

Aus der Klinik für Kinderchirurgie
des CharitéCentrums 17 für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit
Perinatalzentrum und Humangenetik
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Kritische Evaluation der chirurgischen Einschätzung des Resektionsausmaßes
beim Neuroblastom: Charité - Universitätsmedizin Berlin 1988-2017“

*“Critical evaluation of the surgical assessment of the extent of resection in
neuroblastoma: Charité - Universitätsmedizin Berlin 1988-2017”*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Konstantin Steinweg
aus Bremen

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungen	VII
Abstrakt	1
Deutsch.....	1
English.....	2
1 Einleitung	4
1.1 Einführung.....	4
1.2 Epidemiologie	4
1.3 Ätiologie und Pathogenese.....	4
1.4 Klassifikationen.....	5
1.5 Tumorregression und Vorsorgeuntersuchungen	11
1.6 Klinik.....	11
1.7 Diagnostik	12
1.8 Prognosefaktoren und Risikostratifizierung.....	14
1.9 Therapie.....	16
1.9.1 Therapieoption Chirurgie	16
1.9.2 Therapieoption Chemotherapie	17
1.9.3 Therapieoption Hochdosischemotherapie u. Stammzelltransplantation	19
1.9.4 Therapieoption Erhaltungstherapie.....	19
1.9.5 Therapieoption Strahlentherapie	19
1.9.6 Therapie der Beobachtungsgruppe.....	19
1.9.7 Therapie der intermediären Risikogruppe.....	20
1.9.8 Therapie der Hochrisikogruppe.....	21

1.10	Therapieprotokolle des Neuroblastoms.....	21
1.10.1	<i>Diagnostik</i>	22
1.10.2	<i>Klassifizierungen</i>	23
1.10.3	<i>Therapie</i>	23
1.11	Prognose.....	29
1.12	Herleitung der Fragestellung.....	30
2	Patienten und Methodik	32
2.1	Studienendpunkt.....	32
2.2	Definitionen.....	32
2.3	Studiendesign.....	32
2.3.1	<i>Datenerhebung</i>	33
2.3.2	<i>Ausschlusskriterien und Zensierung der Datenerhebung</i>	34
2.3.3	<i>Erhobene Merkmale</i>	34
2.3.4	<i>Annahme: Vergleichbarkeit und Dauer der Chemotherapieregime</i>	38
2.3.5	<i>Annahme: Wirkung der Chemotherapie</i>	40
2.3.6	<i>Annahme: Wirkeintritt und Wirkdauer der Chemotherapie-Zyklen</i>	41
2.4	Softwareprodukte.....	41
2.5	Empirische Verfahren.....	42
2.5.1	<i>Deskriptive Statistik</i>	42
2.5.2	<i>Schließende Statistik: Grad der Konkordanz</i>	42
2.5.3	<i>Vorgehen bei fehlenden Werten</i>	51
3	Ergebnisse	52
3.1	Patientenauswahl.....	52
3.2	Ergebnisse der deskriptiven Statistik.....	53
3.2.1	<i>das Patientenkollektiv</i>	53
3.2.2	<i>die Datenqualität</i>	58
3.2.3	<i>die Primariusresektion</i>	59
3.2.4	<i>Beurteilungen des Resektionsausmaßes</i>	62

3.3	Ergebnisse der schließenden Statistik	64
3.3.1	<i>Cohens Kappa anhand einer 3x3-Kontingenztafel</i>	64
3.3.2	<i>Überprüfung der Konkordanz mittels Dichotomisierung</i>	65
4	Diskussion	68
4.1	Diskussion der Methode.....	68
4.1.1	<i>Bezogen auf die Vergleichbarkeit der Studienprotokolle</i>	68
4.1.2	<i>Bezogen auf die gewählten Ausprägungen des Resektionsausmaß</i>	70
4.1.3	<i>Bezogen auf das Konfidenzintervall von Kappa</i>	70
4.1.4	<i>Bezogen auf den erweiterten Kappa</i>	70
4.2	Diskussion der Ergebnisse	72
4.2.1	<i>Diskussion der deskriptiven Statistik</i>	72
4.2.2	<i>Diskussion der schließenden Statistik</i>	85
4.2.3	<i>Vergleich der Dissertation mit der Studie von von Allmen et al (2017)</i>	87
4.3	Zusammenfassung der Limitationen, der Stärken und der Bias.....	92
4.4	Schlussfolgerungen	93
4.5	Ansätze für weiterführende Studien und Konsequenzen	94
5	Anhang	95
5.1	Berechnungen auf der Grundlage der Daten von von Allmen et al (2017)	95
	Literaturverzeichnis	97
	Eidesstattliche Versicherung	114
	Lebenslauf	116
	Danksagung	117
	Bescheinigung über eine begleitende Statistikberatung	118

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.8-A: Von der GPOH empfohlene Risikostratifizierung.....	15
Abbildung 1.9-A: Darstellung der Tumorzellreduktion.....	18
Abbildung 3.1-A: Fließschema Patientenauswahl.	52
Abbildung 3.1-B: Gründe für einen Patientenausschluss.....	53
Abbildung 3.2-A: Kaplan-Meier-Kurve des Event-freien Überlebens.	56
Abbildung 3.2-B: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens.	57
Abbildung 3.2-C: Box-Plot des Merkmals „Jahr der Diagnose“.	58
Abbildung 3.2-D: Intra- und postoperative Beurteilungen des Resektionsausmaßes.	63
Abbildung 3.2-E: Verschiedene postoperative Beurteilungen des Resektionsausmaßes.	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.4-A: INPC-Einteilung in die Prognosegruppen günstig und ungünstig.....	6
Tabelle 1.4-B: Grading des Neuroblastoms nach Hughes.	7
Tabelle 1.4-C: Staging des Neuroblastoms nach Evans.....	8
Tabelle 1.4-D: Staging gemäß dem INSS.	9
Tabelle 1.4-E: Image-Defined Risk Factors des Neuroblastoms.	10
Tabelle 1.4-F: Staging gemäß dem INRGSS.	11
Tabelle 1.10-A: Chemotherapieblöcke der Induktionstherapien.	27
Tabelle 1.11-A: Event-freie Überlebensraten.	29
Tabelle 1.11-B: Gesamtüberlebensraten.	30
Tabelle 2.3-A: Referenzwerttabelle für Laborwerte.	36
Tabelle 2.5-A: x-x-Kontingenztafel.	44
Tabelle 2.5-B: Richtwerte für Cohens Kappa nach Altman.....	44
Tabelle 2.5-C: 2x2-Kontingenztafel.....	47
Tabelle 2.5-D: Programmeinstellung des Statistikprogrammes G*Power.....	50
Tabelle 3.2-A: Merkmale, die das Patientenkollektiv charakterisieren.	54
Tabelle 3.2-B: Verteilung der hämato-onkologischen Events.	56
Tabelle 3.2-C: Merkmale zum Patienteneinschluss und zur Datengüte.....	58
Tabelle 3.2-D: Präoperativer Zustand und Operationsbedingungen.	59
Tabelle 3.2-E: Vom Tumor betroffene Organe.	60
Tabelle 3.2-F: Am Tumor- und Operationsgebiet beteiligte Gefäße.	61
Tabelle 3.2-G: Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo.	61
Tabelle 3.2-H: Postoperative Komplikationen.	62
Tabelle 3.2-I: Lage- und Streuungsmaße der Beurteilungen des Resektionsausmaßes. ...	62
Tabelle 3.3-A: 3x3-Kontingenztafel der Beurteilungen des Resektionsausmaßes.	64
Tabelle 3.3-B: 2x2 Kontingenztafel, nach Dichotomisierung.....	65
Tabelle 4.1-A: Mediane Dauer des 1. und 2. Chemotherapiezyklus.....	70
Tabelle 4.2-A: Anzahl der Neuroblastomdiagnosen.	75
Tabelle 4.2-B: Intra- und postoperative Komplikationen.	83
Tabelle 4.2-C: Vergleich der Patienten mit der Arbeit von von Allmen <i>et al</i> (2017).....	89
Tabelle 4.2-D: 2x2-Kontingenztafel aus der Arbeit von von Allmen <i>et al</i> (2017).	89

Abkürzungen

Abkürzungen von Chemotherapieblöcken	siehe Tabelle 1.10-A
ASCT	autologe Stammzelltransplantation
CR / complete resection	Makroskopisch vollständige Tumorresektion
CT	Computertomografie
EFS	event-free survival rate = Event-freie Überlebensrate
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GTR / gross total resection	Resektion von $\geq 95\%$ des makroskopischen Tumolvolumens
HMA	Homovanillinmandelsäure (HVA)
IDRF	image defined risk factor
INPC	International Neuroblastoma Pathology Classification
INRG	International Neuroblastoma Risk Group
INRGSS	International Neuroblastoma Risk Group Staging System
INSS	International Neuroblastoma Staging System
IQR	interquartile range = Interquartilsabstand
IR / incomplete resection	Makroskopisch inkomplette Resektion
LDH	Laktatdehydrogenase
LOH 1p36	Loss of heterozygosity auf der Chromosomenregion 1p36
MIBG	¹²³ Iod- Meta-Iod-Benzyl-Guanidin
MKI	Mitosis-Karyorrhexis-Index
MRT	Magnetresonanztomografie
NSE	neuronenspezifische Enolase
OS	overall survival rate = Gesamtüberlebensrate
PET-CT	Kombination aus Positronen-Emissionstomografie und Computertomografie
STR / subtotale Resektion	Resektion von $< 95\%$ des makroskopischen Tumolvolumens
vgl. Tab. 2.5-B	vergleiche Tabelle 2.5-B
VMA	Vanillinmandelsäure
κ / kappa	Kappa-Koeffizient nach Cohen
π / pi	Wahrscheinlichkeit für eine Ausprägung in der schließenden Statistik

Abstrakt

Deutsch

Einleitung: Die 10-Jahres Gesamtüberlebensrate von Patienten mit einem nicht metastasierten Neuroblastom beträgt 91%. Beim Vorliegen von Metastasen und einem Diagnosealter ≥ 18 Monate überleben im gleichen Zeitraum jedoch nur 38% der Patienten. Der prognostische Einfluss der Primariusresektion auf die Gesamtüberlebensrate ist für die niedrige und mittlere Risikogruppe bekannt. Die Daten für die Hochrisikogruppe widersprechen sich hinsichtlich des prognostischen Einflusses von kompletten und fast kompletten Resektionen gegenüber partiellen Resektionen. Die Beurteilung des Resektionsausmaßes durch den Chirurgen wurde bisher ungeprüft übernommen. Die vorliegende Arbeit sollte klären, inwieweit die intraoperative chirurgische Einschätzung bei der eigenen Patientenkohorte mit der postoperativen Bildgebung im Verlauf übereinstimmt.

