



# *kinderkrebsinfo*

*Informationsportal zu Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen*

---

## **Neuroblastom**

Copyright © 2022 [www.kinderkrebsinfo.de](http://www.kinderkrebsinfo.de)

Autor: Maria Yiallourous, erstellt am 22.01.2010, Freigabe: Prof. Dr. med.  
Frank Berthold, Prof. Dr. med. Thorsten Simon, Zuletzt bearbeitet: 23.03.2022

---

***Kinderkrebsinfo wird von der Deutschen Kinderkrebsstiftung gefördert***





# Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeine Informationen zum Neuroblastom .....	6
1.1. Krankheitsbild: Was ist ein Neuroblastom? .....	6
1.2. Häufigkeit: Wie oft kommt ein Neuroblastom vor? .....	6
1.3. Ursachen: Wie entsteht ein Neuroblastom? .....	7
1.4. Symptome: Welche Krankheitszeichen treten bei einem Neuroblastom auf? .....	8
1.5. Aufbau und Funktion des autonomen Nervensystems .....	9
2. Diagnostik und Therapieplanung: Welche Untersuchungen sind erforderlich? .....	10
2.1. Erstdiagnose: Wie wird ein Neuroblastom festgestellt? .....	10
2.1.1. Anamnese und körperliche / neurologische Untersuchung .....	12
2.1.2. Laboruntersuchungen .....	12
2.1.3. Bildgebende Untersuchungen .....	13
2.1.3.1. Ultraschalluntersuchung (Sonographie) .....	13
2.1.3.2. Röntgenuntersuchung .....	13
2.1.3.3. Magnetresonanztomographie (MRT) .....	13
2.1.3.4. Computertomographie (CT) .....	14
2.1.3.5. MIBG-Szintigraphie .....	15
2.1.3.6. Positronen-Emissions-Tomographie (PET) .....	16
2.1.4. Knochenmarkuntersuchung .....	16
2.1.5. Entnahme einer Gewebeprobe (Biopsie) .....	17
2.1.5.1. Gewebeuntersuchungen .....	17
2.1.6. Weitere Untersuchungen .....	18
2.1.6.1. Elektrokardiographie (EKG) .....	18
2.1.6.2. Ultraschalluntersuchung (Echokardiographie) .....	18
2.1.6.3. HNO-ärztliche Untersuchung (Audiogramm) .....	18
2.2. Therapieplanung: Wie werden Neuroblastome eingeteilt und wie wird die Behandlungsstrategie festgelegt? .....	18
2.2.1. Einteilung des Neuroblastoms nach Krankheitsstadien .....	19
2.2.2. Einteilung des Neuroblastoms nach feingeweblichen Eigenschaften .....	22
2.2.3. Molekulargenetische Eigenschaften des Neuroblastoms .....	22
2.2.4. Alter des Patienten .....	23
2.2.5. Einteilung der Patienten in risikoangepasste Behandlungsgruppen (Stratifizierung) ....	23
2.3. Krankheitsverläufe: Wie kann ein Neuroblastom verlaufen? .....	24
2.3.1. Tumorwachstum und Metastasierung .....	24
2.3.2. Tumorausreifung (Differenzierung) .....	24
2.3.3. Tumorrückbildung (spontane Regression) .....	24
2.4. Verlaufs- und Abschlussdiagnostik: Welche Untersuchungen sind während und zum Abschluss der Therapie erforderlich? .....	25
3. Therapie: Wie ist die Behandlung eines Patienten mit Neuroblastom? .....	27
3.1. Welche Behandlungsmethoden sind erforderlich? .....	27
3.1.1. Operation .....	28
3.1.2. Chemotherapie .....	29



3.1.2.1. Welche Medikamente werden eingesetzt und wie werden sie verabreicht? .....	29
3.1.2.2. Wie wird die Chemotherapie durchgeführt? .....	29
3.1.2.3. Welche Nebenwirkungen hat die Chemotherapie und welche Möglichkeiten zur Vorbeugung und Behandlung gibt es? .....	30
3.1.2.3.1. Häufige Nebenwirkungen .....	30
3.1.2.3.2. Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung .....	31
3.1.3. Strahlentherapie .....	31
3.1.3.1. Wie wird die Strahlentherapie durchgeführt und was passiert bei einer Bestrahlung? .....	32
3.1.3.2. Welche Nebenwirkungen hat die Strahlentherapie und welche Möglichkeiten zur Behandlung und Vorbeugung gibt es? .....	32
3.1.4. Hochdosis-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation .....	33
3.1.4.1. Wie läuft eine autologe Stammzelltransplantation ab? .....	33
3.1.4.2. Wie werden die Stammzellen gewonnen? .....	34
3.1.4.3. Welche Risiken und Nebenwirkungen sind mit einer Stammzelltransplantation verbunden und welche Maßnahmen gibt es zur Vorbeugung beziehungsweise Linderung? .....	35
3.1.4.3.1. Risiken der Konditionierung (Chemotherapie) .....	35
3.1.4.3.2. Risiken der Transplantation .....	35
3.1.5. MIBG-Therapie .....	36
3.1.6. Weitere Therapieformen .....	36
3.2. Wie läuft die Behandlung in den verschiedenen Therapiegruppen ab? .....	37
3.2.1. Behandlung in der niedrigen Risikogruppe (Beobachtungsgruppe) .....	38
3.2.2. Behandlung in der Mittleren Risikogruppe .....	39
3.2.3. Behandlung in der Hochrisiko-Gruppe .....	40
3.3. Wie wird die Behandlung kontrolliert, qualitätsgesichert und fortentwickelt? Therapieoptimierungsstudien und Register .....	41
3.3.1. Standardisierte Therapiepläne .....	41
3.3.2. Behandlung in Therapieoptimierungsstudien .....	41
3.3.3. Dokumentation und Kontrolle .....	42
3.3.4. Welche aktuellen Therapieoptimierungsstudien / Register gibt es für Patienten mit Neuroblastom? .....	43
4. Nachsorge: Was geschieht nach der Behandlung? .....	45
4.1. Welche Nachsorgeuntersuchungen sind erforderlich ? .....	45
4.2. Psychosoziale Nachbetreuung .....	46
4.3. Welche Spätfolgen der Behandlung gibt es und welche Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung stehen zur Verfügung? .....	47
4.3.1. Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung .....	48
4.3.1.1. Therapiestudien .....	48
4.3.1.2. Rückwirkende Analysen .....	48
4.3.1.3. Therapieüberwachung und Supportivtherapie .....	49
4.3.1.4. Nachsorge .....	49
5. Prognose: Wie sind die Überlebensaussichten für Patienten mit einem Neuroblastom? .....	50
6. ....	51



7. ....	52
8. ....	53
Literaturverzeichnis .....	54
Glossar .....	59



# Neuroblastom

Neuroblastome sind bösartige *solide* Tumoren, die aus entarteten unreifen *Zellen* des sympathischen Nervensystems [*sympathisches Nervensystem*] hervorgehen. Mit etwa 5,5 % aller Krebserkrankungen sind sie, nach den *ZNS-Tumoren* und *Weichteilsarkomen*, die häufigsten soliden Tumoren im Kindes- und Jugendalter.

Die meisten Neuroblastome entstehen im *Nebennierenmark* oder im Bereich der Nervengeflechte beidseits der Wirbelsäule (*Grenzstrang*). Der Krankheitsverlauf ist sehr unterschiedlich. Manche der Tumoren verhalten sich sehr aggressiv und bilden *Metastasen* in anderen Körperregionen und -organen, andere wiederum können sich zu weniger bösartigen Formen der Erkrankung entwickeln oder sich sogar spontan zurückbilden. Entsprechend sind auch die Heilungsaussichten sehr unterschiedlich.

## Anmerkungen

Der folgende Informationstext zum Neuroblastom richtet sich hauptsächlich an Patienten und deren Angehörige sowie die interessierte Öffentlichkeit. Er soll dazu beitragen, diese Erkrankung und die Möglichkeiten ihrer Behandlung zu erklären. Die Informationen ersetzen nicht die erforderlichen klärenden Gespräche mit den behandelnden Ärzten und weiteren Mitarbeitern des Behandlungsteams; sie können aber dabei behilflich sein, diese Gespräche vorzubereiten und besser zu verstehen.

Die in diesem Patiententext enthaltenen Informationen sind vor allem auf der Grundlage der unten angegebenen (erkrankungsbezogenen und allgemeinen) Literatur sowie unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinie und Therapieempfehlungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Neuroblastom erstellt worden. Weitere Literaturquellen werden im Text genannt.

Bitte beachten Sie, dass es sich im Folgenden um allgemeine Informationen und Empfehlungen handelt, die – aus der komplexen Situation heraus – nicht notwendigerweise in ihrer Gesamtheit bei jedem Patienten zutreffen. Viele Therapieempfehlungen müssen im Einzelfall und interdisziplinär entschieden werden. Ihr Behandlungsteam wird Sie über die für Sie zutreffenden Maßnahmen informieren.

## Basisliteratur

# 1. Allgemeine Informationen zum Neuroblastom

Das Neuroblastom entsteht durch eine Veränderung von Zellen des sympathischen Nervensystems [*sympathisches Nervensystem*]. Die folgenden Kapitel bieten Informationen über Art und Häufigkeit der Erkrankung sowie über Krankheitsentstehung und Krankheitszeichen. Das Kapitel „Aufbau und Funktion des autonomen Nervensystems“ dient dem besseren Verständnis der Erkrankung und ihrer Behandlung.

## 1.1. Krankheitsbild: Was ist ein Neuroblastom?

Neuroblastome sind bösartige *solide Tumoren*, die aus entarteten unreifen *Zellen* des sympathischen Nervensystems entstehen. Das sympathische Nervensystem [siehe *sympathisches Nervensystem*] ist Teil des autonomen (oder vegetativen) Nervensystems [*autonomes Nervensystem*] (siehe auch Kapitel „Autonomes Nervensystem: Aufbau und Funktion“).

Neuroblastome können überall dort auftreten, wo sich sympathisches Nervengewebe befindet. Am häufigsten entstehen sie im *Nebennierenmark* (circa 50 % der Fälle) und im Bereich der Nervenplexi beidseits der Wirbelsäule, im so genannten *Grenzstrang*.

Ist der Grenzstrang betroffen, können Neuroblastome auf jeder Höhe entlang der Wirbelsäule vorkommen: im Bauch-, Becken-, Brust- und Halsbereich. In der Mehrzahl der Fälle (zu etwa 75 %) befindet sich der Tumor im Bauchraum, davon zu über 50 % in den Nebennieren. Etwa ein Fünftel der Tumoren findet sich im Brust- und Halsbereich.

Manche Neuroblastome sind auf den Ursprungsort begrenzt, andere streuen in nahe gelegene *Lymphknoten*. Bei etwa der Hälfte der Patienten lassen sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Absiedlungen der bösartigen Zellen (*Metastasen*) in andere Organe nachweisen. Am häufigsten sind das *Knochenmark* (mit circa 86 %), die Knochen (62 %), entfernte Lymphknoten (19 %) oder die Leber betroffen (19 %), seltener *Gehirn* (9 %), Haut (2 %) oder Lunge (1 %). Bei 1 % der Patienten kann kein Primärtumor entdeckt werden. Eine Besonderheit biologisch günstiger Neuroblastome ist, dass sie sich spontan zurückbilden können [[1]] [[2]].

## 1.2. Häufigkeit: Wie oft kommt ein Neuroblastom vor?

Neuroblastome machen etwa 5,5 % aller Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter aus. Sie sind nach den Tumoren des *Zentralnervensystems* (*ZNS-Tumoren*, Hirntumoren) und den *Weichteilsarkomen* die häufigsten soliden Tumoren in dieser Altersgruppe. In Deutschland erkranken nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters (Mainz) jährlich etwa 120 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren neu an einem Neuroblastom. Damit sind pro Jahr etwa 11 von 1.000.000 Kindern unter 18 Jahren von dieser Krankheit betroffen.

Da Neuroblastome *embryonale* Tumoren sind, kommen sie vor allem im frühen Kindesalter vor: 90 % der Patienten sind jünger als sechs Jahre alt. Am häufigsten betroffen sind, mit etwa 46 %, Neugeborene und Säuglinge im ersten Lebensjahr. Der Altersdurchschnitt bei der Diagnose liegt bei



14 Monaten. Jungen erkranken etwas häufiger als Mädchen (Verhältnis 1,4 : 1). Ein Neuroblastom kann aber auch bei älteren Kindern, Jugendlichen und im Einzelfall sogar bei Erwachsenen vorkommen [[3]] [[2]] [[4]].

### 1.3. Ursachen: Wie entsteht ein Neuroblastom?

Die Ursachen für die Entstehung eines Neuroblastoms sind noch weitgehend ungeklärt. Bekannt ist, dass die Krankheit durch eine bösartige Veränderung (Entartung) unreifer Zellen des sympathischen Nervensystems ausgelöst wird. Die Fehlentwicklung dieser noch nicht ausgereiften (embryonalen) *Nervenzellen* beginnt möglicherweise bereits vor der Geburt und kann eine Folge von *Chromosomenveränderungen* und/oder *Genveränderungen* (Mutationen) sein.

Verschiedene *genetische* Veränderungen wurden in Neuroblastomzellen bereits nachgewiesen, jedoch sind diese sehr heterogen, das heißt, es lässt sich keine spezifische Erbgutveränderung beobachten, die konstant in allen Tumoren auftritt. Vermutlich sind eine Reihe genetischer und auch *epigenetischer* Veränderungen an der Entstehung eines Neuroblastoms beteiligt. Eine Vererbung im eigentlichen Sinne liegt nach dem derzeitigen Kenntnisstand der Forschung bei den meisten Patienten nicht vor [[5]] [[1]] [[6]] [[7]] [[8]] [[2]] [[4]].

Es gibt allerdings Familien, in denen Neuroblastome und verwandte Tumoren über mehrere Generationen gehäuft auftreten. Etwa 1-2 % der Patienten sind davon betroffen. Patienten mit einem erblichen Neuroblastom haben häufig mehr als nur einen *Primärtumor*. Das hängt damit zusammen, dass die krankheitsfördernden genetischen Veränderungen in der *Keimbahn* und somit in allen Körperzellen vorhanden sind. Sehr häufig (bei über 90 %) finden sich in der Keimbahn dieser Patienten bestimmte *Mutationen* im so genannten *ALK-Gen*, das für die Bildung des Proteins anaplastische Lymphomkinase zuständig ist. Die Veränderung des ALK-Gens führt zur Entstehung eines *Onkogens*, das die Neuroblastomentwicklung fördert [[9]] [[1]] [[10]] [[11]] [[2]] [[4]].

Neuroblastome können darüber hinaus auch in Verbindung mit bestimmten genetischen Syndromen auftreten. Diese Syndrome werden auch *Krebsprädispositionssyndrome* genannt, da sie mit einer Veranlagung für die Entwicklung von Tumoren einhergehen. Beispiele sind der sogenannte *Morbus Hirschsprung* (kongenitales Megakolon durch Mangel an Ganglienzellen) und das *Undine-Syndrom* (kongenitales zentrales Hypoventilationssyndrom). Man nimmt an, dass Gene, die bei diesen Erkrankungen eine Rolle spielen, auch einen Einfluss auf die Entstehung des Neuroblastoms haben [[1]].

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten entsteht die Erkrankung jedoch durch spontane Mutationen oder andere *genomische* Veränderungen im Erbgut von Körperzellen (ohne dass Keimbahnmutationen vorliegen). Zu den Veränderungen zählen unter anderem Amplifikationen (wie die *MYCN-Amplifikation*), *Translokationen* sowie Verluste oder Zugewinnen von Chromosomen oder Chromosomenteilen (zum Beispiel *1p-Deletion*). Ob auch äußere Einflüsse (zum Beispiel Umweltfaktoren, berufliche Belastungen der Eltern, Medikamenteneinnahme, Nikotin- oder Alkoholkonsum während der Schwangerschaft) eine Rolle spielen können, ist bislang nicht erwiesen [[1]] [[10]].

## 1.4. Symptome: Welche Krankheitszeichen treten bei einem Neuroblastom auf?

Viele, das heißt etwa 40 % der Patienten mit Neuroblastom haben keine Krankheitszeichen (*Symptome*). Bei ihnen wird der Tumor zufällig entdeckt, zum Beispiel bei einer Routineuntersuchung durch den Kinderarzt oder bei einer *Ultraschall-* oder *Röntgenuntersuchung*, die aus einem anderen Anlass durchgeführt wird. Beschwerden treten in der Regel erst dann auf, wenn das Tumorwachstum fortgeschritten ist, Tochtergeschwülste (Metastasen) auftreten oder umgebende Strukturen beeinträchtigt werden.

Darüber hinaus sind die Krankheitszeichen vielfältig. Sie variieren je nach Lage des Tumors oder der *Metastasen*. Tastbare Tumore oder Metastasen können erste Symptome sein, bei manchen Kindern (etwa 25 %) fällt eine Schwellung am Bauch oder am Hals auf. Tumoren des Bauchraumes / der Nebenniere können unspezifische Symptome wie Bauchschmerzen, Verstopfung, Völlegefühl oder Durchfall verursachen; durch Druck auf den Harnleiter kann es auch zu einem Harnstau kommen. Befindet sich der Tumor im Brustraum, kann der Druck auf die Lunge zu Husten, Lungenentzündung oder Luftnot führen. Wirbelsäulennahe Neuroblastome (Tumoren des *Grenzstrangs*) können in den Wirbelsäulenkanal einwachsen und dadurch *neurologische* Symptome – wie Nervenschmerzen, Blasen- oder Darmentleerungsstörungen oder gar Lähmungserscheinungen – verursachen.

Bluthochdruck oder anhaltende Durchfälle können in seltenen Fällen durch die hormonelle Aktivität des Tumors entstehen. Bei Tumoren im Hals- oder oberen Brustbereich kann das so genannte *Horner-Syndrom* auftreten. Darunter versteht man ein Zurücksinken des Augapfels mit einseitig verkleinerter Pupille und hängendem Lid. Weitere Veränderungen im Bereich der Augen können *Lidkchymosen* und, bei fortgeschrittener Erkrankung, manchmal Blutergüsse um die Augen sein (so genanntes Brillenhämatom, Monokelhämatom). Eine seltene Verlaufsform ist das Neuroblastom mit *Opsomyoklonus-Ataxie-Syndrom* (kurz: OMAS).

Knochenmetastasen – die vor allem die langen Röhrenknochen von Armen und Beinen sowie die Knochen des Schädels und der Augenhöhle betreffen – können zu Knochenschmerzen führen. Bei manchen Patienten äußern sich Knochenschmerzen durch einen humpelnden Gang. Wenn das *Knochenmark* stark infiltriert ist, können Blutarmut (*Anämie*), ein Mangel an Blutplättchen (*Thrombozytopenie*) sowie weißen Blutzellen (*Leukopenie*) mit entsprechender Infekt- und Blutungsneigung auftreten [[1]] [[2]] [[4]].

**Allgemeine Symptome, die auf ein, häufig fortgeschrittenes, Neuroblastom hinweisen können, sind:**

- Müdigkeit, Lustlosigkeit, Leistungseinschränkung, Schwäche, Blässe
- anhaltendes mäßiges Fieber ohne erkennbare Ursache, Schwitzen
- Knoten oder Schwellungen an Bauch oder Hals; Lymphknotenschwellungen
- aufgetriebener, großer Bauch
- Verstopfung oder Durchfälle, Bauchkoliken





- Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen; infolgedessen Gewichtsverlust
- Knochenschmerzen
- Brillenhämatome

**Gut zu wissen:** Das Auftreten eines oder mehrerer dieser Krankheitszeichen wird allerdings nur selten bedeuten, dass ein Neuroblastom vorliegt. Viele dieser Symptome können auch vergleichsweise harmlose Ursachen haben. Bei Beschwerden ist es jedoch ratsam, so bald wie möglich einen Arzt zu konsultieren, um deren Ursache zu klären.

## 1.5. Aufbau und Funktion des autonomen Nervensystems

Das *Nervensystem* stellt ein übergeordnetes Körpersystem dar. Es besteht aus verschiedenen Organen, über die der Organismus mit der Umwelt kommuniziert und gleichzeitig die im Körperinneren ablaufenden Mechanismen steuert. Die zahlreichen Körnernerven bilden dabei das so genannte periphere Nervensystem [*peripheres Nervensystem*]; Gehirn und Rückenmark werden als zentrales Nervensystem oder *Zentralnervensystem* (ZNS) bezeichnet.

Als autonomes oder *vegetatives Nervensystem* wird der Teil des Nervensystems bezeichnet, der alle organischen Funktionen regelt, die nicht mit dem Willen beeinflusst werden können.

Das autonome Nervensystem wacht über alle lebensnotwendigen Grundfunktionen des Körpers. Es ist Tag und Nacht aktiv und steuert alle unwillkürlich ablaufenden, automatischen Funktionen wie Herzschlag, Verdauung und Atmung, die Höhe des Blutdrucks oder die Blasen-tätigkeit. Auch die Schweißsekretion oder die Beschleunigung des Pulses bei körperlicher Anstrengung gehören zu den Körpervorgängen, die vom autonomen Nervensystem gesteuert werden.

Das autonome Nervensystem besteht aus zwei Bereichen, dem sympathischen Nervensystem (auch Sympathicus genannt) und dem parasympathischen Nervensystem (Parasympathicus), die in entgegengesetzter Weise auf die Organe einwirken:

- Das **sympathische Nervensystem** regt bei erhöhter Aktivität oder in Stresssituationen den Energieverbrauch an: Es beschleunigt zum Beispiel den Herzschlag und die Atmung und erhöht den Blutdruck.
- Das **parasympathische Nervensystem** sorgt dagegen eher für Speicherung und Aufbau von Energie während einer Ruhe- oder Erholungsphase: Es verlangsamt zum Beispiel die Herzfrequenz und stimuliert die Drüsen und Muskeln im Verdauungstrakt.

## 2. Diagnostik und Therapieplanung: Welche Untersuchungen sind erforderlich?

Bei Verdacht auf ein *Neuroblastom* sind umfangreiche Untersuchungen erforderlich, um die Diagnose zu sichern und das Ausmaß der Erkrankung zu bestimmen (Erstdiagnose). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind für die Planung der Behandlung entscheidend. Auch während der Behandlung sind immer wieder Untersuchungen notwendig, um den Krankheitsverlauf zu überprüfen und gegebenenfalls Änderungen in der Therapieplanung vorzunehmen (Verlaufsdagnostik).

### 2.1. Erstdiagnose: Wie wird ein Neuroblastom festgestellt?

Findet der (Kinder-)Arzt durch Krankheitsgeschichte (*Anamnese*) und *körperliche Untersuchung* Hinweise auf ein Neuroblastom, wird er den Patienten in ein Krankenhaus überweisen, das auf diese Form der Krebserkrankung spezialisiert ist (kinderonkologische Behandlungseinrichtung). Denn bei Verdacht auf ein Neuroblastom sind verschiedene Untersuchungen notwendig, zunächst um die Diagnose zu sichern, dann aber auch um festzustellen, um welche Form des Neuroblastoms es sich handelt und wie weit sich die Erkrankung ausgebreitet hat. Die Klärung dieser Fragen ist Voraussetzung für eine optimale Behandlung und *Prognose* des Patienten.

#### Körperliche Untersuchung und Laboruntersuchungen

Neben einer erneuten, eingehenden Anamnese und körperlichen sowie *neurologischen* Untersuchung spielen bei der Diagnosestellung zunächst Laboruntersuchungen eine wichtige Rolle. Denn bei den meisten Patienten mit einem Neuroblastom findet man im Blut oder im *Urin* erhöhte Werte bestimmter körpereigener Substanzen, die als so genannte *Tumormarker* für die Krankheitsdiagnose genutzt werden können.

Wichtige Tumormarker beim Neuroblastom sind bestimmte *Katecholamine* oder deren Abbauprodukte (Dopamin, Vanillinsäure, Homovanillinsäure) sowie die *Neuronspezifische Enolase* (NSE). Werden diese Stoffe zum Zeitpunkt der Diagnose mit erhöhten Werten nachgewiesen, können sie während und nach der Behandlung zur Kontrolle des Krankheitsverlaufs und Therapieerfolgs herangezogen werden.

#### Bildgebende Untersuchungen zum Tumornachweis

Weitere Untersuchungen, die der Sicherung der Diagnose sowie der Abgrenzung eines Neuroblastoms von anderen Erkrankungen (wie *Wilms-Tumor*, *Phäochromozytom*) dienen, sind *bildgebende Verfahren*. Bereits mit Hilfe einer *Ultraschalluntersuchung* (Sonographie) können Lage und Größe der meisten Neuroblastome sowie ein eventueller Lymphknotenbefall im Halsbereich oder im Bauch- und Beckenraum sehr gut sichtbar gemacht werden. Eine Röntgenaufnahme [*Röntgenuntersuchung*] dient der Überprüfung von Lunge und Brustraum.

Um auch sehr kleine Tumoren erkennen und die Beziehung zu benachbarten Strukturen (wie Organe, Blutgefäße, Nerven) besser beurteilen zu können, wird zusätzlich eine *Magnetresonanztomographie* (MRT) mit und ohne *Kontrastmittel* durchgeführt. In Einzelfällen kann

an Stelle der MRT auch eine *Computertomographie* (CT) in Frage kommen. Prinzipiell wird die MRT aber bevorzugt eingesetzt, da sie, anders als die CT, nicht mit *Röntgenstrahlung*, sondern mit Magnetfeldern arbeitet und somit keine *Strahlenbelastung* verursacht.

#### Untersuchungen zur Metastasensuche

Zum Nachweis beziehungsweise Ausschluss von *Metastasen* sowie zur weiteren Beurteilung des *Primärtumors* erfolgt zudem eine Ganzkörperszintigraphie mit der schwach radioaktiv markierten Substanz  $^{123}\text{I}$ -Iod-meta-Iodbenzylguanidin, kurz  $^{123}\text{I}$ -mIBG (*mIBG-Szintigraphie*). Wenn die MIBG-Szintigraphie negativ ausfällt, das heißt, keine Ergebnisse zeigt, können alternativ andere Methoden der Szintigraphie angezeigt sein, zum Beispiel eine *Positronen-Emissions-Tomographie* (PET) mit radioaktiv markiertem Zucker (18-Fluor-Deoxyglukose, kurz FDG). Beide Verfahren werden mit einer CT oder MRT kombiniert.

