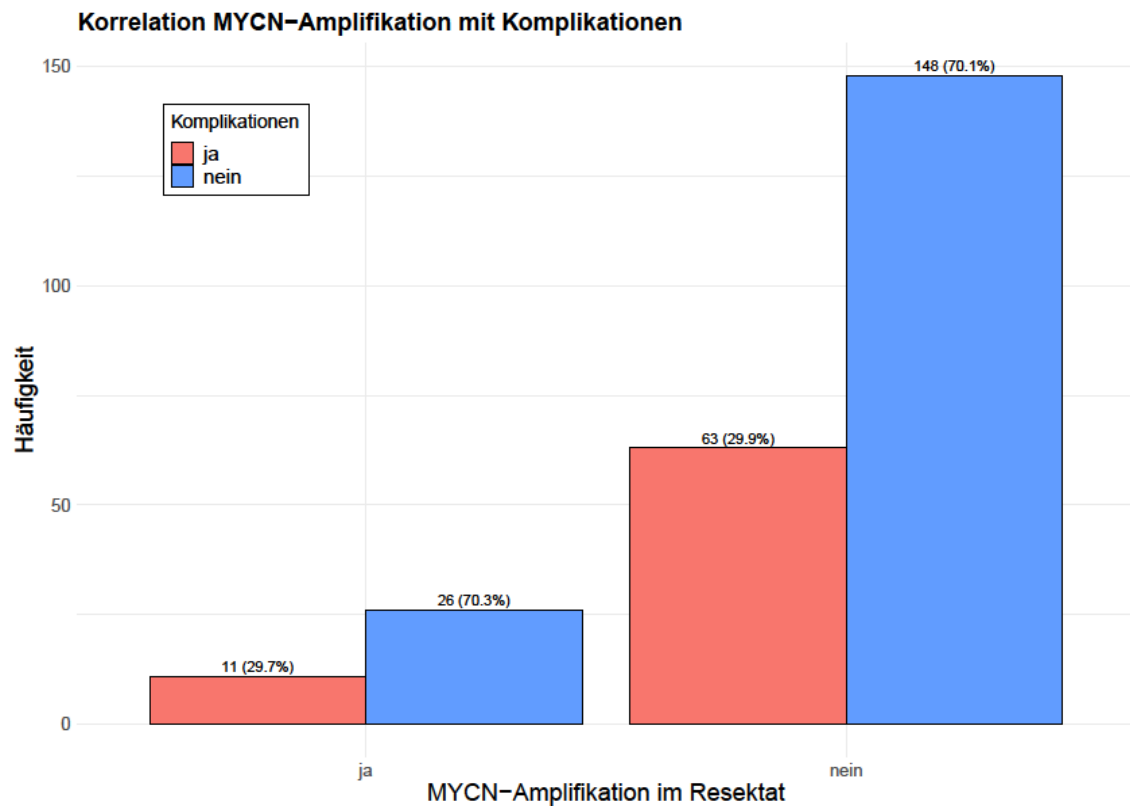


Abbildung 4: *MYCN*-Amplifikation bei operativen Komplikationen ($p=1$)

Abbildung 4 zeigt die Verteilung operativer Komplikation in Abhängigkeit des Vorliegens einer *MYCN*-Amplifikation. Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von operativen Komplikationen und dem *MYCN*-Status des Tumors ($p=1$).

Bei 18 Patient:innen lagen keine Angaben zum *MYCN*-Status vor.

4.1.5.3 Verteilung operativer Komplikationen in Abhängigkeit von IDRF

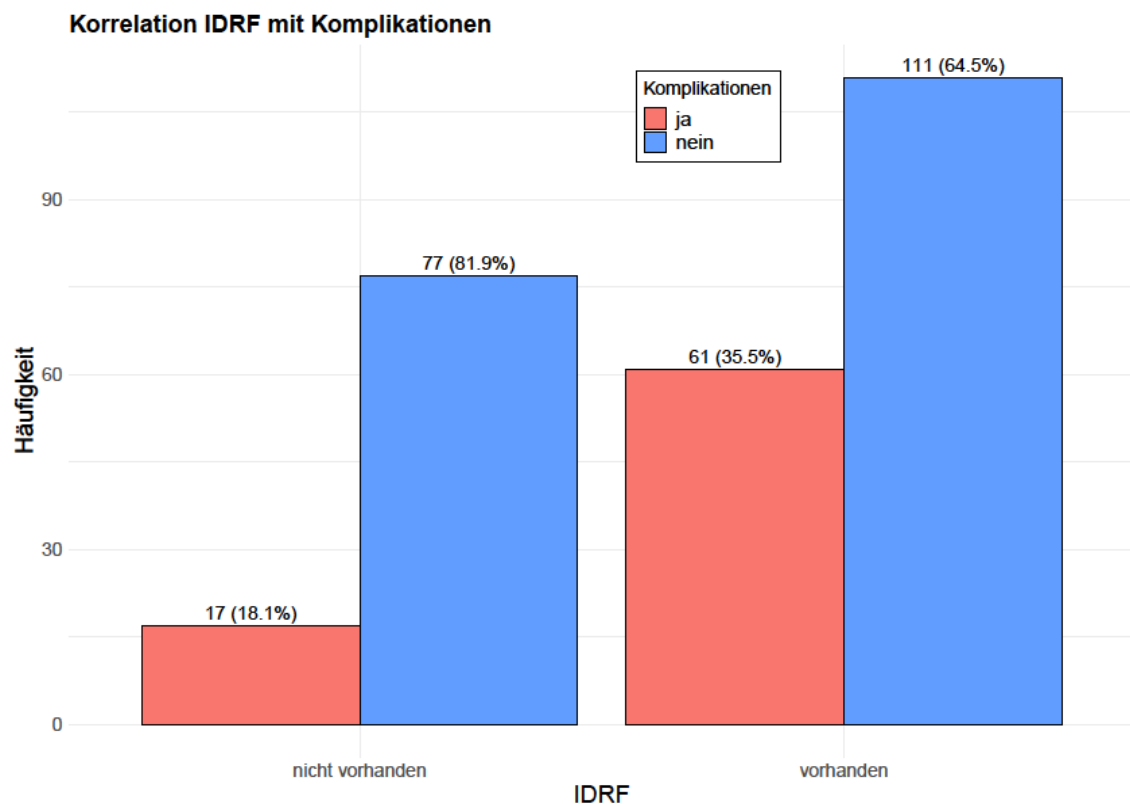


Abbildung 5: Operative Komplikationen nach IDRF-Status ($p < 0,004$)

Abbildung 5 zeigt, dass IDRF-positive Patient:innen statistisch signifikant häufiger operative Komplikationen als IDRF-negative Patient:innen hatten ($p < 0,004$).

35,5 % ($n=61/172$) der Patient:innen mit einem oder mehr IDRF hatten eine operative Komplikation wohingegen dies bei 18,1 % ($n=17/94$) der Patient:innen ohne IDRF vorkam. Die Odds Ratio der IDRF-Positiven für eine operative Komplikation betrug 2,5 gegenüber den IDRF-negativen (KI 95 % 1.35 - 4.59).

4.1.5.4 Verteilung operativer Komplikationen aller Patient:innen in Abhängigkeit vom INRGSS-Stadium

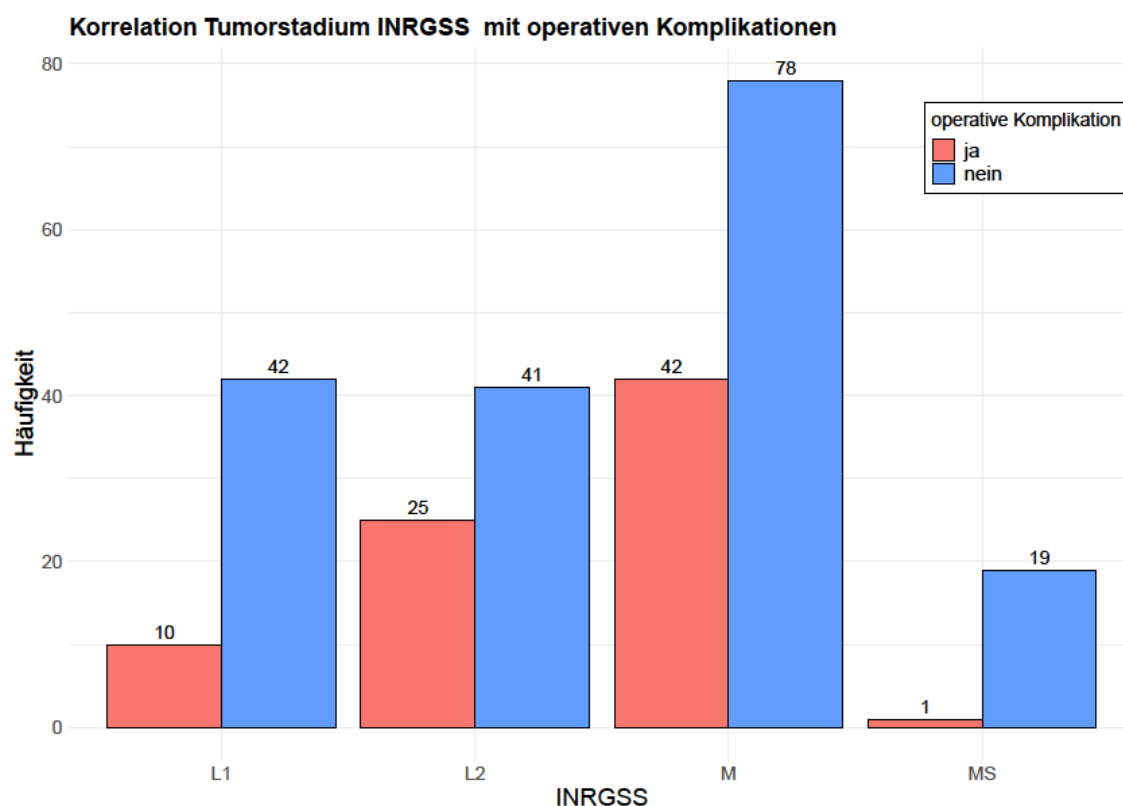


Abbildung 6: Operative Komplikationen nach INRGSS-Stadium ($p < 0,002$)

Abbildung 6 zeigt, dass es im Stadium L1 bei 19,2 % ($n=10/52$) der Eingriffe und im Stadium L2 bei 37,9 % ($n=25/66$) der Eingriffe zu operativen Komplikationen kam. Ähnlich hoch war die Komplikationsrate im Stadium M mit 35,0 % ($n=42/120$).

Im Stadium MS kam es nur bei 5,0 % ($n=1/20$) der Eingriffe zu Komplikationen.

Die Häufigkeit der operativen Komplikationen korreliert mit INRGSS-Stadium ($p < 0,002$).

4.1.5.5 Verteilung operativer Komplikationen thorakaler Primärlokalisierung in Abhängigkeit vom INRGSS-Stadium

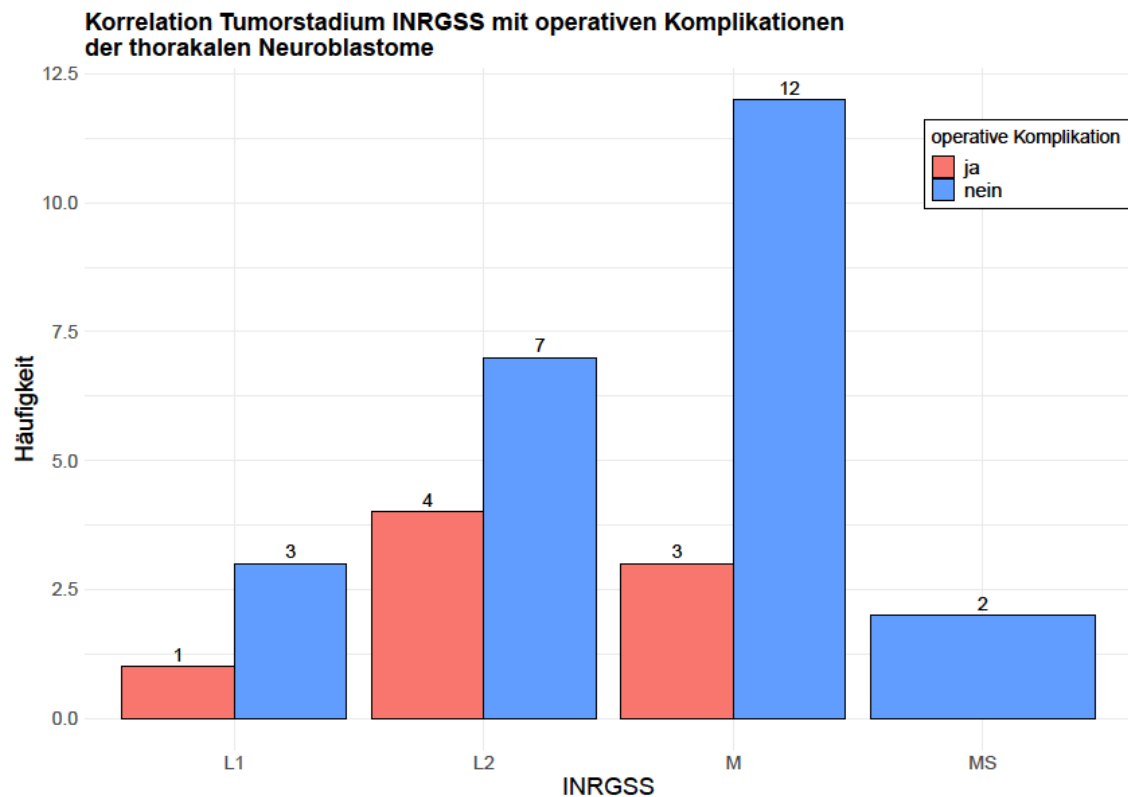


Abbildung 7: Operative Komplikationen der thorakalen Neuroblastompatient:innen nach INRGSS-Stadium ($p=0,8515$)

Abbildung 7 zeigt die Verteilung operativer Komplikationen bei Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom in Abhängigkeit vom INRGSS-Stadium. Das Auftreten operativer Komplikationen war unabhängig vom INRGSS-Stadium ($p=0,8515$).

Im Stadium L1 traten operative Komplikationen bei 25,0 % der Eingriffe auf ($n=1/4$), während im Stadium L2 eine Komplikationsrate von 36,4 % ($n=4/11$) beobachtet wurde. Im Stadium M lag die Inzidenz operativer Komplikationen bei 20,0 % ($n=3/15$). Im Stadium MS hingegen trat keine operative Komplikation auf ($n=0/2$).

4.2 Vergleich nach thorakaler und nicht-thorakaler Primärlokalisierung

4.2.1 Überleben nach Primärlokalisierung

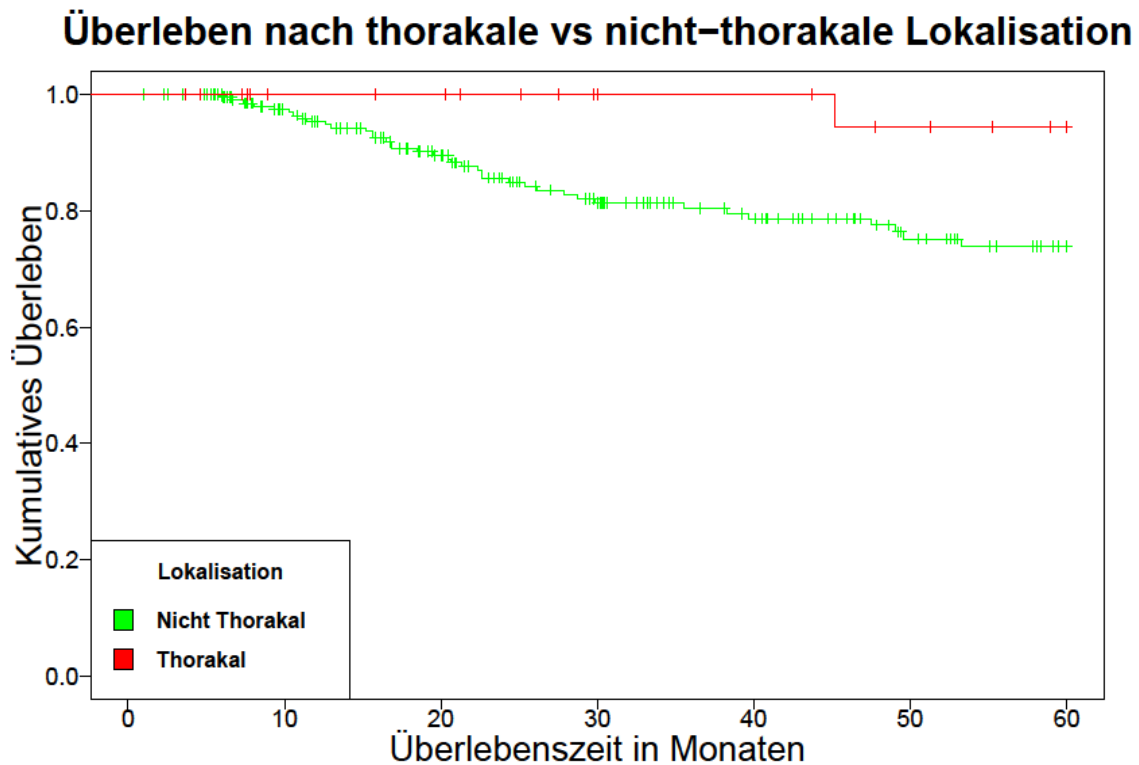


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve thorakale vs. nicht-thorakale Primärlokalisierung (p=0,05)

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patient:innen in dieser Studie mit thorakalem Neuroblastom betrug 94 % und das der Patient:innen mit nicht-thorakalem Neuroblastom 74 %. Der Unterschied wies eine statistische Signifikanz auf (p=0,05).

4.2.2 Alter bei Erstdiagnose

Tabelle 8: Output einer linearen Regression mit Erstdiagnosealter als zu erklärenden Variable. Regressiert wird auf Interzept und Primärlokalisierung Thorax.

Alter bei der Erstdiagnose in Monaten		
n = 264		
		p-Wert
Interzept	33,9	<0,001
Thorax	10,7	0,136

Der Interzept gibt an, dass das durchschnittliche Alter bei der Erstdiagnose unter Patient:innen, welche nicht von einer thorakalen Primärlokalisierung betroffen waren, 33,9 Monate betrug. Bei denen mit thorakalem Ursprung war das Erstdiagnosealter im Durchschnitt 10,7 Monate höher. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p=0,136$).²

² Ausreißer bereinigt ist das ED-Alter bei thorakalem NB 4,8 Monate höher ($p=0,484$)

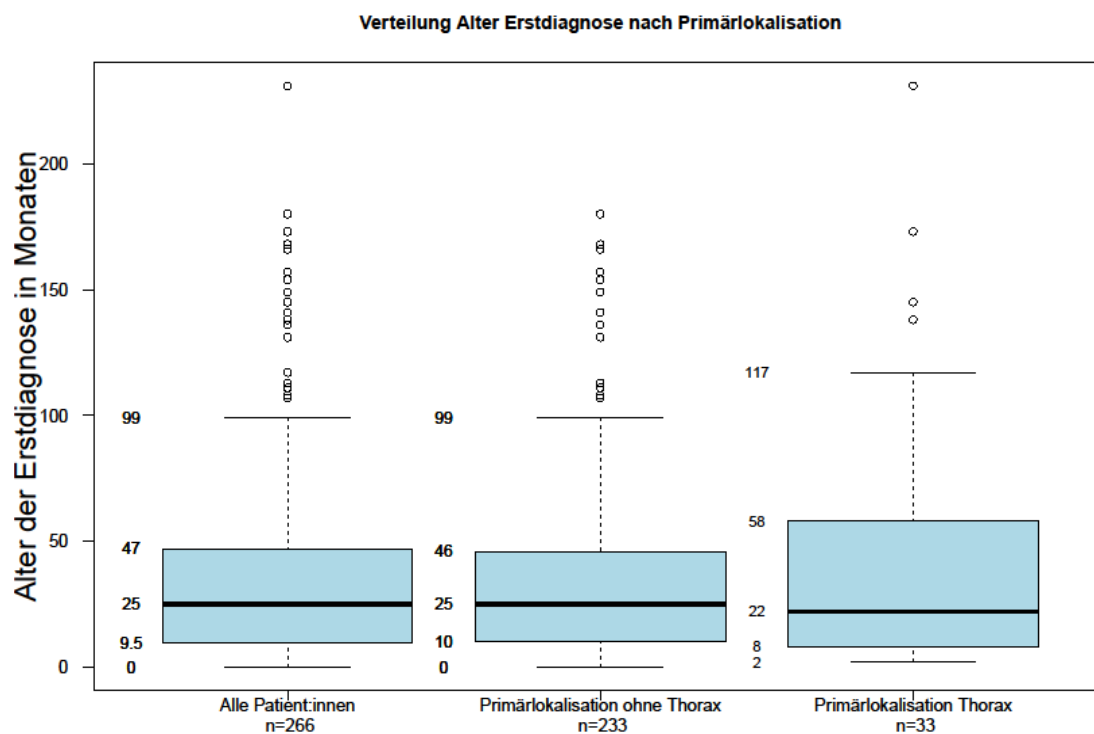


Abbildung 9: Boxplotvergleich des Erstdiagnosealter nach Lokalisation

Abbildung 9 zeigt, dass der Interquartilsabstand, der den Bereich zwischen dem ersten und dritten Quartil beinhaltet und somit die mittleren 50 % der Daten umfasst, bei Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom im Vergleich zu Patient:innen mit anderen Tumorlokalisationen größer ist. Dies deutet auf eine größere Streuung des Alters bei Erstdiagnose hin, welches in Abbildung 9 insbesondere im oberen Quartilsbereich ablesbar ist.

4.2.2.1 Auswirkung des Erstdiagnosealter auf die Summe der IDRF

Tabelle 9: Output einer linearen Regression mit Summe IDRF als zu erklärende Variable. Regressiert wird auf Interzept und Erstdiagnosealter in Monaten.

Alle Lokalisationen n = 254			Lokalisation Thorax n = 32	
	Summe IDRF	p-Wert	Summe IDRF	p-Wert
Interzept	0,988454	<0,001	1,200255	<0,001
Alter bei Erstdiagnose in Monaten	0,002010	0,221	-0,002336	0,552

Tabelle 9 zeigt den Zusammenhang zwischen dem Alter bei Erstdiagnose und der Summe an IDRF. Dabei wird dieser Zusammenhang zunächst für alle Patient:innen gezeigt und weiter für die Untergruppe der Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom. Weder in der gesamten Stichprobe noch in der Teilstichprobe gab es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter der Erstdiagnose und der Summe an IDRF ($p=0,221$ bzw. $p=0,552$).