Methoden: Hierfür wurden Neuroblastompatienten, die zwischen 1988 und 2017 an der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin eine Primariusresektion erhielten, retrospektiv untersucht. Dabei wurde das makroskopische Resektionsausmaß in komplette Resektion / 100%, fast totale Resektion / 95% - 99% und inkomplette Resektion / $< 95\%$ unterteilt. Als Konkordanzmaß wurde Cohens Kappa berechnet. Durch Dichotomisierung in komplette / 100% und inkomplette / $< 100\%$ Resektionen konnte Cohens Kappa mittels Berechnung von Yules Y und Durchführung des McNemar-Tests überprüft werden. Das Signifikanzniveau wurde vorab auf 5% festgelegt.

Ergebnisse: 87 Patienten (47%) mit vollständigen vergleichbaren Daten konnten in die Dissertation eingeschlossen werden. Es wurden unter anderem das Diagnosealter, das Grading (Hughes, INPC) und das Staging (Evans, INSS, IDRF, INRGSS) erhoben. Die deskriptive Analyse zeigte, dass unsere Patientenkohorte der Grundgesamtheit an Neuroblastompatienten gleicht und sich die Ergebnisse daher auf die Grundgesamtheit übertragen lassen. Für die gesamte Kohorte ergab sich, bezogen auf die Konkordanz der Beurteilungen des Resektionsausmaßes, ein Kappa-Wert von 0,507 mit dem 95%-Konfidenzintervall [0,273 ; 0,741]. Nach Dichotomisierung ergaben sich ein Kappa-Wert von 0,481 mit dem 95%-Konfidenzintervall [0,239 ; 0,724], ein Yules Y-Wert von 0,646 und für den McNemar-Test ein exakter p-Wert von 0,038574.

Diskussion: Interpretiert man Cohens Kappa, liegt bei der Patientenkohorte lediglich eine mittelmäßige Konkordanz zwischen intraoperativ chirurgischer Beurteilung und postoperativer Bildgebung im Verlauf vor. Ursächlich sind bei insgesamt schlechter Datenlage fehlende Standardisierung und unterschiedlich strenge Beurteilungskriterien anzuschuldigen. Hieraus ergibt sich die dringliche Forderung nach einer unmittelbaren postoperativen Bildgebung. Bei exakter Beurteilung des wirklichen Resektionsausmaßes durch standardisierte Bilddatenanalyse wären Therapiestudien besser auswertbar und könnten insbesondere einheitliche Empfehlungen in der Hochrisikogruppe erarbeitet werden.

English

Introduction: The 10-year overall survival rate of patients with non-metastatic neuroblastoma is 91%. However, in the presence of metastases and a diagnosis age ≥ 18 months, only 38% of patients survive during the same period. The prognostic impact of primary resection on overall survival is known for the low- and intermediate-risk groups. Data for the high-risk group contradict each other regarding complete or near-complete resection versus partial resection. The surgeon's assessment of the extent of resection has been adopted unreviewed. The present study aimed to clarify the extent to which intraoperative surgical assessment in our patient cohort is consistent with postoperative imaging during follow-up.

Methods: For this purpose, neuroblastoma patients who underwent primary resection at the Department of Pediatrics with a focus on Oncology and Hematology at Charité - Universitätsmedizin Berlin between 1988 and 2017 were retrospectively studied. The macroscopic resection extent was divided into complete resection / 100%, almost total resection / 95% - 99%, and incomplete resection / $< 95\%$. Cohen's kappa was calculated as a concordance measure. By dichotomizing into complete / 100% and incomplete / $< 100\%$ resections, Cohen's kappa could be checked by calculating Yules Y and performing McNemar's test. The significance level was prespecified at 5%.

Results: 87 patients (47%) with complete comparable data could be included in the dissertation. Data collected included age at diagnosis, grading (Hughes, INPC), and staging (Evans, INSS, IDRF, INRGSS). Descriptive analysis showed that our patient cohort resembled the population of neuroblastoma patients and therefore the results can be generalized to the population. For the entire cohort, based on the concordance of resection extent assessments, the kappa value was 0.507 with a 95% confidence interval [0.273 ; 0.741]. After dichotomization, there was a Kappa value of 0.481 with the 95% confidence interval [0.239 ; 0.724], a Yules Y value of 0.646, and for the McNemar test, an exact p-value of 0.038574.

Discussion: Interpreting Cohen's kappa, there is only moderate concordance between intraoperative surgical assessment and postoperative imaging during follow-up in the patient cohort. The reason for this is the lack of standardization and different levels of strictness in the evaluation criteria. This leads to the urgent demand for immediate postoperative imaging. An exact assessment of the true extent of resection by standardized image data analysis would allow a better evaluation of therapy studies and, in particular, the development of uniform recommendations in the high-risk group.

1 Einleitung

1.1 Einführung

Pädiatrische Tumore stellen in Deutschland bei den unter 15-Jährigen mit einer Inzidenz von 160 auf 1 Millionen eine seltene Erkrankungsgruppe dar. Bei den 1- bis 4-Jährigen ist die Inzidenz von pädiatrischen Tumoren in etwa doppelt so hoch wie bei den 5- bis 14-Jährigen. Die besondere klinische Relevanz dieser Erkrankungsgruppe lässt sich jedoch durch die Mortalität veranschaulichen. In den Industrienationen stellen sie nach Unfällen die zweithäufigste Todesursachen im Kindesalter dar. [1]

Mit 32,9% bilden Leukämien die häufigste Tumorgruppe der unter 15-Jährigen. Die zweithäufigste Tumorgruppe ist mit 24,6% die Tumorgruppe des zentralen Nervensystems, gefolgt von den Lymphomen mit 10,7%. Das Neuroblastom stellt mit 6,9% die vierthäufigste Tumorgruppe. Gleichzeitig ist das Neuroblastom der häufigste solide extrakranielle Tumor der unter 15-Jährigen. [1]

Die Häufigkeitsverteilung der pädiatrischen Tumore ist in Deutschland altersabhängig. Bei den unter 1-Jährigen ist das Neuroblastom mit 31,2% die häufigste Tumorgruppe. Zudem hat das Neuroblastom neben dem Retinoblastom und dem Hepatoblastom den niedrigsten Altersmedian der pädiatrischen Tumore (17 Monate). [1]

1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz des Neuroblastoms beträgt 1:7000 Lebendgeburten. Die Inzidenz beträgt bei den unter 15-Jährigen 1,3 pro 100.000. [2] Das Verhältnis der Jungen zu den Mädchen beträgt 1,2 : 1,0 [2, 3]. Hierbei erkranken 46% der Neuroblastompatienten im 1. Lebensjahr [2] und 80% bis 90% vor dem 5. Lebensjahr [2, 4]. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 14 Monate [2, 5-8]. Mit zunehmendem Alter sinkt das Risiko, ein Neuroblastom zu entwickeln. Adoleszente und Erwachsene entwickeln sehr selten ein Neuroblastom, haben dann jedoch eine sehr schlechte Prognose. [2]

1.3 Ätiologie und Pathogenese

Das Neuroblastom bildet mit dem Ganglioneuroblastom und dem Ganglioneurom die Tumorgruppe der peripheren neuroblastischen Tumore [2]. Als neuroektodermaler Tumor entsteht das Neuroblastom in der embryonalen, fetalen oder frühen pränatalen Entwicklungsphase aus den Vorläuferzellen des Sympathikus. Demzufolge entsteht das Neuroblastom in den para- oder prävertebralen Ganglien sowie in rund 50% der Fälle im Nebennierenmark. [2, 5, 9] Familiäre Formen des Neuroblastoms bestehen oft aus mehreren

Primarien [2]. Der Primarius befindet sich in 75% der Fälle abdominal [2] und hat bei Diagnosestellung in etwa 50% der Fälle bereits Metastasen gebildet [2, 5, 10]. Hierbei sind folgende Organe und Systeme von der Metastasierung betroffen: zu 90% das Knochenmark, zu 60% die Metaphysen der langen Röhrenknochen, der Schädel oder die Orbita, zu 20% die Fernlymphknoten, zu 17% die Leber, zu 9% das Gehirn, zu 3% die Haut und zu 1% Lunge [2, 5].