Da sich mit Hilfe der Szintigraphie ein sehr geringer Befall des *Knochenmarks* nicht feststellen lässt, ist bei allen Patienten die Entnahme von Knochenmark notwendig. Das Knochenmark wird mittels *Knochenmarkpunktion* oder *Knochenmarkstanzbiopsie* an vier unterschiedlichen Stellen gewonnen, meist in Kurznarkose, und anschließend unter dem *Mikroskop* und mit Hilfe von Spezialverfahren auf bösartige Zellen untersucht. Bei Patienten mit Metastasen wird auch eine MRT des Schädels durchgeführt, um einen Befall des Gehirns auszuschließen. Auch eine Ganzkörper-MRT kann in solchen fortgeschrittenen Krankheitsstadien in Frage kommen, unter anderem, um mögliche Knochenmetastasen nachzuweisen.

#### Gewebeentnahme (Biopsie)

Prinzipiell ist die endgültige Sicherung der Diagnose nur durch eine feingewebliche (*histologische*) Untersuchung von Tumorgewebe möglich. Die Entnahme von Tumormaterial zur Diagnosesicherung erfolgt in der Regel mit der Operation. Molekulargenetische Untersuchungen [*Molekulargenetik*] des entnommenen Gewebes erlauben Rückschlüsse auf das Maß der Bösartigkeit des Tumors. Denn bestimmte Veränderungen (*Mutationen*) in der Tumor-DNA (wie die so genannte *MYCN*-Amplifikation oder *1p-Deletion*) sowie die Ausprägung unterschiedlicher Genmuster (Fachleute sprechen von einer ungünstigen Genexpressionssignatur) korrelieren mit einer ungünstigen *Prognose*, während das Fehlen dieser Veränderungen oder andere Mutationen mit einer günstigeren Prognose einhergehen können [[5]] [[12]] [[1]] [[13]] [[2]] [[4]].

Vor einigen Jahren wurden zusätzliche Gendefekte in Neuroblastomzellen entdeckt (zum Beispiel Veränderungen des *ALK-Gens* oder die so genannte Telomerase-Aktivierung), die im Falle eines Erkrankungsrückfalls teilweise auch therapeutisch genutzt werden können, sofern sie bei der entsprechenden Neuroblastom-Erkrankung vorliegen [[6]] [[2]] [[8]] (*siehe hierzu auch Kapitel „Behandlungsmethoden – Weitere Therapieformen“*).

#### Behandlungsvorbereitende Untersuchungen

Je nach Art der geplanten Behandlung können vor Therapiebeginn weitere Untersuchungen hinzukommen, um Zustand und Funktion bestimmter Organe zu überprüfen. Dazu gehören insbesondere vor einer Chemotherapie die Überprüfung der Herzfunktion (*Elektrokardiographie* [EKG], *Echokardiographie*), der Hörfunktion (*Audiometrie*) und der Nierenfunktion, ein Nieren-

Ultraschall oder auch eine *Röntgenuntersuchung* der Hand, welche Aufschluss über das Wachstumsverhalten des Kindes gibt. Veränderungen, die möglicherweise im Laufe der Therapie auftreten, können aufgrund solcher Ausgangsbefunde besser beurteilt und bei der Behandlung entsprechend berücksichtigt werden.

**Gut zu wissen:** Nicht alle der genannten Untersuchungen sind bei jedem Patienten notwendig. Andererseits können möglicherweise aber auch Untersuchungen hinzukommen, die hier nicht erwähnt wurden. Fragen Sie Ihren behandelnden Arzt oder das Behandlungsteam, welche Untersuchungen bei Ihrem Kind geplant sind und warum die jeweilige Untersuchung erforderlich ist.

### 2.1.1. Anamnese und körperliche / neurologische Untersuchung

Zunächst wird sich der Arzt ausführlich nach den Beschwerden und eventuellen Risikofaktoren erkundigen (*Anamnese*) und eine gründliche körperliche sowie neurologische Untersuchung vornehmen. Die *körperliche Untersuchung* beinhaltet das sorgfältige Abtasten des Bauchbereiches (Abdomen) und eventueller *Lymphknotenvergrößerungen* sowie die Bestimmung der Lebergröße und deren Konsistenz. Darüber hinaus überprüft der Arzt den Kopf-Hals-Bereich, zum Beispiel auf Anzeichen eines *Horner-Syndroms* oder auf eventuell tastbare *Schädel-Metastasen* (*siehe auch Kapitel „Symptome“*).

Blutungszeichen (wie Blutergüsse) oder *Infektionen* können eine Beteiligung des *Knochenmarks* anzeigen. Eine *neurologische* Untersuchung kann unter anderem bei Tumoren in Wirbelsäulennähe erforderlich sein, um eine beginnende Querschnittslähmung rechtzeitig zu erkennen. Die körperlich-neurologische Untersuchung kann dem Arzt bereits wichtige Hinweise auf die Art der Erkrankung geben.

Hier finden Sie weitere, allgemeine Informationen zu [Anamnese](#) und [körperlicher Untersuchung](#).

### 2.1.2. Laboruntersuchungen

Laboruntersuchungen spielen bei der Diagnosestellung des Neuroblastoms eine wichtige Rolle. Denn bei den meisten Neuroblastom-Patienten findet man im Blut oder im *Urin* erhöhte Werte bestimmter körpereigener Substanzen, die als so genannte *Tumormarker* für die Diagnose der Erkrankung genutzt werden können.

Die wichtigsten spezifischen Tumormarker beim Neuroblastom sind bestimmte *Katecholamine* beziehungsweise deren Abbauprodukte Dopamin, Vanillinmandelsäure (VMA) und Homovanillinsäure (HVA). Etwa 90 % aller Patienten mit Neuroblastom scheiden diese Katecholamin-Stoffwechselprodukte aus, so dass entsprechende Konzentrationsmessungen im *Spontanurin* zuverlässige Hinweise bei der Erstdiagnose und oft auch für den weiteren Krankheitsverlauf bieten. Ein weiterer wichtiger Tumormarker ist die *Neuronspezifische Enolase* (NSE) im Blutserum.

Ist die Diagnose „Neuroblastom“ feingeweblich gesichert, können darüber hinaus weitere, eher unspezifische Marker (wie Ferritin und Laktatdehydrogenase, LDH) für die *Prognose* des Patienten

von Bedeutung sein, so dass auch deren Konzentration im Rahmen einer Blutuntersuchung überprüft wird. Denn: Werden die genannten Tumormarker zum Zeitpunkt der Diagnose mit erhöhten Werten nachgewiesen, können sie während und nach der Behandlung zur Kontrolle des Krankheitsverlaufs und Therapieerfolgs herangezogen werden. Ein Wiederanstieg der Werte nach der Ersttherapie kann dann zum Beispiel auf einen Krankheitsrückfall oder ein Fortschreiten der Erkrankung hinweisen.

## 2.1.3. Bildgebende Untersuchungen

### 2.1.3.1. Ultraschalluntersuchung (Sonographie)

Zu den diagnostischen Untersuchungen gehört bei Verdacht auf ein Neuroblastom zunächst immer eine *Ultraschalluntersuchung* (Sonographie) von Hals, Bauchraum (Abdomen) und Becken. Mit Hilfe des Ultraschalls kann der Arzt in der Regel feststellen, ob ein Neuroblastom vorliegt und seine Lage und Größe bestimmen. Auch ein eventueller Befall von *Lymphknoten* in diesen Körperregionen, ein Leberbefall oder eventuelle Gefäßkomplikationen können meist sehr gut sichtbar gemacht werden. Da ein Neuroblastom allerdings in vielen verschiedenen Bereichen des Körpers (etwa entlang des gesamten *Grenzstrangs*) auftreten kann, ist ein negatives Untersuchungsergebnis noch keine Gewähr dafür, dass kein Neuroblastom vorliegt. Aus diesem Grund muss eine Ultraschalluntersuchung stets um weitere *bildgebende Verfahren* ergänzt werden.

Die Ultraschalluntersuchung ist schmerzfrei. Sie kann beliebig oft wiederholt werden, da sie die Patienten keiner schädlichen *Strahlenbelastung* aussetzt. Allgemeine Informationen zur Ultraschalluntersuchung erhalten Sie [hier](#).

### 2.1.3.2. Röntgenuntersuchung

Eine Röntgenaufnahme<sup>\*</sup> des Brustkorbs (Thorax) dient der Überprüfung der Lunge und des Brustraumes auf eventuelle Veränderungen. Ein Neuroblastom in diesem Bereich des Körpers, vergrößerte Lymphknoten und/oder ein Befall der Lunge können mittels *Röntgenuntersuchung* festgestellt und eine vorläufige Verdachtsdiagnose gestellt werden. Auch eine *Infektion*<sup>\*</sup> der Lunge oder der Atemwege lässt sich mit Hilfe der Röntgenaufnahmen nachweisen.

Die Röntgenuntersuchung<sup>\*</sup> des Brustkorbs (Thorax) gehört darüber hinaus zu den Routine-Untersuchungsverfahren vor einer *Operation*<sup>\*</sup>. Sie dient in diesem Zusammenhang der Feststellung, ob der Zustand der Atmungsorgane und des Herzens für eine *Vollnarkose*<sup>\*</sup> (bei der künstlich beatmet wird) in Ordnung ist.

Die Durchführung einer Röntgenübersichtsaufnahme geht schnell und tut nicht weh. Sie ist jedoch mit einer gewissen *Strahlenbelastung*<sup>\*</sup> verbunden. Daher wird bei Kindern und Jugendlichen darauf geachtet, dass (abgesehen von den für die Erstdiagnose notwendigen Untersuchungen) so wenig wie möglich geröntgt wird. Allgemeine Informationen zur Röntgenuntersuchung erhalten Sie [hier](#).

### 2.1.3.3. Magnetresonanztomographie (MRT)

Die *Magnetresonanztomographie* (MRT) oder Kernspintomographie wird (wie die *Computertomographie*, CT), zur Beurteilung des Krankheitsstadiums und zur Planung

der Therapie eingesetzt. Da sie ohne *Strahlenbelastung* arbeitet mit einer besseren Weichteildarstellung einhergeht, wird sie der CT in der Regel vorgezogen (*siehe auch Abschnitt „Computertomographie“*).

Die Ausdehnung eines Neuroblastoms und seine Beziehung zu benachbarten Strukturen (wie Organe, Blutgefäße, Nerven) können mittels MRT detailgenau dargestellt und vermessen werden. Die MRT wird auch zur Untersuchung von *Lymphknoten* und anderen befallenen Organen in Bauch- und Beckenraum (Abdomen) und zunehmend auch an Stelle der Computertomographie für Untersuchungen im Brust- und Halsbereich eingesetzt. Sie spielt zudem eine wichtige Rolle bei der Überprüfung des Krankheitsverlaufs.

Bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Neuroblastom (Stadium 4 beziehungsweise M) erfolgt zusätzlich eine MRT-Untersuchung des Kopfes (craniale MRT), um *Metastasen* im Gehirn auszuschließen. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien (oder bei okkultem Neuroblastom, das heißt, wenn der *Primärtumor* nicht auffindbar ist) kann auch eine Ganzkörper-MRT (GK-MRT) angezeigt sein, um eine vollständige Darstellung aller eventuellen Tumororte im Körper zu ermöglichen. Die Ganzkörper-MRT eignet sich aufgrund ihrer Sensitivität auch – ergänzend zur *MIBG-Szintigraphie* – zum Auffinden von Knochenmetastasen.

Die MRT erfolgt in der Regel mit und ohne *Kontrastmittel* (Gadolinium). Das Kontrastmittel dient der Kontraststeigerung zwischen krankem und gesundem Gewebe. Aus dem Kontrastmittelverhalten können sich außerdem Rückschlüsse auf die Art des Tumors und die weitere Therapiestrategie (Operation, *Bestrahlung*, *Chemotherapie*) ergeben.

Die Magnetresonanztomographie arbeitet mit Magnetfeldern. Sie verursacht keine Strahlenbelastung, dauert jedoch relativ lange und ist mit langem Stillliegen in einem relativ engen Untersuchungsgerät verbunden, das zudem Geräusche macht. Entsprechend mögen die meisten Kinder die MRT nicht. Daher ist oft eine Ruhigstellung durch *Sedierung* oder *Narkose* notwendig oder zweckmäßig. In den meisten großen Behandlungszentren sind mittlerweile jedoch kindgerechte Untersuchungsräume und -geräte etabliert, so dass eine MRT-Untersuchung heutzutage für Kinder weniger belastend ist. Allgemeine Informationen zur Magnetresonanztomographie finden Sie [hier](#).

#### 2.1.3.4. Computertomographie (CT)

Die *Computertomographie* (CT) ermöglicht, wie die *Magnetresonanztomographie* (MRT), den Nachweis und die Lokalisation eines Neuroblastoms. Heutzutage erfolgt eine CT nur in bestimmten Fällen, zum Beispiel, wenn eine MRT nicht verfügbar ist oder wenn eine sehr schnelle Diagnose erforderlich ist, beispielsweise in einer akuten Notsituation. Denn während die MRT relativ lange dauert und das Kind dafür unter Umständen ruhiggestellt werden muss, ist die CT eine Untersuchung von wenigen Minuten, so dass sie selbst bei Säuglingen und Kleinkindern oft ohne Sedierung oder Narkose erfolgen kann. Die CT ersetzt aber in solchen Fällen nicht die MRT, das heißt, die MRT wird nachgeholt, wenn die Notfallsituation vorüber ist.

Eine CT kann darüber hinaus in spezifischen Situationen für die Sichtbarmachung von Blutgefäßen in der Umgebung des Tumors sowie von Tumorverkalkungen oder Knochenveränderungen



eingesetzt werden. Auch das Vorhandensein von Metallimplantaten im Körper, die eine MRT nicht erlauben, kann für die Durchführung einer CT sprechen.

Die Computertomographie ist ein spezielles Röntgenverfahren, mit dem der Körper (mit Hilfe von *Röntgenstrahlung*) Schicht für Schicht durchleuchtet werden kann. Sie erfolgt mit und ohne *Kontrastmittel*. Das Kontrastmittel wird *intravenös* verabreicht und dient der Kontraststeigerung und somit der besseren Unterscheidung zwischen krankem und gesundem Gewebe. Allgemeine Informationen zur Computertomographie finden Sie [hier](#).

### 2.1.3.5. MIBG-Szintigraphie

Die *MIBG-Szintigraphie* ist ein nuklearmedizinisches Verfahren [siehe *Nuklearmedizin*]; sie dient bei Kindern und Jugendlichen mit Neuroblastom dem Nachweis beziehungsweise Ausschluss von *Metastasen* sowie der weiteren Beurteilung des *Primärtumors*. Als Ganzkörperszintigraphie spielt die MIBG-Szintigraphie eine wichtige Rolle bei der Feststellung der Ausbreitung der Erkrankung (Stadieneinteilung).

Bei der Untersuchung werden dem Patienten geringe Mengen der schwach *radioaktiv* markierten Substanz <sup>123</sup>Iod-meta-Iodbenzylguanidin (auch Methyljodbenzylguanidin oder, kurz, 123I-mIBG / MIBG, genannt) in die Blutbahn injiziert. Dieser Stoff reichert sich nahezu ausschließlich in *Katecholamin*-produzierenden Geweben und somit in Neuroblastomen an. Eine Kamera, die die radioaktive Strahlung registriert, ortet metastasenverdächtige Bereiche, etwa im *Knochenmark* oder in den Knochen, in *Lymphknoten*, Leber oder Gehirn. Die MIBG-Szintigraphie wird mit einer MRT oder CT kombiniert.

**Gut zu wissen:** Die verabreichte Strahlung klingt rasch wieder ab!

Die MIBG-Szintigraphie kann bei den meisten Neuroblastomen (etwa 85 %) eingesetzt werden, nur wenige (MIBG-negative) Neuroblastome reichern diese Substanz nicht an. Da sich *MIBG* fast ausschließlich in stoffwechselaktivem, lebendem Tumorgewebe anreichert, nicht oder kaum jedoch in normalem (gesundem) Gewebe, kann diese Art der *Szintigraphie* dazu genutzt werden, bei kleinen Tumorresten aktives von inaktivem (totem) Tumorgewebe zu unterscheiden.

Werden bei der Untersuchung Metastasen im Knochen nachgewiesen, kann ergänzend eine Ganzkörper-MRT erfolgen. Diese kann Knochenmetastasen noch exakter darstellen und eignet sich daher zum Beispiel besonders bei Patienten mit einem Krankheitsstadium 4 zur vollständigen Erfassung eventueller Knochenmetastasen (*siehe Abschnitt zur Magnetresonanztomographie*).

Bei MIBG-negativen Neuroblastomen oder in Spezialfällen können andere Verfahren eingesetzt werden, zum Beispiel eine *Positronen-Emissions-Tomographie* (PET) mit radioaktiv markierten Zucker (18-Fluor-Deoxyglukose, kurz FDG) (*siehe Folgeabschnitt*) oder mit 18-Fluor-Dopamin (F-DOPA). Unter Umständen kann alternativ und zwecks Erfassung von Knochenmetastasen

eine *Skelett-Szintigraphie* mit Technetium in Frage kommen. Allgemeine Informationen zur MIB-Szintigraphie sowie zu weiteren szintigraphischen Diagnosemethoden finden Sie [hier](#).

#### 2.1.3.6. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die *Positronen-Emissions-Tomographie* (PET) ist ein nuklearmedizinisches Verfahren [*Nuklearmedizin*], das zur Darstellung von Tumoren und *Metastasen* genutzt werden kann. Bei Kindern und Jugendlichen mit MIBG-negativem Neuroblastom kann die PET als Alternative zur MIBG-Szintigraphie in Kombination mit einer Computertomographie (PET-CT) und/oder Magnetresonanztomographie (PET-MRT) in Frage kommen. Sie ermöglicht in diesem Fall eine bessere Beurteilung der Krankheitsausbreitung und des Krankheitsverlaufs.

Die PET hat – ebenso wie die MIBG-Szintigraphie und andere nuklearmedizinische Methoden – den Vorteil, dass ausschließlich lebendes Tumorgewebe sichtbar gemacht wird. Dadurch lässt sich beispielsweise auch nach einer Behandlung feststellen, ob ein mittels Magnetresonanztomographie oder Computertomographie erkennbarer Resttumor noch lebende Tumorzellen enthält oder ob es sich dabei nur um totes Restgewebe handelt. Weiterführende Informationen zur PET finden Sie [hier](#).

#### 2.1.4. Knochenmarkuntersuchung

Da bei einem Neuroblastom auch das *Knochenmark* befallen sein kann, ist bei allen Patienten im Rahmen der Erstdiagnose eine Knochenmarkuntersuchung erforderlich. Die Entnahme des Knochenmarks erfolgt durch *Knochenmarkpunktion* und/oder *Knochenmarkstanzbiopsie*.

Bei einer Knochenmarkpunktion entnimmt der Arzt mit Hilfe einer dünnen Hohlneedle wenige Milliliter Knochenmark aus dem Beckenkammknochen. Dort ist das Knochenmark nur durch eine relativ dünne Knochenschicht von der Haut getrennt, so dass die Entnahme ohne wesentliches Risiko erfolgen kann. Bei der Knochenmarkstanzbiopsie wird zwecks Gewinnung einer größeren Gewebemenge mit einer speziellen Hohlneedle ein etwa zwei Zentimeter langer Gewebezylinder aus dem Beckenkammknochen gestanzt.

Da bei einem Neuroblastom die Knochenmarkbeteiligung geringfügig sein kann beziehungsweise ein Befall oft lokal begrenzt ist, muss zwecks ausreichender Aussagekraft der Untersuchung entweder eine Knochenmarkpunktion an vier verschiedenen Stellen (auf beiden Seiten des Beckenknochens) erfolgen oder zwei Punktionen durch zwei Stanzbiopsien ergänzt werden.

Die Knochenmarkpunktion erfolgt bei größeren Kindern unter örtlicher Betäubung; eventuell wird zusätzlich ein Beruhigungsmittel verabreicht (*Sedierung*). Bei kleineren Kindern kann unter Umständen eine kurze *Narkose* (Allgemeinnarkose, Vollnarkose) zweckmäßig sein. Damit sollen die Schmerzen, die beim Ansaugen des Knochenmarkblutes entstehen, so gering wie möglich gehalten werden. Die Untersuchung kann *ambulant* durchgeführt werden und dauert meist nicht länger als 15 Minuten. Eine Knochenmarkstanzbiopsie erfolgt immer in Kurznarkose.



Das gewonnene Knochenmark wird anschließend vom Arzt unter dem *Mikroskop* feingeweblich und mit Hilfe von Spezialverfahren (zum Beispiel *immunhistochemisch*) auf das Vorhandensein von bösartigen Zellen untersucht.

## 2.1.5. Entnahme einer Gewebeprobe (Biopsie)

Prinzipiell ist die endgültige Sicherung der Diagnose nur durch eine feingewebliche (histologische) Untersuchung von Tumorgewebe möglich. Die Entnahme von Tumormaterial erfolgt bevorzugt im Rahmen der *Operation* (so genannte offene *Biopsie* des *Primärtumors*), damit mehrere Gewebeproben von ausreichender Größe für die nachfolgenden Untersuchungen gewonnen werden können. Die Gewebegewinnung kann möglicherweise auch durch einen minimal invasiven Eingriff (zum Beispiel eine *Laparoskopie*) erfolgen.

In Ausnahmefällen, zum Beispiel wenn ein ausgedehnter *Knochenmarkbefall* (über 90 % Befall) vorliegt und gleichzeitig eine Operation aus bestimmten Gründen kontraindiziert ist, können für die Diagnosestellung unter Umständen auch die Gewebeproben aus der Knochenmarkgewinnung ausreichend sein (*siehe Abschnitt „Knochenmarkuntersuchung“*). Für eine eindeutige Diagnosestellung müssen in diesem Fall allerdings auch gleichzeitig die *Tumormarker* (*Katecholamine* oder deren Stoffwechselprodukte) in Blut und/oder Urin erhöht sein. Bei Kindern unter drei Monaten, die keine *Symptome* zeigen und gemäß bildgebender Verfahren nur einen sehr kleinen Tumor aufweisen, kann die Operation zur Gewebeentnahme unter Umständen um eine gewisse Zeit verschoben werden.

### 2.1.5.1. Gewebeuntersuchungen

Das gewonnene Tumormaterial wird von einem *Pathologen* zunächst *histopathologisch* (*histologisch* und *immunhistochemisch*) untersucht. Dies ermöglicht sowohl eine Abgrenzung gegenüber anderen Krebserkrankungen und, sofern ein Neuroblastom festgestellt wird, auch eine für die Therapieplanung wichtige Charakterisierung des Neuroblastom-Typs. Denn der genaue feingewebliche Aufbau des Tumorgewebes lässt Rückschlüsse auf das zu erwartende Wachstumsverhalten des Neuroblastoms zu (*siehe auch Kapitel „Therapieplanung“*).

Darüber hinaus erfolgen *molekulargenetische* Untersuchungen der Gewebeproben, denn diese erlauben Hinweise auf das Maß der Bösartigkeit des Tumors und sind für die Therapieplanung ebenfalls unverzichtbar (*siehe Kapitel „Therapieplanung“*). Überprüft werden die Proben insbesondere auf genetische Veränderungen (*Mutationen*) in den Tumorzellen, die mit einer ungünstigen *Prognose* für den Patienten einhergehen. Dazu zählen zum Beispiel das Vorhandensein einer so genannten *MYCN-Amplifikation* (dabei handelt es sich um eine erhöhte Kopienzahl des *Onkogens MCYN*) und einer *1p-Deletion*.

Eine Analyse zusätzlicher Gendefekte in Neuroblastomzellen (zum Beispiel Veränderungen des *ALK-Gens* oder die so genannte Telomerase-Aktivierung) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wird zunehmend empfohlen, da diese Veränderungen im Falle eines Erkrankungsrückfalls teilweise auch therapeutisch genutzt werden können. Insbesondere bei Patienten mit einem hohen Rückfallrisiko (so genannten Hochrisikopatienten) ist eine umfassende molekulare

Charakterisierung des Neuroblastoms für die Einschätzung der Prognose und die Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten wichtig.

## 2.1.6. Weitere Untersuchungen

Je nach Krankheitssituation des Patienten und der geplanten Behandlung können, zusätzlich zur Tumor- und *Metastasendiagnostik*, vor (und während) der Therapie weitere Untersuchungen hinzukommen, zum Beispiel, um den Zustand und die Funktion bestimmter Organe (wie Herz, Gehör, Nieren, Leber) zu überprüfen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden bei der Behandlung berücksichtigt und dienen zudem als Ausgangsbefunde zur besseren Einschätzung von Veränderungen, die möglicherweise im Laufe der Therapie auftreten.

### 2.1.6.1. Elektrokardiographie (EKG)

Im Elektrokardiogramm (*Elektrokardiographie*; Herzstromkurve; EKG) werden sämtliche elektrischen Aktivitäten aller Herzmuskelfasern registriert, von der Körperoberfläche abgeleitet und in einer Zeitachse aufgezeichnet. So entsteht ein Bild der elektrischen Herzaktion, mit dem sich Aussagen zu Eigenschaften und Erkrankungen des Herzens (zum Beispiel Herzrhythmusstörungen oder Narbenbildung im Herzmuskel) treffen lassen. Die Elektrokardiographie gehört zu den Routineuntersuchungen vor Beginn einer Behandlung.

### 2.1.6.2. Ultraschalluntersuchung (Echokardiographie)

In manchen Fällen kann vor der Behandlung, insbesondere vor einer *Operation* und/oder *Chemotherapie*, auch eine *Ultraschalluntersuchung* des Herzens (Echokardiographie) erforderlich sein. Mit Hilfe des Herzechokardiogramms können die Leistungsfähigkeit des Herzens, die Lage der Herzklappen und die Wanddicke des Herzmuskels beurteilt werden. Wichtig ist die Untersuchung, wenn ein Schaden des Herzmuskels oder eine Herzentzündung vermutet wird. Auch die Lage eines zentralvenösen Katheters [*zentraler Venenkatheter*] kann damit untersucht und dokumentiert werden.