4.2.3 Verteilung der IDRF-Summe

4.2.3.1 Verteilung der IDRF-Summe nach Primärlokalisation

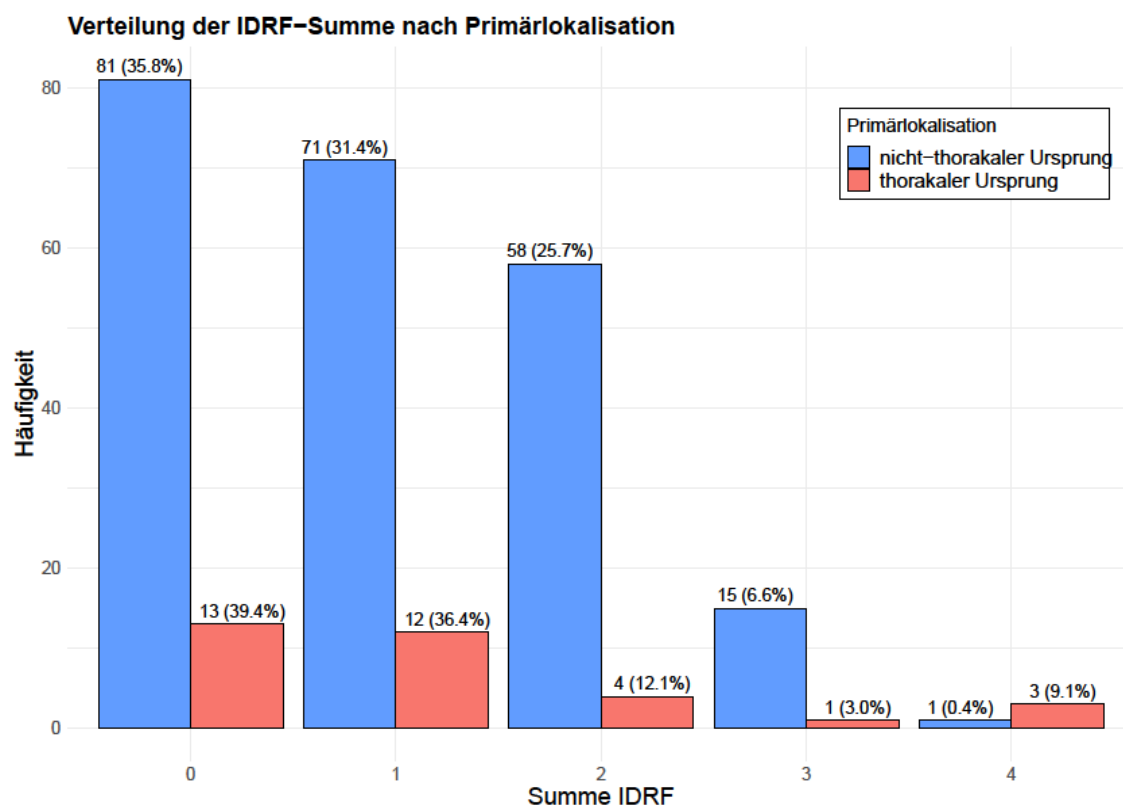


Abbildung 10: Verteilung der IDRF-Summe auf thorakale und nicht-thorakale Patient:innen ($p=0,015$)

Abbildung 10 zeigt die Verteilung der IDRF-Summe in Abhängigkeit von der Primärlokalisation, wobei zwischen nicht-thorakalen und thorakalen Tumorlokalisationen unterschieden wurde. Die Analyse ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen der IDRF-Summenverteilung und der Primärlokalisation ($p=0,015$).

Die Verteilung der IDRF zeigt eine vergleichbare Häufigkeit in den Gruppen mit keinem oder einem IDRF, mit Anteilen von 35,8 % bzw. 39,4 % bei Patient:innen ohne IDRF und 31,4 % bzw. 36,4 % bei Patient:innen mit einem IDRF. Auffällig ist, dass in der Gruppe der thorakalen Neuroblastompatient:innen das Vorhandensein von zwei oder drei IDRF signifikant geringer (25,7% vs. 12,1%

und 6,6% vs. 3,0%), vier IDRF jedoch signifikant häufiger (0,4% vs. 9,1%) beobachtet wurden.

4.2.3.2 Auswirkung der IDRF-Summe auf das Resektionsausmaß

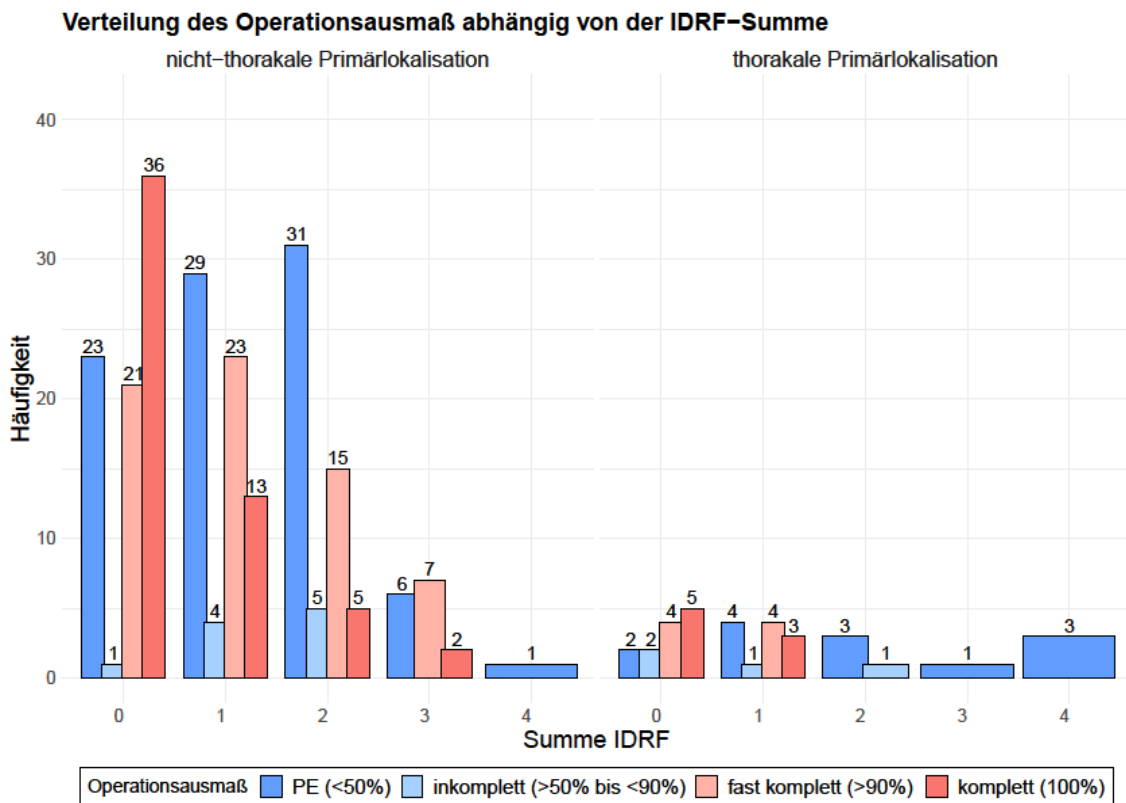


Abbildung 11: Verteilung des Resektionsausmaßes abhängig von der IDRF-Summe (nicht-thorakal $p < 0,001$, thorakal $p = 0,292$)

Abbildung 11 zeigt die Verteilung des operativen Resektionsausmaß in Abhängigkeit der Summe der IDRF und unterteilt nach Primärlokalisation. Die Daten wurden getrennt nach thorakalem Neuroblastom und nicht-thorakalem Neuroblastom ausgewertet.

In der Gruppe der nicht-thorakalen Neuroblastome zeigt sich eine statistisch signifikante Abhängigkeit des Resektionsausmaßes von der IDRF-Summe ($p < 0,001$). Mit Zunahme der IDRF reduziert sich die Anzahl der komplett und fast komplett resezierten Patient:innen. Der Anteil makroskopisch komplett Resezierter sank von 44,4 % bei keinem IDRF über 18,8 % bei einem IDRF, 8,9 % bei zwei IDRF und 13,3 % bei drei IDRF.

Der Anteil der Probeentnahme stieg mit Anzahl der IDRF von 28,4 % bei keinem IDRF über 42,0 % bei einem IDRF, 55,4 % bei zwei IDRF und 40 % bei drei IDRF.

Bei einer IDRF-Summe von vier kam es ausschließlich zu einer Probeentnahme.

Ein ähnliches Ergebnis zeigt die Gruppe der thorakalen Neuroblastom Patient:innen. Mit steigender Anzahl der IDRF kam es zu einer Abnahme der kompletten und fast kompletten Resektion. Bei drei und vier IDRF kam es ausschließlich zu einer Probeentnahme. Der Trend zur Abnahme des Resektionsausmaß ist jedoch bei den thorakalen Neuroblastompatient:innen nicht statistisch signifikant ($p=0,292$).

4.2.3.3 Zusammenhang zwischen der IDRF-Summe und operativer Komplikation

Tabelle 10: Output einer linearen Regression mit operativer Komplikation als zu erklärende Variable. Regressiert wird auf Interzept und Summe IDRF.

	Lokalisation nicht Thorax n = 233		Lokalisation Thorax n = 32	
	Komplikation	p-Wert	Komplikation	p-Wert
Interzept	0,1945	<0,001	0,1424	0,160
Summe IDRF	0,1103	<0,001	0,0943	0,136

Der Interzept gibt die Wahrscheinlichkeit einer intraoperativen Komplikation bei Patient:innen mit keinem IDRF an. Diese beträgt gerundet 19,5 % für Patient:innen mit nicht-thorakalem Neuroblastom ($p<0,001$). In der Teilstichprobe der Patient:innen mit einem thorakalen Neuroblastom ist die Wahrscheinlichkeit einer Komplikation bei keinem IDRF mit 14 % etwas niedriger ($p=0,160$).

Mit jedem weiterem IDRF stieg die Wahrscheinlichkeit einer operativen Komplikation um 11 Prozentpunkte in der Studienpopulation ($p<0,001$).

Bei den Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom stieg die Wahrscheinlichkeit

im Schnitt um 9 Prozentpunkte pro IDRF, jedoch erwies sich dies als statistisch nicht signifikant ($p=0,136$).

4.2.4 Resektionsausmaß

4.2.4.1 Resektionsausmaß abhängig von der Lokalisation

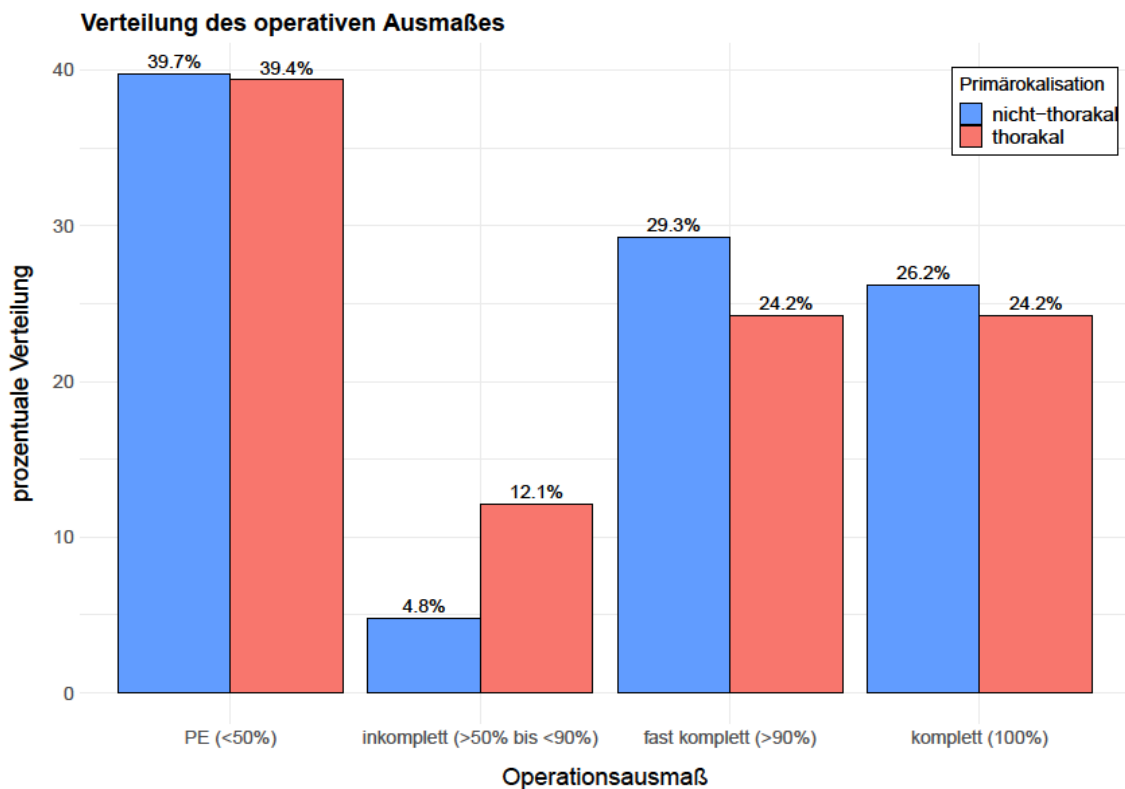


Abbildung 12: Verteilung der Operationsausmaße ($p=0.396$)

Abbildung 12 zeigt die Verteilung des Operationsausmaßes, nach thorakaler und nicht-thorakaler Primärlokalisierung. Insgesamt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Operationsausmaß zwischen den Lokalisationen ($p=0,396$).

Eine inkomplette Resektion ist jedoch etwa dreimal häufiger bei Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom durchgeführt worden. Insgesamt zeigt sich ein positiver Trend zugunsten der geringeren Resektionsausmaße bei thorakalen Neuroblastomen, erreicht aber kein statistisches Signifikanzniveau.

4.2.4.2 Resektionsausmaß abhängig vom Tumorstadium

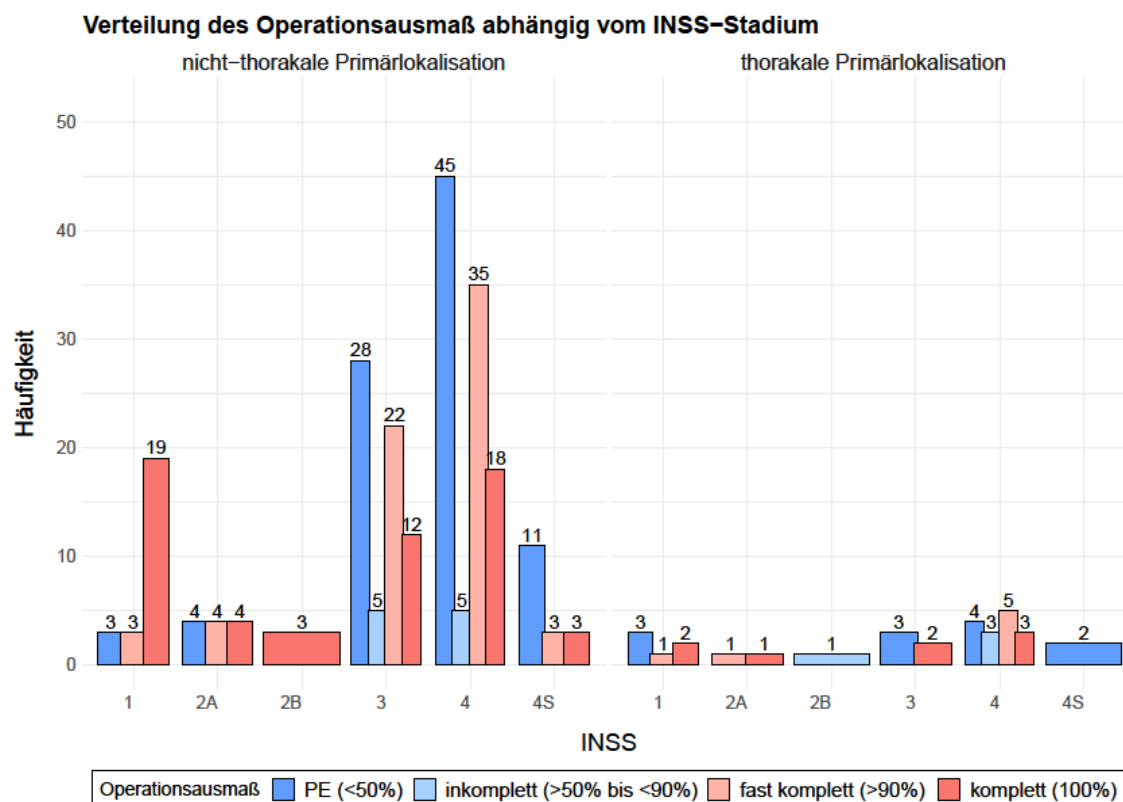


Abbildung 13: Verteilung des Resektionsausmaß abhängig vom INSS-Stadium (nicht-thorakal $p<0,001$, thorakal $p=0,457$)

Abbildung 13 zeigt die Verteilung des operativen Resektionsausmaß in Abhängigkeit des INSS-Stadiums.

In der Gruppe der Patient:innen mit nicht-thorakalem Neuroblastom zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Resektionsausmaß und dem Tumorstadium INSS ($p<0,001$).

Ab Stadium 3 ist eine deutliche Zunahme der reinen Probeentnahmen sowie der inkompletten Resektionen zu beobachten. Gleichzeitig nimmt der Anteil der vollständigen Resektionen ab, während der Anteil der nahezu vollständigen Resektionen im Stadium 3 und 4 ansteigt. In den Stadien 1, 2A und 2B kam es zu 12 % ($n=3/25$) respektive 33,3 % ($n=4/12$) und 0% Probeentnahmen. Im Stadium 3 stieg der Anteil auf 41,8 % ($n=28/67$), im Stadium 4 auf 43,7 % ($n=45/103$) und 64,7 % ($n=11/17$) im Stadium 4S.

Analog dazu sank der Anteil der kompletten Resektion von 76 % (n=19/25) im Stadium 1 über 33,3 % (n=4/12) im Stadium 2A, 100 % (n=3/3) im Stadium 2B, 17,9 % (n=12/67) Stadium 3, auf 17,5 % (n=18/103) im Stadium 4 und noch 17,6 % (n=3/17) im Stadium 4S.

Interessanterweise gab es in der Gruppe der Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Operationsausmaß und dem INSS-Stadium (p=0,457).

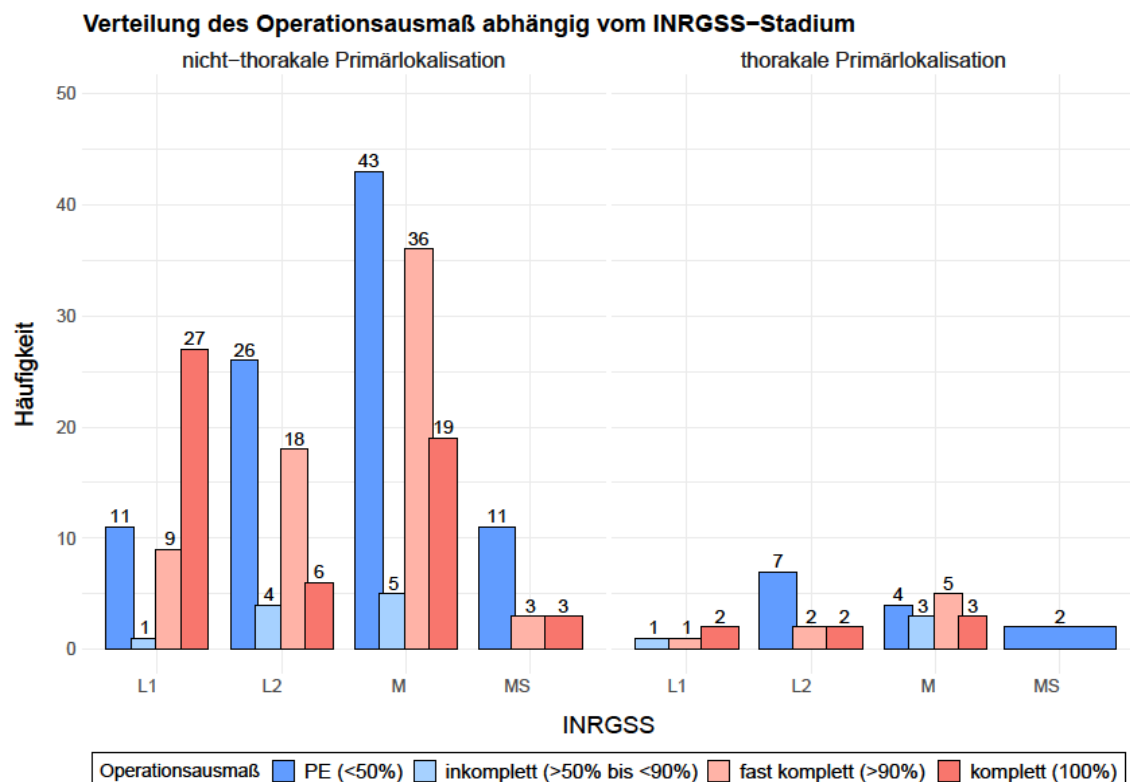


Abbildung 14: Verteilung des Resektionsausmaß abhängig vom INRGSS-Stadium (nicht-thorakal p<0,001, thorakal p=0,206)

Abbildung 14 zeigt die Verteilung des operativen Resektionsausmaßes in Abhängigkeit des INRGSS-Stadiums. Bei den Patient:innen mit nicht-thorakaler Primärlokalisation zeigt sich ein signifikant unterschiedliches Operationsausmaß in Abhängigkeit vom Tumorstadium (p<0,001). Der Anteil der Probeentnahme steigt von 22,9 % (n=11/48) im Stadium L1 auf 48,1 % (n=26/54) im Stadium L2, 41,7 % (n=43/103) im Stadium M und 64,7 % (n=11/17) im Stadium MS.

Der Anteil der komplett Resezierten sinkt von 56,3 % (n=27/48) im Stadium L1 auf 11,1 % (n=6/54) im Stadium L2, 18,4 % (n=19/103) und 17,6 % (n=3/17) im Stadium MS.

Der Anteil nahezu komplett Reseziertes war entsprechend im Stadium L2 bei 33,3 % (n=18/54) und bei 35,0 % (n=36/103) im Stadium M.

In der Gruppe der Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom gab es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Operationsausmaß und dem INRGSS-Stadium ($p=0,206$).

4.2.4.3 Operative Komplikationen in Abhängigkeit des Resektionsausmaß

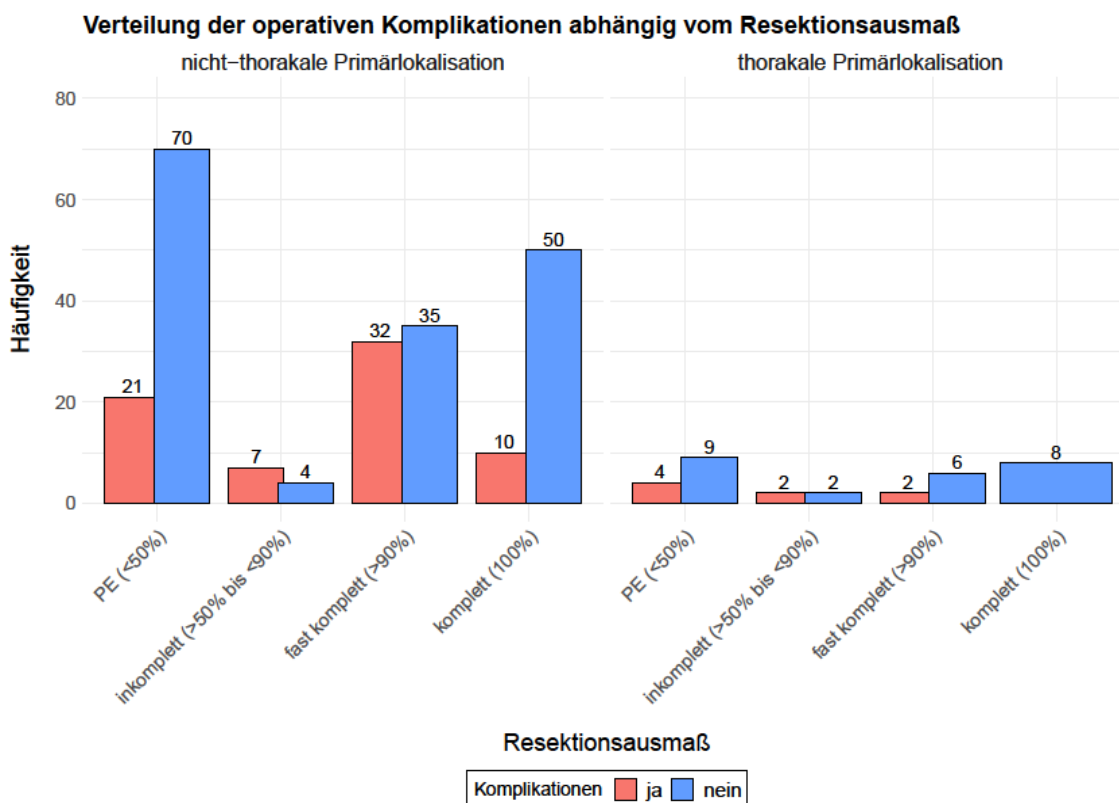


Abbildung 15: Operative Komplikationen abhängig vom Resektionsausmaß (nicht-thorakal $p<0,001$, thorakal $p=0,189$)

Abbildung 15 zeigt die Verteilung der operativen Komplikationen in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß, unterteilt nach thorakaler und nicht-thorakaler Primärlokalisation.