Die weitere Ätiologie des Neuroblastoms ist bislang nicht vollständig aufgeklärt. Das Neuroblastom besitzt eine heterogene Tumorgenetik. [2] In Autopsiestudien fand man in den Nebennieren von Feten neuroblastische Zellnester [2, 11, 12]. Diese physiologischen neuroblastischen Zellnester sind in der Regel perinatal spontan regredient. Eine weitere Verlaufsform ist die Ausreifung des Tumors. Diesen beiden benignen Verlaufsformen steht in mehr als 50% der Fälle ein hochaggressiver Tumor gegenüber. [2]

Das Potential der spontanen Regredienz sowie eines hochaggressiven Verlaufs stellt eine Besonderheit dar. Ein wichtiger Prognosefaktor ist hierbei der Amplifikationsstatus des Gens MYCN. Eine Amplifikation des Gens MYCN führt zu einer Induktion des Enzyms Telomerase. Dies führt zu einer Stabilisierung der Telomere und ist ein Baustein auf dem Weg zur Immortalisierung der Tumorzelle. Eine Translokation des Gens *Telomerase Reverse Transkriptase* (TERT) führt ebenfalls zu einer Induktion des Enzyms Telomerase. Sie kommt in 13% der Neuroblastome vor. Eine inaktivierende Mutation des Gens ATRX führt über den „Alternative Lengthening of Telomeres“-Signalweg zu einer Stabilisierung der Telomere. Eine solche Mutation lässt sich in 5% aller Tumore finden. Die Amplifikation des Gens MYCN, die Translokationen des Gens TERT und eine inaktivierende Mutation des Gens ATRX lassen sich fast nur in Neuroblastomen von Hochrisikopatienten nachweisen. Das Fehlen dieser genetischen Veränderungen in anderen Risikogruppen könnte ein Grund für die spontanen Regressionen der niedrigen und intermediären Risikogruppe sein. [2]

1.4 Klassifikationen

Die heutzutage in Deutschland und international gängige histologische Einteilung ist die *International Neuroblastoma Pathology Classification* (INPC, siehe Tabelle 1.4-A) [2, 6]. Das Ziel der INPC ist es, das Neuroblastom in zwei Gruppen mit günstiger und ungünstiger Prognose einzuteilen [2, 5, 13-15]. Neuroblastome mit einer günstigen Prognose besitzen das Potential zu regredieren oder mit der Zeit zu differenzieren und auszureifen. Tumore mit einer ungünstigen Prognose hingegen zeichnen sich durch einen erhöhten Zellumsatz aus. [11, 14, 15] Die erste Unterteilung entspricht dem Differenzierungsgrad: Neuroblastom (Schwann-

Zellstroma arm), gemischtes Ganglioneuroblastom (Schwann-Zellstroma reich), benignes Ganglioneurom (Schwann-Zellstroma dominant) und noduläre Ganglioneuroblastom (Schwann-Zellstroma arme und Schwann-Zellstroma reiche Areale nebeneinander). Das gemischte Ganglioneuroblastom und das Ganglioneurom haben eine günstige Prognose. [2, 13, 14] Das Neuroblastom lässt sich weiter in die Kategorien undifferenziert, gering differenziert und differenzierend unterteilen, ebenso das benigne Ganglioneurom in ausreifend und ausgereift [2, 6, 10, 11, 13-16]. Durch Hinzuziehen des Patientenalters und des *Mitosis-Karyorrhesis-Index* (MKI) lässt sich das Neuroblastom einer der zwei Prognosegruppen zuordnen [2, 13-16]. Dabei beeinflusst das Alter die Interpretation der Histologie und des MKI [13, 14, 16]. Nach Überarbeitung der INPC lässt sich das noduläre Ganglioneuroblastom anhand der Kriterien des Neuroblastoms in Bezug auf den nodulären neuroblastischen Anteil in eine der zwei Prognosegruppen zuordnen [13, 15, 16].

Tabelle 1.4-A: Einteilung gemäß INPC in die Prognosegruppen günstig und ungünstig, Tabelle modifiziert nach [2, 11, 13-15, 17, 18].

Histologische Einteilung nach INPC-Kriterien		MKI	Alter	Prognosegruppe
Neuroblastom oder Ganglioneuroblastom, nodulär	undifferenziert	-	-	ungünstig
	gering differenziert	> 4%	-	ungünstig
		< 4%	> 1,5 Jahre	ungünstig
	differenzierend	< 4%	< 1,5 Jahre	günstig
		-	> 5 Jahre	ungünstig
		< 4%	< 1,5 Jahre	günstig
		> 4%	< 1,5 Jahre	ungünstig
	< 2%	1,5 - 5 Jahre	günstig	
> 2%	1,5 - 5 Jahre	ungünstig		
Ganglioneuroblastom, gemischt	-	-	günstig	
Ganglioneurom	ausreifend oder ausgereift	-	-	günstig

Legende: INPC: International Neuroblastoma Pathology Classification. MKI: Mitosis-Karyorrhesis-Index, Anzahl der Zellen pro 5000 Zellen.

Der MKI beschreibt die Anzahl der Mitosen und Apoptosen pro 5000 Zellen [2, 11] und wird zur Beschreibung des Zellumsatzes herangezogen [10]. Für die INPC wird der MKI in 3 Klassen unterteilt: niedriger MKI mit < 2%, mittelgroßer MKI mit 2-4% und großer MKI mit > 4%. Dabei entspricht ein MKI von 2% 100 Zellen in Mitose oder Karyorrhesis pro 5000 Zellen und ein MKI von 4% 200 Zellen in Mitose oder Karyorrhesis pro 5000 Zellen. [11, 15] Es besteht eine Korrelation zwischen einem hohen MKI, einem schweren Krankheitsverlauf und einer Amplifikation des Gens MYCN, ein wichtiger prognostischer Faktor [11, 15, 16, 19, 20]. So wird bei einem hohen MKI von einer MYCN-Amplifikation ausgegangen. Bei einem

mittelgroßen MKI und Kindern über 1,5 Jahren wird vereinfacht lediglich von einer kontinuierlichen MYCN-Genexpression und einer schlechten Prognose ausgegangen. Bei einem mittelgroßen MKI und Kindern unter 1,5 Jahren wird von einer temporären MYCN-Genexpression mit einer guten Prognose ausgegangen. Bei einem niedrigen MKI wird vereinfacht von einer nicht erhöhtem Proteinbiosynthese des Gens MYCN mit einer guten Prognose ausgegangen. [14, 15] Das undifferenzierte Neuroblastom besitzt unabhängig von Alter und MKI nicht die Fähigkeit zur Differenzierung und hat *per se* eine ungünstige Diagnose [14, 15, 21]. Alternativ zur manuellen Zellzählung kann die Proliferationsrate immunhistochemisch mit dem Ki-67-Antikörper [22, 23] oder dem Antikörper MIB 1 [22, 24] gegen das Antigen Ki-67 [22, 25] bestimmt werden.

Die INPC als Abwandlung der Klassifikation nach Shimada wurde 1999 zwecks internationaler Vereinheitlichbarkeit eingeführt [10]. Sie wurde 2003 überarbeitet [15-17]. Vor der Einführung der INPC wurden die Tumorbiopsate in Deutschland histologisch oft nach Hughes eingeteilt (siehe Tabelle 1.4-B). Das Grading nach Hughes unterteilt die Differenzierungsgrade des Neuroblastom vom Ganglioneuroblastom hin zum Neuroblastom. [10]

Tabelle 1.4-B: histologische Einteilung des Neuroblastoms nach Hughes [26], modifiziert nach Harms und Wilke [27] sowie nach Adam und Hochholzer [28]. Tabelle aus [29].

Grad	Kriterien nach Hughes
Grad 1	Ganglioneuroblastom 1a) diffuses Ganglioneuroblastom: diffuse Mischung von unreifen, ausreifenden und reifen Zellelementen 1b) Ganglioneuroblastom vom Kompositionstyp: Ganglioneuroblastom mit wechselnd großen Arealen undifferenzierten Neuroblastomgewebes („abrupter Übergang“ zwischen beiden Tumorkomponenten)
Grad 2	Tumor zeigt ein Mischbild aus undifferenzierten Zellen und einigen Zellen mit partieller Differenzierung in Ganglienzellen (vesikuläre Nuklei, Nucleolen, erhöhte Zytoplasma-Kern-Relation, zytoplasmatische Fortsätze)
Grad 3	Undifferenzierte Tumorzellen ohne Anzeichen einer Reifung
Anaplasie	Nebeneinanderbestehen von typischen Neuroblastomgewebe (Grad 1, 2, 3) und Tumoranteilen, die die Neuroblastomkriterien nicht mehr erfüllen, aber große und polymorphe Zellkerne mit sehr vielen und häufig atypischen Mitosen enthalten.

Neben dem Grading ist das Tumorstaging ein wichtiges Instrument, um die Prognose eines Patienten abschätzen zu können und die richtige Therapieoption auszuwählen. 1985 wurde das Staging nach Evans (siehe Tabelle 1.4-C) angewendet [29].

Tabelle 1.4-C: Staging-System nach Evans [30].

Stadium nach Evans	Kriterium
Stadium I	Der Tumor beschränkt sich auf sein Ursprungsorgan oder seine Ursprungsstruktur.
Stadium II	Der Tumor dehnt sich kontinuierlich über seine ursprüngliche Organ- oder Strukturgrenze hinweg aus. Ipsilateral regionale Lymphknoten dürfen betroffen sein. Tumore mit einem Ursprung entlang der Mittellinie, die ipsilateral ihre Organgrenze durchbrechen und regional Lymphknoten durchbrechen, werden in das Stadium II eingeteilt.
Stadium III	Der Tumor dehnt sich kontinuierlich über die Körpermittellinie hinaus aus. Regionale Lymphknoten dürfen betroffen sein. Tumore mit einem Ursprung entlang der Mittellinie, die bilateral ihre Organgrenze durchbrechen und/oder regional Lymphknoten durchbrechen, werden in das Stadium III eingeteilt.
Stadium IV	Der Tumor metastasiert, zum Beispiel in das Skelett, in Organe, Weichteilgewebe oder Fernlymphknoten. Tumore aus dem Stadium III, die sich offensichtlich großflächig ausgedehnt haben, werden in das Stadium IV einsortiert.
Stadium IV-S	Tumore, die lokal die Kriterien für das Stadium I oder II erfüllen und ausschließlich in Leber, Haut und/oder Knochenmark metastasiert haben, werden in das Stadium IV-S einsortiert.