### 2.1.6.3. HNO-ärztliche Untersuchung (Audiogramm)

Eine HNO-ärztliche Untersuchung (Hör- und Labyrinthfunktionsprüfungen) wird im Rahmen der Erstdiagnose bei Patienten mit Neuroblastom durchgeführt, um möglicherweise bereits bestehende Beeinträchtigungen zu erkennen und dadurch später auftretende behandlungsbedingte Probleme von diesen abgrenzen zu können. Regelmäßige Hörprüfungen sind vor allem im Behandlungsverlauf (zum Beispiel vor einer *Chemotherapie*) sowie im Rahmen der Nachsorge von Bedeutung (*siehe auch Kapitel "Verlaufsdagnostik"*).

## 2.2. Therapieplanung: Wie werden Neuroblastome eingeteilt und wie wird die Behandlungsstrategie festgelegt?

Nachdem die Diagnose feststeht, erfolgt die Therapieplanung. Um eine möglichst individuelle, auf den Patienten zugeschnittene (risikoadaptierte) Behandlung durchführen zu können, berücksichtigt

das Behandlungsteam bei der Planung bestimmte Faktoren, die die *Prognose* des Patienten beeinflussen (so genannte Risiko- oder *Prognosefaktoren*).

Wichtige Prognosefaktoren bei Patienten mit einem Neuroblastom sind:

- die Ausbreitung des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose und das (voraussichtliche) Ausmaß der Tumorentfernung im Rahmen der Operation (Krankheitsstadium)
- die feingeweblichen und *molekulargenetischen* Eigenschaften des Tumors, die Aufschluss über sein Wachstums- und *Metastasierungsverhalten* geben können
- das Alter des Patienten

Diese sowie weitere Faktoren fließen in die Behandlungsplanung ein mit dem Ziel, für jeden Patienten durch die Auswahl der jeweils adäquaten Therapie das bestmögliche Behandlungsergebnis zu erreichen.

### 2.2.1. Einteilung des Neuroblastoms nach Krankheitsstadien

Die Ausbreitung des Tumors im Körper beeinflusst in der Regel deutlich die Heilungsaussichten und ist somit ein wichtiges Kriterium bei der Wahl der geeigneten Behandlungsstrategie. Die Einteilung des Neuroblastoms nach Krankheitsstadien berücksichtigt zunächst die Größe des Tumors, die Beteiligung von *Lymphknoten* sowie das Vorhandensein von *Metastasen*. Weitere Kriterien, die bei der Stadieneinteilung (Klassifikation) eine Rolle spielen, hängen von der verwendeten Klassifikation ab. Zwei Klassifikationen werden derzeit zum Teil parallel verwendet: die INSS-Klassifikation und die INRG-Klassifikation.

- **INSS-Klassifikation:** Nach der traditionellen, in Deutschland lange Zeit üblichen internationalen Stadieneinteilung (*International Neuroblastoma Staging System, INSS*) wurde – zusätzlich zu den oben genannten Faktoren – auch das Ausmaß der Operation mit einbezogen; die exakte Beurteilung des Krankheitsstadiums war daher erst nach dem operativen Eingriff möglich [[14]] [[4]] [[2]].
- **INRG-Klassifikation:** Die INSS-Klassifikation wird zwar noch berücksichtigt, international gültig ist jedoch inzwischen die Internationale Neuroblastom-Risikoklassifizierung (englisch: *International Neuroblastoma Risk Group Staging System, INRG*). Die INRG-Stadieneinteilung schätzt das Krankheitsstadium bereits vor der Operation anhand festgelegter Risikofaktoren ein, die mit bildgebenden Verfahren (MRT oder CT) sichtbar werden. Ein solcher Risikofaktor (englisch: *Image Defined Risk Factor*, kurz IDRf) ist zum Beispiel die Ummauerung großer Gefäße durch den Tumor. Neben der voraussichtlichen Operabilität des Tumors, dem Alter des Patienten und molekularen Tumoreigenschaften fließen auch die feingewebliche Zuordnung des Neuroblastoms in die Stadieneinteilung mit ein (*siehe Folgekapitel*) [[15]] [[1]] [[16]] [[4]] [[2]].

Im Anschluss stellen wir die beiden Stadieneinteilungen parallel dar. Die INSS-Klassifikation unterscheidet die lokal begrenzten Stadien 1-3, das metastasierte Stadium 4 und das metastasierte Säuglingsneuroblastom 4S. Die INRG-Stadieneinteilung unterscheidet die lokal begrenzten



Stadien L1 und L2 unter Berücksichtigung bestimmter Risikofaktoren sowie die fortgeschrittenen (metastasierten) Stadien M und MS (*siehe Tabelle im Anschluss*).

**Krankheitsstadien beim Neuroblastom nach INSS-Klassifikation bzw. INRG-Klassifikation**

<b>Stadium nach INSS-Klassifikation</b>	<b>Definition</b>	<b>Stadium nach INRG-Klassifikation</b>	<b>Definition</b>
1	Vollständig entfernter Tumor	L1	Lokalisierter Tumor ohne Nachweis von IDRF und begrenzt auf eine Körperhöhle
2a	Nicht vollständig entfernter Tumor Befall nur auf einer Seite der Wirbelsäule kein Lymphknotenbefall in der Umgebung des Tumors		
2b	Vollständig oder unvollständig entfernter Tumor Befall nur auf einer Seite der Wirbelsäule benachbarte Lymphknoten auf der gleichen Körperseite sind befallen	L2	Lokalisierter Tumor mit Nachweis von einem oder mehreren IDRF
3	Nicht vollständig entfernter Tumor mit Wirbelsäulenüberschreitung oder Befall von Lymphknoten auf der dem Tumor gegenüberliegenden Körperseite		
4	Vorliegen von Fernmetastasen (zum Beispiel in Knochenmark, Knochen, Leber, Haut, entfernten Lymphknoten und anderen Organen)	M	Nachweis von Fernmetastasen (außer Stadium MS)
4S	nur bei Säuglingen unter 1 Jahr bei Diagnosestellung: Lokaler Tumor (Stadium 1, 2A oder 2B) mit Metastasen begrenzt auf Haut, Leber und/oder, minimal, im Knochenmark	MS	Metastatische Erkrankung bei Kindern im Alter von unter 18 Monaten mit Metastasen begrenzt auf Haut, Leber und Knochenmark.

Mit Ausnahme der Patienten mit Stadium 4S beziehungsweise MS, haben Patienten mit weniger fortgeschrittener Erkrankung in der Regel eine bessere *Prognose* als Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Aus diesem Grund kann beispielsweise bei Patienten mit Krankheitsstadium 1 oder 2 (INSS) eine Operation oder gar eine Gewebeentnahme zur Heilung ausreichen, während bei Patienten mit Stadium 4 eine sehr intensive und komplexe Therapie erforderlich ist. Bei Patienten mit Stadium 3 wiederum hängen die Prognose und somit die Therapieintensität unter anderem vom Alter und von molekularen Tumoreigenschaften (MCYN-Amplifikation, 1p, 1q) ab. *Genauere Informationen hierzu erhalten Sie in unserem Kapitel "Therapie".*

### 2.2.2. Einteilung des Neuroblastoms nach feingeweblichen Eigenschaften

Während oder nach der Operation wird der Tumor feingeweblich (*histopathologisch*) untersucht. Dies ermöglicht zum einen, die Diagnose „Neuroblastom“ endgültig zu sichern und andere in Frage kommende Erkrankungen (zum Beispiel ein *Ewing-Sarkom*, einen *Wilms-Tumor*, bestimmte *Weichteiltumoren* oder ein *Non-Hodgkin-Lymphom*) auszuschließen. Zum anderen dient die feingewebliche Untersuchung dazu, Neuroblastome je nach Art ihrer Gewebe-Zusammensetzung weiter zu unterteilen und zu charakterisieren. Denn oft lässt sich anhand des Tumoraufbaus auch auf das Tumorverhalten schließen.

International erfolgt die histopathologische Einteilung nach der so genannten INPC-Klassifizierung (INPC steht für International Neuroblastoma Pathology Committee). Sie unterscheidet Neuroblastome mit günstigen und ungünstigen feingeweblichen Eigenschaften [[1]] [[17]] [[4]].

In Deutschland wird häufig auch das *Grading-System* nach Hughes angewandt [[18]]. Es orientiert sich daran, wie ausgereift (*differenziert*) die Zellen des Neuroblastoms sind. Charakteristischerweise besteht ein Neuroblastom aus unterschiedlichen Anteilen unreifer, also *undifferenzierter Nervenzellen*, den so genannten Neuroblasten, und teilweise oder komplett ausgereiften Nervenzellen und *Schwann-Zellen*. Je größer der Anteil der unreifen Nervenzellen ist und je unreifer (embryonaler) die Zellen sind, umso schneller wächst in der Regel der Tumor (*siehe auch Kapitel „Krankheitsverläufe“*).

### 2.2.3. Molekulargenetische Eigenschaften des Neuroblastoms

Die Gewebegewinnung ist nicht nur für die feingewebliche, sondern auch für die *molekulargenetische* Untersuchung des Tumors erforderlich. Bestimmte molekulargenetische Eigenschaften im Erbgut (*DNA*) des Neuroblastoms geben Aufschluss darüber, wie bösartig der Tumor ist und welche Behandlung dementsprechend erforderlich ist, um die Heilungschancen des Patienten zu erhöhen.

Es gibt vor allem zwei Veränderungen in der Tumor-DNA, die bisher aufgrund ihres ungünstigen Einflusses auf die *Prognose* des Patienten bei den molekulargenetischen Untersuchungen und nachfolgend bei der Therapieplanung besonders berücksichtigt werden: die so genannte *MYCN-Amplifikation* und Veränderungen im *Chromosom 1(1p-Deletionen)* [[1]] [[4]].

- **MYCN-Amplifikation:** Das *MYCN-Onkogen* ist ein kleiner Chromosomenabschnitt (auf Chromosom 2), den alle Menschen haben. Wenn er zahlreich kopiert, also mehrfach vorliegt,

dann spricht man von einer MYCN-Amplifikation. Sie gilt generell als ein ungünstiges Zeichen für die Heilbarkeit eines Neuroblastoms, unabhängig vom Alter des Patienten [[12]] [[13]].

- **1p-Deletion:** Bei der 1p-Deletion ist ein Teil des *Genmaterials* auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 verloren gegangen. Auch diese Veränderung ist mit einer ungünstigeren Prognose verbunden [[5]] [[13]].

Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl weiterer bekannter molekulargenetischer Veränderungen (oder "molekulare Marker", wie die Experten sagen), die mit ungünstigen oder aber auch mit günstigen Prognosen korrelieren. Zu den molekularen Markern mit ungünstiger Auswirkung auf die Heilungschancen gehören zum Beispiel die ALK-Mutation, eine Veränderung des *ALK-Gens*, und die so genannte *Telomerase-Aktivierung*. Günstig auf die Prognose wirkt sich dagegen der Zugewinn ganzer Chromosomen aus, auch Hyperdiploidie genannt. Alle molekularen Veränderungen werden bei der Beurteilung eines Neuroblastoms berücksichtigt und in ihrer Bedeutung auch weiter erforscht [[19]] [[1]] [[13]] [[6]] [[7]] [[8]] [[20]] [[4]]. In künftigen Studien werden diese Marker, ergänzend zu MYCN-Amplifikation und 1p-Deletion, für die Einteilung der Patienten nach Risikogruppen (Stratifizierung) noch weiter an Bedeutung gewinnen.

## 2.2.4. Alter des Patienten

Das Alter des Patienten spielt als *Prognosefaktor* und damit bei der Therapieplanung ebenfalls eine Rolle. Denn es hat sich gezeigt, dass die Erkrankung bei Säuglingen und Kleinkindern unter 18 Monaten oft günstiger verläuft als bei älteren Kindern. Bei diesen sehr jungen Kindern kann sich selbst ein metastasiertes Neuroblastom von selbst oder durch eine milde *Chemotherapie* zurückbilden, wenn die *Metastasen* auf Knochenmark, Haut oder Leber begrenzt sind (Stadium 4S beziehungsweise MS). Ungünstig ist die Situation dagegen, wenn ein Kind, das über eineinhalb Jahre alt ist, ein metastasiertes Neuroblastom hat (Krankheitsstadium 4 beziehungsweise M) [[1]].

Allerdings wird – unabhängig vom Alter des Patienten – der Krankheitsverlauf immer auch ganz entscheidend von den *molekulargenetischen* Eigenheiten des Tumors bestimmt (*siehe vorheriges Kapitel „Molekulargenetische Eigenschaften“*).

Informationen zu den verschiedenen Krankheitsstadien eines Neuroblastoms nach INSS-beziehungsweise INRG-Klassifikation erhalten Sie [hier](#).

## 2.2.5. Einteilung der Patienten in risikoangepasste Behandlungsgruppen (Stratifizierung)

Patienten mit einem Neuroblastom werden nicht alle gleichbehandelt. Je nach Krankheitsstadium, feingeweblichen und molekularen Eigenschaften des Tumors und dem Alter des Patienten (*siehe oben*) erfolgt eine Zuteilung zu verschiedenen Behandlungsgruppen (Risikogruppen). In der Fachsprache wird dieses Vorgehen auch Stratifizierung genannt. Die Behandlung erfolgt in diesen Behandlungsgruppen nach unterschiedlichen Therapieplänen, die das jeweilige Rückfallrisiko und die Heilungsaussichten der Patienten berücksichtigen.

Die aktuellen Behandlungsrichtlinien sehen eine Einteilung in drei Therapiegruppen vor: Niedrige Risikogruppe, Mittlere Risikogruppe und Hochrisikogruppe. *Informationen zum Behandlungsablauf im Rahmen der verschiedenen Therapiegruppen finden Sie im Kapitel „Ablauf der Behandlung“.*

## 2.3. Krankheitsverläufe: Wie kann ein Neuroblastom verlaufen?

Der Krankheitsverlauf eines Neuroblastoms ist individuell verschieden, bedingt vor allem durch das Wachstumsverhalten des Tumors und das Maß seiner Ausbreitung (Krankheitsstadium) zum Zeitpunkt der Diagnose. So kann ein Neuroblastom bei Diagnosestellung auf seinen Ursprungsort begrenzt sein, es kann aber auch bereits Gewebe und Lymphknoten in der Umgebung befallen oder sich in weiter entfernten Organen angesiedelt haben. Eine Besonderheit der biologisch und klinisch günstigen Neuroblastome ist, dass sie spontan zu gutartigen Tumoren ausreifen können (so genannte *Differenzierung*) oder sich spontan zurückbilden können (spontane Regression).

### 2.3.1. Tumorwachstum und Metastasierung

Vor allem bei Kindern jenseits der ersten 18 Lebensmonate wachsen Neuroblastome oft rasch und ungehemmt und verbreiten sich – meist über das Blutssystem, manchmal aber auch über das Lymphsystem [*lymphatisches System*] – im gesamten Körper. Es bilden sich Tochtergeschwülste (Metastasen), vorwiegend in *Knochenmark* (bei circa 86 % der Patienten), Knochen (62 %), entfernten *Lymphknoten* (19 %) und Leber (17 %), seltener in Gehirn (9 %), Haut (2 %) und Lunge (1 %) (Krankheitsstadium 4 beziehungsweise M) [[1]] [[2]].

### 2.3.2. Tumorausreifung (Differenzierung)

Manche Neuroblastome können – entweder spontan oder infolge einer *Chemotherapie* – reife und somit weniger bösartige Tumorzellanteile entwickeln. Man bezeichnet diesen Prozess als Tumorausreifung oder *Differenzierung*. Die entsprechenden Tumoren werden "Ganglioneuroblastome" genannt. Sie enthalten zwar noch immer bösartige Zellen, wachsen aber entschieden langsamer als die rein bösartigen Neuroblastome. Eine solche spontane Tumorausreifung wird gelegentlich bei Patienten nach dem ersten Lebensjahr beobachtet. Vollständig ausgereifte Ganglioneurome findet man meist erst nach den vierten Lebensjahr oder im Erwachsenenalter [[14]] [[1]].

### 2.3.3. Tumorrückbildung (spontane Regression)

Es gibt eine hohe Anzahl von Neuroblastomen, die sich spontan zurückbilden (Tumor-Regression). Die Tumorzellen sterben dabei durch eine Art selbstausgelösten Zelltod ab, ein Vorgang, den die Wissenschaftler "*Apoptose*" nennen.

Die spontane Tumor-Rückbildung wird vor allem und nahezu regelhaft bei Neuroblastomen beobachtet, die im Säuglings- und frühen Kleinkindalter auftreten und dem Tumorstadium 4S (MS) zugeordnet werden. Bei diesen Patienten führt oft eine Lebervergrößerung infolge ausgedehnter *Metastasen* zur Diagnose. Diese Metastasen können zunächst noch rasch an Größe zunehmen, dabei Bauchorgane und Lunge verdrängen und ein lebensbedrohliches Ausmaß erreichen. Dann



können sie sich aber spontan oder nach einer mild dosierten Chemotherapie zurückbilden. Spontane Tumor-Regressionen kommen allerdings nicht nur im Tumorstadium 4S (MS) vor, sondern können auch bei älteren Kindern mit lokalen Neuroblastomen der Stadien 1 bis 3 (beziehungsweise L1 bis L2) beobachtet werden [[1]].

Informationen zu den verschiedenen Krankheitsstadien eines Neuroblastoms nach INSS-beziehungsweise INRG-Klassifikation erhalten Sie [hier](#).

## 2.4. Verlaufs- und Abschlussdiagnostik: Welche Untersuchungen sind während und zum Abschluss der Therapie erforderlich?

Im Verlauf der Behandlung sind regelmäßige Untersuchungen notwendig, um einerseits das Befinden des Patienten und andererseits das Ansprechen seiner Erkrankung auf die Therapie zu überprüfen. Im Mittelpunkt stehen unter anderem *körperliche Untersuchungen*, die Kontrolle der *Tumormarker* und *Ultraschalluntersuchungen*.

Die Art und Häufigkeit der Untersuchungen sind abhängig von der Therapiegruppe (Risikogruppe) und somit vom Therapieplan, nach dem der Patient behandelt wird. In der Regel werden vor jedem Therapieelement (zum Beispiel vor jedem *Chemotherapieblock*) die oben genannten Untersuchungen wiederholt, um ein unzureichendes Therapieansprechen so früh wie möglich zu erkennen. Wenn zum Zeitpunkt der Erstdiagnose das *Knochenmark* befallen war, wird im Verlauf der Behandlung immer wieder eine Knochenmarkuntersuchung erfolgen, in der Regel so lange, bis keine Knochenmarkbeteiligung mehr nachweisbar ist.

Ebenso werden bis zum Ende der Therapie regelmäßig bildgebende Verfahren wie *Magnetresonanztomographie* (MRT), *Computertomographie* (CT) sowie *MIBG-Szintigraphie* beziehungsweise *Positronen-Emissions-Tomographie* (PET) durchgeführt, um das Ansprechen der Erkrankung auf die Behandlung zu verfolgen. MRT oder CT sind auch erforderlich, um eine Operation oder eine *Strahlentherapie* zu planen. In bestimmten Situationen können weitere Untersuchungen angezeigt sein, zum Beispiel eine *Angiographie* zur Beurteilung von Blutgefäßen im Bereich des Tumors vor einer Operation.

Je nach Tumorort und -größe sowie Art der Behandlung fallen weitere Untersuchungen an, um beispielsweise Nebenwirkungen der Therapie rechtzeitig zu erkennen. Dazu zählen unter anderem regelmäßige HNO-ärztliche Untersuchungen (zum Beispiel vor einer Bestrahlung oder vor Beginn eines Chemotherapieblocks) sowie Untersuchungen zur Überprüfung der Organe (wie Niere, Leber, Herz). Die Ergebnisse der verlaufdiagnostischen Untersuchungen fließen unmittelbar in die weitere Behandlungsplanung mit ein. Bei Beendigung der Therapie erfolgen abschließende Kontrolluntersuchungen. *Einzelheiten zu den genannten diagnostischen Verfahren finden Sie im Kapitel "Erstdiagnose"*.

Ergeben sich im Laufe der Therapie oder nach Abschluss der Behandlung durch verschiedene Kontrolluntersuchungen (zum Beispiel Tumormarkerkontrollen, bildgebende Verfahren) oder



durch bestimmte *Symptome* Hinweise auf einen Krankheitsrückfall (Rezidiv), müssen erneut Untersuchungen durchgeführt wurden.

### 3. Therapie: Wie ist die Behandlung eines Patienten mit Neuroblastom?

Besteht oder bestätigt sich der Verdacht auf ein *Neuroblastom*, muss der Patient schnellstmöglich in eine kideronkologische Behandlungseinrichtung überwiesen werden. Dort ist das hoch qualifizierte Fachpersonal (Ärzte, Fachpflegekräfte) auf die Behandlung krebskranker Kinder spezialisiert und mit den modernsten Therapieverfahren vertraut. Die Ärzte dieser Klinikabteilungen stehen in fachorientierten Arbeitsgruppen in ständiger, enger Verbindung miteinander und behandeln ihre Patienten nach gemeinsam entwickelten und stetig weiter verbesserten Therapieplänen.

Das Ziel der Behandlung ist, eine Heilung des Patienten zu erreichen und dabei das Risiko Therapie begleitender Nebenwirkungen und Spätfolgen so gering wie möglich zu halten.

#### 3.1. Welche Behandlungsmethoden sind erforderlich?

Die Behandlung eines Patienten mit Neuroblastom richtet sich nach seiner individuellen Krankheitssituation und der Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsrückfalles. Bei manchen Patienten kann eine alleinige Operation zur Entfernung des Tumors oder zur Gewinnung einer Gewebeprobe ausreichend sein, bei anderen müssen mehrere Therapiemethoden miteinander kombiniert werden, um die Heilungschancen zu verbessern.

Die im Folgenden dargestellten Therapieformen stellen den gegenwärtigen Standard der Behandlung in Deutschland dar. Im Rahmen von klinischen Studien werden laufend neuere Therapiekonzepte überprüft, so dass die Behandlung einzelner Patienten unter Umständen von diesem Standard abweichen kann.

Zu den Behandlungsmethoden bei einem Neuroblastom gehören die **Operation**, die **Chemotherapie**, die **Strahlentherapie**, die **Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation** und die **Immuntherapie mit Antikörpern**. Weitere Therapieverfahren können ergänzend zum Einsatz kommen, zum Beispiel die **MIBG-Therapie**, das ist eine Behandlung mit radioaktiv markiertem Methyljodbenzylguanidin.

Welche der genannten Verfahren in Frage kommen und in welcher Kombination, hängt in erster Linie von der Ausdehnung und *Operabilität* des Tumors, seinem Wachstumsverhalten sowie vom Alter des Patienten ab (*siehe Kapitel „Therapieplanung“*). Je weiter die Krankheit fortgeschritten ist und je größer das Risiko eines aggressiven Tumorwachstums oder auch eines Krankheitsrückfalles nach erfolgter Therapie ist, umso komplexer und intensiver wird letztlich die Therapie sein. [[1]] [[4]] [[2]]

Die Behandlung erfolgt entsprechend nach unterschiedlichen (risikoangepassten) Therapieplänen:

- **Bei Patienten mit einem Niedrigrisiko-Neuroblastom** beschränkt sich die Behandlung in der Regel auf eine *Operation* zur Entfernung des Tumors. Häufig ist aufgrund der hohen Rate an

spontanen Tumorrückbildungen auch nur eine Gewebeentnahme (*Biopsie*) erforderlich, an die sich eine engmaschige Kontrolle des Tumors und der Tumormarker anschließt.

- Die Therapie eines **Patienten mit mittlerem Risiko** besteht in der Regel aus einer Operation und *Chemotherapie*.
- Das Behandlungskonzept für **Patienten mit Hochrisiko-Neuroblastom** ist sehr umfangreich. Es beinhaltet die Operation, die Chemotherapie, die *Bestrahlung* sowie die *Hochdosis-Chemotherapie* und nachfolgende *autologe Stammzelltransplantation* und die *Immuntherapie* mit *Antikörpern*. Weitere Therapieverfahren können ergänzend eingesetzt werden, zum Beispiel die Behandlung mit *radioaktiv* markiertem Methyljodbenzylguanidin (*<sup>131</sup>I-MIBG-Therapie*) und, im Rahmen von Studien, eine Differenzierungstherapie mit *Retinsäure*.

*Ausführliche Informationen zu den verschiedenen Behandlungsgruppen und Therapieplänen erhalten Sie im Kapitel „Ablauf der Behandlung“.*

Da die Behandlung eines Neuroblastoms mit Nebenwirkungen einhergehen kann, erfolgen während der Behandlung unterstützende Therapiemaßnahmen (*Supportivtherapie*), die der Vorbeugung und/oder Behandlung dieser Begleiteffekte dienen. Hier finden Sie Informationen zur [Supportivtherapie](#) sowie [Empfehlungen für zu Hause](#).

### 3.1.1. Operation

Ein wichtiger Schritt bei der Behandlung eines Patienten mit Neuroblastom ist die *Operation*. Sie hat das Ziel, den Tumor zu entfernen und Tumormaterial für die feingewebliche und *molekulargenetische* Untersuchung zu gewinnen (*siehe Kapitel „Diagnose“*). Bei Patienten mit einem Niedrigrisiko-Neuroblastom kann die Operation aufgrund der hohen Rate an spontanen Tumorrückbildungen häufig auch nur der Entnahme einer Gewebeprobe (*Biopsie*) dienen. In diesem Fall werden jedoch im weiteren Verlauf sowohl Tumor als auch *Tumormarker* engmaschig kontrolliert, um ein Fortschreiten der Erkrankung frühzeitig zu erkennen.

Bei kleinen Tumoren, die vollständig entfernt werden können (Krankheitsstadium 1), ist die Behandlung nach der Operation in der Regel abgeschlossen. Oft ist eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes allerdings nicht möglich, ohne eine Beeinträchtigung umgebender Strukturen oder Organe zu riskieren. In diesen Fällen werden meist weitere Behandlungsmaßnahmen erforderlich, bei einem Teil der Patienten kann aber auch darauf verzichtet werden.