Bei den Patient:innen mit nicht-thorakalem Neuroblastom zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Resektionsausmaß und dem Auftreten operativer Komplikationen ($p < 0,001$). Es kam bei den Probeentnahmen zu 23 % ($n=21/91$) operativen Komplikationen, bei inkompletten Resektionen zu 63,3 % ($n=7/11$), bei nahezu kompletten Resektionen zu 47,8 % ($n=32/67$) und bei kompletten Resektionen zu 16,7 % ($n=10/60$).

Dieser Zusammenhang ist bei Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom statistisch nicht signifikant ($p=0,189$). Hier kam es bei Probeentnahmen zu 30,8 % ($n=4/13$) operativen Komplikationen, bei inkompletten Resektion zu 50,0 % ($n=2/4$), bei nahezu kompletten Resektion zu 25,0 % ($n=2/8$) und bei kompletten Resektionen zu keiner operativen Komplikation ($n=0/8$).

4.3 Verteilung MYCN-Amplifikation

4.3.1 MYCN-Amplifikation nach Primärlokalisation

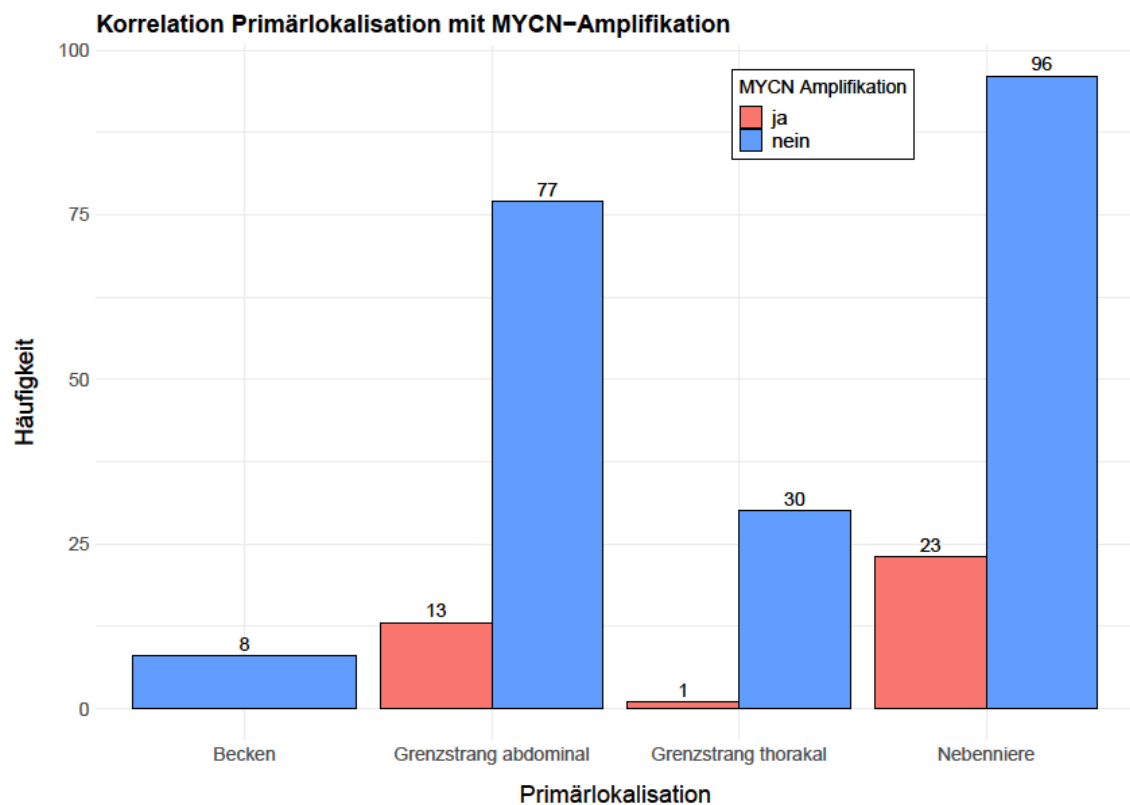


Abbildung 16: Status MYCN-Amplifikation der Primärlokalisation ($p=0,098$)

Abbildung 16 zeigt, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Primärlokalisierung und dem Vorhandensein einer *MYCN*-Amplifikation gefunden werden konnte ($p=0,098$). Bei 18 Patient:innen lagen keine Informationen zur *MYCN*-Amplifikation vor.

In der vorliegenden Stichprobe zeigten 14,4 % ($n=13/90$) der Patient:innen mit abdominal lokalisiertem Grenzstrangneuroblastom eine *MYCN*-Amplifikation. Im Vergleich dazu war nur bei 3,2 % ($n=1/31$) der Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom eine *MYCN*-Amplifikation nachweisbar. Die höchste Prävalenz wurde bei Patient:innen mit adrenaler Lokalisation beobachtet, wo 19,3 % ($n=23/119$) eine *MYCN*-Amplifikation aufwiesen. Bei Patient:innen mit der Primärlokalisierung Becken konnten keine *MYCN*-Amplifikationen nachgewiesen werden.

4.3.2 Verteilung *MYCN*-Amplifikation nach Stadien

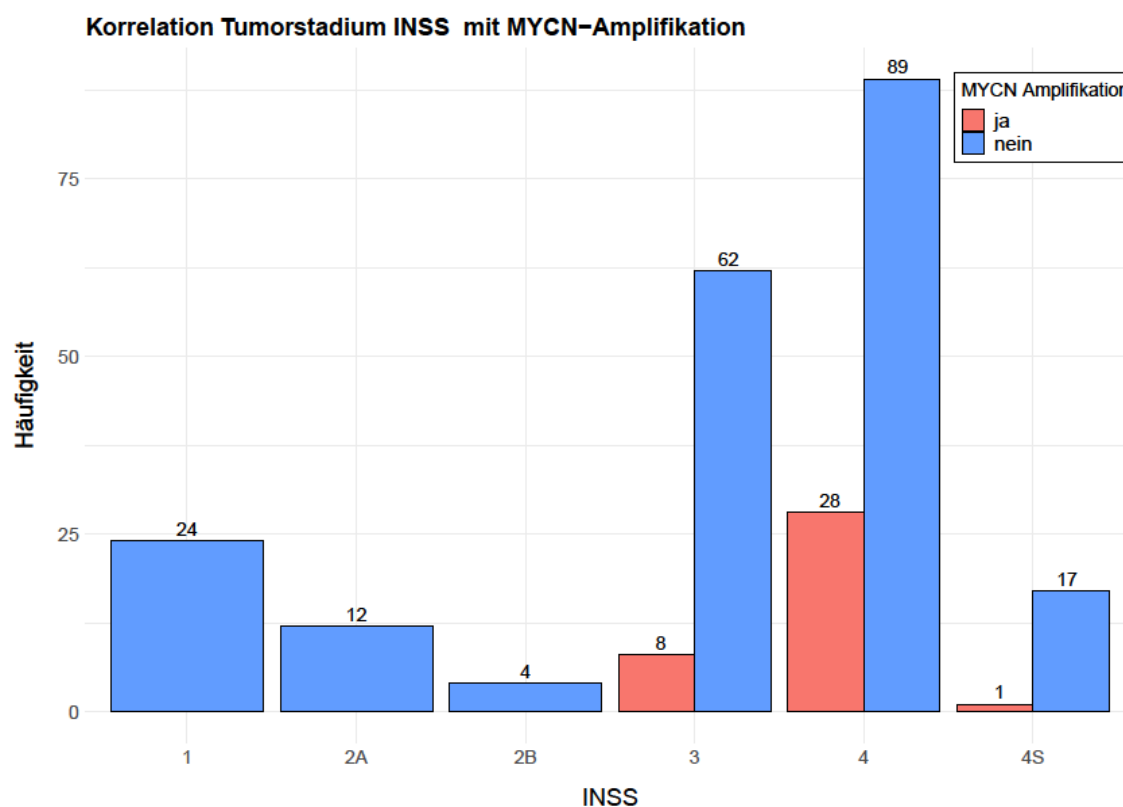


Abbildung 17: Verteilung der *MYCN*-Amplifikation auf das INSS-Stadium ($p<0,003$)

Abbildung 17 zeigt die Häufigkeit der INSS-Klassifikation in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer *MYCN*-Amplifikation.

MYCN-Amplifikationen im Resektat des Neuroblastoms kamen achtmal im INSS-Stadium 3- und 28-Mal im INSS-Stadium 4 vor. Dies bedeutet, dass 11,4 % der Patient:innen in Stadium 3 ($n=8/70$), 23,9 % ($n=28/117$) in Stadium 4 eine Vervielfältigung des *MYCN*-Onkogens aufwiesen. Im Stadium 4S wurde nur bei einem Studienteilnehmer eine *MYCN*-Amplifikation nachgewiesen, die einen Anteil von 5,6 % ($n=1/18$) ausmacht.

In den Stadien 1, 2A und 2B konnte keine Amplifikation gefunden werden.

Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang von der *MYCN*-Amplifikation Verteilung und der INSS-Klassifikation beobachtet werden ($p<0,003$).

Zu 21 Patient:innen lagen keine Daten des *MYCN*-Status vor.

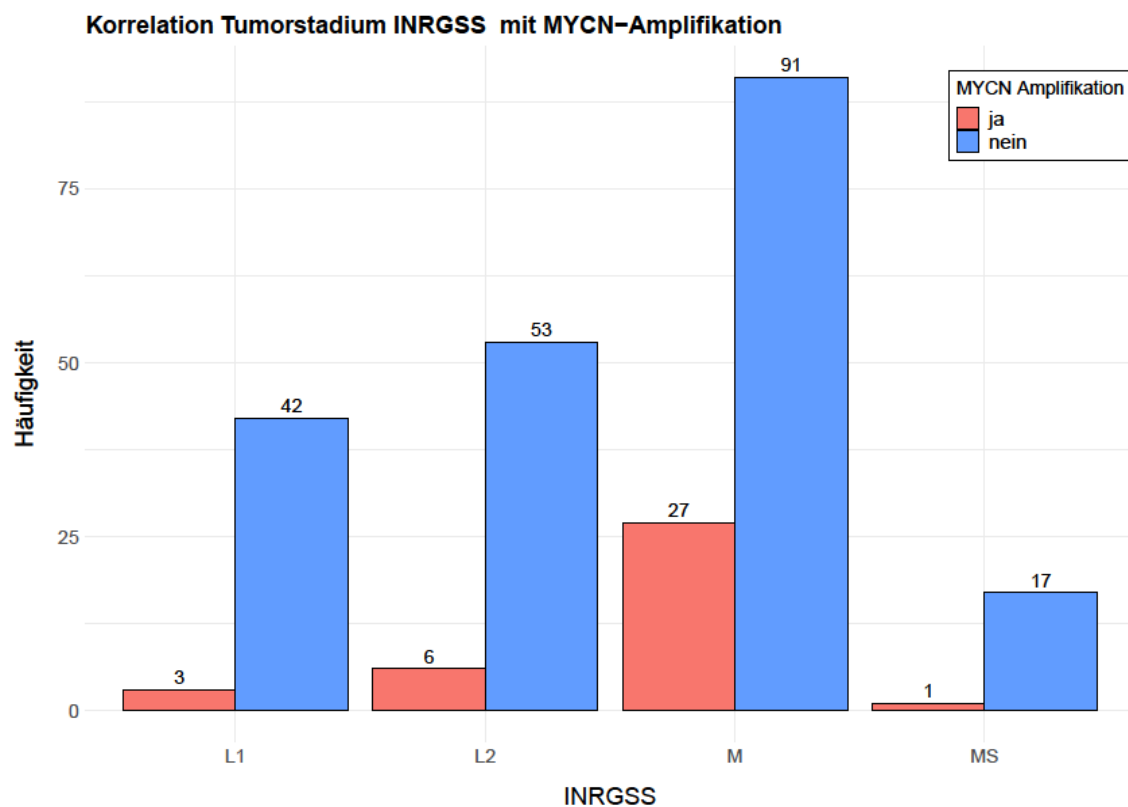


Abbildung 18: Verteilung der *MYCN*-Amplifikation auf das INRGSS-Stadium ($p<0,002$)

Abbildung 18 zeigt die Häufigkeit der INRGSS-Klassifikation in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer *MYCN*-Amplifikation.

Es wurden drei *MYCN*-Amplifikationen im Stadium L1, sechs im Stadium L2, 27 im Stadium M gefunden und eine im Stadium MS. Dies entspricht einem Anteil von 6,7 % ($n=3/45$) im L1 Stadium, 10,2 % ($n=6/59$) im L2 Stadium, 22,9 % ($n=27/118$) im Stadium M und 5,6 % ($n=1/18$) im Stadium MS von Patient:innen mit einer *MYCN*-Amplifikation.

Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem INRGSS-Stadium und der *MYCN*-Amplifikation ($p<0,002$).

Zu 26 Patient:innen lagen keine Daten des *MYCN*-Status vor.

4.4 Überlebenskurven

4.4.1 Überleben nach Stadium

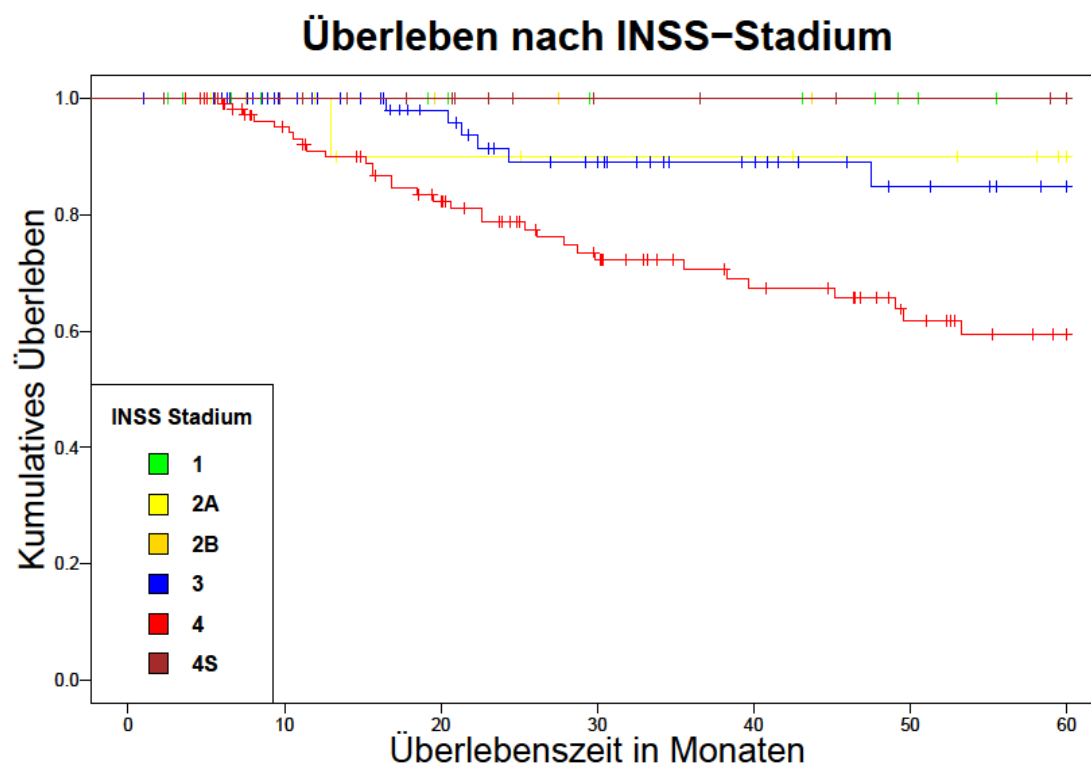


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach INSS-Stadium ($p<0,001$)

Abbildung 19 zeigt die Überlebenszeit in Abhängigkeit nach INSS-Stadium. Der Zusammenhang zwischen dem INSS-Stadium und dem Überleben ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Die 5-Jahre-Überlebensrate für das INSS-Stadium 1, 2B und 4S betrug jeweils 100 %. Die Überlebensrate der Patient:innen mit Stadium 2A betrug 90 %, mit Stadium 3 85 % und mit Stadium 4 60 %.

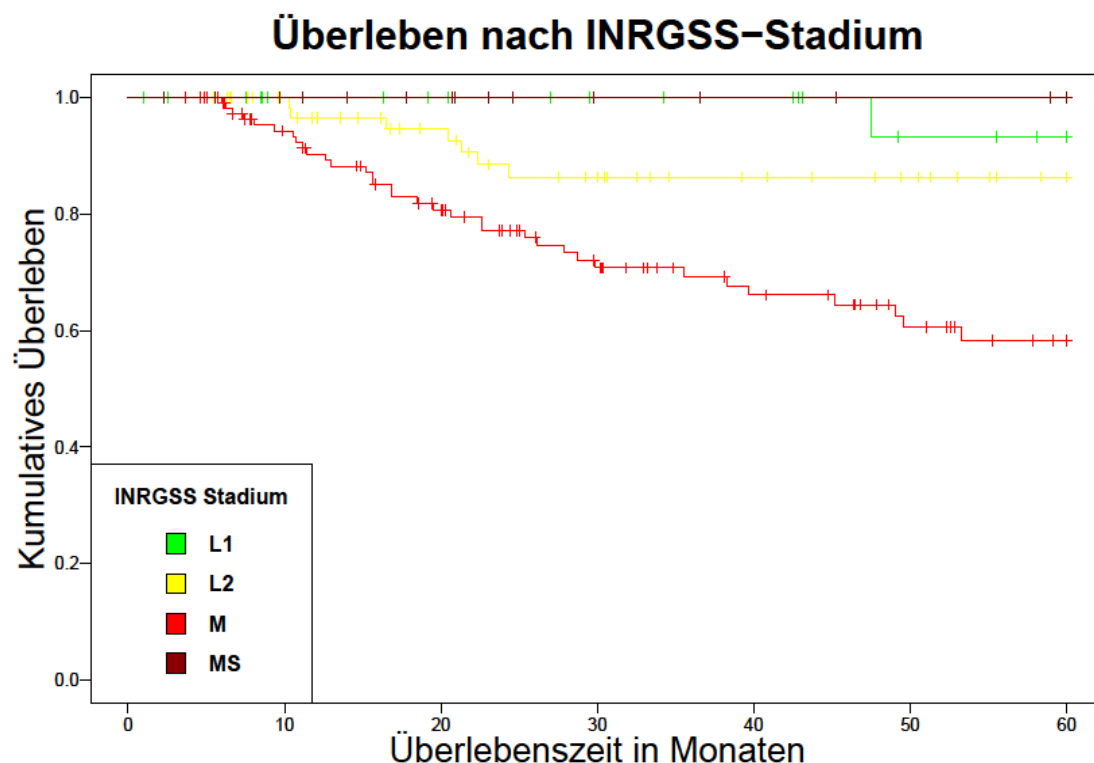


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebenskurve des INRGSS-Stadium ($p < 0,001$)

Abbildung 20 zeigt die Überlebenszeit in Abhängigkeit des INRGSS-Stadiums. Der Zusammenhang zwischen dem INRGSS-Stadium und dem Überleben ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Die 5-Jahre-Überlebensrate für das Stadium MS betrug 100 %. Für die Stadien L1, L2 und M wurden Raten von 95 %, 88 % bzw. 59 % beobachtet.

4.4.2 Überleben nach Anzahl IDRF

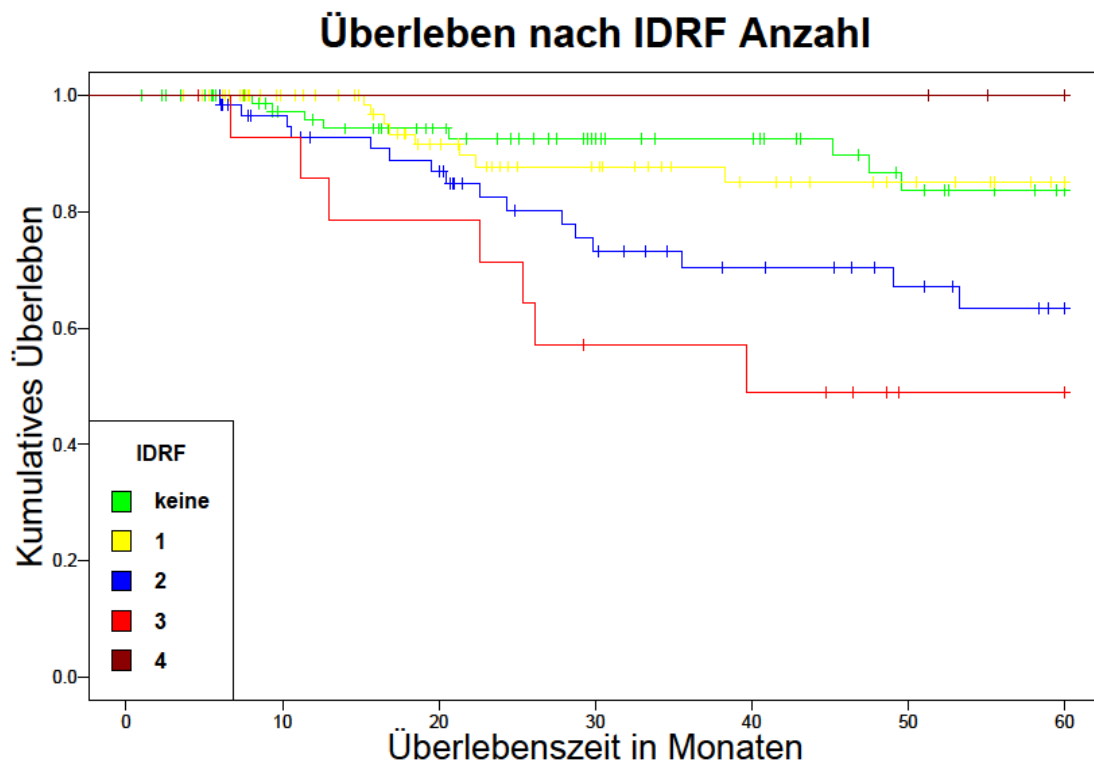


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenskurve abhängig von IDRF ($p=0,005$)

Das Überleben der Patient:innen war signifikant von der Anzahl der vorhandenen IDRF abhängig ($p=0,005$). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei Patient:innen ohne IDRF 83,5 %. Für Patient:innen mit einem IDRF lag sie bei 85,1 %. Bei zwei IDRF wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 63,4 % beobachtet, während sie bei drei IDRF auf 49,0 % sank. Patient:innen mit vier IDRF wiesen eine Überlebensrate von 100 % auf.