Aus dem Stagingverfahren nach Evans wurde 1988 das *International Neuroblastoma Staging System* (INSS, siehe Tabelle 1.4-D) entwickelt [2, 31, 32]. Das INSS stellt eine etablierte Klassifikation der verschiedenen Neuroblastomstadien dar [2]. Sie stützt sich auf die lokale und systemische Tumorausbreitung sowie postoperativ auf das Resektionsausmaß. Die Stadien 1-3 stellen die lokalen Tumorstadien dar und die Stadien 4 und 4S beschreiben das metastasierte Neuroblastom. [2, 5, 32] Auf Grund seiner hohen Regressionsrate wird das Stadium 4S vom Stadium 4 abgegrenzt. Initial kommt es oft zu einem bedrohlichen Progress mit nachfolgender Regression. [2] Es betrifft laut Definition nur Kinder unter 18 Monaten. Vor 2004 betraf es nur Kinder unter 12 Monaten. [2, 33] Sie weisen lokal Stadium 1 oder 2 auf und das Neuroblastom hat lediglich in die Haut, in die Leber und/oder begrenzt ins Knochenmark metastasiert [2, 5, 32]. Zur Differenzierung wird das Staging nach Evans in römischen Ziffern und das INSS in arabischen Ziffern angegeben [29].

Tabelle 1.4-D: Stadieneinteilung des International Neuroblastoma Staging System (INSS) [2, 31, 32].

Die Tabelle 1.4-D darf aus rechtlichen Gründen in der elektronischen, online frei verfügbaren Version dieser Arbeit nicht enthalten sein. Die Tabelle ist unter anderen in den Quellen „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. (2. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2018. Seite 419-440.“, „Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, Berthold F, Castleberry RP, D'Angio G, De Bernardi B, Evans AE, Favrot M, Freeman AI, Haase G, Hartmann O, Hayes FA, Helson L, Kemshead J, Lampert F, Ninane J, Ohkawa H, Philip T, Pinkerton CR, Pritchard J, Sawada T, Siegel S, Smith EI, Tsuchida Y, Voute PA. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. J Clin Oncol. 1988; 6(12): 1874-1881.“ und „Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NLT, Castel V, Castelberry RP, De Bernardi B, Evans AE, Favrot M, Hedborg F, Kaneko M, Kemshead J, Lampert F, Lee REJ, Look AT, Pearson ADJ, Philip T, Roald B, Sawada T, Seeger RC, Tsuchida Y, Voute PA. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol. 1993; 11(8): 1466-1477.“ nachzulesen.

Ein Nachteil des INSS ist, dass das jeweilige Tumorstadium erst nach der Resektion vollständig erhoben werden kann. Eine komplette Risikostratifizierung unter Berücksichtigung des INSS ist daher prätherapeutisch nicht möglich. Aus diesem Grund hat die *International Neuroblastoma Risk Group* (INRG) das prätherapeutische *International Neuroblastoma Risk Group Staging System* (INRGSS) (siehe Tabelle 1.4-F) eingeführt. [2, 5, 34, 35] Die Resektabilität soll prätherapeutisch durch bildgebende Verfahren eingeschätzt und das chirurgische Risiko durch Bildgebungs-definierte Risikofaktoren, sogenannten *image defined risk factors* (IDRFs) (siehe Tabelle 1.4-E), ausgedrückt werden. Die IDRF differenzieren lokale Tumore in die Subgruppen L1 und L2. [2, 5, 6, 35, 36] Die Stadien des INSS und des INRGSS lassen sich nicht ineinander übertragen [5].

Tabelle 1.4-E: Übersicht der Image-Defined Risk Factors des Neuroblastoms [6, 35].

Die Tabelle 1.4-E darf aus rechtlichen Gründen in der elektronischen, online frei verfügbaren Version dieser Arbeit nicht enthalten sein. Die Tabelle ist unter anderen in den Quellen „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. *Klin Padiatr.* 2017; 229(3): 147-167.“ und „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 ADJ. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009; 27(2): 298-303.“ nachzulesen.

Tabelle 1.4-F: Stadieneinteilung des International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) [2, 35].

Die Tabelle 1.4-F darf aus rechtlichen Gründen in der elektronischen, online frei verfügbaren Version dieser Arbeit nicht enthalten sein. Die Tabelle ist unter anderen in den Quellen „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. (2. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2018. Seite 419-440.“ und „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 ADJ. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. J Clin Oncol. 2009; 27(2): 298-303.“ nachzulesen.

1.5 Tumorregression und Vorsorgeuntersuchungen

Um das Neuroblastom frühzeitig zu diagnostizieren und risikoadaptiert behandeln zu können, wurde früher ein Neuroblastom-Screening durchgeführt. Hierfür wurden bei Säuglingen zwischen 6 und 12 Monaten Katecholamine und deren Abbauprodukte im Urin gemessen. Dies führte zu einer Zunahme der Prävalenz auf bis zu 1:2000, jedoch nicht zu einer Reduktion der Mortalität der Erkrankung, da vor allem Neuroblastome mit einer späteren Regression entdeckt wurden. Aus diesem Grund wird das Neuroblastom-Screening heutzutage nicht mehr durchgeführt. [2, 37] Präklinisch geht man von einer spontanen Remissionsinzidenz von 60-70% aus. Bei symptomatischen Neuroblastomen kommt es vor allem bei den lokalen Tumorstadien 1 und 2 sowie beim Sonderstadium 4S des INSS zu Regressionen. [2]

In Deutschland wurde das Neuroblastom-Screening zwischen 1995 und 2000 durchgeführt [10, 33, 38]. Die 6 Bundesländer Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein führten das Screening durch. Die anderen Bundesländer fungierten als Kontroll-Bundesländer. [39] Das Screening fand zwischen dem 9. und dem 18. Monat statt [38]. Es wurden die Inzidenz und die Mortalität zwischen den 2 Gruppen verglichen. Im Rahmen des Projektes wurden 1,5 Millionen Kinder gescreent. [38, 39]

1.6 Klinik

Der Tumor kann durch sein Volumen in Abhängigkeit seiner Lokalisation Symptome verursachen. Der Primarius liegt in 75% der Fälle abdominal und in über 50% der Fälle im Nebennierenmark. Dadurch kann es zu unspezifischen Bauchschmerzen, einem Völlegefühl, Obstipationen und Diarrhoe kommen. Durch Obstruktion der Lumina kann es zu Harnabflussstörungen sowie Ödemen des Skrotums und der Beine kommen. Symptome einer Hypertension, wie zum Beispiel Kopfschmerzen, können durch eine Kompression der Arteria renalis oder eine gesteigerte Freisetzung von Epinephrin entstehen. [2]

Thorakale Neuroblastome hingegen können durch Husten, Luftnot oder eine Pneumonie symptomatisch werden. Thorakal zentral verdrängende Neuroblastome können die Trachea obstruieren oder die Vena cava superior komprimieren. Tumore, die im oberen Thorax oder zervikal lokalisiert sind, können zum Horner-Trias bestehend aus Miosis, Ptosis und Enophthalmus führen. Das Horner-Trias wird durch eine Schädigung des Ganglion stellatum ausgelöst. [2]

Neuroblastome, die vom Truncus sympathicus ausgehen, können durch die Neuroforamina in den Intraspinalraum hineinwachsen und dabei Spinalnerven komprimieren. Der Tumor nimmt dabei das Bild einer Sanduhr an. Die Symptomatik variiert je nach Höhe entlang der Wirbelsäule sowie Grad der Kompression und kann schleichend bis hoch akut einsetzen. Therapieoptionen sind eine Chemotherapie oder eine chirurgische Laminektomie. [2]

Des Weiteren können sich Metastasen des Neuroblastoms klinisch darstellen. Durch Filialisierung des Knochens und des Knochenmarks kann es zu einem schmerzhaften und humpelnden Gangbild kommen. Bei ausreichend starker Verdrängung des Knochenmarks kann es zu Symptomen einer Anämie, einer thrombozytären hämorrhagischen Diathese oder einer Leukopenie bedingten Infektion kommen. Ein intraabdomineller Druckanstieg, ausgelöst durch eine Metastasen bedingte Hepatomegalie, kann zu einer respiratorischen Insuffizienz führen. An der Haut können die Metastasen als bläuliche und schmerzlose Knoten in der Subkutis sichtbar werden. Durch retrobulbäre Infiltration kann ein Brillenhämatom entstehen. Selten kommt es zu paraneoplastischen Syndromen wie dem *Opsomyoklonus-Ataxie-Syndrom* (OMAS) oder einer Sekretion des *vasoaktiven intestinalen Peptids* (VIP) mit konsekutiver Diarrhoe. [2]

1.7 Diagnostik

Auf Grund der möglichen, oben aufgelisteten, anamnestisch erhobenen Symptomatik sollten die folgenden klinischen Aspekte bei der körperlichen Untersuchung im Fokus stehen: Ein abdomineller, retroperitonealer Primarius würde in der Palpation als derbe, nicht sicher abgrenzbare Raumforderung auffallen. [2] Eine hepatische Filialisierung könnte durch eine Hepatomegalie, eine veränderte Konsistenz oder eine veränderte Form auffallen. Des Weiteren ist ein kompletter Lymphknotenstatus zu erheben und der Kopf auf einen Exophthalmus der Augen, auf ein Horner-Syndrom und auf tastbare Schädelmetastasen zu untersuchen. Eine detaillierte neurologische Untersuchung ist vor allem bei Neuroblastomen entlang des Truncus sympathicus indiziert. [2, 6]