Wenn ein Neuroblastom während einer Operation nicht komplett entfernt werden kann, stehen im Laufe der Therapie eventuell weitere Operationen an. Eine mögliche Gelegenheit zur Zweitoperation ergibt sich zum Beispiel dann, wenn sich der Tumor unter dem Einfluss einer *Chemotherapie* so verkleinert hat, dass er operabel wird. Ist eine Operation aufgrund der Größe oder Lage des Tumors zunächst gar nicht möglich oder zu gefährlich (zum Beispiel bei Kontakt zum *Rückenmark*), so kann der Arzt unter Umständen zuerst eine Chemotherapie vorschlagen, um



den Tumor zu verkleinern. Eine vollständige Tumorentfernung verbessert bei Patienten mit einem Hochrisiko-Neuroblastom die *Prognose* [[1]] [[21]] [[4]].

### 3.1.2. Chemotherapie

Die *Chemotherapie* ist eine Behandlung mit Medikamenten, die auf unterschiedliche Weise das Wachstum von *Zellen* beeinträchtigen (so genannte Zytostatika). *Zytostatika* wirken sehr gut gegen rasch wachsende, also sich schnell teilende Zellen, zu denen in besonderem Maße auch Krebszellen gehören. Mit der chemotherapeutischen Behandlung wird also das Ziel verfolgt, Tumorzellen in ihrem Wachstum zu stoppen und abzutöten.

Eine Chemotherapie kann beim Neuroblastom zum Einsatz kommen, wenn der Tumor durch eine alleinige *Operation* nicht vollständig entfernt werden kann oder Tochtergeschwülste (Metastasen) vorliegen. Aber auch nach kompletter Tumorentfernung kann eine Chemotherapie notwendig sein, um einem Krankheitsrückfall vorzubeugen. Die Intensität, Art und Dauer der Behandlung sind unterschiedlich, je nachdem, wie weit die Erkrankung fortgeschritten ist (Krankheitsstadium) und nach welchem Therapieplan der Patient behandelt wird (*siehe Kapitel „Ablauf der Behandlung“*). [[1]] [[4]] [[2]]

Die Chemotherapie besteht bei Neuroblastomen aus zwei großen Therapiephasen: der so genannten **Induktionstherapie** und der **Konsolidierungstherapie**. Der Zweck der Induktionstherapie ist die maximal mögliche Verkleinerung des Tumors und eventuell vorhandener Metastasen. Die Konsolidierungstherapie zielt darauf ab, das in der Induktion erreichte Therapieergebnis weiter zu festigen und damit das Rückfallrisiko des Patienten zu minimieren.

#### 3.1.2.1. Welche Medikamente werden eingesetzt und wie werden sie verabreicht?

Um die größtmögliche Wirksamkeit gegen die bösartigen Zellen zu erzielen und um Nebenwirkungen zu reduzieren, werden Kombinationen verschiedenartig wirkender Zytostatika eingesetzt (Polychemotherapie). Als Medikamente kommen zum Beispiel Carboplatin, Cisplatin, Etoposid, Vindesin, Vincristin, Dacarbazin, Doxorubicin, Ifosfamid und Cyclophosphamid zum Einsatz.

Die Zytostatika werden meist als länger dauernde (mehrstündige oder mehrtägige) *Infusionen* in eine *Vene* verabreicht. Je nach Alter des Patienten und der zu erwartenden Therapiedauer erfolgt dies häufig über einen zentralen Venenkatheter (*Broviac-Katheter* oder *Hickman-Katheter*), der vor Therapiebeginn unter *Vollnarkose* implantiert wird. Die verabreichten Zytostatika verteilen sich über die Blutbahn im gesamten Körper und können dadurch Neuroblastomzellen überall im Körper bekämpfen. Die Chemotherapie wird daher auch als „*systemische Therapie*“ bezeichnet.

#### 3.1.2.2. Wie wird die Chemotherapie durchgeführt?

Die Chemotherapie erfolgt in mehreren Zyklen oder Blöcken von etwa sechs bis zehn Tagen. Der Vorteil dieser Intervallbehandlung liegt darin, dass Krebszellen, die während des ersten Zyklus nicht

erfasst werden, in einer der nachfolgenden Behandlungsphasen vernichtet werden können. Durch den Einsatz wechselnder Medikamentenkombinationen können auch Tumorzellen, die gegen bestimmte Medikamente unempfindlich (resistent) sind, mit größerer Wahrscheinlichkeit „getroffen“ werden.

Zwischen den einzelnen Behandlungsphasen liegen in der Regel circa zweiwöchige Behandlungspausen, die dem Körper die Möglichkeit geben, angegriffenes gesundes Gewebe zu regenerieren. Ihr Kind kann in diesen Therapiepausen in den meisten Fällen zu Hause sein, wenn nicht die Nebenwirkungen zu einem *stationären* Aufenthalt zwingen. Unter bestimmten Umständen können sich die Pausen auch verlängern, zum Beispiel, wenn sich die Blutwerte nach der Chemotherapie schlecht erholen, eine *Infektion* vorliegt oder der Allgemeinzustand des Patienten schlecht ist.

*Weitere Informationen zur Chemotherapie finden Sie im Kapitel "Ablauf der Behandlung".*

### **3.1.2.3. Welche Nebenwirkungen hat die Chemotherapie und welche Möglichkeiten zur Vorbeugung und Behandlung gibt es?**

Die *Chemotherapie* schädigt nicht nur die Neuroblastomzellen, sondern auch gesunde *Zellen*, die sich häufig und schnell teilen (zum Beispiel Zellen der Mund- und Darmschleimhaut, Haarwurzel- und Knochenmarkzellen). Dadurch kommt es im Laufe der Behandlung unvermeidlich zu einer Reihe von Nebenwirkungen, die das Wohlbefinden und die Gesundheit des Patienten beeinträchtigen. Je nach Art und Dosierung der Medikamente sind die Begleiterscheinungen aber unterschiedlich stark.

**Gut zu wissen:** Nicht alle Patienten reagieren in gleicher Weise auf die Chemotherapie. Das heißt: Nicht alle der Nebenwirkungen, die im Folgenden aufgeführt werden, treten bei jedem Patienten auf. Darüber hinaus empfindet jeder Patient einzelne Nebenwirkungen unterschiedlich stark.

#### **3.1.2.3.1. Häufige Nebenwirkungen**

- Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer *Zytostatikabehandlung* gehören Haarausfall, Übelkeit und Erbrechen, Schädigung der Schleimhäute und Störungen im Verdauungstrakt (Verstopfung oder Durchfall).
- Von besonders schwerwiegender Auswirkung ist die Chemotherapie auf das *Knochenmark*, denn die Zytostatika beeinträchtigen die Bildung von gesunden roten und weißen Blutkörperchen sowie Blutplättchen. Dadurch besteht während der Behandlungszeit eine akute Infektionsgefahr sowie erhöhte Blutungsneigung und Blutarmut.
- Bestimmte Medikamente können auch Herz, Innenohr, Nieren, Leber oder die peripheren Nerven angreifen.
- Auch die Funktion der männlichen und weiblichen *Keimdrüsen* – der Eierstöcke und der Hoden – kann durch die Chemotherapie beeinträchtigt werden.



### 3.1.2.3.2. Maßnahmen zur Vorbeugung und Behandlung

Um den Folgen der Erkrankung und den Nebenwirkungen der Chemotherapie vorzubeugen oder diese zu behandeln, wird das Behandlungsteam verschiedene unterstützende Behandlungsmaßnahmen (*Supportivtherapie*) ergreifen:

- Während der Therapie auftretende Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Entzündungen der Mund- und Darmschleimhaut lassen sich mit Hilfe von Medikamenten wirksam bekämpfen oder lindern.
- Der Haarausfall bildet sich meist drei bis sechs Monate nach Therapieende vollständig zurück.
- Zur Vorbeugung oder Behandlung von *Infektionen* wird der Arzt Medikamente gegen bestimmte *Bakterien (Antibiotika)*, Pilze und gegebenenfalls *Viren* verordnen. Manchmal wird auch ein Medikament (Wachstumsfaktor *G-CSF*) verabreicht, das die Bildung der weißen Blutzellen anregt, die eine wichtige Rolle bei der Krankheitsabwehr spielen.
- Fehlende rote Blutzellen (*Anämie*) oder Blutplättchen (*Thrombozytopenie*) können durch die Gabe entsprechender Blutkonserven (Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate) ersetzt werden.
- Um einer Beeinträchtigung der Organe vorzubeugen, werden während der Medikamentengabe oft große Mengen an Flüssigkeit zugeführt, um die Zytostatika aus dem Körper zu spülen und insbesondere den Schaden für die Niere so klein wie möglich zu halten. Während und nach der Behandlung helfen regelmäßige Untersuchungen, eine eventuelle Schädigung der Organsysteme rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Hier erhalten Sie weitere, [ausführliche Informationen zur Supportivtherapie](#).

**Gut zu wissen:** Auch der Patient selbst beziehungsweise seine Angehörigen können durch verschiedene (vorbeugende) Maßnahmen dazu beitragen, Nebenwirkungen zu mildern und Komplikationen so gut wie möglich zu vermeiden. Dies gilt vor allem für Behandlungszeiten, die der Patient zu Hause verbringt (zum Beispiel Therapiepausen oder *ambulante* Behandlungsphasen).

Entsprechende Informationen (zum Beispiel zur Ernährung, zur Vorbeugung von Infektionen, im Umgang mit Blutungen oder zur Linderung behandlungsbedingter Nebenwirkungen) finden Sie unserem Text „[Empfehlungen für zu Hause](#)“. Individuelle Empfehlungen erhalten Sie von Ihrem Behandlungsteam.

### 3.1.3. Strahlentherapie

Eine *Strahlentherapie* ist nicht bei jedem Patienten notwendig. In der Regel kommt sie nur zum Einsatz, wenn bei einem fortgeschrittenen Tumor nach *Operation* und *Chemotherapie* noch aktive Tumorreste im Körper zu finden sind und die biologischen Tumoreigenschaften ein erhöhtes Rückfallrisiko erwarten lassen.



Durch die Bestrahlung sollen die Neuroblastomzellen, die die Chemotherapie überlebt haben, beseitigt werden, damit der Tumor nicht wieder zu wachsen beginnt. [[1]] [[4]] [[2]]

### **3.1.3.1. Wie wird die Strahlentherapie durchgeführt und was passiert bei einer Bestrahlung?**

Die Strahlentherapie erfolgt mit energiereichen, *elektromagnetischen* Strahlen, die von außen durch die Haut auf die betroffene Region eingestrahlt werden (perkutane Strahlentherapie). Die Strahlen verursachen Schäden im Erbgut der *Zellen*. Da Krebszellen ein weniger gut funktionierendes Reparatursystem haben als gesunde Zellen, können sie strahlenbedingte Schäden schlechter beheben, sie sterben ab.

Die eingesetzte Gesamt-Strahlendosis – sie wird in Gy- (Gray-)Einheiten gemessen – beträgt bei Patienten mit Neuroblastom bis zu 40 Gy, je nachdem, wo der Tumor sich befindet. Um das gesunde Gewebe in der Umgebung zu schonen, wird die Gesamtdosis nicht in einmaliger Behandlung verabreicht, sondern in kleinen Portionen von 1,6 bis 2 Gy eingestrahlt.

Üblicherweise wird einmal täglich über zwei bis vier Wochen bestrahlt; die Wochenenden bleiben bestrahlungsfrei. Vor Beginn der Behandlung werden die Größe und Lage der zu bestrahlenden Region von Spezialisten genau berechnet. Die Kinder und Jugendlichen werden in der Regel aktiv an der Bestrahlungsplanung beteiligt, das heißt, das Bestrahlungsteam erklärt die Geräte altersgerecht und die Patienten haben die Möglichkeit, Fragen zu stellen.

Die Bestrahlung als solche tut nicht weh und dauert auch jeweils nicht lange. Allerdings müssen die Patienten für den kleinen Moment, in dem die Strahlen aus dem Gerät in die Tumorregion gesandt werden, sehr ruhig liegen. Um sicherzustellen, dass der Tumor nicht durch unkontrollierte Bewegungen des Kindes außerhalb des vorgesehenen Bestrahlungsfeldes liegt, muss die Bestrahlung kleiner Kinder eventuell in *Narkose* durchgeführt werden.

Einzelheiten dazu, wie sich Patienten und Angehörige auf eine Strahlentherapie vorbereiten können, finden Sie [hier](#).

### **3.1.3.2. Welche Nebenwirkungen hat die Strahlentherapie und welche Möglichkeiten zur Behandlung und Vorbeugung gibt es?**

Die Strahlentherapie schädigt leider nicht nur die bösartigen Zellen: Trotz der sorgfältigen Therapieplanung und -durchführung wird zwangsläufig auch gesundes Gewebe, das sich in unmittelbarer Nähe der bestrahlten Region befindet, in Mitleidenschaft gezogen. Dadurch kann es zu Nebenwirkungen kommen, die das Wohlbefinden des Patienten beeinträchtigen.

- Je nach Lage des Tumors und der Dosis der Bestrahlung können zum Beispiel Übelkeit, Durchfälle, im Bereich der Bestrahlung Schwellungen und/oder Hautrötungen bis hin zu sonnenbrandähnlichen Hautveränderungen sowie Störungen im Wachstum beobachtet werden.



- Eine Bestrahlung kann auch, wie die Chemotherapie, zu einer Verminderung von roten und weißen Blutzellen sowie Blutplättchen führen. Die ist wiederum mit der Gefahr einer *Anämie*, einer erhöhten *Infektionsgefahr* und erhöhtem Blutungsrisiko verbunden.

**Gut zu wissen:** Der Strahlentherapeut wird Sie vor Behandlungsbeginn auf mögliche Nebenwirkungen der Therapie hinweisen und ausführlich mit Ihnen besprechen, welche vorbeugenden Maßnahmen Sie ergreifen können. Die meisten dieser Symptome lassen sich medikamentös behandeln oder lindern und klingen im Allgemeinen mit dem Ende der Therapie wieder ab. Allgemeine Informationen zu möglichen Begleiterscheinungen einer Strahlentherapie finden Sie auch [hier](#).

Eine Strahlenbehandlung kann, abgesehen von therapiebegleitenden Nebenwirkungen, auch mit Spätfolgen verbunden sein; sie treten zum Teil erst Jahre nach der Therapie auf.

### 3.1.4. Hochdosis-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation

Eine *Hochdosis-Chemotherapie* mit anschließender *Stammzelltransplantation* (zum Teil auch Megatherapie genannt) kommt für Neuroblastom-Patienten in Frage, die mit einer konventionellen (Konsolidierungs-)Behandlung eine schlechte *Prognose* haben. Dazu gehören Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits *Metastasen* vorliegen (Krankheitsstadium 4) und/oder deren Tumor ungünstige *molekulargenetische* Eigenschaften (wie die *MYCN-Amplifikation*) aufweist (Hochrisiko-Patienten). Die intensive Behandlung erfolgt in diesem Fall anstelle der konventionellen Konsolidierungstherapie. *Mehr zum Behandlungsablauf bei Hochrisiko-Patienten finden Sie* . [[22]] [[23]] [[1]] [[24]] [[4]] [[2]].

Mit der Hochdosis-Chemotherapie hofft man, auch Neuroblastomzellen abzutöten, die nach der üblichen Induktions-Chemotherapie (*siehe Kapitel „Chemotherapie“*) noch im Körper verblieben sind. Die verabreichte *Zytostatikadosis* ist bei dieser Therapie allerdings so hoch, dass sie nicht nur die Krebszellen, sondern auch das blutbildende System im *Knochenmark* zerstört. Aus diesem Grund werden Ihrem Kind vor Beginn der Hochdosistherapie Stammzellen der Blutbildung (*Blutstammzellen*) aus Blut oder Knochenmark entnommen und nach Abschluss der Behandlung wieder zurückübertragen (transplantiert). Fachleute sprechen auch von einer autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (*autologe Stammzelltransplantation*, abgekürzt: autologe HSZT oder SZT).

Blutstammzellen sind die „Mutterzellen“ aller Blutzellen. Sie werden im Knochenmark gebildet und können sich zu allen Formen von Blutzellen weiter entwickeln. Diese Fähigkeit der Stammzellen macht man sich bei der Stammzelltransplantation zunutze.

#### 3.1.4.1. Wie läuft eine autologe Stammzelltransplantation ab?

Die *Stammzelltransplantation* setzt sich aus zwei Phasen zusammen:

- a. **Konditionierung:** Zunächst wird der Patient mit Hilfe einer hochdosierten *Chemotherapie* so intensiv behandelt, dass alle noch vorhandenen Neuroblastomzellen zerstört werden. Diese vorbereitende Behandlung wird Konditionierung genannt. Als Standard gilt derzeit der Einsatz der Zytostatika Busulfan und Melphalan [[24]].



- b. **Stammzelltransplantation:** In der anschließenden Phase werden dem Patienten – als Ersatz für das zerstörte Knochenmark – die zuvor entnommenen Stammzellen der Blutbildung durch eine *Infusion* in die *Vene* zurückübertragen. Die *Blutstammzellen* wandern in die Markhöhlen der Knochen, siedeln sich dort an und beginnen, neue funktionstüchtige Blutzellen zu bilden. In der Regel dauert es durchschnittlich drei bis sechs Wochen, bis das fremde Knochenmark angewachsen ist und sich die Blutwerte erholt haben.

**Gut zu wissen:** Während und nach der Phase des Knochenmarkaufbaus ist Ihr Kind vermehrt durch *Infektionen* gefährdet. Daher müssen besondere Vorsichtsmaßnahmen zur Infektionsvorbeugung getroffen werden. Ihr Arzt und das Pflegepersonal werden Sie ausführlich beraten.

#### 3.1.4.2. Wie werden die Stammzellen gewonnen?

Prinzipiell können *Blutstammzellen* entweder aus dem *Knochenmark*, dem Ort ihrer Entstehung, oder aus der Blutbahn gewonnen werden. Im ersten Fall nennt man das Verfahren ihrer Übertragung Knochenmarktransplantation, im zweiten Fall periphere Stammzelltransplantation.

Die periphere Stammzelltransplantation, also die Stammzellgewinnung aus dem Blut, gewinnt als Alternative zur Knochenmarktransplantation immer mehr an Bedeutung. Auch bei Patienten mit Neuroblastom werden die Stammzellen im Falle einer Megatherapie aus dem Blutkreislauf gewonnen. Denn: Stammzellen der Blutbildung finden sich nicht nur im Knochenmark, sondern auch im zirkulierenden Blut.

Allerdings sind Stammzellen im Blut unter normalen Bedingungen nur in geringen Mengen vorhanden. Daher wird dem Patienten vier bis fünf Tage vor der Stammzellentnahme täglich eine körpereigene *Hormon*-ähnliche Substanz, ein so genannter Wachstumsfaktor (zum Beispiel *G-CSF*) in die Haut gespritzt, der die Stammzellen dazu anregt, vermehrt aus dem Knochenmark in die Blutbahn überzutreten. Anschließend werden die Stammzellen mit Hilfe einer speziellen Zentrifugeneinrichtung (Blutzell-Separator) aus dem *Venenblut* des Patienten gesammelt.

Um genügend *Blutstammzellen* für eine erfolgreiche *Transplantation* zu erhalten, muss dieser Vorgang, die so genannte Stammzellapherese, an einem oder auch zwei (aufeinanderfolgenden) über jeweils zwei bis vier Stunden durchgeführt werden. Die aus Knochenmark oder Blutbahn isolierten Stammzellen werden bis zum Zeitpunkt der Transplantation in speziellen Anlagen bei minus 196°C tiefgefroren ("Kryokonservierung") und in flüssigem Stickstoff gelagert.

**Wo werden Stammzelltransplantationen durchgeführt?**

Eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation erfordert einen hohen Aufwand an apparativer Ausrüstung und hoch qualifiziertes Personal. Aus diesem Grund werden Stammzelltransplantationen fast ausschließlich an großen Kliniken durchgeführt, vor allem an Universitätskliniken und Tumorzentren.

**3.1.4.3. Welche Risiken und Nebenwirkungen sind mit einer Stammzelltransplantation verbunden und welche Maßnahmen gibt es zur Vorbeugung beziehungsweise Linderung?**

Eine *Stammzelltransplantation* ist für den Patienten eine sehr risikoreiche und belastende Behandlung. Sie geht mit zum Teil lebensbedrohlichen Komplikationen einher, an denen Patienten auch versterben können.

**3.1.4.3.1. Risiken der Konditionierung (Chemotherapie)**

Risiken ergeben sich zunächst durch die *Knochenmark-zerstörende Chemotherapie*, die der eigentlichen Transplantation vorausgeht; sie bringt die *Immunabwehr* des Patienten fast gänzlich zum Erliegen. Vor allem in der Zeit unmittelbar nach der intensiven Therapie und bevor die übertragenen Stammzellen die Blutbildung wieder in Gang gesetzt haben, ist der Patient durch den Mangel an Abwehrzellen extrem infektionsgefährdet.

Zum Schutz vor *Infektionen* und Pilzerkrankungen erfolgt deshalb bereits vorbeugend eine Behandlung mit entsprechenden Medikamenten. Außerdem muss sich der Patient in der Zeit vor und nach der Transplantation in einer Sterileinheit aufhalten, zu der außer Ärzten und Pflegepersonal nur wenige Personen – vielfach sogar in Schutzkleidung und mit Mundschutz – Zutritt haben. Die fehlenden roten Blutzellen (Erythrozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten) müssen, bis das transplantierte Knochenmark die Blutbildung übernimmt, durch *Transfusion* ersetzt werden.

Die Zeit, in der die Bildung von Blutzellen brachliegt, wird als „Aplasie“-Phase bezeichnet. In der Regel beginnen die transplantierten Stammzellen mit einer Verzögerung von etwa 10 bis 20 Tagen mit der Produktion von Blutzellen. Sobald ausreichend weiße Blutzellen vorhanden sind, kann die Isolation aufgehoben werden. Dies ist normalerweise nach 10 bis 14 Tagen der Fall.

**3.1.4.3.2. Risiken der Transplantation**

Auch die Transplantation selbst kann mit verschiedenen Komplikationen verbunden sein. So besteht zum Beispiel immer die (geringe) Gefahr, dass das transplantierte Knochenmark nicht „anwächst“. Eine Stammzelltransplantation ist außerdem mit verschiedenen Spätfolgen verbunden, die vor allem auf die hoch dosierte Chemotherapie zurückzuführen sind.

Trotz der möglichen Nebenwirkungen darf jedoch nicht vergessen werden, dass die Stammzelltransplantation in manchen Fällen die einzige Chance ist, ein Neuroblastom zu heilen.

[Allgemeine, ausführliche Informationen zur Stammzelltransplantation, auch zu möglichen Komplikationen und Spätfolgen, erhalten Sie hier.](#)

## **Basisliteratur**

### **3.1.5. MIBG-Therapie**

Bei manchen Patienten wird *radioaktiv* markiertes Methyljodbenzylguanidin ( $^{123}\text{-I-MIBG}$ ) nicht nur zur Diagnose eines Neuroblastoms, sondern auch zu dessen Behandlung eingesetzt (*MIBG-Therapie*). Voraussetzung für eine solche Behandlung ist, dass das Neuroblastom auf die im Rahmen der Diagnose durchgeführte *MIBG-Szintigraphie* angesprochen hat, sich also als MIBG-positiv erwiesen hat.

*MIBG* lagert sich hauptsächlich an Neuroblastomzellen an und kann diese durch die radioaktive Markierung sichtbar machen. Für Behandlungszwecke wird die radioaktive Dosis so hoch gewählt, dass die Tumorzellen durch die Anreicherung von MIBG im Tumorgewebe zerstört werden. Das Tumorgewebe wird quasi „von innen“ bestrahlt. Zur Durchführung dieser Therapie werden die Patienten in einer nuklearmedizinischen Abteilung für einige Tage unter besonderen Schutzmaßnahmen *stationär* aufgenommen.

Die Therapie kann zum Beispiel dann eingesetzt werden, wenn nach einer *Chemotherapie* anhand der MIBG-Szintigraphie noch Reste des Tumors und/oder der *Metastasen* im Körper zu finden sind, also keine völlige Rückbildung (Remission) des Tumors erzielt werden konnte. Mit der MIBG-Therapie wird das Ziel verfolgt, eine solche *Remission* doch noch zu erreichen [[25]] [[26]] [[27]].

Im Rahmen der derzeitigen Behandlungsrichtlinien erfolgt die Therapie mit  $^{131}\text{-Iod}$ -meta-Iodobenzylguanidine ( $^{131}\text{-I-MIBG}$ ) bei Hochrisiko-Patienten, die nach der Induktions-Chemotherapie eine *Hochdosis-Chemotherapie* und *autologe Stammzelltransplantation* erhalten sollen, aber nicht in Remission sind. Letzteres ist jedoch eine wichtige Voraussetzung dafür, dass die Hochdosisbehandlung zu einer Heilung des Patienten führen kann. Die MIBG-Therapie soll diese Heilungschance erhöhen. Sie wird zu diesem Zweck im Anschluss an die Induktionstherapie und vor der Hochdosis-Chemotherapie durchgeführt [[1]] [[4]] [[2]].  
*Informationen zum Behandlungsablauf bei HR-Patienten finden Sie .*

### **3.1.6. Weitere Therapieformen**

Bei Patienten, die ein erhöhtes Rückfallrisiko haben (zum Beispiel durch ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium und/oder ungünstige *molekulargenetische* Tumoreigenschaften), schließt sich an die intensive Therapiephase (Induktions-Chemotherapie, Hochrisiko-Chemotherapie / Stammzelltransplantation) eine meist weniger intensive Behandlungsphase (so genannte Konsolidierungsphase) an, die sich über einen längeren Zeitraum erstreckt.

Über viele Jahre wurde dazu die Behandlung (Differenzierungstherapie) mit *Retinsäure* eingesetzt. Die Retinsäurebehandlung erfolgt in mehreren Therapiezyklen; dabei wechseln sich in der Regel 14-tägige Behandlungsphasen mit 14-tägigen oder längeren Therapiepausen ab. Da das Medikament in Tablettenform eingenommen wird, kann die Behandlung weitgehend zu Hause oder

*ambulant* durchgeführt werden. Die Gesamtdauer der Behandlung beträgt etwa ein Jahr (sechs Monate Therapie, drei Monate Pause, drei Monate Therapie). Die Behandlung mit Retinsäure wird aktuell nicht mehr standardmäßig durchgeführt. Weitere Studien zur Wirkung von Retinsäure sind jedoch vorgesehen. Als Standardtherapie gilt derzeit eine *Immuntherapie* mit dem *Antikörper* Dinutuximab beta [[28]] [[4]] [[2]].