4.4.3 Überleben nach Resektionsausmaß

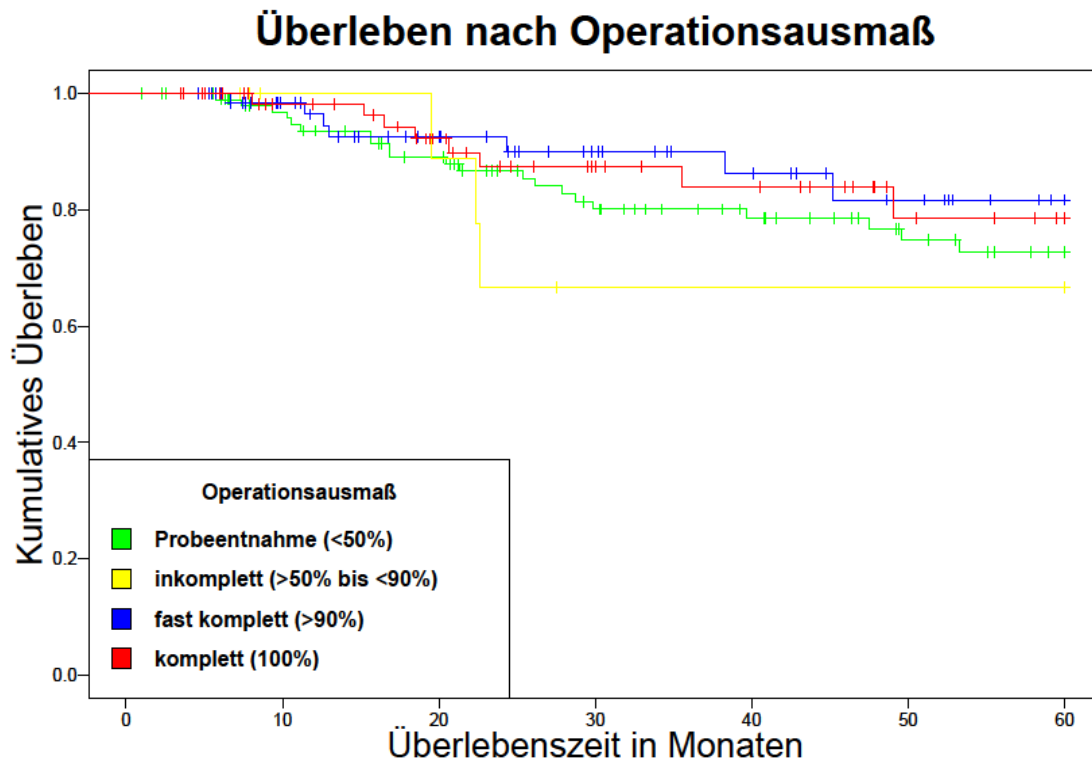


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebenskurve abhängig vom Operationsausmaß ($p=0,5$)

Abbildung 22 zeigt die Überlebenszeit abhängig vom Operationsausmaß.

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patient:innen mit einer Probeentnahme (< 50 %) betrug 72,8 %, die mit inkomplett resezierten Tumoren (>50% bis <90%) 66,7 %. Patient:innen mit fast komplett (>90%) resezierten Tumoren hatte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 81,7 % und diejenigen mit komplett resezierten Tumoren eine 5-Jahres-Überlebensrate von 74,3 %.

Die 5-Jahres-Überlebensrat ist nicht signifikant mit dem Resektionsausmaß korreliert ($p=0,5$).

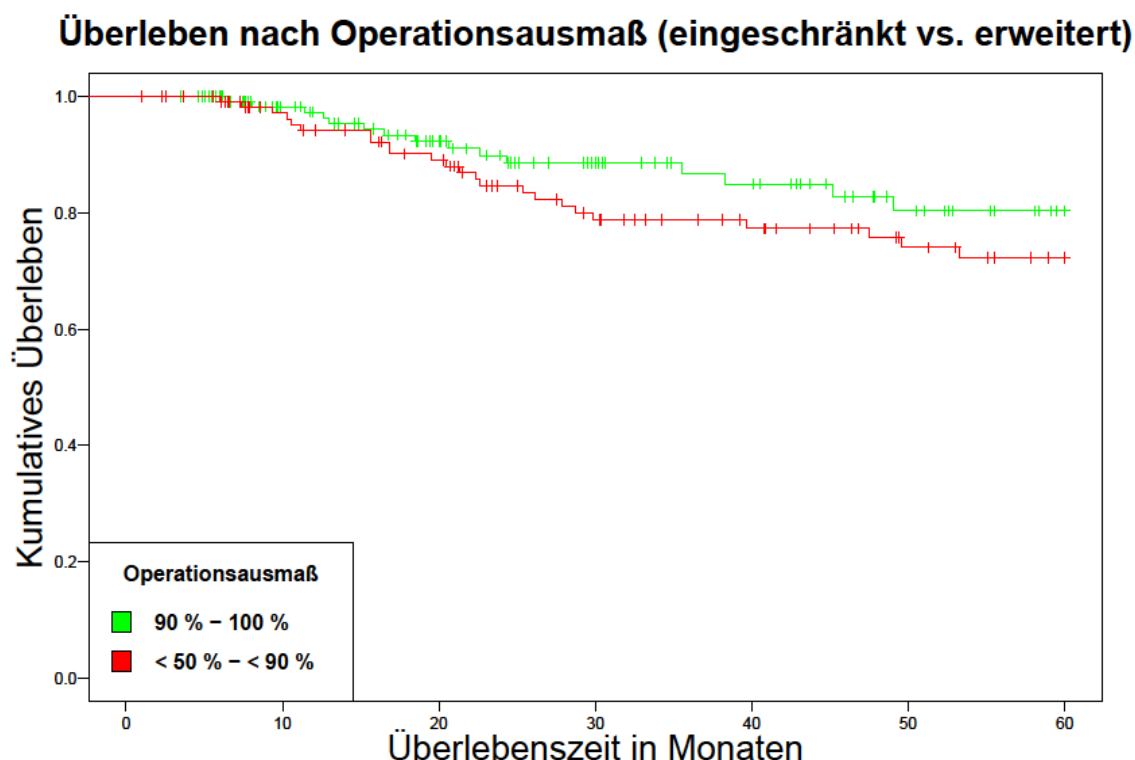


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurve unterteilt nach Resektionsausmaß (eingeschränkte vs. erweiterte Tumorresektion) ($p=0,1$)

Die Differenzierung in eingeschränkte (Probeentnahme und inkomplette Resektion) sowie erweiterte Tumorresektion (nahezu vollständige und vollständige Resektion) zeigt Unterschiede im 5-Jahres-Überleben, die jedoch statistisch keine Signifikanz erreichten ($p=0,1$).

Die weitere Analyse der 5-Jahres-Überlebensdaten zeigte³, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen thorakalen und nicht-thorakalen Neuroblastompatient:innen in Bezug auf das Resektionsausmaß gab ($p=0,07$).

Innerhalb der Subgruppe der Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Überlebensrate zwischen den Gruppen mit eingeschränktem und erweitertem Resektionsausmaß festgestellt werden ($p=0,8$)³.

Ähnlich verhielt es sich bei den nicht-thorakalen Patient:innen, wo kein signifikanter Unterschied in der 5-Jahres-Überlebensrate zwischen Patient:innen

³ Der Übersichtshalber nicht eingefügt

im eingeschränkt und erweitertem Resektionsausmaß beobachtet wurde ($p=0,1$)⁴.

Darüber hinaus ergab der Vergleich des Überlebens zwischen eingeschränkt resezierten thorakalen und nicht-thorakalen Patient:innen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied ($p=0,07$). Für die Gruppen mit erweitertem Resektionsausmaß zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen thorakalen und nicht-thorakalen Patient:innen ($p=0,5$)⁴.

4.4.4 Überleben nach operativer Komplikation

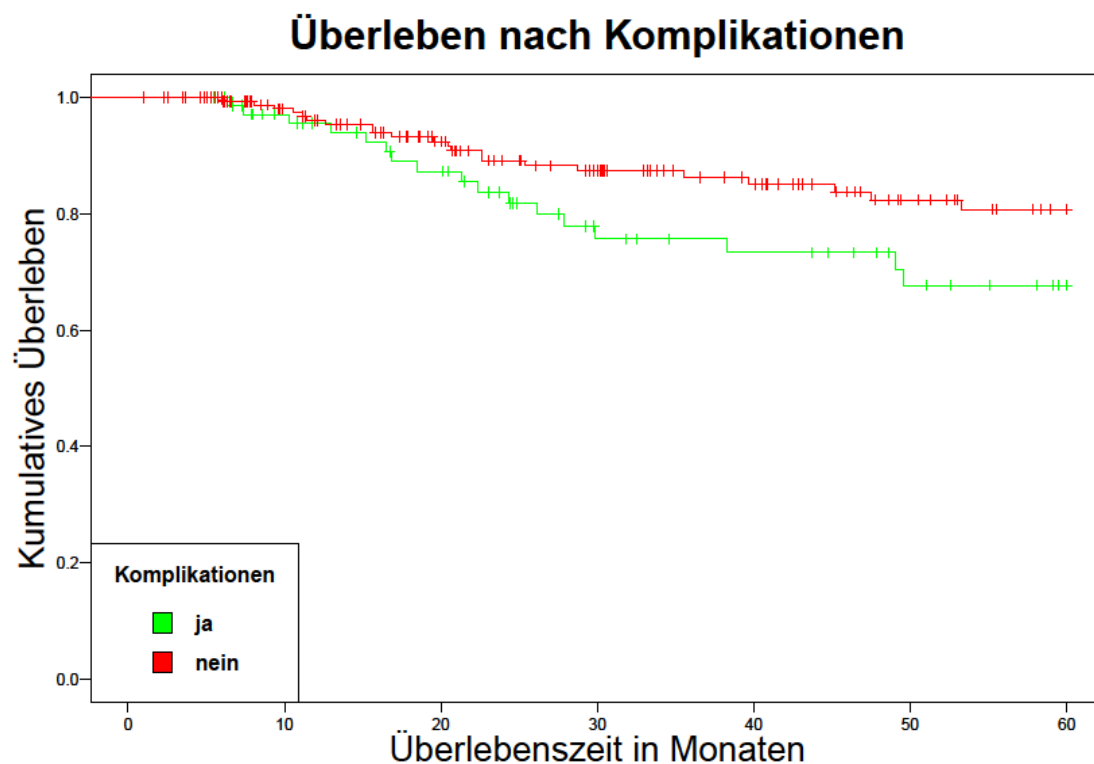


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurve mit und ohne operative Komplikationen ($p=0,1$)

In der Stichprobe war das Überleben der Gruppe mit operativen Komplikationen nicht signifikant unterschiedlich zu dem Überleben der Patient:innen ohne Komplikation.

⁴ Der Übersichtshalber nicht eingefügt

Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patient:innen ohne Komplikationen betrug 81 %, während sie bei denen mit operativen Komplikationen bei 68 % lag ($p=0,1$).

4.4.5 Überleben nach Tumormarker

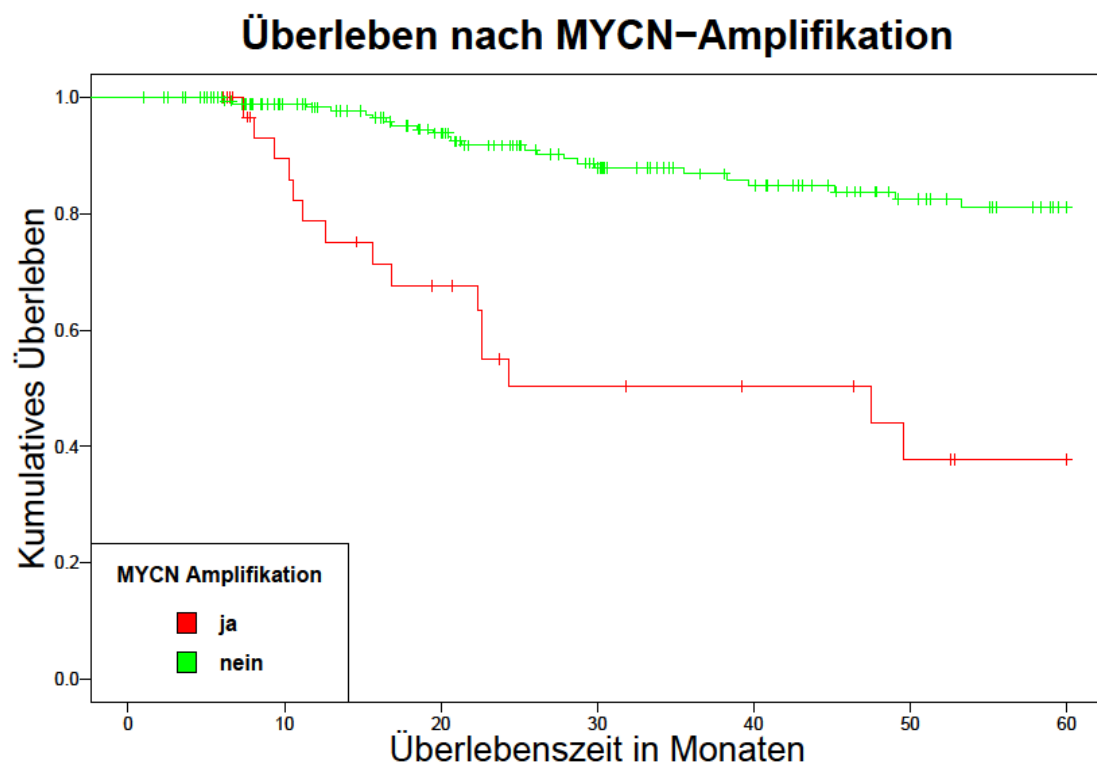


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Überlebenskurve mit und ohne MYCN-Amplifikation ($p<0,001$)

Die 5-Jahre-Überlebensrate für Patient:innen mit einer *MYCN*-Amplifikation betrug 38 % und unterscheidet sich signifikant von der 5-Jahre-Überlebensrate von Patient:innen ohne Amplifikation, die 82 % betrug ($p<0,001$).

5 Diskussion und Schlussfolgerungen

5.1 Diskussion der Methoden

Limitierungen dieser Studie entstanden durch fehlende und unvollständige Informationen in den Daten, welche retrospektiv erhoben wurden. Zu einzelnen Patient:innen konnten nicht alle Daten vollständig erhoben werden, auch weil viele Patient:innen nach ihrer Operation in der Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspital in anderen Zentren im In- und Ausland weiter behandelt wurden.

Ein weiterer limitierender Faktor besteht in der mangelnden Einheitlichkeit der Definitionen von operativen Komplikationen. Dieser Umstand erschwert die Vergleichbarkeit der vorliegenden Studie mit anderen wissenschaftlichen Arbeiten. Daran wird deutlich, dass die Interpretation der Ergebnisse im Kontext dieser Limitationen erfolgen sollte, um eine angemessene Einschätzung der Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung zu gewährleisten.

Die geringe Stichprobengröße von 33 Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom könnte die statistische Aussagekraft der Ergebnisse limitieren und das Erreichen eines signifikanten Testniveaus erschweren.

5.2 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden die klinischen Auswirkungen von molekularbiologischen Markern und IDRF von insgesamt 266 Patient:innen mit Neuroblastom untersucht.

Eine *MYCN*-Amplifikation erwies sich als signifikanter prognostischer Marker und zeigte eine deutliche Korrelation mit dem kumulierten Überleben (Abb. 25, $p < 0,001$). Zudem war die Verteilung der *MYCN*-Amplifikation signifikant mit dem INSS- sowie dem INRGSS-Stadium korreliert (Abb. 17, $p < 0,003$; Abb. 18, $p < 0,002$), was die etablierte Rolle dieses genetischen Markers in der Stadieneinteilung und Risikostratifizierung unterstreicht. Aufgrund der geringen Fallzahl innerhalb der Subgruppe der thorakalen Neuroblastome konnte der

Einfluss der *MYCN*-Amplifikation in dieser Patient:innengruppe nicht separat untersucht werden.

Weder in der Gesamtstichprobe noch bei den Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom konnte eine Korrelation zwischen dem Erstdiagnosealter und der Summe der IDRF festgestellt werden (Tab. 9, $p = 0,221$ bzw. $p = 0,552$). Bei thorakalen und nicht-thorakalen Patient:innen gibt es jedoch einen signifikanten Unterschied bei der Verteilung der Anzahl von IDRF (Abb. 10, $p = 0,015$). Thorakale Patient:innen hatten seltener drei oder drei IDRF (12,1% vs. 25,7% bzw. 3,0% vs. 6,6%). Hingegen traten vier IDRF bei ihnen häufiger auf (9,1 % vs. 0,4 %).

Eine steigende Anzahl von IDRF war in der Gesamtstudienpopulation mit einer erhöhten Rate operativer Komplikationen assoziiert, während dieser Zusammenhang für Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom nicht nachgewiesen werden konnte (Tab. 10, $p < 0,001$; $p = 0,136$). Zudem traten operative Komplikationen signifikant häufiger im INRGSS-Stadium L2 auf als im Stadium L1 (37,9 % vs. 19,2 %) (Abb. 6, $p < 0,002$).

Es konnte kein Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Patient:innen mit und ohne operative Komplikationen nachgewiesen werden (Abb. 24, $p = 0,1$). Die Überlebensrate korrelierte jedoch sowohl mit dem INSS-Stadium als auch mit dem INRGSS-Stadium signifikant (Abb.19, $p < 0,001$, Abb. 20, $p < 0,001$). Ebenfalls korreliert das Überleben mit Anzahl der IDRF (Abb. 21, $p = 0,005$).

Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom wiesen ein signifikant längeres mittleres Überleben auf als jene mit nicht-thorakaler Primärlokalisierung (Abb. 8, $p = 0,05$). Das Resektionsausmaß zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit der Primärlokalisierung Thorax im Vergleich zu anderen Lokalisationen (Abb. 12, $p = 0,396$). Dagegen war das Resektionsausmaß bei Patient:innen mit nicht-thorakalen Neuroblastomen signifikant mit der Inzidenz operativer Komplikationen assoziiert (Abb. 15, $p < 0,001$), während dieser Zusammenhang bei thorakalen Neuroblastomen nicht nachgewiesen werden konnte (Abb. 15, $p = 0,189$).

Darüber hinaus konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Resektionsausmaß und der IDRF-Summe nachgewiesen werden (Abb. 11,

$p < 0,001$). Ebenso zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Resektionsausmaß und dem Tumorstadium nach INSS sowie INRGSS. Diese Korrelationen waren jedoch ausschließlich bei Patient:innen mit nicht-thorakaler Tumorlokalisation statistisch signifikant (Abb. 13, $p < 0,001$, Abb. 14, $p < 0,001$).

Ein kumulativ besseres Überleben nach der Größe des Resektionsausmaßes (Abb. 22, $p = 0,5$) oder operativen Komplikationen (Abb. 24, $p = 0,1$) war statistisch nicht signifikant.

5.3 Ergebnisse des thorakalen Neuroblastoms

5.3.1 Alter

In dieser Studie lag das durchschnittliche Alter der Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im Schnitt 10,7 Monate höher als bei den Patient:innen mit anderen Primärlokalisationen. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant (Tab. 8, $p = 0,136$). Eine mögliche Erklärung für das nicht signifikante Ergebnis könnte in der kleinen Anzahl der Patient:innen mit thorakalen Neuroblastomen (12,4 % , $n = 33/266$) und der daraus unzureichenden Teststärke (Cohens $D = 0,28$) liegen. Um zu überprüfen, ob das Erstdiagnosealter mit der Tumorlokalisation korreliert, wäre eine Analyse des Mittelwertunterschieds in einer Stichprobe mit einem höheren Anteil thorakaler Neuroblastome erforderlich.

In einer Studie zur Charakterisierung und dem Outcome thorakaler Neuroblastome, die einen höheren Anteil thorakaler Primärtumoren von 16,9 % ($n = 113/669$) aufwies, zeigte sich ein tendenziell jüngeres Medianalter der Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom im Vergleich zu jenen mit nicht-thorakaler Tumorlokalisation (14,0 vs. 19,6 Monate). Dieser Unterschied erwies sich jedoch ebenfalls als nicht signifikant (Häberle et al., 2002).

Ein statistisch signifikant niedrigeres Alter der Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom (20,2 % , $n = 96/475$) beschrieb Adams et al. 1993. In dieser Studie lag das mediane Alter bei Erstdiagnose bei 0,9 Jahre bei Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom und 1,8 Jahre bei anderen Lokalisationen ($p = 0,002$)

(Adams et al., 1993). Als mögliche Erklärung für das jüngere Erkrankungsalter wird die von den Autor:innen beschriebene hohe Zufallsrate an Neuroblastomdiagnosen von 49 % angeführt. In diesen Fällen wurde die Diagnose im Rahmen einer aus anderen medizinischen Gründen durchgeführten Thorax-Röntgenaufnahme zufällig gestellt.

Beide Studien zeigten eine bessere Überlebensrate bei Patient:innen mit thorakalen Neuroblastomen. Die Autor:innen erklärten dies unter anderem mit dem jüngeren Alter und die damit einhergehende frühere Diagnosestellung in dieser Subgruppe zurück.

Das in der vorliegenden Studie beobachtete höhere Erstdiagnosealter könnte durch die Rekrutierungsbedingungen der Patient:innen erklärt werden. Insgesamt waren 46 Patient:innen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose älter als fünf Jahre, 13 davon über zehn Jahre alt. Eine mögliche Ursache für dieses erhöhte Diagnosealter könnte darin liegen, dass am Dr. von Haunerschen Kinderspital auch Kinder behandelt wurden, die zuvor im Ausland unter möglicherweise eingeschränkten medizinischen Versorgungsbedingungen therapiert wurden, was zu einer verzögerten Diagnosestellung führte.

Diese Verzögerung spiegelt sich auch in der Tumorstadienverteilung wider. In der vorliegenden Studie war der Anteil der Patient:innen mit fortgeschrittenen INSS-Tumorstadien 3 und 4 höher als bei Häberle et al. Während dort 20,9 % im Stadium 3 und 41,1 % im Stadium 4 klassifiziert wurden, lag der Entsprechende Anteil in der vorliegenden Studie bei 27,4 % bzw. 45,1 %. Umgekehrt war der Anteil an Patient:innen mit Stadium 4S, das sich unter anderem dadurch auszeichnet, dass die Diagnose typischerweise im ersten Lebensjahr erfolgt, in der Studie von Häberle et al. mit 10,3 % höher als in der vorliegenden Untersuchung (7,5 %). (Häberle et al., 2002).

Zudem zeigte sich in dieser Studie, dass das Erstdiagnosealter bei Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom eine größere Streuung um den Median aufweist als bei anderen Tumorlokalisationen (Abb. 9).

Das Erstdiagnosealter in der vorliegenden Studie erwies sich jedoch nicht als prädiktiver Wert für den IDRF-Score und die damit einhergehende operativen Komplikationen. Für alle Patient:innen ist die Korrelation zwischen Alter bei Erstdiagnose und dem IDRF-Score nicht signifikant (Tab. 9, $p=0,221$). Dies gilt

auch wenn nur die Patient:innen mit thorakalen Neuroblastom betrachtet werden (Tab. 9, $p=0,552$).