Paraklinisch sollen *Vanillinmandelsäure* (VMA) und *Homovanillinmandelsäure* (HVA) im Spontanurin sowie Ferritin, *Laktatdehydrogenase* (LDH) und *neuronenspezifische Enolase* (NSE) im Blut untersucht werden. VMA und HVA sind Katecholaminmetabolite. Sie werden in 90% der Fälle von Neuroblastomen ausgeschieden, sind im Spontanurin durch Kreatinin standardisierbar und besitzen die höchste Sensitivität und Spezifität der Katecholaminmetabolite. Ferritin, LDH und NSE sind unspezifische Tumormarker, deren Konzentration jedoch mit der Tumormasse korreliert. Ferritin und LDH lassen sich zur Prognoseabschätzung heranziehen. VMA, HVA, LDH und NSE lassen sich als gute Verlaufsparemeter nutzen. [2]

Als bildgebende Verfahren werden initial für den Hals, das Mediastinum, das Abdomen und das kleine Becken die Sonographie und für den Thorax das Röntgen eingesetzt [6]. Bei Auffälligkeiten wird die Bildgebung erweitert: *Magnetresonanztomografie* (MRT), gegebenenfalls *Computertomografie* (CT), ¹²³Iod-*Meta-Iod-Benzyl-Guanidin* (MIBG) - Szintigraphie und gegebenenfalls eine Kombination aus *Positronen-Emissionstomografie* und CT (PET-CT). Die Sonographie und die MRT werden zur Lokalisation und Volumenbestimmung von Primären und Metastasen angewendet. Bei Vorliegen eines metastasierten Neuroblastom wird zusätzlich eine *craniale MRT* (cMRT) durchgeführt. Die CT stellt bei thorakalem Neuroblastom eine Alternative zur MRT dar, geht jedoch mit einer Belastung von Röntgenstrahlen einher. MIBG wird fast ausschließlich in Katecholamin bildenden Gewebe aufgenommen und ist durch ¹²³Iod szintigraphisch nutzbar. Die MIBG-Szintigraphie kann so der Metastasensuche dienen. Bei Patienten, die eine Therapie der Hoch-Risikogruppe erhalten, kann das Ansprechen auf eine Induktionschemotherapie evaluiert werden. In 10% der Fälle nimmt der Tumor kein MIBG auf. Nimmt das Neuroblastom kein MIBG auf, kann eine PET-CT mit zum Beispiel ¹⁸F-*Fluorodeoxyglucose* (18F-FDG) als Tracer durchgeführt werden. [2, 6]

Der Nachweis eines Neuroblastoms erfolgt durch Gewinnung und Analyse von Tumorgewebe. Zur Gewinnung von Tumorgewebe des Primarius erfolgt eine offene Biopsie. Eine Feinnadelbiopsie ist auf Grund der großen Tumorerogenität unzureichend. [2, 5, 6] Bei Neugeborenen und Säuglingen ist die Regressionsrate eines Neuroblastoms höher. Zudem könnte es sich bei der Raumforderung in der Bildgebung um eine Nebenniereneinblutung handeln. Daher kann bei dieser Altersgruppe, wenn keine Symptome vorliegen, die Biopsie auf ein Alter von 3-6 Monaten verschoben werden. [2, 6] Eine Diagnosestellung durch Biopsie einer Metastase ist möglich [11, 19, 40, 41]. Zur Gewinnung von Tumorgewebe aus

Knochenmarksmetastasen werden Aspirationen und Stanzbiopsien durchgeführt. Die Infiltration erfolgt fokal, sodass bilateral jeweils eine Aspiration und eine Stanzbiopsie oder eine weitere Aspiration durchgeführt werden müssen. [2, 5, 6, 42, 43]

Die Diagnose Neuroblastom ist auf Grundlage einer histopathologischen und einer immunhistochemischen Untersuchung des Tumorbiopsats des Primarius zu stellen. Die histopathologische Einteilung soll nach der International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) erfolgen. [2, 5, 6] Eine Kontrolluntersuchung durch ein Referenzzentrum wird empfohlen [5, 6]. Bei Kontraindikationen zur offenen Biopsie kann alternativ die Diagnose Neuroblastom gestellt werden, wenn eine starke Knochenmarksinfiltration von über 90% vorliegt und Katecholamine beziehungsweise deren Metabolite in erhöhter Konzentration im Serum oder Urin nachweisbar sind [2, 5, 32].

1.8 Prognosefaktoren und Risikostratifizierung

Um nach der Diagnose eine risikoadaptierte Therapie einleiten zu können, muss die Prognose des Patienten eingeschätzt werden. Die aussagekräftigsten Merkmale sind das Patientenalter, das INSS-Tumorstadium und der Amplifikationsstatus des Gens MYCN. [2] Dementsprechend erfolgt die aktuelle Risikostratifizierung der *Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie* (GPOH) nach dem Patientenalter, dem INSS-Tumorstadium, dem Amplifikationsstatus des Gens MYCN und dem Informationsstatus des Chromosoms 1p36 (siehe Abbildung 1.8-A) [6]. Weitere mögliche Risikostratifizierungen sind die INRG-Risikoklassifizierung und die überarbeitete Neuroblastom Risikostratifizierung der *Children's Oncology Group* (COG) [2, 34, 35, 44]. Die internationale INRG-Risikoklassifizierung teilt die Patientin in vier beziehungsweise 16 Risikogruppen ein. Dabei fließen in die INRG-Risikoklassifizierung das INRGSS-Tumorstadium, das Patientenalter, die histologische Diagnose, der Amplifikationsstatus des Gens MYCN, der Aberrationsstatus des Chromosoms 11q und der Ploidiegrad mit ein. [2, 34, 35] Die überarbeitete Neuroblastom Risikostratifizierung der Children's Oncology Group unterteilt die Patienten wiederum in 3 Risikogruppen [44].

Die Abbildung 1.8-A darf aus rechtlichen Gründen in der elektronischen, online frei verfügbaren Version dieser Arbeit nicht enthalten sein. Die Quelle der Abbildung ist in der Abbildungsbeschriftung vermerkt.

Abbildung 1.8-A: aktuelle, von der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) empfohlene Risikostratifizierung auf Grundlage des INSS-Tumorstadiums, des Patientenalters, des Amplifikationsstatus des Gens MYCN und des Informationsstatus des Chromosomenabschnittes 1p36 [6]. Die Abbildung 1.8-A findet sich unter dem Titel „Fig. 1 Treatment stratification of patients with neuroblastic tumors.“ in „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. *Klin Padiatr.* 2017; 229(3): 147-167.“ auf Seite 151.

Junge Patienten haben eine günstige Prognose. Früher ging man von der Altersgrenze 12 Monate aus. Auf Grundlage von Metaanalysen wurde die Altersgrenze für eine gute Prognose auf unter 18 Monate erhöht. [2, 5]

Liegt keine MYCN-Amplifikation vor, so korreliert die Prognose mit dem INSS-Tumorstadium. In den Stadien 1, 2 und 4S kommt es oft zu spontanen Regressionen oder durch eine Resektion zur Heilung. Im Stadium 4 wird oft eine maximal intensive multimodale Therapie angestrebt. Im Stadium 3 spielen weitere Co-Faktoren wie das Patientenalter für die Prognose eine wichtige Rolle. [2]

Eine Amplifikation des Gens MYCN liegt in 20% der Fälle vor und korreliert ab einer 5-fachen Amplifikation mit einem biologisch gesehen aggressiven Tumor [2, 15]. Die prognostische Aussagekraft der Amplifikation des MYCN-Gens wird an Patienten, die ansonsten in eine niedrige bis intermediäre Risikogruppe stratifiziert werden würden, deutlich [2].

Eine Deletion auf der Chromosomenregion 1p36 ist mit einer MYCN-Amplifikation [2, 45] sowie einem biologisch aggressiven Tumor vergesellschaftet [2]. Die Frage nach einer unabhängigen Korrelation zwischen einer Deletion auf der Chromosomenregion 1p36 und einem biologisch aggressiven Tumor ist Stand der aktuellen Forschung [2]. Dabei scheint eine Deletion auf der Chromosomenregion 1p36 jedoch mit einem erhöhtem Risiko für Lokalrezidive einherzugehen [2, 45]. Eine Deletion auf dem Chromosomenbereich 1p36 tritt bei 35% der Neuroblastompatienten auf [2]. Man spricht dabei auch von einem *Loss of heterozygosity auf der Chromosomenregion 1p36* (LOH 1p36) [2, 45].

1.9 Therapie

1.9.1 Therapieoption Chirurgie

Zur Diagnosesicherung erfolgt initial in der Regel eine offene Biopsie oder eine primäre Resektion. Für das Neuroblastom existieren effektive Chemotherapieregime, sodass primäre Resektionen nur in risikoarmen Situationen und ohne Opferung von vitalen Strukturen indiziert sind. Resektionskriterien hierfür sind die Tumorlokalisation, die Beteiligung von Gefäßen und Nerven, das Vorliegen von Fernmetastasen und die Heilungschancen. [2, 6]

Bei Neuroblastomen mit einem INSS-Stadium von 1 bis 3 beziehungsweise 4S und einem biologisch günstigen Risikoprofil sind komplette Resektionen nur unter Berücksichtigung der Risiken anzustreben [2]. Der Resektionsstatus hat auf Grund von Spontanregressionen und effektiven Chemotherapieregimen bei lokalen Tumoren einen begrenzten Einfluss auf das Gesamtüberleben [2, 5].