#### Immuntherapie

Mit Hilfe der Immuntherapie versucht man, das körpereigene Abwehrsystem des Patienten so zu beeinflussen, dass es die Krebszellen selbst besser bekämpfen kann. Bei der derzeit standardmäßig eingesetzten Immuntherapie wird der Antikörper Dinutuximab beta verwendet, der eine Oberflächenstruktur (*Antigen*) auf Neuroblastomzellen (das Gangliosid GD2) erkennt und attackiert. Der Antikörper wird im Anschluss an die Hochdosis-Chemotherapie und autologe Stammzelltransplantation über zehn Tage als Dauerinfusion verabreicht [[2]]. Eine zusätzliche Gabe von *Zytokinen* wie GM-CSF und Interleukin-2, die die Aktivierung der körpereigenen Immunzellen weiter verstärken sollen, wird aufgrund von erhöhten Nebenwirkungen derzeit nicht empfohlen [[29]] [[30]] [[31]] [[32]].

Zu den Nebenwirkungen einer Immuntherapie gehören häufig Schmerzen, Fieber, niedriger Blutdruck und eine Störung des Wasser- und *Elektrolythaushaltes* mit Flüssigkeitsansammlung im Körper (*Ödeme*). Die Behandlung in einem erfahrenen kinderonkologischen Zentrum ist daher wichtig.

#### Neue Therapieansätze

Abgesehen von der erwähnten Immuntherapie werden weitere Methoden erprobt, die die Therapie dieser Erkrankung verbessern sollen. So können molekulare Zielstrukturen, das heißt, *Moleküle* der Tumorzellen, die wesentlich für das Tumorgeschehen sind, mit neu entwickelten Medikamenten therapeutisch genutzt werden.

Der enorme Erkenntnisgewinn aus *molekularbiologischen* Studien trägt langsam Früchte. So wird beispielsweise derzeit die therapeutische Wirkung von Hemmstoffen für ALK-*Mutationen* klinisch bei Patienten mit Neuroblastom-Rückfall geprüft. ALK-*Mutationen* sind Genveränderungen im so genannten *ALK-Gen*, die wesentlich an der Krebsentstehung und -entwicklung beteiligt ist. Durch Einsatz passender Wirkstoffe, die die mutierten Anteile der Tumorzellen blockieren, wird versucht, dem Gendefekt entgegenzuwirken [[6]]. Andere Wirkstoffe sind in der Entwicklung und dürften in den nächsten Jahren Anwendungsreife erreichen [[1]] [[2]].

## 3.2. Wie läuft die Behandlung in den verschiedenen Therapiegruppen ab?

Die Behandlung eines Patienten mit Neuroblastom richtet sich nach seiner individuellen Krankheitssituation und der Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsrückfalles. Jeder Patient wird daher zu Beginn der Behandlung einer bestimmten Risiko- oder Therapiegruppe zugeordnet. Die aktuellen Behandlungsrichtlinien sehen eine Einteilung in drei Therapiegruppen vor: Niedrige Risikogruppe, Mittlere Risikogruppe und Hochrisikogruppe. Für jede dieser Therapiegruppen gelten unterschiedliche Therapiepläne. Auf diese Weise kann eine auf den einzelnen Patienten abgestimmte, risikoangepasste Behandlung erfolgen.

Für Patienten mit einem Niedrigrisiko-Neuroblastom (Krankheitsstadium 1 oder 2) reicht meist eine *Operation* oder gar eine Beobachtung nach Gewebeentnahme (*Biopsie*) zur Heilung aus. Für Patienten der mittleren Risikogruppe ist eine Kombination von Operation und *Chemotherapie* vorgesehen, gelegentlich kann zusätzlich eine *Bestrahlung* eines noch aktiven Tumorrestes erforderlich sein. Bei Patienten mit Hochrisiko-Neuroblastom ist eine sehr intensive Therapie unter Einsatz mehrerer Behandlungsmethoden erforderlich, um die Heilungsaussichten zu verbessern.

Im Folgenden werden die Standard-Therapiepläne für die verschiedenen Therapiegruppen vorgestellt, die im Rahmen der aktuellen Behandlungsempfehlungen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) gelten (*siehe auch Kapitel „Therapieoptimierungsstudien“*). Bitte beachten Sie, dass innerhalb von Therapiestudien sowohl die Einteilung der Therapiegruppen als auch die Behandlung vom hier dargestellten Standard abweichen können.

### 3.2.1. Behandlung in der niedrigen Risikogruppe (Beobachtungsgruppe)

In der niedrigen Risikogruppe (auch Beobachtungsgruppe genannt) werden Patienten behandelt sowie Patienten, die aufgrund eines lokalisierten Tumorwachstums und/oder ihres Alters durch die abwartende Haltung dieser Therapiestrategie nicht gefährdet werden. Ganz entscheidend für die Zuordnung eines Patienten zur Beobachtungsgruppe ist, dass keine ungünstigen *molekulargenetischen* Tumoreigenschaften (wie die *MYCN-Amplifikation* oder teilweise auch die *1p-Deletion*) vorliegen.

Zur Beobachtungsgruppe gehören demnach Patienten mit einer der folgenden Krankheitssituationen:

- Krankheitsstadium 1 (INSS), Alter 0-21 Jahre, keine MYCN-Amplifikation
- Krankheitsstadium 2 (INSS), Alter 0-21 Jahre, weder MYCN-Amplifikation noch 1p-Deletion
- Krankheitsstadium 3 (INSS), Alter 0-2 Jahre, weder MYCN-Amplifikation noch 1p-Deletion
- Krankheitsstadium 4S (INSS), Altersbegrenzung jedoch gemäß INRG-Stadium MS ausgedehnt auf 0-18 Monate, weder MYCN-Amplifikation noch 1p-Deletion

*Nähere Informationen zu den verschiedenen Krankheitsstadien nach INSS- beziehungsweise INRG-Klassifikation erhalten Sie im Kapitel „Therapieplanung“.*

### Behandlungsablauf

Bei Patienten mit einem Niedrigrisiko-Neuroblastom beschränkt sich die Behandlung in der Regel auf eine *Operation*, die der Tumorentfernung dient. Häufig ist aufgrund der hohen Rate an spontanen Tumorrückbildungen auch nur eine Gewebeentnahme (*Biopsie*) erforderlich. Bei gutem Allgemeinzustand des Patienten erfolgen keine Chemotherapie und keine Strahlentherapie. Allerdings wird der Krankheitsverlauf der Patienten im Rahmen engmaschiger Kontrolluntersuchungen (mittels regelmäßiger klinischer Untersuchung, *Ultraschall*, *Magnetresonanztomographie*, *Tumormarker*) weiter beobachtet. Im ersten Jahr werden die Patienten mindestens alle sechs Wochen, im zweiten bis fünften Jahr mindestens alle drei Monate und danach mindestens alle sechs bis zwölf Monate untersucht. Die Art der Untersuchungen hängt davon ab, ob die Patienten einen Resttumor haben und ob der Tumor mit Ultraschall gut darstellbar ist.

Wenn der Resttumor während der ersten zwölf Monate nach der Operation beziehungsweise bis zum zweiten Geburtstag erneut wächst, weiterwächst und/oder mit Symptomen einhergeht, die einer Behandlung bedürfen (dazu zählen zum Beispiel ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten, Ernährungsprobleme, Gewichtsverlust, Bluthochdruck, Harntransportstörungen), wird in der Regel eine milde *Chemotherapie* verabreicht, um eine Rückbildung des Tumors auszulösen. Die Behandlung besteht aus bis zu vier Zyklen der *Zytostatika*-Kombination Doxorubicin, Vincristine und Cyclophosphamid. Alternativ können auch Carboplatin und Etoposid zum Einsatz kommen. Die Chemotherapie wird beendet, sobald das Tumorwachstum gestoppt ist.

Bei manchen Patienten kann auch ein (weiterer) chirurgischer Eingriff zwecks Tumorentfernung oder zur Symptomentlastung angezeigt sein. Letzteres gilt zum Beispiel für Patienten mit dem Krankheitsstadium 4S beziehungsweise MS, deren Tumor vor der Rückbildung zunächst noch stark wachsen kann. [[4]] [[2]]

### 3.2.2. Behandlung in der Mittleren Risikogruppe

In der mittleren Risikogruppe (intermediäres Risiko) werden Patienten mit weiter fortgeschrittener Erkrankung und/oder höherem Lebensalter sowie bestimmten ungünstigen *molekulargenetischen* Eigenschaften (*1p-Deletion*) behandelt. Eine *MYCN-Amplifikation* muss ausgeschlossen sein.

Zur Mittleren Risikogruppe zählen Patienten mit einer der folgenden Krankheitssituationen:

- Krankheitsstadium 2 (INSS), Alter 0-21 Jahre, mit Veränderung in Chromosom 1p, aber ohne MYCN-Amplifikation
- Krankheitsstadium 3 (INSS), Alter 2-21 Jahre, weder MYCN-Amplifikation noch 1p-Deletion
- Krankheitsstadium 3 (INSS), Alter 0-21 Jahre, mit Veränderung in Chromosom 1p, keine MYCN-Amplifikation
- Krankheitsstadium 4 (INSS), Altersbegrenzung jedoch gemäß INRG-Stadium MS ausgedehnt auf 0-18 Monate, ohne MYCN-Amplifikation



Informationen zu den verschiedenen Krankheitsstadien nach INSS- beziehungsweise INRG-Klassifikation erhalten Sie im Kapitel „Therapieplanung“.

### Behandlungsablauf

Die Behandlung besteht aus der *Operation* (oder, wenn das nicht möglich ist, zunächst einer *Biopsie*). Im Anschluss wird eine *Chemotherapie* durchgeführt. Sie setzt sich aus sechs Blöcken einer intensiven (Induktionschemotherapie) und vier Blöcken einer etwas milderen Erhaltungskemotherapie zusammen. Sofern vor Beginn der Chemotherapie nur eine Biopsie entnommen werden konnte, wird nach den ersten Zyklen der Induktionschemotherapie eine operative Entfernung des Tumors angestrebt, denn meist verkleinert sich das Neuroblastom während der Chemotherapie.

Im Rahmen der Induktionstherapie werden standardmäßig Zytostatikakombinationen aus Doxorubicin, Vincristin und Cyclophosphamid beziehungsweise Carboplatin, Etoposid und Vindesin eingesetzt, die abwechselnd gegeben werden. Die Medikamentengabe erfolgt in Form mehrstündiger oder mehrtägiger Infusionen. Die Erhaltungstherapie besteht aus Cyclophosphamid, das meist in Tablettenform verabreicht wird.

Wenn nach der intensiven Chemotherapie noch ein aktiver Tumorrest zu finden ist, erfolgt – bei Kindern über 18 Monaten – parallel zur Erhaltung-Chemotherapie eine *Bestrahlung* dieses Resttumors (mit einer Strahlendosis von 36 bis 40 Gy). Möglicherweise kann sich durch die Chemotherapie ein zuvor verbliebener Resttumor (zum Beispiel, wenn anfangs nur eine Biopsie erfolgte) auch so sehr verkleinern, dass er während oder im Anschluss an diese Therapiephase durch einen weiteren chirurgischen Eingriff vollständig entfernt werden kann. Die Gesamtdauer der Behandlung beläuft sich auf etwa ein Jahr. [[4]] [[2]]

### 3.2.3. Behandlung in der Hochrisiko-Gruppe

In der Hochrisiko-Gruppe werden alle Patienten im Krankheitsstadium 1, 2, 3 oder 4S behandelt, deren Tumor eine *MYCN-Amplifikation* aufweist, sowie alle Patienten mit Krankheitsstadium 4 ab einem Alter von 18 Monaten. (*Näheres zu den verschiedenen Krankheitsstadien finden Sie im Kapitel „Therapieplanung“.*) Das Behandlungskonzept für Patienten mit Hochrisiko-Neuroblastom ist sehr umfangreich.

### Behandlungsablauf

Patienten der Hochrisiko-Gruppe erhalten nach der *Operation* oder *Biopsie* zunächst eine intensive, etwa fünfmonatige *Chemotherapie* mit mehreren Substanzen, auch Induktionschemotherapie genannt. Die derzeitige Standard-Induktionstherapie beinhaltet sechs Chemotherapieblöcke unter Einsatz alternierender *Zytostatikakombinationen* aus Cisplatin, Etoposid und Vindesin beziehungsweise Vincristin, Dacarbazin, Ifosfamid und Doxorubicin. Zwischen oder nach den Chemotherapiezyklen erfolgt in der Regel die (Zweit-)Operation mit möglichst kompletter Entfernung des Tumors. Anschließend erhalten alle Patienten eine *Hochdosis-Chemotherapie*, auf die eine *autologe Stammzelltransplantation* folgt (Dauer: circa sechs Wochen). Bei Patienten mit *MIBG*-positivem Resttumor kann in Kombination mit der Hochdosistherapie zusätzlich eine



Behandlung mit radioaktiv markiertem Methyljodbenzylguanidin ( $^{131}\text{I}$ -MIBG-Therapie) erfolgen. Die I-MIBG-Therapie findet in diesem Fall noch vor der Hochdosis-Chemotherapie statt.

Im Anschluss an die Hochdosisbehandlung folgen eine *Bestrahlung* des Tumorbetts und eine *Immuntherapie* mit dem *Antikörper* Dinutuximab beta. Ziel dieser Therapiephase (auch Erhaltungs- oder Post-Konsolidierungstherapie genannt) ist, eventuell verbliebene Tumorzellen zu vernichten. Wenn ein aktiver Resttumor vorliegt, wird eine Strahlendosis von bis zu 36 Gy empfohlen. Die Gesamt-Therapiedauer kann bis zu zwei Jahren dauern. [[4]] [[2]]

### 3.3. Wie wird die Behandlung kontrolliert, qualitätsgesichert und fortentwickelt? Therapieoptimierungsstudien und Register

*Neuroblastome* sind, wie Krebserkrankungen im Allgemeinen, bei Kindern und Jugendlichen selten. Tritt jedoch ein Neuroblastom auf, sind intensive Behandlungsstrategien und zum Teil lange Nachbeobachtungszeiten erforderlich, damit alle zu Therapiebeginn bestehenden Heilungschancen des Patienten ausgeschöpft und gleichzeitig Nebenwirkungen und Spätfolgen der Behandlung auf ein Mindestmaß begrenzt werden können.

Besteht der Verdacht auf ein Neuroblastom, werden Kinder und Jugendliche (in der Regel bis zum 21. Lebensjahr) daher in eine kideronkologische Behandlungseinrichtung überwiesen, in der eine optimale Therapie nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen und eine fachkompetente (ärztliche, pflegerische und psychosoziale) Versorgung und Betreuung gewährleistet sind.

#### 3.3.1. Standardisierte Therapiepläne

Sowohl die Untersuchungen zur Diagnose der Erkrankung als auch die Behandlung selbst erfolgen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland nach einheitlichen Therapieplänen, die von den Studiengruppen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (*GPOH*) entwickelt, überwacht und regelmäßig an den aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst werden.

Die Therapiepläne enthalten detaillierte Angaben zur Durchführung der *Diagnostik* und zum Behandlungsablauf sowie Richtlinien, die dafür Sorge tragen, dass jeder Patient eine individuell auf ihn und seine Erkrankung abgestimmte, das heißt risikoangepasste, Behandlung erhält. Die entsprechenden Vorgehensweisen sind in Behandlungsprotokollen festgehalten, die von einer Ethikkommission und unabhängigen Fachleuten begutachtet werden. Die Behandlungsprotokolle bilden die Grundlage so genannter *Therapieoptimierungsstudien*.

#### 3.3.2. Behandlung in Therapieoptimierungsstudien

Fast alle Kinder und Jugendlichen mit Neuroblastom (etwa 98 % der Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren) werden in Deutschland nach Angaben des Deutschen Kinderkrebsregisters im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien behandelt [[3]]. Es handelt sich dabei um kontrollierte klinische Studien, die das Ziel haben, neu erkrankte Patienten nach dem jeweils aktuellsten Wissensstand zu behandeln und gleichzeitig die Behandlungsmöglichkeiten zu verbessern und

weiter zu entwickeln. Da auf diese Weise ein stetiger Optimierungsprozess stattfindet, haben sie den Namen „Therapieoptimierungsstudien“ erhalten.

Die Optimierung ist dabei nicht nur auf eine Verbesserung der Überlebensraten, sondern auch auf die Begrenzung behandlungsbedingter Nebenwirkungen und Spätfolgen ausgerichtet. Therapieoptimierungsstudien haben somit wenig gemein mit Arzneimittelstudien, bei denen es um die Zulassung und Einführung neuer Medikamente geht, sondern sie enthalten die für die Behandlung der Krebserkrankung notwendigen Therapievorschriften (Protokolle).

An den Studien sind zahlreiche Kliniken und Behandlungseinrichtungen in Deutschland sowie anderen europäischen Ländern beteiligt (so genannte „multizentrische“ Studien). Die Teilnahme an diesen Studien ist freiwillig und kann jederzeit schriftlich oder mündlich widerrufen werden.

**Besonderheit Register:** Patienten, die an keiner Studie teilnehmen, entweder, weil zum Zeitpunkt ihrer Erkrankung keine Studie verfügbar ist oder weil sie die Einschlusskriterien einer bestehenden Studie nicht erfüllen, werden oft in einem so genannten Register dokumentiert. Die Behandlung erfolgt in der Regel nach den Therapieempfehlungen der Studienzentrale. Auf diese Weise erhält der Patient die zu diesem Zeitpunkt verfügbare optimale Therapie.

### 3.3.3. Dokumentation und Kontrolle

Eine Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten bei Kindern und Jugendlichen, die an einem *Neuroblastom*, und ganz generell an Krebs, erkrankt sind, ist angesichts der Seltenheit dieser Erkrankungen nur möglich, wenn Therapie und klinische Forschung Hand in Hand gehen.

Ein wichtiges Instrument dazu ist die **Dokumentation**: Die Daten jedes einzelnen Patienten, sowohl zu Krankheitszeichen, Diagnose und Therapiedurchführung als auch zu Nebenwirkungen, Krankheitsverlauf und Behandlungsergebnissen werden systematisch gesammelt und ausgewertet, nicht nur klinikintern durch die Führung einer Krankenakte, sondern zusätzlich in der Studienzentrale, welche die Studie überwacht und koordiniert. Die Auswertungen erfolgen, sofern der Patient beziehungsweise seine Angehörigen mit der Datenverarbeitung einverstanden sind, anonym und unter voller Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Die Erkenntnisse, die auf diese Weise in den Studien gewonnen werden, fließen, gemeinsam mit neuesten Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung, in die Planung zukünftiger Therapiepläne ein.

Mit Einwilligung der Betroffenen beziehungsweise der Angehörigen werden alle Erkrankungsfälle zusätzlich im Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) in Mainz gesammelt. Dort wird seit 1980 der Krankheitsverlauf von inzwischen mehr als 66.000 Kindern und Jugendlichen verfolgt [[3]]. In enger Zusammenarbeit mit den Studienzentralen werden dort auch *epidemiologische* Studien zu krankheits- und behandlungsbedingten Risikofaktoren durchgeführt, die wiederum zukünftigen Therapieverbesserungen und somit den Patienten zugutekommen sollen.

**Referenzlaboratorien:** Die Kinderklinik, in der der Patient behandelt wird, arbeitet zudem mit zentral gesteuerten Laboratorien (so genannten Referenzlaboratorien) zusammen, die, quasi als

Kontrollinstanz, die in der Klinik vorgenommen Untersuchungen zur Diagnose der Erkrankung überprüfen.

Alle Untersuchungsbefunde (zum Beispiel Knochenmark- und sonstige Gewebeprobe, *Tumormarker*, Bilder der *Magnetresonanztomographie*) werden nicht nur in der Klinik selbst begutachtet und ausgewertet, sondern zusätzlich an diese Referenzeinrichtungen geschickt, um die Diagnose eindeutig zu sichern und das Krankheitsstadium zu bestimmen. Auf der Grundlage dieser Befunde ordnet die Studienleitung die Patienten der jeweils passenden Therapiegruppe zu. Manche technisch aufwändigen diagnostischen Untersuchungen (zum Beispiel zur *Molekulargenetik*) werden von vornherein in eigens auf diese Verfahren spezialisierten Einrichtungen durchgeführt.

*Therapieoptimierungsstudien* stellen somit ein wirksames Instrument zur Verbesserung, Erfassung und Kontrolle der Ergebnisqualität dar.

[Weitere, allgemeine Informationen zu Therapiestudien finden Sie hier.](#)

### 3.3.4. Welche aktuellen Therapieoptimierungsstudien / Register gibt es für Patienten mit Neuroblastom?

Aktuell besteht für alle Patienten mit Neuroblastom und Neuroblastomrückfall in Deutschland die Möglichkeit der Teilnahme am Neuroblastomregister „**NB Register 2016**“. Die Registerzentrale befindet sich an der Universitäts-Kinderklinik in Köln (Leitung: Prof. Dr. med. Thorsten Simon).

Bis Ende 2016 standen für Säuglinge, Kleinkinder und Jugendliche, die neu an einem Neuroblastom erkrankt waren, zwei Therapieoptimierungsstudien zur Verfügung:

- die **Studie NB2004** für Patienten, die der Beobachtungsgruppe oder der mittleren Risikogruppe zugeordnet werden konnten, und
- die **Studie NB 2004-HR** für Patienten mit einem Hochrisiko-Neuroblastom.

Die beiden Studien wurden von der Neuroblastom-Studienzentrale der deutschen Fachgesellschaft für Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, GPOH) mit Beteiligung zahlreicher Kinderkliniken und Behandlungseinrichtungen in ganz Deutschland beziehungsweise Europa durchgeführt (Studienleitung Prof. Dr. med. Frank Berthold). Beide Studien sind inzwischen geschlossen; die Studienergebnisse werden derzeit ausgewertet. Die Folgestudien NB-2015-LR (für Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko) und HR-NBL2-SIOPEN (für Hochrisiko-Patienten) werden voraussichtlich im Jahre 2022 eröffnet.

**Anmerkung zu Rezidivstudien:** Für Patienten mit Rückfall (Rezidiv) oder Nichtansprechen eines Hochrisiko-Neuroblastoms stehen Phase-I/II-Studien zur Verfügung, über die die Studienleitungen in Berlin, Köln und Greifswald stets aktuell informieren können.

Seit 01.01.2017 besteht für Neugeborene, Säuglinge, Kinder, Jugendliche (sowie auch Erwachsene), die neu an einem neuroblastischen Tumor (Neuroblastom, Ganglioneuroblastom,



Ganglioneurom) erkranken oder einen Krankheitsrückfall erleiden, die Möglichkeit, sich in das Neuroblastomregister NB Register 2016 aufnehmen zu lassen.

Das Ziel des Registers besteht insbesondere darin, Kenntnisse über Häufigkeit, Krankheitsverlauf und Langzeitfolgen der Erkrankung zu erlangen und die Prognose zu verbessern. Die Entscheidung, welche Therapie durchgeführt wird, trifft der behandelnde Arzt, unterstützt durch Therapieempfehlungen von Seiten der Studienzentrale. Die Meldung ins Register schließt eine (zukünftige) Beteiligung an einer klinischen Studie nicht aus.

*[Weitere Informationen zum Register sowie Kontaktdaten zu den Studienzentralen Köln, Berlin und Greifswald finden Sie hier.](#)*

## 4. Nachsorge: Was geschieht nach der Behandlung?

In diesem Kapitel erhalten Sie Informationen zur Nachsorge nach Abschluss der Behandlung. Thematisiert werden Nachsorgeuntersuchungen und psychosoziale Nachbetreuung sowie mögliche Spätfolgen der Therapie, ihre Vorbeugung und Behandlung.

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem *Neuroblastom* erfordert intensive Therapieverfahren. Hoch dosiert verabreichte Medikamente, *radioaktive Strahlen*, aber auch die Erkrankung selbst und die mit ihr verbundenen Belastungen können Nebenwirkungen sowohl körperlicher als auch psychischer Art verursachen, die sich oft erst nach Abschluss der Behandlung bemerkbar machen (so genannte Spätfolgen).

Auch besteht immer das Risiko, dass die Krankheit erneut auftritt, der Patient also einen Rückfall erleidet. Aus diesem Grund werden die Patienten nach Abschluss der intensiven medizinischen Behandlung über einen längeren Zeitraum weiter betreut und regelmäßig untersucht. Man bezeichnet diese Zeit als Nachsorge.

**Ziel der Nachsorge** ist es, ein Wiederauftreten der Erkrankung sowie mögliche Spätfolgen rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln und den Patienten beziehungsweise deren Familien im Falle körperlicher, seelischer und sozialer Probleme behilflich zu sein. Spezielle *Rehabilitationsmaßnahmen* können dazu beitragen, den Erholungs- und Genesungsprozess zu beschleunigen.

### 4.1. Welche Nachsorgeuntersuchungen sind erforderlich ?

Nach Abschluss der Therapie wird das Behandlungsteam den Patienten beziehungsweise seine Angehörigen bitten, sich zu regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen in der Klinik einzufinden.

**Wichtig:** Die empfohlenen Termine sollten unbedingt wahrgenommen werden, denn die regelmäßige Kontrolle bietet die Sicherheit, dass gegen ein erneutes Auftreten der Erkrankung, aber auch gegen mögliche Begleit- und Folgeerkrankungen schnell eingeschritten wird.

Im Mittelpunkt der Nachsorge stehen vor allem das regelmäßige Gespräch mit dem Arzt sowie umfassende *körperliche Untersuchungen* (klinische Untersuchung) und Laboruntersuchungen (zum Beispiel *Blutbild*, Bestimmung von *Tumormarkern*). Hinzukommen, je nach Ausgangsbefund, Knochenmarkuntersuchungen sowie verschiedene *bildgebende Verfahren* (wie *Ultraschall-* und *Röntgenuntersuchungen*, *Magnetresonanztomographie*, *MIBG-Szintigraphie* oder gegebenenfalls alternative nuklearmedizinische Verfahren (wie *Positronen-Emissions-Tomographie* oder *Skelett-Szintigraphie*).