5.3.2 IDRF-Summe

62,0 % der Patient:innen in dieser Studie wiesen mindestens ein IDRF auf (Tab. 5). Die in der Literatur publizierten Werte variieren jedoch erheblich. In einer Studie zur prognostischen Relevanz von IDRF bei lokalisiertem Neuroblastom lag der Anteil der Patient:innen mit mindestens einem IDRF bei lediglich 30,8 % (Yoneda et al., 2016). Eine Übersichtsarbeit über Ergebnisse der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie ergab hingegen, dass 38 % der Patient:innen mindestens einen IDRF aufwiesen (Simon et al., 2008). Eine japanische Studie zu lokalisierten Neuroblastomen berichtete über eine Prävalenz von 46,8 %, während eine Untersuchung zur Bedeutung von IDRF bei abdominellen Neuroblastomen mit 65 % den höchsten Anteil verzeichnete (Fumino et al., 2015; Günther et al., 2011).

5.3.2.1 Verteilung der IDRF-Summe nach Primärlokalisierung

Die Verteilung der IDRF-Anzahl zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit der Primärlokalisierung (thorakal vs. nicht-thorakal). In den Gruppen mit keinem oder einem IDRF zeigten sich vergleichbare Verteilungen (35,8 % vs. 39,4 % und 31,4 % vs. 36,4 %). Auffällig war jedoch, dass Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom signifikant seltener zwei oder drei IDRF aufwiesen (25,7 % vs. 12,1 % und 6,6 % vs. 3,0 %). Im Gegensatz dazu traten vier IDRF bei thorakalen Neuroblastomen signifikant häufiger auf (0,4 % vs. 9,1 %) (Abb. 10, $p=0,015$).

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass thorakale Neuroblastome entweder insgesamt seltener intermediäre Risikofaktoren (IDRF 2 oder 3) aufweisen oder dass sie sich häufiger an den beiden Extremen der Risikoskala befinden, also entweder sehr niedrige oder sehr hohe IDRF-Summen zeigen.

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von IDRF, beziehungsweise ihrer steigenden Anzahl und

dem Risiko operativer Komplikationen bei Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom festgestellt werden (Tab. 10, $p = 0,160$, $p=0136$).

Bisher gibt es keine systematischen Studien, die das operative Komplikationsrisiko in Abhängigkeit von der IDRF-Anzahl und der thorakalen Primärlokalisation bei verschiedenen Primärlokalisationen untersuchen.

Zukünftige Studien mit größeren Fallzahlen sollten diese Fragestellung vertiefen, um eine präzisere Einschätzung des operativen Risikos bei dieser Patient:innengruppe zu ermöglichen.

Eine solche differenzierte Analyse könnte zur Entwicklung individualisierter chirurgischer Strategien beitragen, etwa durch eine verstärkte primäre Operationsindikation bei thorakalen Tumorlokalisationen, und damit die Behandlungsergebnisse weiter optimieren.

5.3.2.2 Auswirkung der IDRF-Summe auf das Resektionsausmaß

Eine zunehmende Anzahl von IDRF ist mit einem signifikanten Rückgang des Anteils makroskopischer Resektionen assoziiert. Neben einem fortgeschrittenen Tumorstadium begünstigt eine höhere Anzahl von IDRF die Wahrscheinlichkeit einer Probeentnahme, wie in Abb. 11 dargestellt ($p < 0,001$). Infolgedessen nimmt der Anteil der vollständigen und nahezu vollständigen Tumorresektionen ab. Es ist davon auszugehen, dass bei einer hohen Anzahl von IDRF eine komplette oder nahezu komplette chirurgische Resektion aufgrund technischer Limitationen praktisch nicht realisierbar ist.

Entsprechend zeigte sich, dass das Vorhandensein von IDRF mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Probeentnahme korreliert. Im Stadium L2 wurde in 48,1 % der Fälle eine Probeentnahme durchgeführt, während dies im Stadium L1 lediglich in 22,3 % der Fälle erfolgte. Auch bei Patient:innen mit Tumoren im Stadium M und MS war die Rate der Probeentnahmen erhöht (41,7 % bzw. 64,7 %) (Abb. 14, $p < 0,001$).

Für die Gruppe der nicht-thorakalen Neuroblastompatient:innen zeigt sich eine schrittweise Abnahme des Anteils makroskopisch vollständig resezierter Tumoren mit zunehmender IDRF-Anzahl. Während bei Patient:innen ohne IDRF

in 44,4 % der Fälle eine vollständige Resektion erreicht wurde, sank dieser Anteil auf 18,8 % bei einem IDRF, 8,9 % bei zwei IDRF und 13,3 % bei drei IDRF (Abb. 11, $p < 0,001$).

Im Gegensatz dazu nahm der Anteil der Probeentnahmen mit steigender IDRF-Zahl signifikant zu. Während bei Patient:innen ohne IDRF in 28,4 % der Fälle eine Probeentnahme durchgeführt wurde, stieg dieser Anteil auf 42,0 % bei einem IDRF und 55,4 % bei zwei IDRF. Bei einer IDRF-Summe von vier erfolgte ausnahmslos eine Probeentnahme (Abb. 11, $p < 0,001$).

Für Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom konnte eine vollständige oder nahezu vollständige Resektion ausschließlich bei Fehlen oder Vorliegen eines einzelnen IDRF erreicht werden. Ab zwei IDRF erfolgte keine vollständige Resektion mehr, und bei zwei, drei oder vier IDRF wurden ausschließlich Probeentnahmen durchgeführt. Die Abhängigkeit des Resektionsausmaßes von der IDRF-Summe erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (Abb. 11, $p = 0,292$).

Ein erhöhtes Risiko für eine unvollständige Tumoresektion sowie ein qualitativ schlechteres Resektionsergebnis bei IDRF-positiven Patient:innen wurde bereits in früheren Studien beschrieben (Cecchetto et al., 2005; Günther et al., 2011; Irtan et al., 2015).

Diese Beobachtung wurde durch eine Metaanalyse bestätigt, in der die Ergebnisse von elf Studien ausgewertet wurden (Parhar et al., 2020).

Auch Simon et al. in der beschreiben in ihrer Übersichtsarbeit zu den Auswirkungen von IDRF auf lokalisierte Neuroblastome einen Rückgang der kompletten Resektion bei IDRF-positiven Patient:innen. Während bei 69 % ($n=156/227$) der Patient:innen ohne IDRF eine komplette Resektion erreicht werden konnte, war dies nur bei 31 % ($n=43/139$) der Patient:innen mit mindestens einem IDRF möglich ($p < 0,001$) (Simon et al., 2008).

Allerdings differenzierten diese Studien nicht nach der Primärlokalisierung des Neuroblastoms oder der Anzahl der vorhandenen IDRF, sondern betrachteten lediglich zwischen IDRF-negativen und IDRF-positiven Patient:innen.

Diese Beobachtung wurde durch eine weitere Untersuchung an 88 Patient:innen mit lokalisiertem thorakalem Neuroblastom bestätigt, von denen 45 primär

operiert wurden. Auch in dieser Studie zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem kompletten und nahezu kompletten Resektionsausmaß und der Anzahl der IDRF (Butzer et al., 2023).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstreichen die Notwendigkeit einer differenzierten Betrachtung der IDRF im Hinblick auf das operative Vorgehen, insbesondere in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors (thorakal vs. nicht-thorakal). Bei nicht-thorakalen Neuroblastomen scheint die Summe der IDRF ein wichtiger Prädiktor für das Ausmaß der Resektion zu sein, während dieser Zusammenhang in thorakaler Primärlokalisation nicht beobachtet werden konnte.

Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung einer individualisierten Behandlungsplanung, bei der die Summe der IDRF insbesondere bei nicht-thorakalen Tumoren berücksichtigt werden sollte, um optimale Ergebnisse zu erzielen.

5.3.3 Operative Komplikationen

5.3.3.1 Operative Komplikationen aller Patient:innen

Unter Berücksichtigung der gesamten Stichprobe traten bei 29,3 % (n=78/266, Tab. 4) der Patient:innen operativen Komplikationen auf, was im Vergleich zu vorangegangenen Studien eine erhöhte Rate darstellt.

Deutlich niedrigere Komplikationsraten wurden in einer Studie mit 86 Patient:innen beobachtet, die ebenfalls alle Tumorstadien einschloss und an einem einzelnen Zentrum durchgeführt wurde. Hier lag die Rate operativer Komplikationen bei lediglich 12,8 % (n=11/86) (Phelps et al., 2019).

Eine weitere Untersuchung, die sich gezielt mit operativen Komplikationen bei 60 chirurgischen Eingriffen von Patient:innen mit Neuroblastom befasste, berichtete mit 11,6 % (n=7/60) eine noch geringere Inzidenz (Günther et al., 2011).

Eine mögliche Erklärung für die erhöhte Rate operativer Komplikationen in der vorliegenden Studie könnte der hohe Anteil der Patient:innen im INRGSS-

Stadium L2 und M sein, die zusammen 69,9 % der Gesamtstichprobe ausmachten (n=186/266, Tab. 4). Diese Stadien sind mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert (Simon et al., 2008; Yoneda et al., 2016).

Eine vergleichbare Verteilung zeigte sich in der Studie von Phelps et al., in der 68,2 % der Patient:innen (n=73/107) dem INRGSS-Stadium L2 oder M zugeordnet wurden. Allerdings wurden in dieser Untersuchung nur 87 Patient:innen operiert, bei 86 von ihnen lag eine Bildgebung zur IDRF-Bewertung vor. Zudem wurden nur Verletzungen größerer Gefäße zu den operativen Komplikationen gezählt, sodass die Rate von 12,8 % (n=11/86) operativer Komplikationen nur eingeschränkt vergleichbar zu dieser Studie ist.

Auch bei Günther et al. wurden nur direkte Verletzungen der Gefäße oder damit einhergehende Organminderperfusionsen als operative Komplikation gezählt (n=7/60, 11,6 %). Davon waren 57 % durch direkte Gefäßverletzungen und 43 % durch Organminderperfusion verursacht (Günther et al., 2011). Die so definierte Komplikationsrate von 11,6 % ist vergleichbar zu Phelps (12,8 %).

Wendet man eine vergleichbare Definition operativer Komplikationen auf die vorliegende Studie an und berücksichtigt ausschließlich Verletzungen großer Gefäße sowie durch Gefäßkompression bedingte Nephrektomien und Adrenalektomien bei tumorresezierten Patient:innen, ergibt sich eine Komplikationsrate von 12,1 % (n=20/165). Diese entspricht nahezu der von Phelps et al. und Günther et al. berichteten Rate und verdeutlicht die Relevanz unterschiedlicher Definitionen operativer Komplikationen bei der Interpretation und dem Vergleich von Studienergebnissen.

5.3.3.2 Einfluss der Tumorlokalisation und des MYCN-Status auf das Auftreten operativer Komplikationen

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Primärlokalisation des Tumors und dem Auftreten operativer Komplikationen nachgewiesen werden (Kap. 4.1.5.1, p=0,535).

Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden einer Studie, die den Zusammenhang zwischen IDRF und operativen Komplikationen bei 107

operierten Neuroblastompatient:innen untersuchte und ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Tumorlokalisierung und der Inzidenz operativer Komplikationen nachweisen konnten ($p=0,475$) (Yoneda et al., 2016).

Die *MYCN*-Amplifikation zeigt laut Berthold et al. eine Assoziation mit höheren Klassifikationsstadien und somit häufigeren operativen Komplikationen (Berthold et al., 2003). In der vorliegenden Studie konnte jedoch kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit operativer Komplikationen in Abhängigkeit vom *MYCN*-Status nachgewiesen werden (Abb. 4, $p=1$).

5.3.3.3 Operative Komplikationen der thorakalen und nicht-thorakalen Primärlokalisierung

Auch bei der Unterteilung der Patient:innen in thorakale und nicht-thorakale Primärlokalisierung wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Inzidenz operativer Komplikationen festgestellt. Konkret traten operative Komplikationen bei 30,0 % der Patient:innen mit nicht-thorakaler Lokalisation auf, während bei den thorakalen Patient:innen eine Rate von 24,3 % zu verzeichnen war (Abb. 3, $p = 0,547$).

5.3.3.4 Operative Komplikationen abhängig vom INRGSS-Stadium

Operative Komplikationen zeigten eine signifikante Abhängigkeit vom INRGSS-Stadium. Im Stadium L1, das durch einen lokal begrenzten Tumor ohne IDRF definiert ist, traten bei 19,2 % der Eingriffe ($n=10/52$) operative Komplikationen auf. Im Stadium L2, das durch einen lokal begrenzten Tumor mit IDRF charakterisiert ist, lag die Rate operativer Komplikationen bei 37,9 % ($n=25/66$). Ein vergleichbar hoher Anteil wurde bei Patient:innen im Stadium M beobachtet, mit einer Komplikationsrate von 35,0 % ($n=42/120$). Bemerkenswert ist die in dieser Studie festgestellte niedrige Rate operativer Komplikationen im INRGSS-Stadium MS, die mit 1,3 % deutlich geringer ausfiel (Abb. 6, $p<0,002$).

Eine mögliche Erklärung für die niedrige Rate an operativen Komplikationen im Stadium MS könnte in der IDRF-Verteilung innerhalb dieses Stadiums liegen.

Das Vorhandensein eines oder mehrerer IDRF ist signifikant mit dem Auftreten von Komplikationen assoziiert (Abb. 5, $p < 0,004$). In der vorliegenden Studie wiesen 42,1 % der Patient:innen mit INRGSS-Stadium MS eine IDRF-Summe von 0 auf ($n=8/19$), was mit einem sehr geringen Risiko für operative Komplikationen einhergeht. Dieser Anteil ist höher als in der Gesamtstichprobe, in der nur 35,3 % der Patient:innen keine IDRF aufwiesen (Tab. 5). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die vergleichsweise niedrige Komplikationsrate im Stadium MS teilweise durch eine günstigere IDRF-Verteilung innerhalb dieser Subgruppe erklärt werden könnte.

Ein weiterer Erklärungsansatz für die niedrige operative Komplikationsrate der Patient:innen im Stadium MS könnte in der Tumorbilogie selbst liegen. Besonders im INRGSS-Stadium MS wird häufig eine spontane Regression des Tumors beobachtet (Evans et al., 1981). Diese kann auch noch im zweiten Lebensjahr stattfinden, sodass Patient:innen im Stadium MS ohne *MYCN*-Amplifikation in der Stichprobe nur bei lokalen Symptomen chirurgisch reseziert werden und so einem geringerem Risiko operativer Komplikationen ausgesetzt sind (Hero et al., 2008; von Schweinitz, 2019). In der vorliegenden Studie zeigte nur ein geringer Anteil von 5,6 % dieser Patient:innen eine *MYCN*-Amplifikation, was ebenfalls die niedrige Komplikationsrate erklären könnte.

Auffallend in der vorliegenden Studie ist eine Diskrepanz zwischen den 51 Patient:innen im INRGSS-Stadium L1, welche gemäß der Definition einen lokalen Tumor ohne IDRF aufweisen und gleichzeitig insgesamt 91 Patient:innen ohne IDRF. Dies lässt sich mit 40 Patient:innen im INRGSS-Stadium M erklären, die zwar Metastasen, aber keine IDRF aufwiesen.

5.3.3.5 Operative Komplikationen bei lokaler Tumorausbreitung

Vergleicht man die Patient:innen mit lokaler Tumorausbreitung ist das Verhältnis der operativen Komplikationen von L1 (19,2 %) zu L2 (37,9 %) ähnlich zu vorangegangenen Studien. Allerdings ist die relative Häufigkeit in den Stadien L1 und L2 in der vorliegenden Studie etwas höher.

Insgesamt traten bei Patient:innen mit lokalem Tumor in 29,7 % der Eingriffe operative Komplikationen auf (n=35/118, Abb. 6, $p<0,002$).

Mehrere Studien berichten über eine niedrigere Komplikationsrate bei lokalisierten Neuroblastomen. In einer Untersuchung aus Shanghai, die sich gezielt mit der Rolle der IDRF als Prädiktor für operative Komplikationen bei lokalisierten Tumoren befasste, traten in 22,6 % der Eingriffe Komplikationen auf. Auch andere Studien mit ähnlicher Fragestellung bestätigen diese Tendenz. Simon et al. beobachteten eine Rate von 19,1 % (n=70/366), während Yoneda et al. eine Inzidenz von operativen Komplikationen von 20,7 % (n=17/82) beschrieben (Liu et al., 2020; Simon et al., 2008; Yoneda et al., 2016).

Übereinstimmend zeigte sich in allen genannten Studien, dass im INRGSS-Stadium L2 eine signifikant höhere Anzahl chirurgischer Komplikationen auftrat, was die prognostische Relevanz der IDRF für das operative Risiko unterstreicht.

In der Untersuchung von Liu et al. (2020) lag die Komplikationsrate bei Patient:innen im Stadium L1 bei 11,8 % (n=4/34), während sie im Stadium L2 signifikant auf 30 % anstieg (n=15/50, $p=0,043$) (Liu et al., 2020).

Ähnliche Ergebnisse fanden Yoneda et al. (2016), die eine Komplikationsrate von 15,5 % (n=9/58) im Stadium L1 und 33,3 % (n=8/24) im Stadium L2 beobachteten (Yoneda et al., 2016).

Auch Simon et al. (2008) berichteten von einer höheren Komplikationsrate im Stadium L2 im Vergleich zu L1 (26,6 % vs. 15,5 %, $p=0,006$) (Simon et al., 2008).

In der Untersuchung von Liu et al. wurden neben intraoperativen Verletzungen, die Lymphfisteln, Pneumothorax und Lähmungen zur Folge hatten, auch Verletzungen großer Gefäße sowie das postoperativ auftretende Horner-Syndrom als Komplikationen erfasst (Liu et al., 2020). In den Untersuchungen von Yoneda et al. und Simon et al. wurden neben intraoperativen Verletzungen der Niere und großer Gefäße auch postoperative Komplikationen erfasst. Hierzu zählten insbesondere Nierenatrophien, Ileus, Aszites, Tumorperforationen sowie Transaminasenerhöhungen (Simon et al., 2008; Yoneda et al., 2016).

In der vorliegenden Studie wurden sowohl intraoperative als auch anästhesiologische und postoperative Komplikationen systematisch erfasst. Zu den intraoperativen Komplikationen zählten Verletzungen an Gefäßen, die zu

massiven Blutungen sowie zu Nephrektomien, Adrenalektomien und Darmischämien führten. Zusätzlich wurden intraoperative Lymphlecks sowie Verletzungen umliegender Organe berücksichtigt. Ferner wurden anästhesiologische Komplikationen, wie das Auftreten eines ARDS, und postoperative Komplikationen, darunter Sepsis, Ileus, postoperative Niereninsuffizienz, Narbenhernien und das Horner-Syndrom (Abb. 2) gezählt.

Die unterschiedliche Definition von operativen Komplikationen erschwert den Vergleich verschiedene Studienergebnisse.

Eine weitere mögliche Ursache für die insgesamt höhere Komplikationsrate in dieser Studie könnte sich durch die Referenz der Dr. von Haunerschen Kinderklinik erklären.

Diese Studie umfasst viele aus dem Ausland kommende Patient:innen mit fortgeschrittenen Erkrankungen, die sich bereits im Vorfeld Operationen unterzogen haben. Die stattgefundenen Voroperationen erschweren einen erneuten Eingriff und gehen somit mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für operative Komplikationen einher.

5.3.3.6 Operative Komplikationen thorakaler Neuroblastome bei lokaler Tumorausbreitung

Bei Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem INRGSS-Stadium und dem Auftreten operativer Komplikationen festgestellt werden (Abb. 7, $p = 0,8515$). Auch innerhalb der lokal begrenzten Tumorstadien L1 und L2 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 1$).

Ein vergleichbares Ergebnis wurde von Butzer et al. (2023) berichtet, die in einer Kohorte von Patient:innen mit lokalisiertem Neuroblastom und Ganglioneurom operative Komplikationen in 36,4 % ($n = 4/11$) der Fälle im Stadium L1 und in 50,0 % ($n = 17/34$) im Stadium L2 beobachteten; auch hier war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p = 0,50$) (Butzer et al., 2023).

Bisher gibt es nur wenige Studien, die das spezifische Risiko operativer Komplikationen bei thorakalen Neuroblastompatient:innen systematisch

untersuchen. Daher bedarf es weiterer Forschung, um Risikofaktoren und deren Einfluss auf das operative Outcome genauer zu analysieren und evidenzbasierte Leitlinien für die chirurgische Behandlung dieser Patient:innengruppe zu entwickeln.

5.3.3.7 Auswirkung der IDRF-Anzahl auf operative Komplikationen

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass das Vorhandensein eines oder mehrerer IDRF mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten operativer Komplikationen assoziiert ist (Abb.5, $p<0,004$). Während bei 18,1 % ($n=17/94$) der Patient:innen ohne IDRF Komplikationen auftraten, stieg dieser Anteil bei Patient:innen mit IDRF auf 35,5 % ($n=61/172$).

Das Vorhandensein eines oder mehrere IDRF ist mit einem signifikant um das 2,5-fach erhöhte Risiko für operative Komplikationen korreliert (Abb. 5, $p<0,004$, KI 95 % 1.35 - 4.59).

Diese positive Assoziation wurde bereits in früheren Studien beschrieben. Temple et al. berichteten über eine Odds Ratio von 3,1 ($p=0,001$), während Phelps et al. eine noch höhere Odds Ratio von 4,2 ($p=0,044$) nachweisen konnten (Phelps et al., 2019; Temple et al., 2021).

Darüber hinaus bestätigte eine umfassende Metaanalyse, die die Ergebnisse von 19 Studien zusammenfasste, ein um das 2,3-Fache erhöhtes relatives Risiko für operative Komplikationen bei IDRF-positiven im Vergleich zu IDRF-negativen Patient:innen (Parhar et al., 2020).

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass das in der vorliegenden Studie beobachtete erhöhte Risiko für operative Komplikationen in Abhängigkeit vom IDRF-Status mit den Befunden aus der Literatur übereinstimmt und die prognostische Relevanz von IDRF für das operative Outcome unterstreicht.

Für die Patient:innen mit nicht-thorakalem Neuroblastom betrug das durchschnittliche Risiko einer operativen Komplikation 19,5 % (Tab. 10, $p<0,001$). Pro zusätzlichen IDRF stieg das Risiko um 11 Prozentpunkte (Tab. 10, $p<0,001$).

Für Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom war das durchschnittliche Risiko für operative Komplikationen ohne IDRF mit 14 % etwas niedriger. Für jeden zusätzlichen IDRF stieg das Risiko um gerundet neun Prozentpunkte. Der Trend des geringeren Aufkommens von operativen Komplikationen bei thorakalen Neuroblastompatient:innen erreicht jedoch kein statistisches Signifikanzniveau (Tab. 10, $p=0,136$).

Die Vorhersagekraft des IDRF-Scores und somit der INRGSS-Klassifikation für das Risiko einer operativen Komplikation erreichte in dieser Studie bei Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom kein Signifikanzniveau (Tab. 10, $p=0,160$) und könnte bei Patient:innen mit thorakalen Neuroblastomen möglicherweise geringer sein als bei Patient:innen mit anderen Tumorlokalisationen.