Das anzustrebende Resektionsausmaß für Neuroblastome mit einem INSS-Stadium 4 wird aktuell diskutiert. Die Datenlage hinsichtlich des prognostischen Einflusses von kompletten und fast kompletten Resektionen gegenüber partiellen Resektionen ist nicht eindeutig. ([46-62] nach [2, 5, 6]) Auf Grund verbesserter multimodaler Behandlungen scheint der Einfluss einer kompletten Resektion an Bedeutung zu verlieren [6, 10]. Das Erreichen eines bestimmten Resektionsausmaßes sollte auf keinen Fall zu einer verzögerten Initiierung der postoperativen Chemotherapie führen [2, 5].

Bei abdominellen Neuroblastomen, die wie eingangs erwähnt 75% der Neuroblastome ausmachen, wird meistens die transversale Laparotomie als Resektionszugang durchgeführt, bei thorakalen Tumoren meist die laterale Thorakotomie [10]. Zu chirurgischen Komplikationen kommt es in 5 - 25% der Resektionen. Die größte Wahrscheinlichkeit für chirurgische Komplikationen besteht bei abdominellen radikalen Resektionen. Häufige

Komplikationen sind die Nephrektomie, die Niereninsuffizienz, die Blutung, Infektionen und der Adhäsionsileus. [2]

1.9.2 Therapieoption Chemotherapie

Die Chemotherapie stellt für die intermediäre Risikogruppe und die Hochrisikogruppe das wichtigste Therapieelement dar. Währenddessen kommt die Chemotherapie in der Beobachtungsgruppe, welche ein niedriges Risiko hat, nur bei symptomatischer Gefährdung von vitalen Organen zum Einsatz. [2] Das Ziel einer neoadjuvanten Chemotherapie ist es, die Tumormasse zu reduzieren und eine frühe Metastasierung zu verhindern [63, 64]. Des Weiteren kann nach neoadjuvanter Chemotherapie anhand der postoperativen Histopathologie die Chemosensibilität des Neuroblastom eingeschätzt werden [10, 63, 65]. Das Ziel einer adjuvanten Chemotherapie ist es unter anderem mikrometastatische Herde zu eliminieren, um einer späteren klinisch manifesten Metastase vorzubeugen [63-65].

Das Wachstumsverhalten der meisten menschlichen Tumore ähnelt einem logistischen Wachstums [23, 66]. Dabei korreliert die Zellwachstumsrate ungefähr mit dem physikalischen Volumen [23]. Die initiale Volumenzunahme verläuft fast exponentiell [23, 66]. Die Wachstumsrate ist am größten, wenn ein Drittel der maximalen Tumormasse erreicht sind [65, 66]. Die Wachstumsrate geht anschließend in ein sogenanntes „steady state“ über. Das Tumolvolumen verändert sich auf Grund eines Absinkens der proliferierenden Tumorzellfraktion und eines erhöhten Tumorzelluntergangs nicht mehr. [23, 66] Dieses Wachstumsverhalten nennt sich Gompertz-Wachstum [66].

Betrachtet man die Tumolvolumenreduktion durch Zytostatikagabe, hängt diese unter anderem von dem Anteil der Wachstumsfraktion [23, 65, 66] und von der Entwicklung von Zytostatika-resistenzen [65] ab. Die Volumenreduktion kann man folgendermaßen modelhaft nach Norton und Simon sowie Zeller beschreiben: Läge bei einer konstanten Wachstumsfraktion ein exponentielles Wachstum vor, würde die gleiche Intensität eines Zytostatikas immer den gleich prozentualen Anteil an Tumorzellen abtöten, die absolute Anzahl abgetöteter Tumorzellen würde jedoch mit jeder Gabe sinken (siehe Abbildung 1.9-A a) und b)). Der Gompertz-Kurve nach liegt bei einer hohen Zellzahl eine niedrigere Wachstumsfraktion vor, sodass die prozentuale Volumenreduktion initial kleiner ausfällt (siehe Abbildung 1.9-A c)). Bei dann therapiebedingt abnehmender Tumormasse vergrößert sich die Wachstumsfraktion gemäß der Gompertz-Kurve und die anteilige Volumenreduktion vergrößert sich ebenfalls. [66] Die ersten therapiebedingt absoluten Volumenreduktionen sind hierbei trotz kleinerer prozentualer Volumenreduktion auf Grund des initial exponentiell

höheren Tumolvolumens nicht klein [67]. Durch Resistenzentwicklung kann es wiederum zu einer Verringerung der anteiligen Volumenreduktion kommen [66]. Entstehen keine Resistenzen, verringert sich die absolute Volumenabnahme wie eingehend nach Norton und Simon sowie Zeller beschrieben. Die Verringerung der absoluten Volumenabnahme bezeichneten Norton und Simon als kinetische Resistenz kleiner Tumore. [65, 66]

Die Abbildung 1.9-A darf aus rechtlichen Gründen in der elektronischen, online frei verfügbaren Version dieser Arbeit nicht enthalten sein. Die Quelle der Abbildung ist in der Abbildungsbeschriftung vermerkt.

Abbildung 1.9-A: **a** und **b:** Darstellung der gleichen Tumorzellreduktion in linearer und semilogarithmischer Skalierung; **c:** Darstellung der Tumorzellreduktion eines nach Gompertz wachsenden Tumors mit Entstehung von Resistenzen. a) Die lineare Skalierung der Tumorzellreduktion zeigt, dass die absolute Tumorzellreduktion mit jedem Zytostatika-Zyklus (schwarzer Pfeil) abnimmt. b) Durch die semilogarithmische Skalierung ist das exponentielle Wachstum aus a als Gerade dargestellt. Die semilogarithmische Skalierung zeigt, dass die prozentuale Tumorzellreduktion bei jedem Zytostatika-Zyklus (schwarzer Pfeil) gleich groß ist. c) Bei semilogarithmischer Skalierung beschreibt die Wachstumskurve nach Gompertz die klinisch auffällige Wachstumsphase (innerhalb der gestrichelte Geraden). Bei Verabreichung von Zytostatika-Zyklen ist die prozentuale Tumorzellabnahme initial aufgrund der geringen Wachstumsfraktion kleiner. Sie nimmt anschließend durch die sinkende Tumorzellzahl und somit durch die steigende Wachstumsfraktion zu. Durch eine Resistenzentwicklung nimmt die prozentuale Tumorzellabnahme wieder ab. [66] *Die Abbildung 1.9-A findet sich als „Abb. 20.6 a,b.“ und als „Abb. 20.8 b.“ in „Zeller WJ. Prinzipien der Chemotherapie und der hormonalen Therapie maligner Tumoren. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (Hrsg.). Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie. (2. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2006. Seite 215-232.“ auf den Seiten 221 und 222.*

Die Resistenzentwicklung kann nach Goldie und Coldman wie folgt beschrieben werden: Die Mitoserate korreliert mit der Mutationsrate und somit mit dem Auftreten von Resistenzen gegen Zytostatika. [23, 66] Ein schnell wachsender Tumor oder ein Tumor mit einem hohen Zellumsatz, bestehend aus Mitose und Apoptose, hat demnach eine höhere Wahrscheinlichkeit, Tumorzellen mit Resistenzen zu entwickeln [23]. Daraus folgt unter anderem, mit einer zytostatischen Therapie so früh und so intensiv wie möglich zu beginnen, um Resistenzen vorzukommen [23, 66]. Bezogen auf die neoadjuvante Chemotherapie eines Neuroblastompatienten aus der Hochrisikogruppe geht man von einer schnellen Resistenzentwicklung aus [2, 6].

1.9.3 Therapieoption Hochdosischemotherapie und Stammzelltransplantation

Die der Hochdosischemotherapie nachfolgende *autologe Stammzelltransplantation* (ASCT) ermöglicht eine höhere Dosisintensität der Zytostatika gegen resistente Tumorzellen [2, 63]. Die Stammzellen werden vorab aus dem peripheren Blut gewonnen. Ein negative Tumorzell-Selektion, ein sogenanntes Purgung, führte in einer Studie zu keinem Überlebensvorteil. [2, 6, 63, 68]

1.9.4 Therapieoption Erhaltungstherapie

Die Erhaltungstherapie richtet sich gegen residuelle Tumorzellen [2]. Mögliche einzeln oder kombiniert verabreichte Pharmaka sind Zytostatika [5, 10], Retinoide als Differenzierungstherapie und Antikörper als Form der Immuntherapie [2, 5, 6].

1.9.5 Therapieoption Strahlentherapie

Die meisten Neuroblastome sind in der Lage Noradrenalin und auch das radioaktive MIBG-Derivat aufzunehmen. Dies kann zur intratumoralen Bestrahlung genutzt werden. Zur Anwendung kann die MIBG-Therapie bei therapierefraktären Neuroblastomen oder Rezidiven kommen. Die Anwendung im Rahmen der Erstlinientherapie ist Gegenstand der aktuellen Forschung. [5, 6]

Auf die externe Strahlentherapie wird weiter unten eingegangen.

1.9.6 Therapie der Beobachtungsgruppe

Die letzten abgeschlossenen Studienprotokolle der *Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie* (GPOH) sind die Studienprotokolle NB2004 und NB2004-HR. Die Registrierung der retrospektiven Studie NB Registry 2016 ist zum Zeitpunkt der aktualisierten Literaturrecherche noch nicht abgeschlossen [69]. Die aktuellen Therapieempfehlung der GPOH basieren auf den Studienprotokolle NB2004 und NB2004-HR [5, 6, 70].