#### Untersuchungen zur Rezidivüberwachung

Die Nachsorgeuntersuchungen zur Rezidivüberwachung (vornehmlich klinische Untersuchung, Bestimmung der Tumormarker und Ultraschall der Tumorregion) finden im ersten Jahr nach Therapieende etwa alle sechs Wochen, vom zweiten bis fünften Jahr etwa alle drei Monate und ab dem sechsten Jahr halbjährlich bis jährlich statt.

Alle weiteren Untersuchungen hängen von der jeweiligen Krankheitssituation und dem Risikoprofil des Patienten ab. Je höher das Rückfallrisiko des Patienten, umso umfangreicher und engermaschiger werden die Nachsorgeuntersuchungen sein. In der Regel werden die Untersuchungsintervalle mit zunehmendem Abstand zum Therapieende größer, ab dem sechsten Jahr entscheidet der Arzt bei jedem Patienten individuell, welche Nachuntersuchungen in welcher Häufigkeit erforderlich sind. Im Allgemeinen ist die Tumornachsorge für eine Dauer von zehn Jahre vorgesehen.

#### Untersuchungen zur Spätfolgenkontrolle

Da die Behandlung eines Neuroblastoms mit Spätfolgen verbunden sein kann, erfolgen nach Abschluss der Therapie auch verschiedene Untersuchungen, die der Spätfolgenkontrolle dienen. Die Art und die Häufigkeit dieser Untersuchungen richten sich nach dem Ausgangsbefund und der Art und Intensität der Behandlung. Besonders Hochrisikopatienten, aber auch Patienten mit mittlerem Risiko, haben aufgrund der aggressiven Therapie ein hohes Risiko für Spätfolgen, die alle Organsysteme betreffen können. Aus diesem Grund werden bei diesen Patienten beispielsweise regelmäßig die Hörfunktion (*Audiometrie*) und die Herzfunktion (*Echokardiographie*, *Elektrokardiographie*) sowie Nieren- und Leberfunktion überprüft. Eine Untersuchung der Schilddrüsen-Hormone und bildgebende Verfahren wie der *Ultraschall* dienen der Überprüfung der Schilddrüsenfunktion.

Da der Einsatz bestimmter Medikamente (zum Beispiel *Alkylantien*, *Topoisomerasehemmer*) zu Fruchtbarkeitsstörungen führen kann, gehören Untersuchungen der Fruchtbarkeit und Fruchtbarkeitsentwicklung zum Nachsorgestandard bei allen Patienten. Auch das zum Teil erhöhte Risiko für therapiebedingte Zweitkrebskrankungen wird im Rahmen der Nachsorge überwacht.

Ergeben sich nach Abschluss der Therapie durch die oben genannten Kontrolluntersuchungen oder durch bestimmte Symptome Hinweise auf einen Krankheitsrückfall (Rezidiv), sind erneute umfassende Untersuchungen notwendig, um die Diagnose zu sichern und die Ausbreitung der Erkrankung zu bestimmen.

*Einen Überblick über die möglichen Nachsorgeuntersuchungen bieten die derzeit geltenden Nachsorgepläne für Patienten mit Neuroblastom.* Bitte beachten Sie, dass in Abhängigkeit von Studie, Therapiegruppe und Behandlung verschiedene Nachsorgepläne angewandt werden. Ihr Behandlungsteam wird Sie über die für Sie geltenden Nachsorgepläne und -termine informieren. Die Empfehlungen nach aktuellem Register 2016 können Sie ebenfalls bei Ihren behandelnden Ärzten erfragen.

## 4.2. Psychosoziale Nachbetreuung

Bei der Nachsorge geht es nicht nur um medizinische Untersuchungen, sie beinhaltet auch die psychosoziale Nachbetreuung des Patienten und seiner Angehörigen.

Viele Kinder und Jugendliche sind nach einer Krebsbehandlung körperlich und seelisch stark belastet. Die gesamte familiäre Sicherheit kann durch die Erkrankung des Kindes erschüttert sein.

Die Nachbetreuung soll Patienten und deren Angehörigen helfen, die Krankheit zu verarbeiten und die vielfältigen Probleme, die im Zusammenhang mit einem Neuroblastom auftreten, zu bewältigen.

Bereits in der Klinik besteht die Möglichkeit, sich mit Fragen und Problemen an die behandelnden Ärzte oder an spezielle Fachkräfte (Psychologen, Sozialarbeiter, Pflegekräfte) zu wenden. In den meisten Krankenhäusern ist ein Sozialdienst eingerichtet, der bei versorgungstechnischen und sozialen Fragen Unterstützung bietet und Sie auch an entsprechende Institutionen weiter vermitteln kann. Auch eine psychologische Beratung ist in zahlreichen pädiatrisch-onkologischen Fachabteilungen und Kliniken möglich.

Die Betreuung durch das *Rehabilitationsteam* der Klinik kann auch nach Beendigung der *stationären* Behandlungsphase fortgeführt werden. Denn häufig ergeben sich im anschließenden *ambulantem* Behandlungsabschnitt verschiedene Probleme (zum Beispiel Erziehungs- und Verhaltensprobleme), die fachlicher Beratung durch einen Psychologen oder Sozialarbeiter bedürfen.

Nach Abschluss der Behandlung sind vor allem die Rückkehr in einen möglichst normalen Alltag und der Kontakt mit der Außenwelt wichtig, damit der Patient die Erkrankung und die damit verbundenen Belastungen seelisch besser verarbeiten kann. Eltern sollten ihre Kinder bei der möglichst frühzeitigen Wiedereingliederung in die frühere Umgebung auch außerhalb der Familie, also Kindergarten, Schule, Beruf oder Berufsbildung, unterstützen. Gespräche mit dem nachsorgenden (Kinder-)Arzt sind hier besonders hilfreich. Wenn es der Gesundheitszustand des Patienten erlaubt, kann der Kindergarten- oder Schulbesuch bereits vor Therapieende, nämlich während der ambulanten Behandlungsphase, in der einen oder anderen Weise fortgesetzt werden.

Eine Anschlussheilbehandlung oder Rehabilitationsmaßnahme im Anschluss an die (stationäre) Behandlung kann den Erholungs- und Genesungsprozess beschleunigen und dem Patienten und seinen Angehörigen wertvolle Unterstützung bei der Bewältigung der neuen Lebenssituation und der Rückkehr in das normale Leben bieten.

[Informationen zu Reha-Maßnahmen finden Sie hier.](#)

### **4.3. Welche Spätfolgen der Behandlung gibt es und welche Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung stehen zur Verfügung?**

Die zum Teil intensive Therapie, die für eine erfolgreiche Behandlung erforderlich ist, führt zu den bekannten akuten Nebenwirkungen (wie Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall oder erhöhte Infektanfälligkeit), die sich nach Abschluss der Behandlung zurückbilden (*siehe auch Kapitel „Behandlungsmethoden“*). Darüber hinaus ist die Behandlung bei manchen Patienten jedoch auch mit Nebenwirkungen oder Komplikationen verbunden, die entweder fortbestehen oder erst längere Zeit nach Abschluss der Therapie auftreten (so genannte Spät- oder Langzeitfolgen) [[2]] [[33]].

Sowohl *Chemotherapie* und *Strahlentherapie* als auch *MIBG-Therapie* können zu Spätfolgen führen. Nach einer *Stammzelltransplantation* (SZT) mit vorausgehender *Hochdosis-Chemotherapie* ist das Risiko für Langzeitfolgen noch weiter erhöht. Je intensiver die Behandlung



war, umso größer ist das Risiko, dass Langzeitwirkungen der Therapie die Lebensqualität des Patienten später in der einen oder anderen Weise beeinträchtigen. Somit sind Patienten mit einem Hochrisiko-Neuroblastom angesichts der aggressiven Therapie stärker von Langzeitfolgen und Komplikationen betroffen als Patienten mit einem intermediären oder gar niedrigen Risiko [[1]].

Spätfolgen können nahezu alle Organsysteme betreffen, zum Beispiel Gehör, Schilddrüse, Herz, Leber, Nieren, Knochen und Geschlechtsorgane / Hormondrüsen. Eine gravierende Spätfolge der Neuroblastom-Behandlung ist auch das Auftreten einer Zweitkrebserkrankung.

Die möglichen Auswirkungen der Therapie sind von Anfang an zu bedenken. Es darf dabei aber nicht vergessen werden, dass es hier um die Behandlung einer Krankheit geht, die bei manchen Patienten ohne Therapie tödlich verläuft.

### 4.3.1. Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung

Die Vermeidung von Nebenwirkungen und Spätfolgen ist – soweit möglich – ein wichtiges Ziel bei der Behandlung eines Neuroblastoms.

#### 4.3.1.1. Therapiestudien

Das Neuroblastom ist ein heterogener Tumor, der – abhängig von feingeweblichen und *molekulargenetischen* Eigenschaften des Tumorgewebes – den Krankheitsverlauf und somit die *Prognose* des Patienten beeinflusst. Intensive Forschung, unter anderem im Rahmen von Studien, hat in den letzten Jahren ein besseres Verständnis der Tumorbiologie und dadurch eine genauere Prognoseeinschätzung ermöglicht. Dieses Wissen wird dazu genutzt, die optimale Therapieintensität für jeden Patienten zu wählen und – bei Patienten mit niedrigem Rückfallrisiko und guten Heilungsaussichten – die Behandlung auf ein Minimum zu beschränken oder ganz darauf zu verzichten.

Ziel ist – wann immer möglich – die Neben- und Nachwirkung der Therapie ohne Einbußen im Behandlungserfolg zu reduzieren. Dies geschieht unter anderem durch die Suche nach weniger aggressiven Behandlungsmöglichkeiten, durch eine Herabsetzung der Behandlungsdosis oder die Suche nach neuen, gezielten Therapiemethoden.

#### 4.3.1.2. Rückwirkende Analysen

Das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) Mainz sammelt im Rahmen eines langfristig angelegten Forschungsprojekts zu Zweitkrebserkrankungen nach Krebs im Kindes- und Jugendalter sämtliche Daten zu Zweittumoren und führt diese mit den entsprechenden Therapiedaten aus der Behandlung der ersten bösartigen Erkrankung zusammen [[3]] [[34]] [[35]]. Das Ziel ist, auf diese Weise mögliche Zusammenhänge zwischen einzelnen Therapieelementen (zum Beispiel bestimmten Zytostatika, Strahlendosen) und dem späteren Auftreten einer Zweitkrebserkrankung festzustellen. Die Auswertung der Daten soll zur Entwicklung entsprechend nebenwirkungsärmerer Therapien beitragen.



Darüber hinaus befassen sich weitere Forschungsgruppen und Forschungsprojekte mit der Erforschung von Spätfolgen und Lebensqualität mit dem Ziel, Erkenntnisse zur Minimierung von therapiebedingter Langzeitwirkungen zu erhalten [[36]] [[37]] [[38]] [[39]].

#### **4.3.1.3. Therapieüberwachung und Supportivtherapie**

Lässt sich der Einsatz bestimmter Medikamente oder Behandlungsformen nicht vermeiden, wird durch die ständige und intensive Therapieüberwachung mittels diagnostischer Verfahren (wie Höruntersuchungen, *Echokardiographie*, *Elektrokardiographie* und Organfunktionsprüfungen) sowie durch den Einsatz unterstützender Behandlungsmaßnahmen (*Supportivtherapie*) alles getan, um eventuell auftretende Folgeerscheinungen zu reduzieren und langfristige Schäden zu vermeiden ([siehe Informationen zur Supportivtherapie](#)).

#### **4.3.1.4. Nachsorge**

Darüber hinaus wird der Patient auch nach Abschluss der Therapie durch regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen und im Rahmen spezifischer *Rehabilitationsmaßnahmen* weiter überwacht und betreut, so dass körperliche und seelische Folgeerscheinungen der Therapie schnellstmöglich entdeckt und behandelt werden können. Besonders in den ersten fünf Jahren nach Ende der Therapie finden zahlreiche Kontrolluntersuchungen zur Erfassung und Behandlung von Spätfolgen statt [[38]] [[33]].

## 5. Prognose: Wie sind die Überlebensaussichten für Patienten mit einem Neuroblastom?

Die Heilungsaussichten lassen sich bei einem Neuroblastom für den Einzelfall nur schwer abschätzen. Sowohl das Ausmaß der Erkrankung als auch die Aggressivität des Tumors und das Alter des Patienten spielen eine Rolle.

Eine sehr gute *Prognose* – mit 10-Jahres-Überlebensraten von zum Teil weit über 90 % – besteht bei Kindern mit dem Neuroblastom-Stadium 4S sowie in der Regel bei Patienten mit begrenzten Tumoren (Stadium 1 und 2). Auch jüngere Kinder (unter 18 Monaten) mit Krankheitsstadium 3 haben, sofern keine ungünstigen *molekulargenetischen* Tumoreigenschaften vorliegen, eine gute Prognose. Bei älteren Kindern mit metastasiertem Neuroblastom (Stadium 4) sind die Heilungsaussichten trotz intensiver Therapie mit maximal 50 % noch immer ungünstig [[40]] [[1]] [[4]].

**Bitte beachten Sie:** Bei den genannten Heilungsraten handelt es sich um statistische Größen. Sie stellen für eine große Gruppe der an einem Neuroblastom erkrankten Kinder und Jugendlichen eine wichtige und zutreffende Aussage dar. Ob der einzelne Patient geheilt werden kann oder nicht, lässt sich aus der Statistik nicht vorhersagen.



## 6.



# 7.



**8.**

# Literaturverzeichnis

- [1] Eggert A, Simon T, Hero B, Lode H, Ladenstein R, Fischer M, Berthold F *Neuroblastom in: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* Springer Verlag GmbH GDeutschland 2006, 2018, 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 420 978-3-662-43685-1 [isbn]
- [2] Simon T *Leitlinie: Neuroblastom S1-Leitlinie 025-008 (Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie)* AWMF-online 2019 [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-008l\\_S1\\_Neuroblastom\\_2019-07\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-008l_S1_Neuroblastom_2019-07_01.pdf) [uri]
- [3] Erdmann F, Kaatsch P, Grabow D, Spix C *German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018)* Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz 2020 [https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure\\_downloads/42507/0/1c5976c2ab8af5b6b388149df7182582a4cd6a39/Buch\\_DKKR\\_Jahresbericht\\_2019\\_komplett.pdf](https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/42507/0/1c5976c2ab8af5b6b388149df7182582a4cd6a39/Buch_DKKR_Jahresbericht_2019_komplett.pdf) [uri]
- [4] Simon T, Hero B, Schulte JH, 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 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. Klinische Padiatrie* 2017 May;229(3):147-167 28561228 [pubmed]
- [5] Attiyeh EF, London WB, Mossé YP, Wang Q, Winter C, Khazi D, McGrady PW, Seeger RC, Look AT, Shimada H, Brodeur GM, Cohn SL, Matthay KK, Maris JM, Children's Oncology Group *Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. The New England journal of medicine* 2005 Nov 24;353(21):2243-53 16306521 [pubmed]
- [6] Oberthuer A, Theissen J, Westermann F, Hero B, Fischer M *Molecular characterization and classification of neuroblastoma. Future oncology (London, England)* 2009;5(5):625-39 19519203 [pubmed]
- [7] Øra I, Eggert A *Progress in treatment and risk stratification of neuroblastoma: impact on future clinical and basic research. Seminars in cancer biology* 2011 Oct;21(4):217-28 21798350 [pubmed]
- [8] Peifer M, Hertwig F, Roels F, Dreidax D, Gartlgruber M, Menon R, Krämer A, Roncaioli JL, Sand F, Heuckmann JM, Ikram F, Schmidt R, Ackermann S, Engesser A, Kahlert Y, Vogel W, Altmüller J, Nürnberg P, Thierry-Mieg J, Thierry-Mieg D, Mariappan A, Heynck S, Mariotti E, Henrich KO, Gloeckner C, Bosco G, Leuschner I, Schweiger MR, Savelyeva L, Watkins SC, Shao C, Bell E, Höfer T, Achter V, Lang U, Theissen J, Volland R, Saadati M, Eggert A, de Wilde B, Berthold F, Peng Z, Zhao C, Shi L, Ortmann M, Büttner R, Perner S, Hero B, Schramm A, Schulte JH, Herrmann C, O'Sullivan RJ, Westermann F, Thomas RK, Fischer M *Telomerase*

- activation by genomic rearrangements in high-risk neuroblastoma. Nature* 2015 Oct 29;526(7575):700-4 26466568 [pubmed]
- [9] Claviez A, Lakomek M, Ritter J, Suttorp M, Kremens B, Dickerhoff R, Harms D, Berthold F, Hero B *Low occurrence of familial neuroblastomas and ganglioneuromas in five consecutive GPOH neuroblastoma treatment studies. European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2004 ;40(18):2760-5 15648116 [pubmed]
- [10] Hero B, Berthold F *Neuroblastom Monatschr Kinderheilkd* 2002;150:775-788 10.1007/s00112-002-0493-0 [doi]
- [11] Maris JM, Kyemba SM, Rebbeck TR, White PS, Sulman EP, Jensen SJ, Allen C, Biegel JA, Brodeur GM *Molecular genetic analysis of familial neuroblastoma. European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 1997 Oct;33(12):1923-8 9516825 [pubmed]
- [12] Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, Varmus HE, Bishop JM *Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. Science (New York, N.Y.)* 1984 Jun 8;224(4653):1121-4 6719137 [pubmed]
- [13] Fischer M, Spitz R, Oberthür A, Westermann F, Berthold F *Risk estimation of neuroblastoma patients using molecular markers. Klinische Padiatrie* 2008 ;220(3):137-46 18478485 [pubmed]
- [14] Brodeur G, Pritchard J, Berthold F, Carlsen N, Castel V, Castelberry R, De Bernardi B, Evans A, Favrot M, Hedborg F, . *Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment J Clin Oncol* 1993;11:1466-1477 8336186 [pubmed]
- [15] Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, Krug KB, Wootton-Gorges SL, Kanegawa K, Giammarile F, Schmidt M, Shulkin BL, Matthay KK, Lewington VJ, Sarnacki S, Hero B, Kaneko M, London WB, Pearson AD, Cohn SL, Monclair T, International Neuroblastoma Risk Group Project *Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. Radiology* 2011 Oct;261(1):243-57 21586679 [pubmed]
- [16] Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, Kaneko M, London WB, Matthay KK, Nuchtern JG, von Schweinitz D, Simon T, Cohn SL, Pearson AD, INRG Task Force *The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. Journal of clinical oncology* 2009;27(2):298-303 19047290 [pubmed]
- [17] Shields JA *Importance of early diagnosis of retinoblastoma. The British journal of ophthalmology* 1999 ;83(12):1315-6 10574804 [pubmed]
- [18] Hughes M, Marsden HB, Palmer MK *Histologic patterns of neuroblastoma related to prognosis and clinical staging. Cancer* 1974 Nov;34(5):1706-11 4426031 [pubmed]
- [19] Ackermann S, Cartolano M, Hero B, Welte A, Kahlert Y, Roderwieser A, Bartenhagen C, Walter E, Gecht J, Kerschke L, Volland R, Menon R, Heuckmann JM, Gartlgruber M, Hartlieb S, Henrich KO, Okonechnikov K, Altmüller J, Nürnberg P, Lefever S, de Wilde B, Sand F, Ikram F, Rosswog C, Fischer J, Theissen J, Hertwig F, Singhi AD, Simon T, Vogel W, Perner



- S, Krug B, Schmidt M, Rahmann S, Achter V, Lang U, Vokuhl C, Ortmann M, Büttner R, Eggert A, Speleman F, O'Sullivan RJ, Thomas RK, Berthold F, Vandesompele J, Schramm A, Westermann F, Schulte JH, Peifer M, Fischer M *A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma. Science (New York, N.Y.)* 2018 Dec 7;362(6419):1165-1170 30523111 [pubmed]
- [20] Schwab M, Westermann F, Hero B, Berthold F *Neuroblastoma: biology and molecular and chromosomal pathology Lancet Oncol* 2003;4:472-480 12901961 [pubmed]
- [21] Fischer J, Pohl A, Volland R, Hero B, Dübbers M, Cernaianu G, Berthold F, von Schweinitz D, Simon T *Complete surgical resection improves outcome in INRG high-risk patients with localized neuroblastoma older than 18 months. BMC cancer* 2017 Aug 4;17(1):520 28778185 [pubmed]
- [22] Berthold F, Boos J, Burdach S, Erttmann R, Henze G, Hermann J, Klingebiel T, Kremens B, Schilling FH, Schrappe M, Simon T, Hero B *Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. The lancet oncology.* 2005 ;6(9):649-58 16129365 [pubmed]
- [23] Berthold F, Ernst A, Hero B, Klingebiel T, Kremens B, Schilling FH, Simon T *Long-term outcomes of the GPOH NB97 trial for children with high-risk neuroblastoma comparing high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and oral chemotherapy as consolidation. British journal of cancer* 2018 Aug;119(3):282-290 29991700 [pubmed]
- [24] Ladenstein R, Pötschger U, Pearson ADJ, Brock P, Luksch R, Castel V, Yaniv I, Papadakis V, Laureys G, Malis J, Balwiercz W, Ruud E, Kogner P, Schroeder H, de Lacerda AF, Beck-Popovic M, Bician P, Garami M, Trahair T, Canete A, Ambros PF, Holmes K, Gaze M, Schreier G, Garaventa A, Vassal G, Michon J, Valteau-Couanet D, SIOP Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN). *Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. The Lancet. Oncology* 2017 Apr;18(4):500-514 28259608 [pubmed]
- [25] Schmidt M, Simon T, Hero B, Eschner W, Dietlein M, Sudbrock F, Bongartz R, Berthold F, Schicha H *Is there a benefit of 131 I-MIBG therapy in the treatment of children with stage 4 neuroblastoma? A retrospective evaluation of The German Neuroblastoma Trial NB97 and implications for The German Neuroblastoma Trial NB2004. Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 2006;45(4):145-51; quiz N39-40 16964339 [pubmed]
- [26] Schmidt M, Simon T, Hero B, Schicha H, Berthold F *The prognostic impact of functional imaging with (123)I-mIBG in patients with stage 4 neuroblastoma >1 year of age on a high-risk treatment protocol: results of the German Neuroblastoma Trial NB97. European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2008;44(11):1552-8 18424129 [pubmed]



- [27] Schmidt M, Hero B, Simon T *I-131-mIBG therapy in neuroblastoma: established role and prospective applications Clinical and Translational Imaging* 2016, Volume 4, Issue 2, 87 10.1007/s40336-016-0173-z [doi]
- [28] Peinemann F, van Dalen EC, Enk H, Berthold F *Retinoic acid postconsolidation therapy for high-risk neuroblastoma patients treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation. The Cochrane database of systematic reviews* 2017 Aug 25;8:CD010685 28840597 [pubmed]
- [29] Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, Luksch R, Castel V, Yaniv I, Laureys G, Brock P, Michon JM, Owens C, Trahair T, Chan GCF, Ruud E, Schroeder H, Beck Popovic M, Schreier G, Loibner H, Ambros P, Holmes K, Castellani MR, Gaze MN, Garaventa A, Pearson ADJ, Lode HN *Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. The Lancet. Oncology* 2018 Dec;19(12):1617-1629 30442501 [pubmed]
- [30] Mueller I, Ehlert K, Endres S, Pill L, Siebert N, Kietz S, Brock P, Garaventa A, Valteau-Couanet D, Janzek E, Hosten N, Zinke A, Barthlen W, Varol E, Loibner H, Ladenstein R, Lode HN *Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD<sub>2</sub> antibody ch14.18/CHO. mAbs* 2018 Jan;10(1):55-61 29120699 [pubmed]
- [31] Parsons K, Bernhardt B, Strickland B *Targeted immunotherapy for high-risk neuroblastoma--the role of monoclonal antibodies. The Annals of pharmacotherapy* 2013 Feb;47(2):210-8 23386066 [pubmed]
- [32] Simon T, Hero B, Faldum A, Handgretinger R, Schrappe M, Klingebiel T, Berthold F. *Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy. BMC Cancer* 2011, 18;11:21. 21244693 [pubmed]
- [33] Schuster S, Beck J.D., Calaminus G, am Zehnhoff-Dinnesen A, Langer T *Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen - Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen AWMF online* 2013 [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-003l\\_S1\\_Nachsorge\\_von\\_krebskranken\\_Kindern\\_Jugendlichen\\_06-2013-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-003l_S1_Nachsorge_von_krebskranken_Kindern_Jugendlichen_06-2013-abgelaufen.pdf) [uri]
- [34] Kaatsch P, Reinisch I, Spix C, Berthold F, Janka-Schaub G, Mergenthaler A, Michaelis J, Blettner M *Case-control study on the therapy of childhood cancer and the occurrence of second malignant neoplasms in Germany. Cancer causes & control* 2009; 20:965-80 19263232 [pubmed]
- [35] Kaatsch P, Debling D, Blettner M, Spix C *Second malignant neoplasms after childhood cancer in Germany - results from the long-term follow-up of the German Childhood Cancer Registry. Strahlentherapie und Onkologie* 2009 ;185 Suppl 2:8-10 19685026 [pubmed]
- [36] Bölling T, Schuck A, Willich N *RiSK – Register zur Erfassung strahlentherapiebedingter Spätfolgen bei Kindern und Jugendlichen WIR - DLFH - Dachverband - Aktion*



für krebserkrankte Kinder e.V. 2005,4 [http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2005\\_4/risk.pdf](http://www.kinderkrebsstiftung.de/fileadmin/KKS/files/zeitschriftWIR/2005_4/risk.pdf) [uri]

- [37] Calaminus G, Weinspach S, Teske C, Göbel U *Quality of survival in children and adolescents after treatment for childhood cancer: the influence of reported late effects on health related quality of life. Klinische Padiatrie* 2007 May-Jun;219(3):152-7 17525909 [pubmed]
- [38] Langer T, Meiert J, Dörr H-G, Beck J-D, Paulides M *Langzeitfolgen von onkologischen Erkrankungen bei Kindern - Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen Im Focus Onkologie* 7-8, 2011 <http://www.nachsorge-ist-vorsorge.de/wp-content/uploads/2013/06/Erkennen-Vermeiden-und-Behandeln-von-Spätfolgen.pdf> [uri]
- [39] Reinmuth S, Hohmann C, Rendtorff R, Balcerek M, Holzhausen S, Müller A, Henze G, Keil T, Borgmann-Staudt A *Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany. Journal of cancer research and clinical oncology* 2013 Dec;139(12):2071-8 24085598 [pubmed]
- [40] Berthold F, Spix C, Kaatsch P, Lampert F *Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979-2015. Paediatric drugs* 2017 Dec;19(6):577-593 28786082 [pubmed]