5.3.4 Resektionsausmaß

5.3.4.1 Resektionsausmaß abhängig vom Tumorstadium

Das Resektionsausmaß zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen thorakalen und nicht-thorakalen Neuroblastomen (Abb. 12, $p=0,396$). Jedoch ließ sich für Patient:innen mit nicht-thorakaler Primärlokalisation eine signifikante Korrelation zwischen dem Tumorstadium (INSS bzw. INRGSS) und dem Resektionsausmaß nachweisen (Abb. 13, $p<0,001$; Abb. 14, $p<0,001$).

Bei lokalisierten Tumoren ohne IDRF (Stadium L1) konnte in 56,3 % der Fälle eine vollständige Resektion erreicht werden, während dieser Anteil bei Vorliegen von IDRF (Stadium L2) auf 11,1 % sank. Entsprechend stieg die Anzahl nahezu komplett resezierter Tumore von 18,8 % im Stadium L1 auf 33,3 % im Stadium L2. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass IDRF ein bedeutender Risikofaktor für die Resektabilität von Tumoren sind, da Tumore mit IDRF offenbar häufiger mit operativen Herausforderungen verbunden sind.

5.3.4.2 Operative Komplikationen abhängig vom Resektionsausmaß

Abbildung 13 zeigt für die Patient:innen mit nicht-thorakalen Tumor eine klare Korrelation zwischen dem Resektionsausmaß und der operativen Komplikationsrate ($p < 0,001$). Es kam bei 23,0 % ($n=21/91$) der Probeentnahmen zu operativen Komplikationen, bei Patient:innen mit fast kompletter (>90 %) Tumorresektion kam es in 47,8 % ($n=32/67$) der Fälle zu Komplikationen, jedoch nur in 16,7 % ($n=10/60$) bei kompletter Resektion.

In einer Studie mit 399 Patient:innen zeigte sich, dass trotz einer tendenziellen Zunahme operativer Komplikationen bei partieller Resektion im Vergleich zur vollständigen Resektion kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden konnte. Während bei 29 % ($n=60/210$) der vollständig resezierten Tumoren Komplikationen auftraten, lag die Komplikationsrate bei partieller Resektion bei 36 % ($n=27/74$), wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war ($p=0,1556$) (Adkins et al., 2004). Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass in der zitierten Studie ausschließlich Patient:innen mit einem Hochrisikoprofil eingeschlossen wurden, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Patient:innenkollektive einschränken könnte.

Eine Studie die den Effekt des Resektionsausmaß auf das Outcome bei 40 Patient:innen im INSS-Stadium 4 untersuchte berichtete über eine Zunahme operativer Komplikationen bei kompletter und fast kompletter Resektion (52 %, $n=15/29$) gegenüber Probeentnahmen und inkompletter Resektion (18 %, $n=2/11$). Obwohl die Ergebnisse einen p-Wert von 0,055 zeigten, äußerten die Autoren die Überzeugung, dass dieser Zusammenhang in einer größeren Studie signifikant bestätigt werden würde (Vollmer et al., 2018).

Der in dieser Studie beobachtete Unterschied von 47,8 % operativen Komplikationen bei nahezu vollständiger Resektion im Vergleich zu nur 16,7 % bei vollständiger Resektion (Abb. 15, $p < 0,001$) könnte zum einen durch die geringere Anzahl von IDRF bei vollständiger Resektion im Vergleich zur nahezu vollständigen Resektion erklärbar sein (Abb. 11, $p < 0,001$). Zum anderen könnte dieser Unterschied dadurch erklärbar sein, dass intraoperative Entscheidungen, eine geplante vollständige Resektion aufgrund von Komplikationen frühzeitig abubrechen, eine Rolle spielen.

Erwähnenswert sind zudem die 23 % (n=21/91) operativen Komplikationen bei vermeintlich chirurgisch einfacher durchzuführenden Probeentnahmen, bei denen weniger als 50 % des Tumervolumens reseziert wurden. In der vorliegenden Studie zeigt sich ein signifikanter Anstieg des Anteils an Probeentnahmen mit der Anzahl der IDRF bei Patient:innen mit nicht-thorakalen Neuroblastomen (Abb. 11, $p<0,001$). Dies könnte darauf hindeuten, dass bei einer hohen IDRF-Anzahl häufig von der Zielsetzung einer möglichst vollständigen Tumorsektion abgewichen und stattdessen eine partielle Resektion durchgeführt wurde, bei der weniger als 50 % der Tumormasse entfernt wurden.

Die IDRF sind in der präoperativen Planung von zentraler Bedeutung, da sie sowohl mit dem operativen Komplikationsrisiko als auch mit dem Resektionsausmaß signifikant korreliert sind. Bei Patient:innen mit einer positiven IDRF-Summe ist eine besonders sorgfältige präoperative Evaluation erforderlich, um eine fundierte Einschätzung des individuellen Risikoprofils zu ermöglichen.

Dies legt nahe, dass bei Patient:innen mit nicht-thorakaler Primärlokalisation mit steigender Anzahl von IDRF eine weniger aggressive chirurgische Herangehensweise in Betracht gezogen werden sollte, um das Risiko von Komplikationen zu minimieren und potenzielle Verzögerungen weiterer therapeutischer Maßnahmen zu vermeiden. In der klinischen Praxis könnte dies die Notwendigkeit einer intensivierten postoperativen Überwachung insbesondere bei Patient:innen mit größeren Resektionen in nicht-thorakalen Bereichen unterstreichen.

Im Gegensatz zu den Patient:innen mit nicht-thorakaler Neuroblastomlokalisation konnte bei Patient:innen mit thorakalen Tumoren keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Resektionsausmaß und dem Tumorstadium oder dem Auftreten operativer Komplikationen nachgewiesen werden. (Abb. 14, $p=0,206$, Abb. 15, $p=0,189$). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die für nicht-thorakale Tumoren beobachteten Zusammenhänge nicht direkt auf thorakale Neuroblastome übertragbar sind.

5.4 Verteilung der *MYCN*-Amplifikation

5.4.1 Korrelation *MYCN*-Amplifikation mit Primärlokalisation

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Primärlokalisation des Neuroblastoms und dem Vorhandensein einer *MYCN*-Amplifikation nachgewiesen werden (Abb. 16, $p=0,098$). Dennoch zeigte die Verteilung der *MYCN*-Amplifikation innerhalb der Stichprobe deutliche Unterschiede in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation.

Während bei 19,3 % der adrenalen Neuroblastome ($n=23/119$) eine *MYCN*-Amplifikation nachgewiesen wurde, lag dieser Anteil bei abdominalen Grenzstrangneuroblastomen bei 14,4 % ($n=13/90$) und war bei thorakalen Neuroblastomen mit 3,2 % ($n=1/31$) sowie bei zervikalen Neuroblastomen mit 0 % ($n=0/8$) deutlich niedriger.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Befunden von Vo et al., die in ihrer Untersuchung ein signifikant erhöhtes Risiko für eine *MYCN*-Amplifikation bei adrenalen Neuroblastomen im Vergleich zu nicht-adrenalen Lokalisationen beschrieben (OR 2,09, 95 %-KI 1,67–2,63, $p<0,001$). Gleichzeitig wiesen thorakale Neuroblastome ein signifikant geringeres Risiko für eine *MYCN*-Amplifikation auf, mit einer um etwa 80 % reduzierten Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu anderen Lokalisationen (OR 0,20, 95 %-KI 0,11–0,39, $p<0,001$) (Vo et al., 2014).

Eine mögliche Erklärung für das nicht signifikante Ergebnis dieser Studie könnte in der Größe der untersuchten Stichprobe und der Häufigkeit der thorakalen Neuroblastome liegen. In der vorliegenden Studie wiesen nur 33 von 266 Patient:innen (12,4 %) ein thorakales Neuroblastom auf, während in der Studie von Vo et al. 118 von 764 Patient:innen (15,4 %) betroffen waren. Der in dieser Studie ermittelte p -Wert von $p = 0,098$ für die Korrelation zwischen der *MYCN*-Amplifikation und der Primärlokalisation (Abb. 16) liegt nahe an der Schwelle zur statistischen Signifikanz. Dies deutet darauf hin, dass eine gewisse Vergleichbarkeit der Daten bestehen könnte.

5.4.2 Korrelation *MYCN*-Amplifikation mit Tumorstadium

5.4.2.1 *MYCN*-Amplifikation und INSS-Stadium

Die *MYCN*-Amplifikation ist ein etablierter prognostischer Marker für eine ungünstige Krankheitsprognose und beeinflusst die Therapieintensität maßgeblich (Berthold et al., 2003; Seeger et al., 1985).

In der vorliegenden Studie wurde bei 37 von 266 Patient:innen (13,9 %) eine *MYCN*-Amplifikation nachgewiesen (Tab. 4). Dieser Anteil liegt unter den in früheren Studien berichteten Werten: Cohn et al. beschrieben eine Prävalenz von 16,3 % (n=1155/7102), Spitz et al. von 17,6 % (n=116/659), Theissen et al. von 20,1 % (n=270/1341) und Brodeur et al. von 22,0 % (n=658/3000) (Brodeur, 2003; Cohn et al., 2009; Spitz et al., 2004; Theissen et al., 2009).

Die *MYCN*-Amplifikation war in der vorliegenden Studie signifikant mit der INSS-Klassifikation assoziiert (Abb. 17, $p < 0,003$). Die höchste Prävalenz zeigte sich in den fortgeschrittenen Tumorstadien: 11,4 % (n=8/70) der Patient:innen im Stadium 3, 23,9 % (n=28/117) im Stadium 4 und 5,6 % (n=1/18) im Stadium 4S wiesen eine *MYCN*-Amplifikation auf, während in den Stadien 1 und 2 keine Amplifikationen nachgewiesen wurden. Insgesamt lag die Amplifikationsrate in den Stadien 3, 4 und 4S bei 17,4 % (n=37/213).

Diese Verteilung entspricht weitgehend den Befunden von Brodeur et al., die eine besonders hohe Prävalenz von *MYCN*-Amplifikationen in den Stadien 3 und 4 beschrieben (31,0 %, n=612/1974). Allerdings wiesen dort auch 4,0 % (n=31/772) der Patient:innen in den Stadien 1 und 2 sowie 7,9 % (n=15/190) der Patient:innen im Stadium 4S eine Amplifikation auf (Brodeur, 2003).

Bei Theissen et al. wurde nur für einen begrenzten Teil der Patient:innen mit Amplifikation das INSS-Stadium angegeben. Dennoch ähnelt die Verteilung mit 30 % Stadium 3, 40 % im Stadium 4 und 15 % Amplifikation im Stadium 4S der Verteilungen dieser Studie (Theissen et al., 2009).

Sowohl die Studien von Brodeur als auch von Theissen umfassten eine deutlich größere und heterogenere Patient:innenkohorte im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung. Während in dieser Studie ausschließlich Patient:innen

eingeschlossen wurden, die in einer chirurgischen Klinik behandelt wurden, basierte die Analyse von Brodeur et al. auf einer internationalen multizentrischen Kohorte mit über 3000 Patient:innen. Theissen et al. werteten Daten von 1341 Patient:innen aus, die zwischen 1989 und 2007 im deutschen Krebsregister erfasst wurden.

Die unterschiedliche Rekrutierung der Patient:innen könnte einen wesentlichen Einfluss auf die Prävalenz der *MYCN*-Amplifikation sowie deren Verteilung auf die INRGSS-Stadien haben. Die selektive Aufnahme von Patient:innen in eine chirurgische Klinik könnte zu einer Verschiebung der Patient:innencharakteristika geführt haben, was die Unterschiede zu den größeren, epidemiologischen Studien erklärt.

5.4.2.2 *MYCN*-Amplifikation und INRGSS-Stadium

Die *MYCN*-Amplifikation war in der vorliegenden Studie signifikant mit dem INRGSS-Stadium assoziiert (Abb. 18, $p < 0,02$). Die Verteilung der *MYCN*-amplifizierten Patient:innen zeigte eine zunehmende Prävalenz in fortgeschrittenen Stadien: Im Stadium L1 wurde eine Amplifikationsrate von 6,7 % ($n=3/45$) beobachtet, im Stadium L2 von 10,2 % ($n=6/59$), im Stadium M von 22,9 % ($n=27/119$) und im Stadium MS von 5,6 % ($n=1/18$).

Die Ergebnisse dieser Studie stehen weitgehend im Einklang mit den Daten der Children's Oncology Group (COG), die in einer Studie mit 4832 Patient:innen, die zwischen 2007 und 2017 behandelt wurden, eine vergleichbare Verteilung der *MYCN*-Amplifikation für die Stadien L1 (4,5 %, $n=62/1383$) und L2 (10,2 %, $n=82/802$) fanden. Im Gegensatz dazu war die Amplifikationsrate im Stadium M in der COG-Studie mit 9,0 % ($n=203/2263$) deutlich niedriger als in der vorliegenden Untersuchung, während im Stadium MS mit 9,8 % ($n=23/235$) eine höhere Prävalenz berichtet wurde (Irwin et al., 2021).

Die deutlichen Abweichungen in der *MYCN*-Amplifikationsrate zwischen den INRGSS-Stadien M und MS in der vorliegenden Studie und den Ergebnissen von Irwin et al. könnten durch Unterschiede in der Stichprobengröße und Rekrutierungsstrategie erklärt werden. Während die Studie von Irwin et al.

Patient:innen aus den USA und Kanada umfasste, setzt sich die Stichprobe dieser Untersuchung aus Patient:innen aus Deutschland und osteuropäischen Ländern zusammen.

Ein weiterer relevanter Faktor könnte der Anteil der Patient:innen sein, für die keine Daten zur *MYCN*-Amplifikation vorliegen. In der Studie von Irwin et al. waren 7,4 % (n=358/4832) der Patient:innen nicht auf eine *MYCN*-Amplifikation getestet worden. In der vorliegenden Studie lag dieser Anteil mit 22,2 % (n=59/266) deutlich höher. Eine selektive Erfassung von Hochrisikopatient:innen oder eine unterschiedliche Verfügbarkeit molekulargenetischer Testungen in den jeweiligen Kohorten könnte somit die beobachteten Unterschiede in der Verteilung der *MYCN*-Amplifikation zwischen den INRGSS-Stadien erklären.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer standardisierten Erfassung und Testung der *MYCN*-Amplifikation, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen internationalen Studien zu gewährleisten.

5.5 Überleben

5.5.1 Überleben abhängig von INSS-, und INRGSS-Stadium

Das kumulative Überleben in der vorliegenden Studie zeigte eine signifikante Abhängigkeit sowohl vom INSS- als auch vom INRGSS-Stadium (Abb. 19, $p < 0,001$; Abb. 20, $p < 0,001$). Die 5-Jahres-Überlebensraten in den INRGSS-Stadien L1 (95 %), L2 (88 %), M (59 %) und MS (100 %) folgten einer ähnlichen Dynamik wie die Ergebnisse der COG, die Überlebensraten von 98 % (L1), 94 % (L2), 64 % (M) und 92,1 % (MS) berichteten (Irwin et al., 2021).

Auffällig ist die höhere 5-Jahres-Überlebensrate im INRGSS-Stadium MS in der vorliegenden Studie (100 % vs. 92,1 % bei Irwin et al.). Eine mögliche Erklärung könnte der niedrigere Anteil an Patient:innen mit *MYCN*-Amplifikation in dieser Kohorte sein. Während dieser Anteil in der Studie von Irwin et al. bei 9,8 % lag, waren in der vorliegenden Untersuchung lediglich 5,6 % der Patient:innen im Stadium MS *MYCN*-amplifiziert. Da die *MYCN*-Amplifikation mit einer

schlechteren Prognose assoziiert ist, könnte dies zur beobachteten höheren Überlebensrate beigetragen haben (Irwin et al., 2021).

Eine vergleichbare 5-Jahres-Überlebensrate von 100 % im INRGSS-Stadium MS wurde auch in einer kleineren Kohorte von Berthold et al. beschrieben. Diese Studie umfasste acht Patient:innen im Alter zwischen zwölf und 18 Monaten, die nach heutiger Klassifikation dem Stadium MS zugeordnet worden wären. Keine:r dieser Patient:innen wies eine *MYCN*-Amplifikation auf (Berthold F, 2006).

Diese Ergebnisse veranschaulichen erneut die Besonderheit von Tumoren ohne *MYCN*-Amplifikation im INRGSS-Stadium MS, die hohen Raten an spontaner Regression aufweisen und mit einer exzellenten Prognose einhergehen.

Auch die 5-Jahres-Überlebensrate der INSS-Stadien zeigen ähnliche Tendenzen wie bei Irwin et al. In dieser Studie betrug das Überleben in den INSS-Stadien 1, 2B und 4 S 100 %, im Stadium 2A 90 %, im Stadium 3 85 % und Stadium 4 60 %.

Irwin et al. berichteten von Überlebensraten zwischen 98 % und 97 % für die INSS-Stadien 1, 2A und 2B, 93 % für das Stadium 3 und 65 % für das Stadium 4. Auch bei Irwin et al. war die Prognose des 5-Jahres-Überlebens der Patient:innen im INSS-Stadium 4S mit 92 % sehr gut (Irwin et al., 2021).

5.5.2 Überleben abhängig von der Lokalisation

Die statistisch signifikante bessere 5-Jahre-Überlebensrate thorakaler Neuroblastompatient:innen (94 %, n=33) gegenüber denen mit Tumoren anderer Lokalisationen (74 %, n=233) in der vorliegenden Studie bestätigt die Ergebnisse vorangehender Untersuchungen (Abb. 8, p=0,05).

Ähnliche Ergebnisse wurden von Häberle et al. berichtet, die eine 5-Jahres-Überlebensrate von 77 % (n = 113) für Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom und 61 % (n = 556) für Patient:innen mit einer anderen Primärlokalisierung beschrieben (p < 0,002) (Häberle et al., 2002). Dies wurde mit einem jüngeren Alter bei der Erstdiagnose und einem günstigeren biologischen Profil des thorakalen Neuroblastoms begründet. Das biologische Profil dieser Tumoren ist unter anderem durch eine geringere Häufigkeit der *MYCN*-Amplifikation, ein früheres klinisches Stadium und ein langsames Wachstum

gekennzeichnet, was möglicherweise zu der besseren Prognose beiträgt (Morris et al., 1995).

Ein verbessertes Gesamtüberleben von Patient:innen mit thorakalen Neuroblastomen wurde auch in einer Übersichtsarbeit der Pediatric Oncology Group (POG) beschrieben. Adams et al. berichten von einer signifikant höheren 4-Jahre-Überlebensrate bei Patient:innen mit thorakalen Tumoren (88 %, n=96) im Vergleich zu Patient:innen mit nicht-thorakalen Neuroblastomen (48 %, n=476; $p<0,001$).

Die Autor:innen führten dies auf ein jüngeres Alter bei Erstdiagnose, ein niedrigeres Tumorstadium und einen potenziellen molekularbiologischen Unterschied zu Neuroblastomen anderer Lokalisation zurück. Das jüngere Alter und das niedrige Tumorstadium führten die Autoren unter anderem auf eine Rate von 49 % inzidenteller Diagnosen von thorakalen Neuroblastomen bei Thorax-Röntgen Aufnahmen zurück (Adams et al., 1993).

Im Gegensatz zu den vorherigen Untersuchungen konnte in dieser Studie kein Unterschied im Erstdiagnosealter zwischen Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom und solchen mit Tumoren anderer Lokalisationen festgestellt werden (Tab. 8, $p=0,136$). Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Häberle et al., Adams et al. und Morris et al., die ein jüngeres Erstdiagnosealter bei thorakalen Neuroblastomen beschrieben hatten (Adams et al., 1993; Häberle et al., 2002; Morris et al., 1995).

Ein möglicher Grund für diesen Unterschied könnte in der kleineren Stichprobengröße der vorliegenden Studie liegen, da lediglich 33 Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom eingeschlossen wurden, was im Vergleich zu den größeren Kohorten der genannten Studien eine geringere statistische Aussagekraft zur Folge haben könnte.

In der vorliegenden Studie konnte für thorakale Neuroblastome eine geringere Häufigkeit der *MYCN*-Amplifikation und ein damit assoziiertes günstigeres biologisches Profil nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis bestätigt die Untersuchungen von Morris et al. und Häberle et al. und trug möglicherweise zu dem besseren Überleben der Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom bei.

5.5.3 Überleben abhängig von IDRF

Die 5-Jahre-Überlebensrate abhängig von der IDRF-Summe erwies sich in dieser Studie als signifikant (Abb. 21, $p=0,005$). Mit steigender Anzahl von IDRF sank die 5-Jahre-Überlebensrate von 85,1 % bei einem IDRF auf 49,0 % bei drei vorhandenen IDRF.

Die 100%ige Überlebensrate der Patient:innen mit vier IDRF lässt sich möglicherweise durch die besondere Konstellation erklären, dass alle dieser vier Patient:innen zum Zeitpunkt der Diagnose 18 Monate oder jünger waren, keine *MYCN*-Amplifikation oder 1p Aberration aufwiesen und drei von ihnen keine Metastasen aufwiesen und sich daher INSS-Stadium 3 bzw. im INRGSS-Stadium L2 befanden. Diese drei Patient:innen gehörten somit zur Beobachtungsgruppe, bei der nach einem initialen chirurgischen Eingriff bis zum Ende des zweiten Lebensjahres häufig eine spontane Remission beobachtet wird.

Der Zusammenhang zwischen IDRF und niedrigerer 5-Jahre-Überlebensrate wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So beschreiben mehrere Autoren keinerlei signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von IDRF und der 5-Jahre-Überlebensrate (Phelps et al, Yang et al Holmes et al); jedoch weisen mehrere Faktoren wie teilweise eine kleine Stichprobengröße, das generelle Studiendesign sowie der unspezifische Vergleiche aller IDRF vs. kein IDRF methodische Mängel auf.

In einer großen Metanalyse fand Parhar et al. jedoch einen Zusammenhang zwischen IDRF und der 5-Jahre-Überlebensrate. Drei Studien mit einer Stichprobengröße von jeweils 366, 20 und 32 Studienteilnehmer:innen fanden zwar keinen signifikanten Zusammenhang zwischen IDRF und der 2-, respektive 3-Jahre-Überlebensrate. Parhar et al. sahen diese Studien allerdings aufgrund der geringen Patient:innenzahl und der kurzen Nachbeobachtungszeit in ihrer Aussage limitiert. Die übrigen Studien der Metaanalyse deuteten überwiegend auf eine Evidenz für den Zusammenhang zwischen IDRF und der 5-Jahre-Überlebensrate hin (Parhar et al., 2020).

Für zukünftige Studien wäre es von großem Interesse, den Einfluss der Anzahl sowie der spezifischen Art von IDRF auf das Überleben von Patient:innen weiter zu untersuchen, um zu klären, welche Risikofaktoren tatsächlich einen

signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben haben. Eine detailliertere Analyse könnte wertvolle Einblicke für die Risikostratifizierung und Therapieplanung liefern.

5.5.4 Überleben nach Operationsausmaß

Das kumulierte Überleben in dieser Studie zeigte sich nicht abhängig von dem Operationsausmaß (Abb. 22, $p=0,5$).

Die Unterteilung in eingeschränkte Resektion und erweiterte Resektion zeigte einen Trend zugunsten eines besseren Überlebens bei größerem Resektionsausmaß erreichte aber keine statistische Signifikanz (Abb. 23, $p=0,1$).

Auch die Unterteilung in thorakale und nicht-thorakale Tumorlokalisation sowie in eingeschränkte und erweiterte Resektion ergab keine signifikante Korrelation mit der 5-Jahres-Überlebensrate.