In der Risikogruppe mit niedrigem Risiko steht auf Grund der häufigen Spontanregressionen die Verlaufsbeobachtung im Vordergrund. Sie wird daher auch Beobachtungsgruppe genannt. Ziel ist es die Kinder therapiearm zu betreuen. In Abhängigkeit von molekularen Prognosemarkern können Neuroblastompatienten mit den INSS-Stadium 1, 2 und 4S sowie mit dem INSS-Stadium 3 unter 2 Jahren in die Beobachtungsgruppe aufgenommen werden (siehe Abbildung 1.8-A). [2, 5]

Eine primäre Resektion bei fehlenden Image-Defined Risk Factors ist möglich [5]. Sind ansonsten nach Beendigung des 2. Lebensjahres bei im Säuglingsalter diagnostizierten Patienten oder nach einem Jahr Beobachtung bei im Kindesalter diagnostizierten Patienten noch Tumorreste nachweisbar, ist bei geringem Risiko eine Resektion möglich [5, 6]. Liegen jedoch keine tumorbedingten Symptome vor, kann auf eine Resektion verzichtet werden [5]. Kommt es zu einem lokalen Progress oder zu tumorbedingten Symptomen, kann dies durch eine Chemotherapie mit maximal 4 Zyklen oder gegebenenfalls eine Resektion gestoppt werden. Im Gegensatz zu den anderen Risikogruppen wird in der Beobachtungsgruppe bei einem Stopp des Progresses die Chemotherapie ebenfalls beendet [2, 5, 6]. Bei anhaltendem Progress wird die Therapie nach dem Therapiealgorithmus der intermediären Risikogruppe intensiviert, ebenso bei einer Metastasierung gemäß INSS-Stadium 4 bei Patienten unter 18 Monaten. Findet eine Metastasierung gemäß INSS-Stadium 4 bei über 18 Monate alten Patienten statt, wird ihre Therapie nach dem Therapiealgorithmus der Hochrisikogruppe intensiviert. [6] Die Kompression des Spinalkanals durch den Progress des Neuroblastoms wird als neurologischer Notfall betrachtet. Therapieoptionen sind die Laminektomie oder die Chemotherapie. [2]

1.9.7 Therapie der intermediären Risikogruppe

Die intermediäre Risikogruppe umfasst 15% aller Neuroblastompatienten. Sie schließt 10% der Patienten mit einem lokalem Neuroblastom ein. Zusammengefasst beschreibt die intermediäre Risikogruppe eine kleinere heterogene Gruppe von Neuroblastompatienten. [2]

Es wird von einem geringen Regressionspotential ausgegangen [2, 5]. Auf dieser Grundlage wird eine mittelintensive Chemotherapie mit konsekutiver zytostatischer Erhaltungstherapie eingeleitet. In Abhängigkeit von Image-Defined Risk Factors kann eine primäre oder sekundäre Resektion durchgeführt werden. [5, 6] Eine sekundäre Resektion zielt auf eine fast komplette Resektion (gross total resection) ab [6]. Bei inoperablen vitalem Resttumor kann zur Lokalkontrolle in Abhängigkeit von weiteren Faktoren eine externe Strahlentherapie durchgeführt werden [5, 6].

1.9.8 Therapie der Hochrisikogruppe

Die Hochrisikogruppe umfasst metastasierte Neuroblastompatienten mit einem Alter größer gleich 18 Monate und alle Neuroblastompatienten mit einer MYCN-Amplifikation [6].

Bei Einleitung einer Induktionschemotherapie geht man von einer schnellen Resistenzentwicklung aus, weswegen man eine hohe tolerierbare Dosisintensität anstrebt. Ein gutes Ansprechen auf die Induktionschemotherapie, das bedeutet eine starke Volumenreduktion von Primarius und Metastasen, korreliert nicht mit der Prognose. [2] Eine Konsolidierung gegen resistente Tumorzellen soll durch eine Hochdosischemotherapie und eine autologe Stammzelltransplantation erfolgen. Zuletzt soll eine Immun-Dauertherapie gegen residuelle Tumorzellen eingeleitet werden. [2, 5]

Die Lokalkontrolle soll in Abhängigkeit des chirurgischen Risikos durch eine primäre oder sekundäre Resektion erreicht werden. Bezüglich des Resektionsausmaß in der Hochrisikogruppe besteht aktuell keine einheitliche evidenzbasierte Datenlage. Bei Vorliegen von postoperativ MIBG-positiven Tumorresiduen kann nach der Induktionschemotherapie eine MIBG-Therapie durchgeführt werden. [5] Bei weiterhin vitalen Tumorresiduen kann vor oder während der Dauertherapie eine externe Strahlentherapie durchgeführt werden. Bei kompletter Lokalkontrolle wird eine schwächere Strahlentherapie empfohlen, da sie das lokale Rezidivrisiko zu senken scheint. [2, 5]

1.10 Therapieprotokolle des Neuroblastoms

Die Therapie des Neuroblastoms richtete sich in der Vergangenheit nach der jeweils aktuell laufenden Neuroblastomstudie. Ab 1985 wurden die Patienten nach dem Studienprotokoll NB85 therapiert [71]. Von Juli 1987 an bis 1990 wurden die Patienten nach einem in der Chemotherapie modifizierten Studienprotokoll NB85 therapiert [29]. Ab Juli 1990 wurden die Patienten nach dem Studienprotokoll NB90 therapiert. Der offizielle Name der Studie ist „Multizentrische therapiebegleitende Studie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Neuroblastom“. [29, 72] Ab Mai 1997 wurde das Studienprotokoll NB97 mit dem offiziellen Namen „Kooperative multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die Behandlung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit Neuroblastom“ angewendet [73, 74]. Das Studienprotokoll NB2004 mit dem Studiennamen „NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children With Neuroblastoma“ wurde im Oktober 2004 eingeführt [75] und durch das Studienprotokoll NB2004-HR mit dem Namen „Trial Protocol for the Treatment of Children With High Risk Neuroblastoma“ erweitert [76]. Aktuell sollen Patienten nach den

Empfehlungen der GPOH von 2017 und der deutschen Leitlinie von 2019 behandelt werden [5, 6].

1.10.1 Diagnostik

Dem Studienprotokoll NB85 nach wurden zur Initialdiagnostik paraklinisch Katecholaminmetabolite im Urin [71] sowie die Parameter LDH, Ferritin und NSE im Blut [29] bestimmt. Es sollten eine Abdomensonographie und mittels Röntgenuntersuchungen eine Abdomenübersicht, ein Röntgenthorax und ein Status von Schädel und Skelett durchgeführt werden. Zudem sollte eine ^{123}I -MIBG- und eine $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Technetium-Szintigraphie durchgeführt werden. [71] Bei positiver ^{123}I -MIBG-Szintigraphie ist an eine osteomedulläre Metastase zu denken. Bei zusätzlich positiver $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Technetium-Szintigraphie ist an eine ostiale Metastase zu denken. [77] Die Diagnose wurde anhand einer Primariusbiopsie oder alternativ durch eine positive Knochenmarksaspiration bei gleichzeitig erhöhten Katecholaminmetaboliten im Urin gestellt [71]. Ab dem Studienprotokoll NB90 wurde die Initialdiagnostik um die Untersuchung des Amplifikationsstatus des Gens MYCN und um die Untersuchung der Intaktheit der Chromosomenregion 1p36 erweitert [5, 6, 29, 33, 74, 77]. Anstelle einer Sonographie und der Röntgenuntersuchungen wurden im Studienprotokoll NB90 untersucherabhängig eine Sonographie, eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie durchgeführt. Des Weiteren wurde die Knochenmarksuntersuchung um die Möglichkeit einer Biopsie erweitert. Bei einem metastasierten Neuroblastom sollte eine craniale Computertomographie durchgeführt werden. [29] Im Studienprotokoll NB97 wurden die Bildgebungsanforderung spezifiziert. Es sollten eine Sonographie und untersucherabhängig eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie durchgeführt werden. [74] Ab dem Studienprotokoll NB2004 sollte eine Sonographie, ein Röntgenthorax und eine Magnetresonanztomographie angewendet werden. Anstelle einer cranialen Computertomographie wie in den Studienprotokollen NB90 und NB97 sollte bei Metastasen ab dem Studienprotokoll NB2004 eine craniale Magnetresonanztomographie zur Anwendung kommen. [5, 6, 77] Neben einer ^{123}I -MIBG-Szintigraphie sollte eine *single photon emission computed tomography* (SPECT) zur Anwendung kommen. Eine $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Technetium-Szintigraphie sollte nur bei osteomedullären Metastasen oder bei nicht ^{123}I -MIBG aufnehmenden Neuroblastomen zur Anwendung kommen. [77] Es wird aktuell empfohlen, anstelle der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Technetium-Szintigraphie eine Positronen-Emissions-Tomographie und die Computertomographie (PET-CT) anzuwenden [5, 6].

1.10.2 Klassifizierungen

Das Grading des Neuroblastoms erfolgte im Studienprotokoll NB85 nach Hughes [26], modifiziert nach Adam und Hochholzer [28] [29, 71]. Im Studienprotokoll NB90 wurde das Grading nach Hughes [26] zusätzlich nach Harms und Wilke [27] modifiziert [29]. Das Grading nach Hughes [26] wurde im Studienprotokoll NB97 nur noch nach Harms und Wilke [27] modifiziert. Seit dem Studienprotokoll NB2004 erfolgte das Grading anhand der INPC Classification. [5, 6, 77] Das Grading nach Hughes [26], modifiziert nach Harms und Wilke [27], sollte im Studienprotokoll NB2004 noch erwähnt werden [77].