# Glossar

ALK-Gen	Gen, das für die anaplastische Lymphomkinase (ALK) kodiert, einem Protein aus der Gruppe der Tyrosinkinase. Das Protein wird vorwiegend während der Embryonalentwicklung und kurz nach der Geburt gebildet und spielt vermutlich eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und Funktion des Nervensystems. Durch verschiedene Mechanismen kann das ALK-Gen zu einem Onkogen werden, das die Entwicklung bösartiger Tumoren fördert.
Alkylantien	künstlich hergestellte (synthetische) Substanzen, die als Zytostatika eingesetzt die Vermehrung von Krebszellen verhindern. Grundsätzlich wirken Alkylantien dadurch, dass sie feste Bindungen mit der DNA und/oder bestimmten Eiweißen im Zellkern eingehen, das Erbmateriale dadurch zerstören und dessen Vervielfältigung bei der Zellteilung verhindern.
ambulant	nicht-stationäre medizinische Versorgung: Der Patient bleibt für Diagnose- und/oder Behandlungsmaßnahmen nicht über Nacht in der medizinischen Einrichtung, sondern kann am selben Tag wieder nach Hause gehen.
Anämie	Blutarmut; Verminderung des roten Blutfarbstoffs (Hämoglobin) und/oder des Anteils der roten Blutkörperchen (Hämatokrit) im Blut unter den für ein bestimmtes Alter typischen Normwert. Zeichen einer Anämie sind z.B. Blässe, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlappeheitsgefühl.
Anamnese	Krankengeschichte, Entwicklung von Krankheitszeichen; im ärztlichen Anamnesegegespräch mit dem Kranken werden Art, Beginn und Verlauf der (aktuellen) Beschwerden sowie eventuelle Risikofaktoren (z.B. Erbkrankheiten) erfragt.
Angiographie	Darstellung von Blutgefäßen durch Injektion eines Röntgenkontrastmittels und anschließende Anfertigung von Serienbildern (Angiogramme)
Antibiotika	natürliche Stoffwechselprodukte von Bakterien, Pilzen, Algen, Flechten und höheren Pflanzen, die eine (z.T. spezifisch) wachstumshemmende oder zelltötende Wirkung gegen kleinste Krankheitserreger und andere Zellen haben und deshalb als Medikamente bei der Behandlung von Infektions- und/oder Krebserkrankungen eingesetzt werden;



Antigen	Substanz, die von außen kommt und dem Körper fremd erscheint; sie regt das Immunsystem zur Bildung von Antikörpern an und kann eine allergische Reaktion auslösen.
Antikörper	Eiweiße (Proteine) aus der Gruppe der Globuline, die das körpereigene Immunsystem als Abwehrreaktion auf eingedrungene Fremdstoffe bzw. fremdartige Strukturen (Antigene) bildet. Die Antikörper binden gezielt an diese Antigene und führen (auf verschiedene Weise) zur Beseitigung des Fremdkörpers. Antikörper werden von einer Gruppe der weißen Blutzellen, den B-Lymphozyten, produziert, die im Stadium der Antikörperproduktion als "Plasmazellen" bezeichnet werden.
Apoptose	programmierter Zelltod; Form des Zelltodes, der durch verschiedene Mechanismen in der Zelle durch diese selbst ausgelöst wird. Dies kann natürlich im Rahmen der Zellalterung geschehen, aber auch z.B. als Reaktion auf eine Zellschädigung (etwa durch Zytostatika, Strahlentherapie).
Audiometrie	Verfahren zur Untersuchung der Gehörfunktion mit speziellen Tongeneratoren, die einzelne Frequenzen mit bestimmter Lautstärke erzeugen. Sie dienen unter anderem der Diagnose von Erkrankungen der Hörorgane. Man unterscheidet subjektive und objektive audiometrische Verfahren. Beispiel eines subjektiven audiometrischen Verfahrens ist das Tonaudiogramm (Audiogramm). Es erfordert die Mithilfe der Person, deren Gehör untersucht werden soll.
autologe Stammzelltransplantation	(Rück-)Übertragung von Blutstammzellen, z.B. nach einer Chemo- oder Strahlentherapie; der Patient erhält dabei eigene Zellen zurück, die ihm zuvor aus Knochenmark oder Blut entnommen wurden (Eigenspende).
autonomes Nervensystem	Teil des Nervensystems; setzt sich aus zwei Anteilen, dem Sympathicus und dem Parasympathicus, zusammen und dient der unbewussten und unwillkürlichen (d.h. der vom Willen weitgehend unabhängigen) Steuerung der inneren Organe und damit zahlreicher lebenswichtiger Vorgänge, zum Beispiel Atmung, Verdauung, Blutdruckregulation, und Wasserhaushalt. Nervenfasern des vegetativen Nervensystems gibt es in fast allen Körperorganen.
Bakterien	kleinste Lebewesen, die aus einer einzigen Zelle ohne Zellkern bestehen und zahlreiche Krankheiten (bakterielle Infektionen) auslösen können; diese kann man allerdings größtenteils erfolgreich mit Antibiotika behandeln.



Bestrahlung	kontrollierte Anwendung ionisierender (hochenergetischer) Strahlen zur Behandlung von bösartigen Erkrankungen
bildgebende Verfahren	Untersuchungsmethoden, die Bilder vom Körperinneren erzeugen; hierzu zählen z.B. die Ultraschall- und Röntgenuntersuchung, die Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Szintigraphie.
Biopsie	Entnahme einer Gewebeprobe zwecks anschließender (v.a. mikroskopischer) Untersuchung; sie kann z.B. durch Punktion mit einer Hohlnadel, unter Anwendung spezieller Instrumente (z.B. Zangen, Stanzinstrumenten, Sonden) oder operativ mit dem Skalpell erfolgen.
Blutbild	Blutanalyse zur Bestimmung der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung des Blutes in einer Blutprobe: Untersucht werden u.a. die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Blutplättchen, der Hämoglobingehalt (Hb-Wert) des Blutes und der Volumenanteil der roten Blutkörperchen am Gesamtblut (Hämatokrit). Das "große Blutbild" beinhaltet zusätzlich ein so genanntes Differentialblutbild, bei dem speziell die weißen Blutzellen genauer auf ihre Zusammensetzung (prozentuale Anteile der verschiedenen Unterformen) und ihr Aussehen überprüft werden.
Blutstammzellen	Vorläuferzellen aller Blutzellen; aus ihnen entstehen die roten Blutkörperchen (Erythrozyten), die weißen Blutkörperchen (Leukozyten) sowie die Blutplättchen (Thrombozyten) und einige andere Zellen. Dieser Prozess wird als Blutbildung bezeichnet. Die verschiedenen Blutzellen werden im Knochenmark gebildet und von dort teilweise ins Blut ausgeschwemmt.
Broviac-Katheter	zentraler Venenkatheter; Infusionsschlauch, dessen eines Ende in einem großen, herznahen Blutgefäß liegt. Das äußere Ende wird unterhalb des Schlüsselbeins durch die Haut heraus geleitet und kann, wenn eine Infusion erfolgen soll, mit dem Schlauchsystem des Infusionsbehälters verbunden werden. Bei Nichtgebrauch wird das nach außen ragende Katheterende verschlossen und steril verpackt.
Chemotherapie	hier: Einsatz von Medikamenten (Chemotherapeutika, Zytostatika) zur spezifischen Hemmung von Tumorzellen im Organismus;
Chromosom	Chromosomen sind die Träger des Erbgutes, also der genetischen Information einer Zelle; sie bestehen vor allem aus DNA und Eiweißen und sind Bestandteile des Zellkerns. Gestalt



	<p>und Zahl sind artspezifisch. Der Mensch besitzt pro Körperzelle 46 Chromosomen (23 Chromosomenpaare).</p>
Chromosomen	<p>Träger des Erbgutes, d.h. der genetischen Information einer Zelle; Chromosomen bestehen vor allem aus DNA und Eiweißen und sind Bestandteile des Zellkerns. Gestalt und Zahl der Chromosomen sind artspezifisch. Der Mensch besitzt pro Körperzelle 46 Chromosomen (23 Chromosomenpaare).</p>
Computertomographie	<p>bildgebendes, röntgendiagnostisches Verfahren; es erzeugt durch die computergesteuerte Auswertung einer Vielzahl von Röntgenaufnahmen aus verschiedenen Richtungen ein Bild. Dadurch können Schichtaufnahmen von Körperteilen (Tomogramme, Quer- oder Längsschnitte des menschlichen Körpers) hergestellt werden.</p>
Deletion	<p>Gen- oder Chromosomenmutation, bei der genetisches Material verlorenght. Es können einzelne Nukleinbasen (Punktmutation), größere Basensequenzen oder sogar komplette Chromosomen betroffen (deletiert) sein.</p>
Diagnostik	<p>Methoden / Maßnahmen zur Erkennung eines Krankheitsgeschehens</p>
differenziert	<p>hier: differenzierte Zellen/Gewebe sind fertig entwickelte Strukturen mit spezialisierten Aufgaben; sie besitzen keine oder nur noch eingeschränkte Teilungsfähigkeit. Die Entwicklung von undifferenzierten zu differenzierten Zellen und Geweben (Differenzierung) erfolgt schrittweise, entsprechend gibt es viele verschiedene Differenzierungsgrade.</p>
Differenzierung	<p>hier: Entwicklung von unreifen Zellen / unreifem Gewebe zu reifen Strukturen mit spezialisierten Aufgaben. Die Differenzierung erfolgt nach einem erblichen Bauplan.</p>
DNA	<p>englische Abkürzung für Desoxyribonukleinsäure (DNS); sie trägt die Erbinformation und kommt in allen Lebewesen vor. Die DNA enthält die Gene, die die Information für die Herstellung der Ribonukleinsäuren (RNA) bzw. Proteine enthalten. Es handelt sich um ein großes Molekül, bestehend aus zwei zu einem Doppelstrang (Doppelhelix) verdrillten Nukleinsäureketten. Die einzelnen Ketten bestehen aus einer Abfolge von vier verschiedenen Bausteinen (Basen), deren Reihenfolge (Sequenz) den genetischen Code bestimmt.</p>
Echokardiographie	<p>Ultraschalluntersuchung des Herzens zur Überprüfung seiner Leistungsfähigkeit (Herzfunktion); untersucht und beurteilt</p>



werden u.a. die Lage bzw. Struktur der Herzklappen und -wände, die Wanddicke des Herzmuskels, die Größe des Herzens und das ausgeworfene Blutvolumen (Pumpfunktion des Herzens).

Elektrokardiographie

Methode zur Registrierung der elektrischen Herzaktivität

Elektrolyt

Elektrolyte gehören zu den Mineralstoffen, die im menschlichen Körper viele wichtige Funktionen erfüllen. Sie regeln u. a. den Wasserhaushalt und sind an der elektrischen Aktivität der Muskel- und Nervenzellen beteiligt. Elektrolyte sind Stoffe (Säuren, Basen, Salze), die in flüssiger Lösung in positiv oder negativ geladene Teilchen (Ionen) zerfallen. Häufigstes Elektrolyt im Körper ist das Kochsalz (Natriumchlorid, aus positiv geladenem Natriumion und negativ geladenem Chloridion). Weitere Elektrolyte sind z. B. Calcium, Kalium, Magnesium und Phosphat.

elektromagnetisch

elektromagnetische Strahlen (auch elektromagnetische Wellen) bestehen aus gekoppelten elektrischen und magnetischen Feldern; Beispiele elektromagnetischer Strahlung sind Röntgen- und Gammastrahlung sowie auch Radiowellen, Wärmestrahlung und Licht.

embryonal

sich in einem frühen Entwicklungsstadium befindend, unreif

epidemiologisch

die Häufigkeit und geographische Verteilung von Krankheiten betreffend

epigenetisch

Epigenetik ist eine Fachrichtung in der Biologie; sie befasst sich mit molekularen Mechanismen, die zu einem stärkeren oder schwächeren Ablesen von Genen führen, ohne dass die auf dem Gen gespeicherte Information dabei verändert wird. Statt dessen markieren bestimmte Biokatalysatoren (Enzyme) bestimmte Abschnitte auf der Erbsubstanz (DNA). Dieser Vorgang beeinflusst, im Unterschied zu genetischen Vorgängen, nicht die Struktur der DNA, sondern spielt sich oberhalb von dieser ab, d.h. auf übergeordneter Ebene („epi-“, - von griechisch: „über“), wird aber dennoch bei der Zellteilung weitergegeben. Durch solche epigenetischen Vorgänge steuern Zellen beispielsweise, welche Eiweiße sie produzieren, in welchen Mengen und wann.

Ewing-Sarkom

Vom Knochen (selten von Weichteilgeweben) ausgehendes hochmalignes (bösartiges) Sarkom; zweithäufigster bösartiger Knochentumor im Kindes- und Jugendalter (nach dem Osteosarkom), v.a. ab dem zweiten Lebensjahrzehnt auftretend



G-CSF	Abk. für Granulozyten-stimulierender Faktor: gentechnologisch herstellbarer Wachstumsfaktor, der die Bildung von Granulozyten im Knochenmark fördert und schließlich zu einer Ausschwemmung von Blutstammzellen aus dem Knochenmark in das Blut führt.
Gehirn	der im Kopf gelegene Teil des Zentralnervensystems (ZNS); das Gehirn liegt geschützt in der Schädelhöhle, wird umhüllt von den Hirnhäuten und besteht hauptsächlich aus Nervengewebe.
Gen	Einheit der Erbinformation im Erbgut der Lebewesen; ein Gen enthält die genetische Information – den Bauplan – für ein bestimmtes Genprodukt (Eiweiß oder RNA). In den meisten Organismen liegt die Gesamtheit aller Gene, das Genom, als Desoxyribonukleinsäurekette (DNS; engl: DNA) vor, die im Zellkern die Chromosomen bildet. Die Information eines Gens wird durch eine bestimmte Reihenfolge der Nukleinsäure-Bausteine Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin vermittelt.
genetisch	die (Ebene der) Vererbung bzw. Gene betreffend; vererbt
genomisch	das gesamte Erbgut (Genom) eines Lebewesens betreffend. Das Genom ist die Gesamtheit der materiellen Träger der Erbinformation einer Zelle (Chromosomen, DNA sowie genetisches Material in anderen Zellteilen, z.B. den Mitochondrien)
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), die deutsche Fachgesellschaft für Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter; in der GPOH arbeiten u. a. Ärzte, Wissenschaftler, Pflegende und Psychologen zusammen an der Erforschung, Diagnose, Behandlung und Nachsorge von bösartigen Erkrankungen und Blutkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen.
Grading	(englisch to grade: einteilen); Einteilung bösartiger Tumorzellen und -gewebe nach ihrem Differenzierungsgrad (anhand histologischer Kriterien); Die Gradzahl (meist G1 bis G4) beschreibt, wie stark die Krebszellen von gesunden, reifen (differenzierten) Zellen abweichen. Man schließt daraus auf den Grad der Bösartigkeit (Malignität) des Tumors: Je höher die Gradzahl, umso weniger differenziert der Tumor und umso höher der Malignitätsgrad.
Grenzstrang	beidseits der Wirbelsäule liegende Kette aus zahlreichen Nervenknoten (Ganglien) des sympathischen Nervensystems;





	<p>das sympathische Nervensystem ist Teil des autonomen Nervensystems.</p>
Hickman-Katheter	<p>zentraler Venenkatheter; Infusionsschlauch, dessen Ende in einem großen, herznahen Blutgefäß liegt. Das äußere Ende wird unterhalb des Schlüsselbeins durch die Haut heraus geleitet und kann, wenn eine Infusion erfolgen soll, mit dem Schlauchsystem des Infusionsbehälters verbunden werden. Bei Nichtgebrauch wird das nach außen ragende Katheterende verschlossen und steril verpackt.</p>
histologisch	<p>die Gewebe des Körpers betreffend; bei einer histologischen (feingeweblichen) Untersuchung werden Gewebeproben nach spezieller Aufbereitung (Herstellung von Gewebeschnitten und Anwendung bestimmter Färbetechniken) mit dem Mikroskop untersucht.</p>
histopathologisch	<p>Teilbereich der Pathologie, der die Lehre von den krankhaften Veränderungen der Körpergewebe betrifft; bei einer histopathologischen Untersuchung werden Gewebeproben nach spezieller Aufbereitung (Herstellung von Gewebeschnitten und Anwendung bestimmter Techniken) unter dem Mikroskop auf pathologische Veränderungen untersucht. Zwecks besserer Darstellung werden dabei auch biochemische und molekulargenetische Methoden angewendet.</p>
Hochdosis-Chemotherapie	<p>Einsatz einer besonders hohen Dosis zellwachstumshemmender Medikamente (Zytostatika); bei einer Krebserkrankung zielt sie darauf ab, sämtliche bösartigen Zellen zu vernichten. Da dabei auch das blutbildende System im Knochenmark zerstört wird, müssen im Anschluss eigene oder fremde Blutstammzellen übertragen werden (autologe bzw. allogene Stammzelltransplantation).</p>
Hormon	<p>Hormone sind chemische Signalstoffe (Eiweiße), die in unterschiedlichen Körperdrüsen produziert werden und verschiedene Aufgaben haben (zum Beispiel Schilddrüsenhormon, Wachstumshormon, Geschlechtshormone).</p>
Horner-Syndrom	<p>Kombination von Krankheitszeichen an einem Auge, die auf Augenmuskellähmungen unterschiedlicher Ursache beruhen; Krankheitszeichen sind zum Beispiel das Zurücksinken des Augapfels in die Augenhöhle (Enophthalmus), eine Verengung der Pupille (Miosis) und das Herabhängen des Oberlids (Ptosis).</p>



Immunabwehr	Fähigkeit des Körpers, Krankheitserreger und andere, dem eigenen Organismus fremde Substanzen (Antigene) durch das Immunsystem mit Hilfe spezifischer Antikörper bzw. bestimmter Abwehrzellen (z.B. zytotoxischer T-Lymphozyten) abzuwehren
immunhistochemisch	Bei einer immunhistochemischen oder immunhistologischen Untersuchung werden mit Hilfe von markierten (z.B. an Farbstoffe gebundenen) Antikörpern Proteine oder andere Zell- bzw. Gewebestrukturen sichtbar gemacht.
Immuntherapie	Behandlungsform, bei der das Immunsystem beeinflusst wird mit dem Ziel, Tumoren oder andere Erkrankungen abzuwehren oder zu bekämpfen.
Infektion	Eindringen kleinster Organismen (z.B. Bakterien, Viren, Pilze) in den Körper und anschließende Vermehrung in diesem. Je nach Eigenschaften der Mikroorganismen und der Abwehrlage des Infizierten kann es nach Infektionen zu verschiedenen Infektionskrankheiten kommen.
Infusion	Einbringen von Flüssigkeiten in den Körper, meist über einen längeren Zeitraum und über einen zentralen Venenkatheter; eine Infusion erfolgt zum Beispiel zur Zufuhr von Wasser, Elektrolyten, Eiweißen und/oder Medikamenten im Rahmen einer intensiven Behandlung.
intravenös	bedeutet "in eine Vene hinein" oder "in einer Vene"; hier: z.B. Verabreichung eines Medikaments oder einer Flüssigkeit / Suspension in die Vene durch eine Injektion, Infusion oder Transfusion;
Katecholamine	Sammelbegriff für die körpereigenen Substanzen Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin, die als Botenstoffe (Hormone) des sympathischen Nervensystems eine anregende Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System haben (sie führen zu einer Steigerung von Herzfrequenz und Blutdruck). Katecholamine werden in den Nebennieren und im Nervensystem gebildet. Es gibt auch künstlich hergestellte Katecholamine, die als Arzneistoffe verwendet werden.
Keimbahn	Bezeichnung für jene (Abfolge von) Zellen, die im Dienste der direkten Weitergabe der Erbsubstanz stehen, d.h. aus denen im Laufe der Individualentwicklung die Keimzellen (Eizellen und Spermien) entstehen. Die Keimbahn beginnt mit der befruchteten Zelle (Zygote) und führt über die Bildung von Urkeimzellen zur Bildung der für die Fortpflanzung zuständigen Geschlechtsdrüsen (Keimdrüsen) und letztlich die Keimzellen. Hingegen werden



	<p>jene Zelllinien, die von der Keimbahn abzweigen und sich zu Körperzellen entwickeln, als Soma bezeichnet.</p>
Keimdrüsen	<p>Drüsen, die die männlichen und weiblichen Keimzellen hervorbringen (Eierstöcke bei der Frau, Hoden beim Mann)</p>
Knochenmark	<p>Ort der Blutbildung. Schwammartiges, stark durchblutetes Gewebe, das die Hohlräume im Innern vieler Knochen (z.B. Wirbelkörper, Becken- und Oberschenkelknochen, Rippen, Brustbein, Schulterblatt und Schlüsselbein) ausfüllt. Im Knochenmark entwickeln sich aus Blutvorläuferzellen (Blutstammzellen) alle Formen von Blutzellen.</p>
Knochenmarkpunktion	<p>Entnahme von Knochenmarkgewebe zur Untersuchung der Zellen; bei der Punktion werden mit Hilfe einer dünnen Hohl- nadel wenige Milliliter flüssiges Knochenmark aus Beckenknochen oder Brustbein in eine Spritze gezogen. Die Punktion erfolgt bei größeren Kindern unter örtlicher Betäubung; eventuell wird zusätzlich ein Beruhigungsmittel verabreicht (Sedierung). Bei kleineren Kindern kann unter Umständen eine kurze Narkose zweckmäßig sein.</p>
Knochenmarkstanzbiopsie	<p>Entnahme von Knochenmarkgewebe zwecks Untersuchung der Zellen; dabei wird mit Hilfe einer speziellen, etwas dickeren Hohl- nadel ein etwa 2 cm langer Gewebezylinder aus dem Knochen gestanzt. Die Untersuchung erfolgt immer in Narkose. Eine Knochenmarkstanzbiopsie kann ergänzend oder an Stelle einer Knochenmarkpunktion erforderlich sein, wenn mit dieser nicht ausreichend Gewebe für eine verlässliche Untersuchung gewonnen werden kann. Die Knochenmarkstanze erfolgt i.d.R. wie die Knochenmarkpunktion aus dem hinteren Beckenkamm- knochen. Dort ist das Knochenmark nur durch eine relativ dün- ne Knochenschicht von der Haut getrennt, so dass die Entnahme ohne wesentliches Risiko erfolgen kann.</p>
Kontrastmittel	<p>Substanzen, mit deren Hilfe die Darstellung von Strukturen und Funktionen des Körpers in bildgebenden Verfahren verbessert werden kann. Kontrastmittel werden vor allem in der Röntgendiagnostik (Röntgenuntersuchung, Computertomographie), der Magnetresonanztomografie (MRT) und bei der Ultraschalluntersuchung eingesetzt.</p>
körperliche Untersuchung	<p>wichtiger Bestandteil diagnostischer Untersuchungen; beinhaltet u.a. das Abtasten und Abhören bestimmter Körperorgane sowie das Testen von Reflexen, um Hinweise auf die Art bzw. den Verlauf einer Erkrankung zu erhalten.</p>



Krebsprädispositionssyndrom	genetische Erkrankungen, die neben einem erhöhten Tumorrisiko Fehlbildungen und geistige Behinderung umfassen können. Nach aktuellen Erkenntnissen entstehen etwa 10 % der Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter aufgrund einer bekannten erblichen Veränderung bzw. auf der Grundlage eines Krebsprädispositionssyndroms. Zu den Krebsprädispositionssyndromen zählen u.a. das Louis-Bar-Syndrom (= Ataxia teleangiectatica), das Beckwith-Wiedemann-Syndrom, das Down-Syndrom, das Hippel-Lindau-Syndrom, das Li-Fraumeni-Syndrom, das MEN-Syndrom, die Neurofibromatose und das WAGR-Syndrom. Auch die familiäre Form des Retinoblastoms gehört dazu.
Laparoskopie	Untersuchung der Bauchhöhle mit einem Spezialendoskop, das unter Narkose mittels eines kleinen chirurgischen Eingriffs durch die Bauchdecke eingeführt wird;
Leukopenie	Verminderung der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) im Blut auf Werte unterhalb der altersentsprechenden Norm
Lidkchymose	flächige Hautblutung im Bereich der Augenlider
lymphatisches System	Sammelbegriff für Lymphgefäße, Lymphgefäßstämme, Lymphknoten, lymphatische Gewebe (Lymphozyten in Bindegewebe, Schleimhäuten, Drüsen) und lymphatische Organe (Milz, Rachenmandeln, Knochenmark, Thymusdrüse)
Lymphknoten	kleine linsen- bis bohnenförmige Organe, die zum körpereigenen Abwehrsystem gehören und sich an vielen Stellen des Körpers befinden; sie dienen als Filterstationen für das Gewebewasser (Lymphe) einer Körperregion und enthalten Zellen des Immunsystems.
Magnetresonanztomographie	bildgebendes Verfahren; sehr genaue, strahlenfreie Untersuchungsmethode zur Darstellung von Strukturen im Inneren des Körpers; mit Hilfe magnetischer Felder werden Schnittbilder des Körpers erzeugt, die meist eine sehr gute Beurteilung der Organe und vieler Organveränderungen ermöglichen.
Metastase	hier: Tochtergeschwulst, Tumorabsiedlung; Tumor, der durch Verschleppung von Tumorzellen aus einem anderen Bereich des Körpers entstanden ist; insbesondere bei bösartigen Geschwulsten (Krebs)
Metastasierung	Sammelbezeichnung für einen Krankheitsprozess, bei dem eine Absiedlung der kranken Zellen über den Blutweg und / oder das



	lymphatische System in ursprünglich gesunde Körperregionen stattfindet
MIBG	kurz für Methyljodbenzylguanidin oder <sup>123</sup> Iod-meta-Iodbenzylguanidin ( <sup>123</sup> I-MIBG), eine schwach radioaktiv markierte Substanz, die in ihrer chemischen Struktur einem Botenstoff des sympathischen Nervensystems, dem Stresshormon Noradrenalin (einem Katecholamin), ähnelt.
MIBG-Szintigraphie	Bildgebendes, nuklearmedizinisches Verfahren, das mit Hilfe von radioaktiv markiertem Methyljodbenzylguanidin ( <sup>123</sup> I-MIBG) spezifisch zur Diagnose von Tumoren des sympathischen Nervensystems eingesetzt wird. Dazu zählen bei Kindern und Jugendlichen zum Beispiel das Neuroblastom und das Phäochromozytom sowie deren Metastasen. MIBG ist eine Substanz, die in ihrer chemischen Struktur den körpereigenen Katecholaminen (speziell dem Hormon Noradrenalin, einem Botenstoff des sympathischen Nervensystems) ähnlich ist. Es reichert sich typischerweise in Tumoren an, die Katecholamine produzieren können. Da an das MIBG schwach radioaktives Iod gekoppelt ist, senden die mit dieser Substanz angereicherten Tumorzellen Signale aus, die von einer speziellen Kamera aufgenommen und zu einem Bild verarbeitet werden können.
MIBG-Therapie	Behandlung mit radioaktiv markiertem Methyljodbenzylguanidin (MIBG; <sup>123</sup> I-MIBG), einer Substanz, die sich vor allem in Katecholamin-produzierenden Tumoren des sympathischen Nervensystems anreichert (z.B. dem Neuroblastom). Die radioaktive Dosis wird für Behandlungszwecke so hoch gewählt, dass das Tumorgewebe durch die MIBG-Anreicherung quasi „von innen“ bestrahlt und dadurch zerstört wird.
Mikroskop	Instrument, das ermöglicht, Objekte oder bestimmte Strukturen von Objekten, die für das menschliche Auge nicht sichtbar sind, vergrößert anzusehen
Molekül	chemische Verbindung aus zwei oder mehr miteinander verbundenen Atomen
molekularbiologisch	Struktur, Bildung, Funktion sowie Wechselwirkungen von DNA und RNA (untereinander und mit Proteinen) auf molekularer Ebene betreffend.
Molekulargenetik	Teilgebiet der Genetik und der Biologie, welches Vererbung, Aufbau, Stoffwechsel, Differenzierung und Wechselwirkungen von Zellen auf molekularer Ebene untersucht. Im Mittelpunkt stehen die Analyse der Erbinformation der