Dazu gibt es in der Literatur widersprüchliche Erkenntnisse.

Eine Studie, die den Einfluss des Resektionsausmaßes auf das Überleben untersuchte, analysierte 220 operierte Patient:innen mit Neuroblastomen im INSS-Stadium 2 bis 4S. Dabei zeigte sich keine signifikante Verbesserung der Überlebensrate zwischen Patient:innen mit einem Resektionsumfang unter 90 % und jenen mit einer Tumorresektion von über 90 % ($p = 0,3$) (Von Allmen et al., 2017).

Auch Simon et al. konnten keinen Einfluss des operativen Resektionsausmaßes auf das Gesamtüberleben nachweisen. Allerdings umfasste ihre Studie ausschließlich Patient:innen mit einem INRG-Hochrisiko-Neuroblastom im Stadium 4, die zum Zeitpunkt der Diagnose älter als 18 Monate waren, unabhängig vom *MYCN*-Status (Simon et al., 2013).

Dem steht das Ergebnis von Englum et al. gegenüber die in einer Studie mit 87 Patient:innen mit Hoch-Risiko-Neuroblastom über eine signifikant besseres Überleben der über 90 % Resezierten gegenüber den unter 90 % Tumorresezierten berichten. Einen Unterschied in makroskopisch kompletter

Resektion und nicht kompletter Resektion war jedoch auch hier nicht vorhanden (Englum et al., 2015).

Eine weitere Studie berichtete über ein signifikant besseres Überleben bei Patient:innen über 18 Monate mit lokalisiertem Tumor, nachdem eine größtmögliche Tumorsektion stattfand ($p=0,018$). Dies trifft auch auf INRG-Hochrisikopatient:innen mit *MYCN*-Amplifikation zu. Die Autor:innen bekräftigen dazu, dass jede chirurgische Resektion im Vergleich zu einer Probeentnahme das Überleben in ihrer Studie verbessere ($p=0,002$) (Fischer et al., 2017).

Schweinitz et al. beschrieben ebenfalls, dass Patient:innen jeglichen Alters im Stadium 4 und mit einer *MYCN*-Amplifikation von einer chirurgischen Resektion über 50 % profitieren (Von Schweinitz et al., 2002).

Ähnliche Ergebnisse wurden von La Quaglia et al. berichtet, die bei Patient:innen mit INRG-Hochrisiko-Neuroblastomen im Stadium 4 ein signifikant verbessertes Überleben nach Tumorsektion im Vergleich zu nicht resezierten Patient:innen nachweisen konnten ($p = 0,01$) (La Quaglia et al., 2004).

Eine Metaanalyse, die 33 Studien zu Patient:innen im INSS-Stadium 3 und 4 einbezog, zeigte, dass das relative Risiko der Mortalität bei Patient:innen, die eine Tumorsektion von mehr als 90% erhielten, signifikant reduziert war im Vergleich zu jenen, bei denen lediglich eine geringere Resektion durchgeführt wurde (RR 0,67; 95 %-Konfidenzintervall 0,59–0,77) (La Quaglia, 2014).

Dies führt zu folgenden Überlegungen bezüglich des Resektionsausmaß.

Bei regionalen Tumoren sollte die Indikation zur möglichst umfangreichen chirurgischen Resektion unter Berücksichtigung des Risikos operativer Komplikationen bei Patient:innen über 18 Monaten gestellt werden. Bei Patient:innen unter 18 Monate sollte nach inkompletter Resektion eine mögliche Spontanremission abgewartet werden, anstatt eine erweiterte Resektion anzustreben.

Metastasierte Neuroblastome sollten demnach multimodal therapiert werden, ohne durch Komplikationen einer chirurgischen Resektion die Therapie zu verzögern. Eine Tumorsektion über 90 % reduziert jedoch das relative Risiko der Mortalität dieser Patient:innen. *MYCN*-amplifizierte Patient:innen profitieren von einer möglichst ausgedehnten Resektion.

5.5.5 Überleben abhängig von operativen Komplikationen

In dieser Studie wurde festgestellt, dass zwischen Patient:innen mit und ohne operative Komplikationen hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate (68 % vs. 81 %) kein statistisch signifikanter Unterschied besteht (Abb. 24, $p = 0,1$).

Eine mögliche Erklärung für das vergleichbare Überleben könnte in einem effektiven perioperativen Management der Komplikationen liegen. Das Dr. von Haunersche Kinderspital, als Krankenhaus der Maximalversorgung, verfügt über spezialisierte pädiatrische und chirurgische Teams, die potenzielle Komplikationen rasch erkennen und umfassend therapieren können. Denkbar ist auch, dass eine umfassende Resektion, auch wenn sie mit einem höheren Komplikationsrisiko einhergeht, das onkologische Outcome langfristig verbessert und somit das Überleben vergleichbar zu Eingriffen ohne Komplikationen gestalten.

Schließlich kann der niedrige, jedoch nicht signifikante p -Wert von 0,1 auch auf eine unzureichende Stichprobengröße zurückzuführen sein, wodurch tatsächliche Unterschiede im Überleben nicht detektiert werden. Eine weiterführende Untersuchung mit einer größeren Patient:innenkohorte wäre daher notwendig, um einen möglichen Trend statistisch zu untermauern.

In der Studie von Holmes et al. ergab sich ebenso kein signifikanter Zusammenhang zwischen operativen Komplikationen und der 5-Jahres-Überlebensrate. Die Untersuchung umfasste 1531 Patient:innen im INSS-Stadium 4 zwischen 2002 und 2015. Dazu kamen Patient:innen im Stadium 4S bei denen eine *MYCN*-Amplifikation nachgewiesen werden konnte.

Für 1464 Patient:innen lagen Informationen über schwere operative Komplikationen vor. Diese waren definiert durch schwere Blutungen (>30 % des Blutvolumens), Verletzung von Gefäßen mit Gewebeverlust, starke Aszites, Pleuraerguss, Spinalkanalverletzung, jede Verletzung eines peripheren Nervs mit Funktionsverlust und jedes Organversagen. Davon betroffen waren 142 Patient:innen (9,7 %). Hiervon ausgenommen war die komplikationsbedingte Nephrektomie, die bei 124 Patient:innen vorgenommen wurde (8,5 %). Zählt man

die Nephrektomien zu den schweren Komplikationen, erhält man eine Rate an chirurgischen Komplikationen von 18,2 % (n=266/1464).

Es konnte weder einen Unterschied der 5-Jahre-Überlebensrate bei den Patient:innen mit und ohne operative Komplikation ($p=0,202$), als auch bei denen mit und ohne Nephrektomie ($p=0,307$) gefunden werden (Holmes et al., 2020).

Auch bei Vollmer et al. zeigte sich kein Überlebensunterschied zwischen den Patient:innen mit und ohne operative Komplikation ($p=0,245$). Diese Studie umfasste jedoch lediglich 40 Patient:innen im INSS-Stadium 4, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Aufgrund der limitierten Stichprobengröße und der Fokussierung auf eine spezifische Patient:innengruppe ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine größere Population von Patient:innen in allen Stadien des Neuroblastoms nur bedingt möglich (Vollmer et al., 2018).

In Gegensatz dazu ergab die Untersuchung von Pohl et al. mit einer Stichprobe von 102 Patient:innen in sämtlichen Krankheitsstadien einen signifikanten Zusammenhang zwischen chirurgischen Komplikationen und dem Gesamtüberleben ($p=0,011$). Bei 21 der 102 Patient:innen kam es zu operativen Komplikationen was einer Inzidenz von 20,6 % entsprach. Pohl et al. vermuteten, dass nach onkologischen Operationen eine adjuvante Therapie infolge chirurgischer Komplikationen verzögert auftreten könne (Pohl et al., 2016). Sie beziehen sich auf vorangegangene Studien, die für Hepatoblastome, Pankreas- und Kolonkarzinome einen signifikanten Effekt in dieser Beziehung fanden (Becker et al., 2015; Gantt et al., 2015; Merkow et al., 2014).

Auch Tolbert und Matthay berichteten über eine verzögerte adjuvante Therapie bei Patient:innen mit Komplikationen insbesondere bei Tumornähe zu Niere und Nierengefäßen. Operative Komplikationen können hier zu postoperativer Dialyse führen, die die weiterführende Therapie verzögert und Patient:innen für Tumorregression anfälliger macht (Tolbert & Matthay, 2018).

5.5.6 Überleben abhängig von *MYCN*-Amplifikation

Die Ergebnisse der 5-Jahre-Überlebensrate der Patient:innen mit *MYCN*-Amplifikation (40 %) und ohne *MYCN*-Amplifikation (82 %) dieser Studie (Abb. 25, $p < 0,001$) sind vergleichbar mit den Ergebnissen vorangehender Studien und bestätigen die Bedeutung der Amplifikation als prognostischen Faktor (Berthold et al., 2003; Seeger et al., 1985).

Ähnliche Überlebensraten wurden in der Übersichtsarbeit der Children's Oncology Group berichtet. In dieser Studie lag die 5-Jahres-Überlebensrate für Patient:innen ohne *MYCN*-Amplifikation bei 87 %, während sie für *MYCN*-amplifizierte Tumoren auf 57 % reduziert war (Irwin et al., 2021).

Auch in einer Untersuchung von Spitz et al. zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Prognose: Die 3-Jahres-Überlebensrate lag bei 44 % für Patient:innen mit *MYCN*-Amplifikation und bei 90 % für Patient:innen ohne Amplifikation ($p < 0,0001$) (Spitz et al., 2004).

In der vorliegenden Studie wies nur eines der 33 thorakalen Neuroblastome eine *MYCN*-Amplifikation auf. Aufgrund dieser geringen Fallzahl war es nicht möglich, einen Unterschied in der Überlebensrate zwischen thorakalen und nicht-thorakalen Neuroblastomen in Abhängigkeit vom *MYCN*-Status statistisch nachzuweisen. Dennoch stützt die niedrige *MYCN*-Amplifikationsrate die Annahme, dass thorakale Neuroblastome im Vergleich zu anderen Lokalisationen ein günstigeres biologisches Profil aufweisen, was sich in früheren Studien bereits als prognostisch vorteilhaft erwiesen hat.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersucht die Charakteristika und das Outcome thorakaler Neuroblastome im Kontext einer Gesamtkohorte von 266 Fällen, wobei thorakale Tumoren einen Anteil von 12,4 % ($n = 33$) ausmachen. Patient:innen mit thorakaler Primärlokalisation hatten ein signifikant besseres 5-Jahres-Überleben als Patient:innen mit nicht-thorakalen Neuroblastomen (94 % vs. 74 %, Abb.8, $p=0,05$). Zusätzlich zeigte sich in dem untersuchten Patient:innengut mit thorakale Tumoren im Vergleich zur gesamten Patient:innenpopulation ein günstigeres molekularbiologisches Profil, da nur eine:r von 33 Patient:innen eine *MYCN*-Amplifizierung aufzeigte (Abb. 16).

Trotz des günstigeren biologischen Profils der thorakalen Neuroblastome zeigte sich kein statisch signifikanter Unterschied im Auftreten von peri- und postoperativen Komplikationen in Korrelation mit der Lokalisation. Insgesamt traten bei 29,3 % aller operativen Eingriffe Komplikationen auf (Abb. 2), wobei die Inzidenz bei nicht-thorakalen Eingriffen 30,0 % und bei thorakalen Neuroblastom-Eingriffen 24,2 % betrug (Kap. 4.1.5.1, $p = 0,535$). Auch der *MYCN*-Status erwies sich als unbedeutend in Bezug auf das Komplikationsrisiko (Abb. 4, $p = 1$).

Die im Jahr 2009 eingeführten Image-Defined Risk Factors (IDRF) dienen der präoperativen Risikostratifizierung, wobei eine zunehmende IDRF-Anzahl mit einem erhöhten Risiko operativer Komplikationen einhergeht – wie auch durch frühere Studien belegt wurde (Monclair et al., 2009; Phelps et al., 2019; Temple et al., 2021).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen dem Vorhandensein von IDRF und dem Auftreten operativer Komplikationen (Abb. 5, OR 2,5, $p < 0,004$). Auffallend ist, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Erstdiagnosealter und der Zunahme von IDRF festgestellt werden konnte (Tab. 9, $p = 0,221$).

Das 5-Jahres-Überleben verschlechterte sich signifikant mit der steigenden IDRF-Anzahl, wobei es von 83,5 % bei fehlenden IDRF auf 49,0 % bei drei IDRF sank (Abb. 21, $p = 0,005$).

Ferne zeigte sich in dieser Studie weiterhin die Signifikanz von IDRF in der Behandlung von nicht-thorakalen, insbesondere der abdominellen Neuroblastomen: so zeigte sich, dass der Anteil der makroskopisch komplett resezierten Patient:innen mit dem Vorliegen von IDRF signifikant sank (INRGSS-Stadium L1: 56,3 % vs. INRGSS-Stadium L2: 11,1 %, Abb. 14, $p < 0,001$). Zudem korrelierte die zunehmende IDRF-Anzahl mit einer signifikanten Abnahme der vollständigen Resektionen (Abb. 11, $p < 0,001$) und steigerte das Risiko operativer Komplikationen um 11,0 Prozentpunkte pro zusätzlich identifiziertem IDRF (Tab. 10, $p < 0,001$).

Interessanterweise bestätigte sich dies nicht für die Patient:innen mit Tumoren thorakalen Ursprungs. So zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit von dem Vorliegen von einem oder mehreren IDRFs (Tab 11, $p = 0,161$). Auch hatte die steigende IDRF-Anzahl keinen Einfluss auf das Resektionsausmaß (Abb. 11, $p = 0,292$). Auch war das Resektionsausmaß bei thorakalen Neuroblastomen nicht mit der operativen Komplikationsrate korreliert (Abb. 15, $p = 0,189$). Im Gegensatz dazu zeigte sich bei nicht-thorakalen Neuroblastomen ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Resektion und dem Auftreten operativer Komplikationen (Abb. 15, $p < 0,001$).

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass der individuelle Einfluss von IDRF als Prädiktor operativer Komplikationen bei Patient:innen mit thorakalem Neuroblastom weiter evaluiert werden sollte. Angesichts der geringen Fallzahlen in dieser Subgruppe erscheint eine Multicenterstudie, die eine höhere Patient:innenzahl einschließt, sinnvoll um den prognostischen Wert der IDRF in dieser Subgruppe zu evaluieren.

7 Abstract

The present study investigates the characteristics and outcomes of thoracic neuroblastomas within the context of a total cohort of 266 cases, of which thoracic tumors accounted for 12.4% ($n = 33$). Patients with thoracic primary localization demonstrated a significantly improved 5-year overall survival compared to patients with non-thoracic neuroblastomas (94% vs. 74%, Fig. 8, $p = 0.05$). Furthermore, the subgroup of thoracic neuroblastoma cases analyzed in this study exhibited a more favorable molecular profile relative to the overall cohort, with only 1 out of 33 patients presenting MYCN amplification (Fig. 16).

Despite the biologically favorable features of thoracic neuroblastomas, no statistically significant difference was observed in the incidence of peri- and postoperative complications in correlation with tumor localization. Complications occurred in 29.3% of all surgical interventions (Fig. 2), with an incidence of 30.0% in non-thoracic surgeries and 24.2% in thoracic neuroblastoma surgeries (Section 4.1.5.1, $p = 0.535$). Similarly, MYCN status had no significant impact on complication risk (Fig. 4, $p = 1$).

The Image-Defined Risk Factors (IDRF), introduced in 2009, serve as a tool for preoperative risk stratification. As corroborated by previous studies, an increasing number of IDRFs correlates with a higher risk of surgical complications (Monclair et al., 2009; Phelps et al., 2019; Temple et al., 2021). Consistent with this, the present study demonstrated a significant association between the presence of IDRFs and the occurrence of surgical complications (Fig. 5, OR 2.5, $p < 0.004$). Notably, no significant association was found between age at initial diagnosis and the number of IDRFs (Table 9, $p = 0.221$).

Five-year overall survival declined significantly with increasing IDRF burden, dropping from 83.5% in the absence of IDRFs to 49.0% in the presence of three IDRFs (Fig. 21, $p = 0.005$).

Additionally, the prognostic significance of IDRFs in the management of non-thoracic, particularly abdominal neuroblastomas, was reaffirmed: the proportion of patients undergoing complete macroscopic resection was significantly lower in those with IDRFs (INRGSS stage L1: 56.3% vs. INRGSS stage L2: 11.1%, Fig.

14, $p < 0.001$). Furthermore, a rising number of IDRFs correlated with a significant decrease in complete resections (Fig. 11, $p < 0.001$) and increased the risk of surgical complications by 11 percentage points per additional IDRF identified (Table 10, $p < 0.001$).

Interestingly, these associations did not apply to patients with thoracic tumors. No significant correlation was observed between the presence of one or more IDRFs and the occurrence of complications in this subgroup (Table 11, $p = 0.161$). Similarly, the extent of resection was not influenced by IDRF burden (Fig. 11, $p = 0.292$), nor was the extent of resection associated with complication rates in thoracic neuroblastomas (Fig. 15, $p = 0.189$). In contrast, a significant relationship between extent of resection and the incidence of operative complications was observed in non-thoracic neuroblastomas (Fig. 15, $p < 0.001$).

The findings of this study suggest that the individual predictive value of IDRFs for surgical complications in patients with thoracic neuroblastoma warrants further evaluation. Given the limited sample size of this subgroup, a multicenter study incorporating a larger patient population appears justified in order to more precisely assess the prognostic relevance of IDRFs in this specific entity.

8 Literaturverzeichnis

- Adams, G. A., Shochat, S. J., Ide Smith, E., Shuster, J. J., Joshi, V. V., Altshuler, G., Ann Hayes, F., Nitschke, R., McWilliams, N., & Castleberry, R. P. (1993). Thoracic neuroblastoma: A pediatric oncology group study. *Journal of Pediatric Surgery*, 28(3), 372-378. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(93\)90234-c](https://doi.org/10.1016/0022-3468(93)90234-c)
- Adkins, E. S., Sawin, R., Gerbing, R. B., London, W. B., Matthay, K. K., & Haase, G. M. (2004). Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *J Pediatr Surg*, 39(6), 931-936. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.02.041>
- Attiyeh, E. F., London, W. B., Mossé, Y. P., Wang, Q., Winter, C., Khazi, D., Mcgrady, P. W., Seeger, R. C., Look, A. T., Shimada, H., Brodeur, G. M., Cohn, S. L., Matthay, K. K., & Maris, J. M. (2005). Chromosome 1p and 11q Deletions and Outcome in Neuroblastoma. *New England Journal of Medicine*, 353(21), 2243-2253. <https://doi.org/10.1056/nejmoa052399>
- Becker, K., Furch, C., Schmid, I., von Schweinitz, D., & Häberle, B. (2015). Impact of postoperative complications on overall survival of patients with hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*, 62(1), 24-28. <https://doi.org/10.1002/pbc.25240>
- Berthold, F., Hero, B., Kremens, B., Handgretinger, R., Henze, G., Schilling, F. H., Schrappe, M., Simon, T., & Spix, C. (2003). Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age. *Cancer Lett*, 197(1-2), 11-17. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(03\)00076-4](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(03)00076-4)
- Berthold, F., Şahin, K., Hero, B., Christiansen, H., Gehring, M., Harms, D., Horz, S., Lampert, F., Schwab, M., & Terpe, J. (1997). The Current Contribution of Molecular Factors to Risk Estimation in Neuroblastoma Patients. *European Journal of Cancer*, 33(12), 2092-2097. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(97\)00237-2](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(97)00237-2)
- Berthold F, S. T., Mertens R, et al. (2006). *Children with metastatic neuroblastoma between 12 and 18 months of age may represent "Biological stage 4S"*.
- Brodeur, G., Seeger, R., Barret, A., Berthold, F., Castleberry, R., D'Angio, G., De Bernardi, B., Evans, A., Favrot, M., & Freeman, A. (1988). International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 6(12). <https://doi.org/10.1200/JCO.1988.6.12.1874>
- Brodeur, G. M. (2003). Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer*, 3(3), 203-216. <https://doi.org/10.1038/nrc1014>
- Brodeur, G. M., Pritchard, J., Berthold, F., Carlsen, N. L., Castel, V., Castelberry, R. P., De Bernardi, B., Evans, A. E., Favrot, M., Hedborg, F., & et al. (1993). Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*, 11(8), 1466-1477. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.8.1466>
- Butzer, S. K., Krug, B., Reisberg, M., Fuchs, J., Warmann, S. W., Hubertus, J., Körber, F., Berthold, F., Simon, T., & Hero, B. (2023). Image-defined risk factors in localized thoracic neuroblastoma and ganglioneuroma. *Pediatric Blood & Cancer*, 70(10). <https://doi.org/10.1002/pbc.30605>

- Cecchetto, G., Mosseri, V., De Bernardi, B., Helardot, P., Monclair, T., Costa, E., Horcher, E., Neuenschwander, S., Tomà, P., Rizzo, A., Michon, J., & Holmes, K. (2005). Surgical Risk Factors in Primary Surgery for Localized Neuroblastoma: The LNESG1 Study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *Journal of Clinical Oncology*, 23(33), 8483-8489. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.02.4661>
- Cohn, S. L., Pearson, A. D. J., London, W. B., Monclair, T., Ambros, P. F., Brodeur, G. M., Faldut, A., Hero, B., Iehara, T., Machin, D., Mosseri, V., Simon, T., Garaventa, A., Castel, V., & Matthay, K. K. (2009). The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. *Journal of Clinical Oncology*, 27(2), 289-297. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.16.6785>
- Eggert, A., Simon, T., Hero, B., Lode, H., Ladenstein, R., Fischer, M., & Berthold, F. (2018). Neuroblastom. In *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* (pp. 419-439). https://doi.org/10.1007/978-3-662-43686-8_24
- Englum, B. R., Rialon, K. L., Speicher, P. J., Gulack, B., Driscoll, T. A., Kreissman, S. G., & Rice, H. E. (2015). Value of surgical resection in children with high-risk neuroblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*, 62(9), 1529-1535. <https://doi.org/10.1002/pbc.25504>
- Erdmann, F., Spix, C., Grabow, D., & Wellbrock, M. (2019). Jahresbericht 2019 (1980-2018). *Deutsches Kinderkrebsregister am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI)*.
- Evans, A. E., Baum, E., & Chard, R. (1981). Do infants with stage IV-S neuroblastoma need treatment? *Arch Dis Child*, 56(4), 271-274. <https://doi.org/10.1136/adc.56.4.271>
- Fischer, J., Pohl, A., Volland, R., Hero, B., Dübbers, M., Cernaianu, G., Berthold, F., Von Schweinitz, D., & Simon, T. (2017). Complete surgical resection improves outcome in INRG high-risk patients with localized neuroblastoma older than 18 months. *BMC Cancer*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3493-0>
- Fumino, S., Kimura, K., Iehara, T., Nishimura, M., Nakamura, S., Souzaki, R., Nishie, A., Taguchi, T., Hosoi, H., & Tajiri, T. (2015). Validity of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from two centers in Western Japan. *J Pediatr Surg*, 50(12), 2102-2106. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.08.039>
- Gantt, G. A., Jr., Ashburn, J., Kiran, R. P., Khorana, A. A., & Kalady, M. F. (2015). Laparoscopy mitigates adverse oncological effects of delayed adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Surg Endosc*, 29(2), 493-499. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3697-1>
- Gehring, M., Berthold, F., Edler, L., Schwab, M., & Amler, L. C. (1995). The 1p deletion is not a reliable marker for the prognosis of patients with neuroblastoma. *Cancer Res*, 55(22), 5366-5369.
- Graham-Pole, J., Salmi, T., Anton, A., Abramowsky, C., & Gross, S. (1983). Tumor and urine catecholamines (CATs) in neurogenic tumors. Correlations with other prognostic factors and survival. *American Cancer Society*, 51(5), 834-839. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830301\)51:5<834::aid-cnrcr2820510515>3.0.co;2-#](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830301)51:5<834::aid-cnrcr2820510515>3.0.co;2-#)