	<p>Desoxyribonukleinsäure (DNA) und Ribonukleinsäure (RNA) und deren Verarbeitung im Rahmen der Proteinsynthese sowie die Genregulation.</p>
molekulargenetisch	<p>Struktur, Bildung, Entwicklung, Funktion und Wechselwirkungen von Zellen und Zellbausteinen (z.B. Nukleinsäuren, Proteine) auf molekularer Ebene betreffend; im Mittelpunkt stehen die Analyse der in den Nukleinsäuren (DNA und RNA) gespeicherten Erbinformation und deren Verarbeitung im Rahmen der Proteinsynthese sowie die Genregulation.</p>
Morbus Hirschsprung	<p>angeborene Erkrankung des Dickdarms, bei der Nervenzellen in einem Teil des Dickdarms fehlen. Die Fehlbildung kann zu Darmentleerungsstörungen mit schwerer Verstopfung, Erweiterung des Dickdarms (Megakolon), Blähbauch (Meteorismus), Erbrechen und Darmverschluss führen. Auch entzündliche Komplikationen sind möglich.</p>
Mutation	<p>Veränderung des genetischen Materials; sie kann ohne erkennbare äußere Ursache entstehen (so genannte Spontanmutation) oder durch äußere Einflüsse hervorgerufen werden (induzierte Mutation). Zu den äußeren Einflüssen zählen z. B. ionisierende Strahlen oder bestimmte chemische Substanzen (s. auch Mutagene). Sind Körperzellen betroffen, spricht man von einer somatischen Mutation, sind Keimzellen betroffen, von einer generativen Mutation. Somatische Mutationen sind nicht vererbbar, während generative Mutationen zu erblichen Schädigungen des Genträgers führen können. Je nach Ausmaß der Veränderung (einzelne oder mehrere Gene, größere Chromosomenabschnitte oder komplette Chromosomen) unterscheidet man Punkt- und Blockmutationen sowie numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen.</p>
MYCN	<p>steht für MYCN-Onkogen, ein Krebs erzeugendes Gen, das sich in verschiedenen Tumorarten feststellen lässt, zum Beispiel bei manchen Neuroblastomen und Medulloblastomen.</p>
MYCN-Amplifikation	<p>Vervielfältigung des MYCN-Onkogens, eines Krebs erzeugenden Gen, das sich in verschiedenen Tumorarten feststellen lässt (zum Beispiel manchen Neuroblastomen und Medulloblastomen). Eine Amplifikation von Onkogenen (wie MYCN) steht mit der Entstehung und/oder Ausbreitung mancher Tumorerkrankungen in Zusammenhang. Tumorzellen mit dem MYCN-Onkogen sind besonders widerstandsfähig (resistent) gegen Chemo- und Strahlentherapie.</p>



MYCN-Onkogen	Krebs erzeugendes Gen; seine Aktivierung führt dazu, dass sich Zellen ungebremst vermehren und der natürliche Zelltod (Apoptose) verhindert wird. Das MYCN-Onkogen lässt sich in verschiedenen Tumorarten feststellen, zum Beispiel bei manchen Neuroblastomen und Medulloblastomen. Tumorzellen mit dem MYCN-Onkogen sind besonders widerstandsfähig (resistent) gegen Chemo- und Strahlentherapie.
Narkose	Narkoseart, bei der der Patient schläft und die Reflexaktivität vermindert ist (= Voll- oder Allgemeinnarkose); führt zu einer völligen Unempfindlichkeit gegenüber Schmerz-, Temperatur- und Berührungsreizen (Betäubung). Aufgrund der verminderten Reflexaktivität wird der Patient während einer Operation i.d.R. über ein Beatmungsrohr (Tubus) beatmet (sog. Intubation).
Nebennierenmark	Gewebe der Nebenniere, das aus verschiedenen Nervenzellen, vor allem aus Zellen des sympathischen (autonomen) Nervensystems aufgebaut ist.
Nervensystem	Gesamtheit des Nervengewebes. Die wichtigsten Funktionen des Nervensystems stehen im Dienste der Wahrnehmung, der Integration des Wahrgenommenen, des Denkens und Fühlens sowie der Auslösung angemessener Verhaltensweisen. Man kann das Nervensystem auf verschiedene Weise unterteilen: 1) in ein „zentrales Nervensystem (= Zentralnervensystem)“ und ein „peripheres Nervensystem“; 2) Eine weitere Unterteilung sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem ist diejenige in „somatisches Nervensystem“ und „vegetatives Nervensystem“.
Nervenzellen	Bestandteile des Nervensystems höherer Lebewesen, die hauptsächlich für die Nachrichten-Übertragung im Organismus zuständig sind (durch Weiterleitung, Verarbeitung und Empfang von Signalen) Mit ihren Fortsätzen und den Synapsen bilden die Nervenzellen ein Netzwerk, durch das wichtige Signale weitergegeben und unwichtige Signale unterdrückt werden.
Neuroblastom	bösartiger solider Tumor des sympathischen Nervensystems; tritt gehäuft vor dem 5. Lebensjahr und vor allem bei Säuglingen und Neugeborenen auf und ist mit einem Anteil von etwa 8 % aller bösartigen Erkrankungen der zweithäufigste solide Tumor im Kindes- und Jugendalter (nach den Tumoren des Zentralnervensystems)
neurologisch	die Funktion des Nervensystems / Nervengewebes betreffend
Neuronspezifische Enolase	Enzym des Glucose-Stoffwechsels, das u.a. in den Nervenzellen des Gehirns und des peripheren Nervengewebes vorkommt.



	<p>Erhöhte Werte von NSE im Blut können auf bestimmte Krebserkrankungen hinweisen (z.B. ein Neuroblastom).</p>
Non-Hodgkin-Lymphom	<p>große Gruppe bösartiger Erkrankungen des lymphatischen Systems, die als ein Hauptmerkmal Lymphknotenschwellungen hervorrufen können. NHL zählen wie das Hodgkin-Lymphom zu den malignen Lymphomen. Sie machen etwa 7 % der bösartigen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter aus.</p>
Nuklearmedizin	<p>Fachgebiet in der Medizin, das sich mit der diagnostischen und therapeutischen Anwendung von Radionukliden befasst</p>
Ödem	<p>(meist) schmerzlose, nicht gerötete Schwellung infolge Ansammlung von Flüssigkeit aus dem Blut in unterschiedlichen Körperregionen</p>
Onkogen	<p>Gen, das die Entstehung von Krebs fördert (Onkogen bedeutet wörtlich Krebs-Gen). Onkogene entstehen durch Veränderung (Mutation) von Genen, die für die normale Zellentwicklung (Zellwachstum, -teilung, -reifung) von Bedeutung sind. Weil diese Gene sich in Onkogene umwandeln können, nennt man sie auch "Protoonkogene". Auslöser der Genveränderungen können beispielsweise radioaktive Strahlen, chemische Stoffe oder Viren sein.</p>
Operabilität	<p>Operationsfähigkeit /-eignung eines Patienten und / oder einer Erkrankung; ob ein Patient operiert wird, hängt von seinem klinischen Zustand ab und davon, ob die Operation im jeweiligen Fall eine angemessene und zielführende Behandlungsform darstellt (Indikation). Die Operationsfähigkeit eines Tumors richtet sich u.a. nach seiner Lage im Körper und seinem Wachstumsverhalten. Die Entscheidung, ob ein Tumor operabel ist, trifft letztlich der Chirurg (in Kooperation mit dem Behandlungsteam) unter Abwägung und Berücksichtigung vieler Faktoren. Verstümmelnde Operationen sind für den Heilungserfolg heutzutage nicht mehr vertretbar, wenn andere Behandlungsformen zur Verfügung stehen.</p>
Operation	<p>chirurgischer Eingriff am oder im Körper eines Patienten zwecks Behandlung, seltener auch im Rahmen der Diagnostik; der chirurgische Eingriff erfolgt mit Hilfe spezieller Instrumente, im Allgemeinen unter Narkose.</p>
Opsomyoklonus-Ataxie-Syndrom	<p>zeigt sich als Kombination aus kurzen, schnellen und unregelmäßigen Augenbewegungen in unterschiedliche Richtungen, unwillkürlichen ruckartigen Muskelzuckungen der Arme und Beine und einer Störung der Bewegungskoordination.</p>





	<p>Bei 70-80 % der Betroffenen geht das OMAS mit chronischen neurologischen und intellektuellen Defiziten, kognitiven und motorischen Entwicklungsverzögerungen, sprachlichen Defiziten und Verhaltensauffälligkeiten einher. Das OMAS tritt bei 1-4 % der neu diagnostizierten Neuroblastome auf.</p>
Pathologe	<p>Arzt oder Ärztin, der/die durch feingewebliche (histologische) und molekulargenetische Untersuchung von Zellen und Geweben Krankheiten identifiziert und die Bösartigkeit von Tumoren feststellt.</p>
peripheres Nervensystem	<p>kann als Empfangs- und Ausführungsorgan des Zentralnervensystems (ZNS) bezeichnet werden. Es besteht aus den zahlreichen Nerven, die den Körper durchziehen; sie tragen entweder Impulse von der Peripherie zum ZNS (sensible Nervenbahnen) oder vom ZNS in die Peripherie (motorische Nervenbahnen). Zum peripheren Nervensystem gehören zum Beispiel die Hirnnerven, Rückenmarksnerven und die peripheren Nervenzellen.</p>
Phäochromozytom	<p>Seltener, in ca. 10 % der Fälle bösartiger Tumor; überwiegend im Nebennierenmark, seltener im Bereich des Grenzstranges; tritt gehäuft im Zusammenhang mit familiären Krankheits-Syndromen wie z.B. multiplen endokrinen Neoplasien (MEN-Syndromen), Neurofibromatose und Hippel-Lindau-Syndrom auf.</p>
Positronen-Emissions-Tomographie	<p>Bildgebendes, nuklearmedizinisches Verfahren auf dem Prinzip der Szintigraphie, das in der Krebsheilkunde zur Darstellung von Tumoren oder Metastasen genutzt werden kann. Zum Nachweis von Tumorgewebe wird eine radioaktiv markierte Zuckerverbindung verabreicht. Da Tumoren einen höheren Stoffwechsel haben als gesundes Gewebe, wird der radioaktive Stoff von den Tumorzellen vermehrt aufgenommen und gespeichert. Die mit dieser Substanz angereicherten Tumorzellen senden Signale aus, die von einer speziellen Kamera (PET-Scanner) erfasst und in ein Bild (Tomogramm) umgewandelt werden.</p>
Primärtumor	<p>der zuerst entstandene Tumor, von dem Metastasen ausgehen können</p>
Prognose	<p>Vorhersage, Voraussicht auf den Krankheitsverlauf, Heilungsaussicht</p>
Prognosefaktor	<p>Faktor, der eine Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs erlaubt</p>



Prognosefaktoren	Faktoren, die eine ungefähre Einschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs (d.h. der Prognose) erlauben; Prognosefaktoren in der Krebsheilkunde sind z.B. die Größe, Lage und/oder Ausbreitung eines Tumors, seine Bösartigkeit oder auch das Alter und der Gesundheitszustand des Patienten. Welche Faktoren für den Krankheitsverlauf eine besonders gewichtige Rolle spielen, hängt von der Art der Krebserkrankung ab.
radioaktiv	als radioaktiv werden Substanzen mit instabilen Atomkernen bezeichnet, die sich spontan unter Abgabe von Energie umwandeln. Die frei werdende Energie wird als ionisierende Strahlung (energiereiche Teilchen und/oder Gammastrahlung) abgegeben.
radioaktive Strahlen	Strahlung, die durch den Zerfall (Kernzerfall) radioaktiver Substanzen entsteht; siehe "radioaktive Strahlung"
Rehabilitation	medizinische, soziale, psychosoziale und berufliche Maßnahmen nach einer Erkrankung zur Wiedereingliederung in Gesellschaft, Beruf und Privatleben, die u.a. die Wiederherstellung von Fähigkeiten durch Übungsbehandlung, Prothesen und / oder apparative Hilfsmittel umfassen können
Remission	vorübergehende Abnahme oder vorübergehendes Verschwinden der Krankheitszeichen der Krebserkrankung, jedoch ohne dass eine Heilung erreicht wird.
Retinsäure	Retinsäuren spielen eine zentrale Rolle bei Zellwachstum und Zellentwicklung (Differenzierung) und haben somit auch Einfluss auf eine Vielzahl von Krankheiten. Bei bestimmten Tumoren werden sie als Medikamente eingesetzt.
Röntgenstrahlung	energiereiche, elektromagnetische Strahlung, entdeckt von W. C. Röntgen 1895; Röntgenstrahlung kann Materie zum Teil durchdringen, so dass u.a. Einblicke in das Innere des menschlichen Körpers möglich werden. Da Röntgenstrahlen ionisierend wirken (ionisierende Strahlen), können sie auch Materie verändern, also z.B. Zellen schädigen und ggf. Krebs verursachen. Röntgenstrahlen haben eine höhere Energie als UV-Strahlen; sie entstehen durch hochenergetische Elektronenprozesse, die technisch z.B. in Röntgenröhren erzeugt werden. In der Diagnostik werden Röntgenstrahlen zur Untersuchung von bestimmten Körperregionen eingesetzt. Je nach Art des durchstrahlten Gewebes wird die Strahlung unterschiedlich stark abgefangen (absorbiert) und auf einer



	<p>Filmplatte als zweidimensionales Bild dargestellt. Da jede Röntgenuntersuchung mit einer gewissen Strahlenbelastung verbunden ist, müssen besonders empfindliche Körperteile (wie Keimdrüsen) geschützt werden. Im Rahmen der Röntgentherapie (z.B. Strahlentherapie) wird sehr energiereiche Röntgenstrahlung genutzt, um Tumorzellen abzutöten.</p>
Röntgenuntersuchung	<p>bildgebendes Verfahren, das durch Anwendung von Röntgenstrahlen Organe bzw. Organteile sichtbar macht.</p>
Rückenmark	<p>Teil des Zentralnervensystems; seine Hauptaufgabe ist die Nachrichtenvermittlung zwischen Gehirn und anderen Körperorganen. Das Rückenmark wird von den drei Rückenmarkshäuten und dem knöchernen Wirbelkanal schützend umhüllt.</p>
Schwann-Zellen	<p>spezielle Form von Gliazellen. Sie umwickeln als Hüll- und Stützzellen die langen Fortsätze (Axon) von Nervenzellen in deren Verlauf. Auf diese Weise bilden sie eine elektrisch isolierende Schicht aus Membranlipiden (so genannte Myelinscheide) um die Nervenfortsätze und sorgen so für eine rasche, ungestörte Erregungsleitung. Schwann-Zellen befinden sich nur im peripheren Nervensystem. Im Zentralnervensystem wird die gleiche Aufgabe von einer anderen Art von Gliazellen erfüllt.</p>
Sedierung	<p>Verabreichen von Beruhigungsmitteln (Sedativa), die eine dämpfende Wirkung auf das Zentralnervensystem haben, z.B. bei Schmerzen oder als Teil der Beruhigungs-/ Betäubungsmaßnahmen vor einem operativen Eingriff (Anästhesie)</p>
Skelett-Szintigraphie	<p>bildgebendes, nuklearmedizinisches Verfahren, das in der Krebsheilkunde hauptsächlich dem Nachweis oder Ausschluss von Knochenmetastasen dient. Bei der Untersuchung wird radioaktives Technetium (<math>^{99}\text{Tc}</math>) eingesetzt, das an eine Phosphatverbindung gebunden ist. Da Phosphat ein natürlicher Bestandteil der Grundsubstanz von Knochen ist, reichert sich die radioaktive Verbindung besonders dort vermehrt an-, wo ein erhöhter Knochenstoffwechsel stattfindet. Eine Spezialkamera ortet die verdächtigen Bereiche.</p>
solide	<p>fest</p>
Spontanurin	<p>mittlere Urinportion, die (ohne den Harnstrahl zu unterbrechen) aufgefangen wird, nachdem die erste Urinportion in die Toilette entleert wurde; dies soll gewährleisten, dass evtl.</p>



	<p>enthaltene Keime nicht aus den äußeren Genitalien, sondern den Harnwegen stammen. Der (meist morgens aufgefangene) Spontanurin (= spontaner Morgenurin) wird u.a. zur bakteriologischen Untersuchung des Urins herangezogen.</p>
Stammzelltransplantation	<p>Übertragung blutbildender (hämatopoetischer) Stammzellen nach vorbereitender Chemotherapie, Bestrahlung oder Immunsuppression des Empfängers. Die Stammzellen können entweder aus dem Knochenmark oder aus der Blutbahn gewonnen werden. Im ersten Fall nennt man das Verfahren ihrer Übertragung Knochenmarktransplantation, im zweiten Fall periphere Stammzelltransplantation. Nach Art des Spenders unterscheidet man zwei Formen der SZT: die allogene SZT (Stammzellen von einem Fremdspender) und die autologe SZT (eigene Stammzellen).</p>
stationär	<p>hier: medizinische Behandlung mit Unterbringung in einem Krankenhaus</p>
Strahlenbelastung	<p>Dosis an ionisierenden Strahlen (Radioaktivität), denen der Mensch durch natürliche sowie zivilisationsbedingte oder künstliche Strahlungsquellen ausgesetzt ist</p>
Strahlentherapie	<p>kontrollierte Anwendung ionisierender (hochenergetischer) Strahlen zur Behandlung von bösartigen Erkrankungen</p>
Supportivtherapie	<p>unterstützende Behandlungsmaßnahmen zur Vorbeugung, Linderung oder Behandlung krankheits- und/oder behandlungsbedingter Nebenwirkungen oder Komplikationen; die Supportivtherapie dient der Verbesserung der Lebensqualität des Patienten.</p>
sympathisches Nervensystem	<p>Teil des vegetativen (autonomen) Nervensystems und Gegenspieler des parasympathischen Nervensystems (Parasympathicus). Der Sympathicus dient der Anpassung an Anforderungs- und Stresssituationen. Seine Erregung führt zum Beispiel zu einer Erhöhung des Blutdrucks, einer Beschleunigung von Herzschlag und Atmung, einer Erweiterung der Pupillen und einer erhöhten Schweißabsonderung, während die Tätigkeiten von Magen und Darm und deren Drüsen gleichzeitig gedämpft werden.</p>
Symptom	<p>Krankheitszeichen</p>
systemisch	<p>den gesamten Körper erfassend</p>
Szintigraphie	<p>nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren, bei dem mittels Gabe einer radioaktiv markierten Substanz innere Organe</p>



oder Gewebe und deren Funktion (Aktivität) bildlich dargestellt werden können, zum Beispiel auf einem Röntgenfilm. In der Krebsheilkunde können mit Hilfe der Szintigraphie Tumoren oder Metastasen sichtbar gemacht werden. Es gibt verschiedene Arten der Szintigraphie, je nachdem, welches Organ untersucht werden soll und welche chemische Substanz dafür eingesetzt wird.

Therapieoptimierungsstudie	kontrollierte klinische Studie, die der optimalen Behandlung der Patienten dient und gleichzeitig die Behandlungsmöglichkeiten verbessern und weiterentwickeln soll; die Therapieoptimierung ist dabei nicht nur auf eine Verbesserung der Heilungsaussichten, sondern auch auf eine Begrenzung behandlungsbedingter Nebenwirkungen und Spätfolgen ausgerichtet.
Thrombozytopenie	Verminderung der Blutplättchen (Thrombozyten) im Blut auf Werte unterhalb der altersentsprechenden Norm (unter 150.000 Thrombozyten pro Mikroliter Blut)
Topoisomerasehemmer	Topoisomerasehemmer sind Substanzen, die zur Krebsbehandlung eingesetzt werden (Zytostatika). Sie hemmen verschiedene Enzyme (z.B. die so genannte Topoisomerase I und Topoisomerase II), die an der Reparatur von Brüchen im Erbmateriale beteiligt sind. Damit blockieren sie körpereigene Reparaturmechanismen, auf die sich schnell teilende Tumorzellen angewiesen sind. Zu den Topoisomerasehemmern gehören zum Beispiel die Wirkstoffe Etoposid, Etoposiphosphat und Teniposid aus der Gruppe der Epipodophyllotoxine sowie Topotecan und Irinotecan aus der Gruppe der Camptothecine.
Transfusion	Übertragung von Vollblut oder Blutbestandteilen (z.B. Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat) von einem Spender auf einen Empfänger.
Translokation	Austausch von Genabschnitten zwischen zwei Chromosomen
Transplantation	Übertragung von Geweben, Organen oder Zellen
Tumor	Geschwulst, sowohl gutartig (benigne) als auch bösartig (maligne)
Tumormarker	biologische Substanzen (zum Beispiel Proteine) in Blut oder anderen Körperflüssigkeiten, deren erhöhte Konzentration auf einen Tumor oder ein Tumor-Rezidiv hindeuten können; Tumormarker spielen vor allem für die Kontrolle des Krankheitsverlaufes eine Rolle, und zwar bei Patienten, bei denen erhöhte Konzentrationen einer entsprechenden Substanz zum Zeitpunkt der Diagnose gefunden werden. Zum verlässlichen



	<p>Auffinden von Krebs sind Tumormarker weniger geeignet, da sie zum einen auch natürlicherweise im Körper vorkommen, zum anderen einen Tumor nicht notwendigerweise ausschließen, wenn sie fehlen (das heißt, nicht in auffällig erhöhter Konzentration vorliegen).</p>
Ultraschall	<p>bildgebendes Verfahren zur Untersuchung von Organen; es werden dabei Ultraschallwellen durch die Haut in den Körper eingestrahlt. An Gewebs- und Organgrenzen werden die Schallwellen zurückgeworfen (reflektiert), von einem Empfänger (Schallkopf) aufgenommen und mit Hilfe eines Computers in entsprechende Bilder umgewandelt.</p>
undifferenziert	<p>hier: unreif, noch nicht funktionstüchtig und i.d.R. unbegrenzt teilungsfähig (Beispiel Stammzellen); die Entwicklung von undifferenzierten zu differenzierten Zellen und Geweben (Differenzierung) erfolgt schrittweise. Entsprechend gibt es viele verschiedene Differenzierungsgrade.</p>
Undine-Syndrom	<p>seltene angeborene Erkrankung des zentralen Nervensystems, das mit einer Störung der Atemregulation einhergeht. Darüber hinaus kommt es zu weiteren Fehlregulationen (wie Herzrhythmusstörungen, Schluckstörungen, zu hohe oder zu niedrige Körpertemperaturen, Bildung von Tumoren). Etwa ein Viertel der Kinder mit diesem Syndrom leiden zusätzlich an Morbus Hirschsprung.</p>
Urin	<p>Körperflüssigkeit, die in den Nieren entsteht und über die Harnwege ausgeschieden wird. Durch die Urinausscheidung wird der Flüssigkeitshaushalt sowie das Elektrolyt- und Säure-Basen-Gleichgewicht des Körpers reguliert. Darüber hinaus entsorgt der Körper mit dem Urin überflüssige Stoffe, z.B. Stoffwechselendprodukte (wie Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin) und Medikamente. Eine Urinanalyse kann Hinweise auf verschiedene Störungen von inneren Organen geben.</p>
vegetatives Nervensystem	<p>Teil des Nervensystems; setzt sich aus zwei Anteilen, dem Sympathicus und dem Parasympathicus, zusammen und dient der unbewussten und unwillkürlichen (d.h. der vom Willen weitgehend unabhängigen) Steuerung der inneren Organe und damit zahlreicher lebenswichtiger Vorgänge, zum Beispiel Atmung, Verdauung, Blutdruckregulation, und Wasserhaushalt. Nervenfasern des vegetativen Nervensystems gibt es in fast allen Körperorganen.</p>



## Vene

Blutgefäße (Blutadern), die das Blut, das im Körper zirkuliert, zum Herzen führen. Die Venen des Körperkreislaufs führen sauerstoffarmes (verbrauchtes) Blut von den Organen zum Herzen; die Venen des Lungenkreislaufs transportieren sauerstoffreiches Blut zum Herzen.