- Günther, P., Holland-Cunz, S., Schupp, C. J., Stockklauser, C., Hinz, U., & Schenk, J. P. (2011). Significance of image-defined risk factors for surgical complications in patients with abdominal neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg*, 21(5), 314-317. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1280824>
- Häberle, B., Hero, B., Berthold, F., & Von Schweinitz, D. (2002). Characteristics and Outcome of Thoracic Neuroblastoma. *European Journal of Pediatric Surgery*, 12(3), 145-150. <https://doi.org/10.1055/s-2002-32721>
- Hero, B., Simon, T., Spitz, R., Ernestus, K., Gnekow, A. K., Scheel-Walter, H.-G., Schwabe, D., Schilling, F. H., Benz-Bohm, G., & Berthold, F. (2008). Localized Infant Neuroblastomas Often Show Spontaneous Regression: Results of the Prospective Trials NB95-S and NB97. *Journal of Clinical Oncology*, 26(9), 1504-1510. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.12.3349>
- Holmes, K., Potschger, U., Pearson, A. D. J., Sarnacki, S., Cecchetto, G., Gomez-Chacon, J., Squire, R., Freud, E., Bysiek, A., Matthysens, L. E., Metzelder, M., Monclair, T., Stenman, J., Rygl, M., Rasmussen, L., Joseph, J. M., Irtan, S., Avanzini, S., Godzinski, J., . . . International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma, G. (2020). Influence of Surgical Excision on the Survival of Patients With Stage 4 High-Risk Neuroblastoma: A Report From the HR-NBL1/SIOPEN Study. *J Clin Oncol*, 38(25), 2902-2915. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03117>
- Irtan, S., Brisse, H. J., Minard-Colin, V., Schleiermacher, G., Galmiche-Rolland, L., Le Cossec, C., Elie, C., Canale, S., Michon, J., Valteau-Couanet, D., & Sarnacki, S. (2015). Image-defined risk factor assessment of neurogenic tumors after neoadjuvant chemotherapy is useful for predicting intra-operative risk factors and the completeness of resection. *Pediatr Blood Cancer*, 62(9), 1543-1549. <https://doi.org/10.1002/pbc.25511>
- Irwin, M. S., Naranjo, A., Zhang, F. F., Cohn, S. L., London, W. B., Gastier-Foster, J. M., Ramirez, N. C., Pfau, R., Reshmi, S., Wagner, E., Nuchtern, J., Asgharzadeh, S., Shimada, H., Maris, J. M., Bagatell, R., Park, J. R., & Hogarty, M. D. (2021). Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 39(29), 3229-3241. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00278>
- Kaneko, M., Iwakawa, M., Ikebukuro, K.-I., & Ohkawa, H. (1998). Complete resection is not required in patients with neuroblastoma under 1 year of age. *Journal of Pediatric Surgery*, 33(11), 1690-1694. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(98\)90611-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(98)90611-x)
- Kaneko, S., Ohira, M., Nakamura, Y., Isogai, E., Nakagawara, A., & Kaneko, M. (2007). Relationship of DDX1 and NAG gene amplification/overexpression to the prognosis of patients with MYCN-amplified neuroblastoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 133(3), 185-192. <https://doi.org/10.1007/s00432-006-0156-y>
- Kushner, B. H., LaQuaglia, M. P., Kramer, K., & Cheung, N. K. (2004). Radically different treatment recommendations for newly diagnosed neuroblastoma: pitfalls in assessment of risk. *J Pediatr Hematol Oncol*, 26(1), 35-39. <https://doi.org/10.1097/00043426-200401000-00012>
- La Quaglia, M. P. (2014). State of the art in oncology: high risk neuroblastoma, alveolar rhabdomyosarcoma, desmoplastic small round cell tumor, and POST-TEXT 3 and 4 hepatoblastoma. *J Pediatr Surg*, 49(2), 233-240. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.11.029>

- La Quaglia, M. P., Kushner, B. H., Su, W., Heller, G., Kramer, K., Abramson, S., Rosen, N., Wolden, S., & Cheung, N. K. (2004). The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, 39(3), 412-417; discussion 412-417. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2003.11.028>
- Liu, T., Lv, Z., Xu, W., Liu, J., & Sheng, Q. (2020). Role of image-defined risk factors in predicting surgical complications of localized neuroblastoma. *Pediatr Surg Int*, 36(10), 1167-1172. <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04731-y>
- Maris, J. M., Weiss, M. J., Guo, C., Gerbing, R. B., Stram, D. O., White, P. S., Hogarty, M. D., Sulman, E. P., Thompson, P. M., Lukens, J. N., Matthay, K. K., Seeger, R. C., & Brodeur, G. M. (2000). Loss of Heterozygosity at 1p36 Independently Predicts for Disease Progression But Not Decreased Overall Survival Probability in Neuroblastoma Patients: A Children's Cancer Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 18(9), 1888-1899. <https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.9.1888>
- McGregor, L. M., Rao, B. N., Davidoff, A. M., Billups, C. A., Hongeng, S., Santana, V. M., Hill, D. A., Fuller, C., & Furman, W. L. (2005). The impact of early resection of primary neuroblastoma on the survival of children older than 1 year of age with stage 4 disease: the St. Jude Children's Research Hospital Experience. *Cancer*, 104(12), 2837-2846. <https://doi.org/10.1002/cncr.21566>
- Merkow, R. P., Bilimoria, K. Y., Tomlinson, J. S., Paruch, J. L., Fleming, J. B., Talamonti, M. S., Ko, C. Y., & Bentrem, D. J. (2014). Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer. *Ann Surg*, 260(2), 372-377. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000378>
- Mlakar, V., Jurkovic Mlakar, S., Lopez, G., Maris, J. M., Ansari, M., & Gumy-Pause, F. (2017). 11q deletion in neuroblastoma: a review of biological and clinical implications. *Molecular Cancer*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0686-8>
- Monclair, T., Brodeur, G. M., Ambros, P. F., Brisse, H. J., Cecchetto, G., Holmes, K., Kaneko, M., London, W. B., Matthay, K. K., Nuchtern, J. G., Von Schweinitz, D., Simon, T., Cohn, S. L., & Pearson, A. D. J. (2009). The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *Journal of Clinical Oncology*, 27(2), 298-303. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.16.6876>
- Morris, J. A., Shochat, S. J., Smith, E. I., Look, A. T., Brodeur, G. M., Cantor, A. B., & Castleberry, R. P. (1995). Biological variables in thoracic neuroblastoma: A Pediatric Oncology Group study. *Journal of Pediatric Surgery*, 30(2), 296-303. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(95\)90577-4](https://doi.org/10.1016/0022-3468(95)90577-4)
- Niemeyer, C., & Rössler, J. (2013). *Kinder- und Jugendmedizin* (Vol. 14. Auflage). Koletzko, B. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-11379-6>
- Parhar, D., Joharifard, S., Lo, A. C., Schlosser, M.-P., & Daodu, O. O. (2020). How well do image-defined risk factors (IDRFs) predict surgical outcomes and survival in patients with neuroblastoma? A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Surgery International*, 36(8), 897-907. <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04696-y>
- Phelps, H. M., Ndolo, J. M., Van Arendonk, K. J., Chen, H., Dietrich, H. L., Watson, K. D., Hilmes, M. A., Chung, D. H., & Lovvorn, H. N. (2019). Association between image-defined risk factors and neuroblastoma

- outcomes. *Journal of Pediatric Surgery*, 54(6), 1184-1191.
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.02.040>
- Pinto, N. R., Applebaum, M. A., Volchenboum, S. L., Matthay, K. K., London, W. B., Ambros, P. F., Nakagawara, A., Berthold, F., Schleiermacher, G., Park, J. R., Valteau-Couanet, D., Pearson, A. D. J., & Cohn, S. L. (2015). Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 33(27), 3008-3017.
<https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.4648>
- Pohl, A., Erichsen, M., Stehr, M., Hubertus, J., Bergmann, F., Kammer, B., & von Schweinitz, D. (2016). Image-defined Risk Factors Correlate with Surgical Radicality and Local Recurrence in Patients with Neuroblastoma. *Klin Padiatr*, 228(3), 118-123. <https://doi.org/10.1055/s-0041-111175> (Image-defined Risk Factors korrelieren mit chirurgischer Radikalität und Lokalrezidiven bei Neuroblastom-Patienten.)
- Schwab, M., Alitalo, K., Klempnauer, K.-H., Varmus, H. E., Bishop, J. M., Gilbert, F., Brodeur, G., Goldstein, M., & Trent, J. (1983). Amplified DNA with limited homology to myc cellular oncogene is shared by human neuroblastoma cell lines and a neuroblastoma tumour. *Nature*, 305(5931), 245-248. <https://doi.org/10.1038/305245a0>
- Seeger, R. C., Brodeur, G. M., Sather, H., Dalton, A., Siegel, S. E., Wong, K. Y., & Hammond, D. (1985). Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med*, 313(18), 1111-1116. <https://doi.org/10.1056/nejm198510313131802>
- Shimada, H., Ambros, I. M., Dehner, L. P., Hata, J. I., Joshi, V. V., Roald, B., Stram, D. O., Gerbing, R. B., Lukens, J. N., Matthay, K. K., & Castleberry, R. P. (1999). The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer*, 86(2), 364-372.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19990715\)86:2<364::aid-cncr21>3.3.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19990715)86:2<364::aid-cncr21>3.3.co;2-z)
- Simon, T., al., e., & al., e. (2019). *Leitlinie: Neuroblastom, S1-Leitlinie 025-008 (Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie) AWMF-online 2019*
- Retrieved 30.04.2021 from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-008_S1_Neuroblastom_2019-07_01.pdf
- Simon, T., Häberle, B., Hero, B., Von Schweinitz, D., & Berthold, F. (2013). Role of Surgery in the Treatment of Patients With Stage 4 Neuroblastoma Age 18 Months or Older at Diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*, 31(6), 752-758. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.45.9339>
- Simon, T., Hero, B., Benz-Bohm, G., Von Schweinitz, D., & Berthold, F. (2008). Review of image defined risk factors in localized neuroblastoma patients: Results of the GPOH NB97 trial. *Pediatric Blood & Cancer*, 50(5), 965-969. <https://doi.org/10.1002/pbc.21343>
- Simon, T., Hero, B., Bongartz, R., Schmidt, M., Müller, R. P., & Berthold, F. (2006). Intensified External-Beam Radiation Therapy Improves the Outcome of Stage 4 Neuroblastoma in Children > 1 Year with Residual Local Disease. *Strahlentherapie und Onkologie*, 182(7), 389-394.
<https://doi.org/10.1007/s00066-006-1498-8>
- Simon, T., Hero, B., Schulte, J. H., Deubzer, H., Hundsdoerfer, P., von Schweinitz, D., Fuchs, J., Schmidt, M., Prasad, V., Krug, B., Timmermann, B., Leuschner, I., Fischer, M., Langer, T., Astrahantseff, K., Berthold, F., Lode, H., & Eggert, A. (2017). 2017 GPOH Guidelines

- for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Padiatr*, 229(3), 147-167. <https://doi.org/10.1055/s-0043-103086> (2017 GPOH Empfehlungen für Diagnostik und Therapie von Patienten mit neuroblastischen Tumoren.)
- Spitz, R., Hero, B., Skowron, M., Ernestus, K., & Berthold, F. (2004). MYCN-status in neuroblastoma: characteristics of tumours showing amplification, gain, and non-amplification. *European Journal of Cancer*, 40(18), 2753-2759. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.05.002>
- Strenger, V., Kerbl, R., Dornbusch, H. J., Ladenstein, R., Ambros, P. F., Ambros, I. M., & Urban, C. (2007). Diagnostic and prognostic impact of urinary catecholamines in neuroblastoma patients. *Pediatric Blood & Cancer*, 48(5), 504-509. <https://doi.org/10.1002/pbc.20888>
- Takita, J., Hayashi, Y., & Yokota, J. (1997). Loss of heterozygosity in neuroblastomas--an overview. *Eur J Cancer*, 33(12), 1971-1973. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(97\)00292-x](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(97)00292-x)
- Temple, W. C., Vo, K. T., Matthay, K. K., Balliu, B., Coleman, C., Michlitsch, J., Phelps, A., Behr, S., & Zapala, M. A. (2021). Association of image-defined risk factors with clinical features, histopathology, and outcomes in neuroblastoma. *Cancer Medicine*, 10(7), 2232-2241. <https://doi.org/10.1002/cam4.3663>
- Theissen, J., Boensch, M., Spitz, R., Betts, D., Stegmaier, S., Christiansen, H., Niggli, F., Schilling, F., Schwab, M., Simon, T., Westermann, F., Berthold, F., & Hero, B. (2009). Heterogeneity of the MYCN Oncogene in Neuroblastoma. *Clinical Cancer Research*, 15(6), 2085-2090. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-08-1648>
- Thompson, P. M., Seifried, B. A., Kyemba, S. K., Jensen, S. J., Guo, C., Maris, J. M., Brodeur, G. M., Stram, D. O., Seeger, R. C., Gerbing, R., Matthay, K. K., Matisse, T. C., & White, P. S. (2001). Loss of heterozygosity for chromosome 14q in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 36(1), 28-31. [https://doi.org/10.1002/1096-911x\(20010101\)36:1<28::Aid-mpo1008>3.0.Co;2-0](https://doi.org/10.1002/1096-911x(20010101)36:1<28::Aid-mpo1008>3.0.Co;2-0)
- Tolbert, V. P., & Matthay, K. K. (2018). Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell and Tissue Research*, 372(2), 195-209. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2821-2>
- Vo, K. T., Matthay, K. K., Neuhaus, J., London, W. B., Hero, B., Ambros, P. F., Nakagawara, A., Miniati, D., Wheeler, K., Pearson, A. D., Cohn, S. L., & DuBois, S. G. (2014). Clinical, biologic, and prognostic differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: a report from the international neuroblastoma risk group project. *J Clin Oncol*, 32(28), 3169-3176. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.56.1621>
- Vollmer, K., Gfroerer, S., Theilen, T. M., Bochennek, K., Klingebiel, T., Rolle, U., & Fiegel, H. (2018). Radical Surgery Improves Survival in Patients with Stage 4 Neuroblastoma. *World J Surg*, 42(6), 1877-1884. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4340-9>
- Von Allmen, D., Davidoff, A. M., London, W. B., Van Ryn, C., Haas-Kogan, D. A., Kreissman, S. G., Khanna, G., Rosen, N., Park, J. R., & La Quaglia, M. P. (2017). Impact of Extent of Resection on Local Control and Survival in Patients From the COG A3973 Study With High-Risk Neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 35(2), 208-216. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.67.2642>

- von Schweinitz, D. (2019). Neuroblastom und andere Nebennierentumoren bei Kindern und Jugendlichen. In *Kinderchirurgie* (pp. 717-738). https://doi.org/10.1007/978-3-662-58202-2_84
- Von Schweinitz, D., Hero, B., & Berthold, F. (2002). The Impact of Surgical Radicality on Outcome in Childhood Neuroblastoma. *European Journal of Pediatric Surgery*, 12(6), 402-409. <https://doi.org/10.1055/s-2002-36952>
- Yoneda, A., Nishikawa, M., Uehara, S., Oue, T., Usui, N., Inoue, M., Fukuzawa, M., & Okuyama, H. (2016). Can Image-Defined Risk Factors Predict Surgical Complications in Localized Neuroblastoma? *Eur J Pediatr Surg*, 26(1), 117-122. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1566100>
- Yu, A. L., Gilman, A. L., Ozkaynak, M. F., London, W. B., Kreissman, S. G., Chen, H. X., Smith, M., Anderson, B., Villablanca, J. G., Matthay, K. K., Shimada, H., Grupp, S. A., Seeger, R., Reynolds, C. P., Buxton, A., Reisfeld, R. A., Gillies, S. D., Cohn, S. L., Maris, J. M., & Sondel, P. M. (2010). Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma. *New England Journal of Medicine*, 363(14), 1324-1334. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0911123>

9 Abkürzungsverzeichnis

ARDS:	Acute Respiratory Distress Syndrome
COG:	Children's Oncology Group
CT:	Computertomographie
EFS:	Event-Free Survival / ereignisfreie Überleben
FDG-PET:	F-Fluorodeoxyglucose -Positronenemissionstomogramm
GPOH:	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
IDRF:	Imagine-Defined Risk Factors
INPC:	International Neuroblastoma Pathology Classification
INRGSS:	Internationale Neuroblastoma Risk Group Staging System
INSS:	International Neuroblastoma Staging System
KI:	Konfidenzintervall
MIBG:	Metaiodbenzylguanidin
MKI:	Mitose-Karyorrhexis-Index
MRT:	Magnetresonanztomographie
NA:	Keine Angaben
NB:	Neuroblastom
NSE:	Neuronenspezifische Enolase
OS:	Overall survival / Gesamtüberleben
POG:	Pediatric Oncology Group

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Verteilung des Operationsausmaß	29
Abbildung 2:	Eigenschaften der chirurgischen Komplikationen	31
Abbildung 3:	Verteilung operativer Komplikationen nach thorakaler und nicht-thorakaler Lokalisation (p=0,547)	32
Abbildung 4:	<i>MYCN</i> -Amplifikation bei operativen Komplikationen (p=1)	33
Abbildung 5:	Operative Komplikationen nach IDRF-Status (p<0,004)	34
Abbildung 6:	Operative Komplikationen nach INRGSS-Stadium (p<0,002)	35
Abbildung 7:	Operative Komplikationen der thorakalen Neuroblastopatient:innen nach INRGSS-Stadium (p=0,8515)	36
Abbildung 8:	Kaplan-Meier-Überlebenskurve thorakale vs. nicht-thorakale Primärlokalisierung (p=0,05)	37
Abbildung 9:	Boxplotvergleich des Erstdiagnosealter nach Lokalisation	39
Abbildung 10:	Verteilung der IDRF-Summe auf thorakale und nicht-thorakale Patient:innen (p=0,015)	41
Abbildung 11:	Verteilung des Resektionsausmaßes abhängig von der IDRF-Summe (nicht-thorakal p<0,001, thorakal p=0,292)	42
Abbildung 12:	Verteilung der Operationsausmaße (p=0.396)	44
Abbildung 13:	Verteilung des Resektionsausmaß abhängig vom INSS-Stadium (nicht-thorakal p<0,001, thorakal p=0,457)	45
Abbildung 14:	Verteilung des Resektionsausmaß abhängig vom INRGSS-Stadium (nicht-thorakal p<0,001, thorakal p=0,206)	46
Abbildung 15:	Operative Komplikationen abhängig vom Resektionsausmaß (nicht-thorakal p<0,001, thorakal p=0,189)	47
Abbildung 16:	Status <i>MYCN</i> -Amplifikation der Primärlokalisierung (p=0,098)	48
Abbildung 17:	Verteilung der <i>MYCN</i> -Amplifikation auf das INSS-Stadium (p<0,003)	49
Abbildung 18:	Verteilung der <i>MYCN</i> -Amplifikation auf das INRGSS-Stadium (p<0,002)	50
Abbildung 19:	Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach INSS-Stadium (p<0,001)	51
Abbildung 20:	Kaplan-Meier-Überlebenskurve des INRGSS-Stadium (p<0,001)	52
Abbildung 21:	Kaplan-Meier-Überlebenskurve abhängig von IDRF (p=0,005)	53
Abbildung 22:	Kaplan-Meier-Überlebenskurve abhängig vom Operationsausmaß (p=0,5)	54

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurve unterteilt nach Resektionsausmaß (eingeschränkte vs. erweiterte Tumorresektion) ($p=0,1$)	55
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurve mit und ohne operative Komplikationen ($p=0,1$)	56
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Überlebenskurve mit und ohne MYCN-Amplifikation ($p<0,001$)	57

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Prognostisch-morphologisch Faktoren der INPC	8
Tabelle 2:	Stadieneinteilung der International Neuroblastoma Staging System & International Neuroblastoma Risk Group Staging System: basiert auf (Simon & al., 2019)	10
Tabelle 3:	Risikostadien nach GPOH	15
Tabelle 4:	Deskriptive Patient:innendaten	21
Tabelle 5:	Deskriptive IDRF-Daten	26
Tabelle 6:	Deskriptive Operationsdaten	28
Tabelle 7:	Deskriptive Interventionsdaten	30
Tabelle 8:	Output einer linearen Regression mit Erstdiagnosealter als zu erklärenden Variable. Regressiert wird auf Interzept und Primärlokalisierung Thorax.	38
Tabelle 9:	Output einer linearen Regression mit Summe IDRF als zu erklärende Variable. Regressiert wird auf Interzept und Erstdiagnosealter in Monaten.	40
Tabelle 10:	Output einer linearen Regression mit operativer Komplikation als zu erklärende Variable. Regressiert wird auf Interzept und Summe IDRF.	43

12 Übereinstimmungserklärung



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Bielefeld, Timon

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

**Outcome des thorakalen Neuroblastoms: Korrelation von image-defined risk factors und
MYCN-Amplifikation auf chirurgische Ergebnisse und Überleben**

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 02.02.2026

Ort, Datum

Timon Bielefeld

Unterschrift Timon Bielefeld

13 Eidesstattliche Versicherung



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Bielefeld, Timon

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Outcome des thorakalen Neuroblastoms: Korrelation von image-defined risk factors und MYCN-Amplifikation auf chirurgische Ergebnisse und Überleben

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 02.02.2026

Ort, Datum

Timon Bielefeld

Unterschrift Timon Bielefeld

14 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Dietrich von Schweinitz meinen herzlichen Dank aussprechen. Er hat mir das Promotionsthema zugeteilt und damit den Grundstein für diese Arbeit gelegt. Für das mir entgegengebrachte Vertrauen und die Möglichkeit, diese Dissertation unter seiner Leitung zu beginnen, bin ich ihm sehr dankbar.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Alexandra Fröba-Pohl, die mich während der Bearbeitung dieser Arbeit eng betreut hat und nach der Emeritierung von Prof. Dr. von Schweinitz die Rolle der Doktormutter übernommen hat. Ihre jederzeit unkomplizierte, freundliche und engagierte Betreuung, ihre fachliche und persönliche Unterstützung haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ich danke meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Eva und Thilo, meinen Geschwistern Christoph mit seiner Familie Magdl, Felix und Lena, Jannis und Lili, sowie Daphne, für ihre stetige Unterstützung, Hilfe, Essen, gemeinsame Zeiten in Bibliotheken und ihre Ermutigung während der gesamten Promotionszeit.

Der größte Dank gilt meiner Ehefrau Leonie. Sie hat mich nicht nur emotional getragen, sondern mich auch in besonderem Maße bei dem Coding dieser Arbeit unterstützt. Darüber hinaus hat sie mir stets den nötigen Rückzugsort ermöglicht, mir in schwierigen Phasen Halt gegeben und mich immer wieder motiviert und aufgebaut. Ohne ihre Geduld, ihre außergewöhnlichen Fähigkeiten und ihre uneingeschränkte Unterstützung wäre diese Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.