Das Staging wurde im Studienprotokoll NB85 nach Evans durchgeführt [29]. Seit dem Studienprotokoll NB90 hingegen wird das INSS angewandt [5, 6, 29, 74, 77]. Durch das neue Stagingverfahren kam es zu einem down-staging der lokalen Tumore. So waren nach Evans zwischen 1980 und 1989 9% im Stadium I, 10% im Stadium II, 28% im Stadium III, 43% im Stadium IV und 10% im Stadium IV-S. Zwischen 1990 und 1996 hingegen waren nach dem INSS 19% im Stadium 1, 12% im Stadium 2, 20% im Stadium 3, 39% im Stadium 4 und 10% im Stadium 4S. [74] Aktuell soll zusätzlich zum INSS das INRGSS zum Staging angewandt werden [5, 6]. In den Studienprotokollen NB85 und NB90 richtete sich die risikoadaptierte Therapie nach dem Staging nach Evans beziehungsweise nach dem INSS [29, 71]. Seit dem Studienprotokoll NB97 wird zum Staging zwar noch das INSS angewandt, die risikoadaptierte Therapie richtet sich jedoch nach den 3 Risikogruppen niedrig, mittel und hoch. Die Kriterien der Risikogruppenzugehörigkeit variieren zwischen den einzelnen Studienprotokollen. [5, 6, 74, 77]

1.10.3 Therapie

Das Studienprotokoll NB85 richtete sich nach Evans. Im Studienprotokoll NB85 wurden die Neuroblastomstadien I - IV operiert. Im Stadium II wurden bei Lymphknotenbeteiligung 3 Zyklen AC gegeben (Struktur und Entwicklung der Zyklen: siehe Tabelle 1.10-A). Im Stadium III wurden jeweils 2 Zyklen ACVD und PCVm beziehungsweise ab dem 01.07.1987 PVm gegeben. Bei einem partiellen Therapieansprechen (= *partial response* = PR) wurde die Chemotherapie um 3 Zyklen IVp erweitert und eine Strahlentherapie durchgeführt. Im Stadium IV wurden 3-mal alternierend die Zyklen ACVD, PVm und IVp verabreicht. Bei einem vollständigen Therapieansprechen (= *complete response* = CR) konnte alternativ nach dem 3. oder 6. Zyklus Chemotherapie eine Knochenmarktransplantation durchgeführt werden. Bei einem partiellen Therapieansprechen konnte alternativ nach dem 6. Zyklus eine MIBG-Therapie durchgeführt werden. Im Stadium IV-S war bei nicht vollständiger Regression eine

Resektion indiziert. Bei Tumorprogress war eine Bestrahlung der Leber indiziert. Bei unzureichender Wirkung konnte zusätzlich niedrigdosiert Cyclophosphamid verabreicht werden. [29]

Das Studienprotokoll NB90 richtete sich nach dem INSS. Die Stadien 1 - 4 wurden operiert. Im Stadium 2 und im Stadium 3 mit maximal einem Risikofaktor wurden 2-mal alternierend die Zyklen N1 und N2 verabreicht. Konnte dadurch keine komplette Remission erreicht werden, wurde mit dem 3. Zyklus N1 der nächsten Risikogruppe fortgefahren. Im Stadium 3 mit mehr als einem Risikofaktor und im Stadium 4 wurden 8-mal alternierend die Zyklen N1 und N2 verabreicht. Im Anschluss erfolgte eine Bestrahlung des Primarius und eine Dauertherapie mit den Zyklen D1 und D2. Im Stadium 4 fand zusätzlich eine Bestrahlung von maximal 4 Knochenmarkmetastasen statt. Bei Patienten im Stadium 4 mit einem vollständigen bis sehr gutem partiellen Therapieansprechen bestand die Möglichkeit, anstelle der Dauertherapie eine Knochenmarktransplantation durchzuführen. Im Stadium 4S wurde bei Tumorprogress unter Beobachtung der Zyklus N3 verabreicht. Bei unzureichender Wirkung konnte zusätzlich die Leber niedrig dosiert bestrahlt werden. Bei nicht vollständiger Resektion war eine Resektion indiziert. [29]

Im Studienprotokoll NB97 wurden die Patienten mit einem niedrigen Risiko wie in den vorangegangenen Studienprotokollen initial beobachtet. Eine Resektion in der Beobachtungsgruppe war zu jeder Zeit nur in Abwesenheit eines chirurgischen Risikos indiziert. Kam es zu einem Progress mit bedrohlicher Symptomatik, war im Stadium 4S eine Chemotherapie mit N4-Zyklen bis zum Progressionstop indiziert. Kam es in der Beobachtungsgruppe bei einem Kind, das sich nicht im Stadium 4S befand, zu einem Progress mit bedrohlichen Symptomen, war eine Therapie im Sinne der mittleren Risikogruppe indiziert. Bei einem nicht regredienten Neuroblastom war nach Ende der Beobachtung mindestens eine Biopsie indiziert. Bei Zeichen einer Regression oder Ausreifung war eine weitere Beobachtung möglich. Ansonsten war ebenfalls ein Wechsel in die mittlere Risikogruppe indiziert. In der mittleren und in der Hochrisikogruppe war eine Resektion indiziert. In der mittleren Risikogruppe erhielten die Patienten altersabhängig eine Chemotherapie mit der Zyklus-Struktur N4, N4, N5 und N6 oder N5, N6, N5 und N6. Bei maximal partiellen Therapieansprechen in der mittleren Risikogruppe war bei noch aktiven Tumoren eine lokale Bestrahlung indiziert. Der aktive Tumor wurde als MIBG oder Kontrastmittel aufnehmender Tumor definiert. In der Hochrisikogruppe wurden 3-mal alternierend N5- und N6-Blöcke verabreicht. Anschließend fand eine Randomisierung statt. Es konnte eine Megatherapie mit

Stammzelltransplantation oder einer Erhaltungstherapie mit dem Chemotherapieblock N7 eingeleitet werden. Bei noch aktiven Primarius sollte eine lokale Bestrahlung nach der autologen Stammzelltransplantation stattfinden. Bei noch MIBG-speichernden Knochenmetastasen war eine MIBG-Therapie vor der Hochdosischemotherapie eingeplant. Abschließend wurde eine Erhaltungstherapie mit Retinsäure oder eine Immuntherapie eingeleitet. [74]

Im Studienprotokoll NB2004 dauerte die Beobachtungsphase 1 Jahr beziehungsweise für Säuglinge bis zum Ende der Beobachtungsphase. Bei nicht vollständiger Regression war eine Resektion in Rücksprache mit dem Studiocenter zu erwägen. Bei einem Tumorprogress wurden N4-Chemotherapie-Zyklen bis zum Progressionstop verabreicht. Falls nach 4 N4-Zyklen das Neuroblastom noch oder wieder progredient war, wurde die Therapie in der mittleren Risikogruppe fortgesetzt. Bei einer Metastasierung im 1. Lebensjahr wurde die Therapie in der mittleren Risikogruppe fortgesetzt. Bei einer Metastasierung nach dem 1. Lebensjahr wurde die Therapie in der Hochrisikogruppe fortgesetzt. In der mittleren und in der Hochrisikogruppe war eine Resektion indiziert. Die mittlere Risikogruppe erhielt eine Chemotherapie mit 3-mal alternierend N5- und N6-Blöcken und anschließend eine N7-Erhaltungstherapie, gefolgt von einer Retinsäure-Erhaltungstherapie. Bei noch aktiven Tumorresiduen nach der Induktionstherapie und der Resektion war eine externe Bestrahlung während der N7-Erhaltungstherapie indiziert. Die Aktivität wurde über eine Aufnahme von MIBG oder bei initial MIBG negativen Tumoren über eine Kontrastmittelaufnahme in der Magnetresonanztomographie definiert. In der Hochrisikogruppe fand die Randomisierung, ob initial 2 Chemotherapiezyklen N8 verabreicht werden, statt. Anschließend erfolgte eine Chemotherapie mit 3-mal alternierend N5- und N6-Blöcken. Der Chemotherapie folgte eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation und eine Erhaltungstherapie mit Retinsäure. Bei noch lokal aktiven Tumorresiduen war eine externe Bestrahlung nach Stammzelltransplantation geplant. Eine Bestrahlung der Metastasen war nicht Bestandteil der leitliniengerechten Therapie. Bei noch MIBG aufnehmenden Tumorresiduen (lokal oder metastasiert) nach der Induktionstherapie und der Resektion war vor der Hochdosischemotherapie eine MIBG-Therapie indiziert. [77]

Aktuell soll im Vergleich zum Studienprotokoll NB2004 in der Beobachtungsgruppe nur noch der symptomatische Tumor *per se* mit Zytostatika therapiert. Bei asymptomatischen Neuroblastomen in Progression kann man nach Rebiopsie, abhängig vom histologischen Ergebnis, eine Chemotherapie oder eine Resektion erwägen. Des Weiteren wurde die

Altersgrenze für den Therapiewechsel in die mittlere oder in die Hochrisikogruppe bei Progression in das Stadium M von einem Jahr auf 1,5 Jahre angehoben. In der mittleren Risikogruppe soll anstelle des N5-Chemotherapieblockes der N5c-Chemotherapieblock genutzt werden. Zudem wird auf die Erhaltungstherapie mit Retinsäure verzichtet. In der Hochrisikogruppe soll anstelle einer Erhaltungstherapie mit Retinsäure eine Immuntherapie durchgeführt werden. Ob eine Nutzung des Chemotherapieblockes N8 zu empfehlen ist, steht aktuell noch aus. [5, 6]

Im Studienprotokoll NB90 war, wenn möglich, die komplette Resektion des Neuroblastoms das angestrebte Resektionsausmaß [29, 74]. Im Studienprotokoll NB97 hingegen sollte mindestens eine subtotal Resektion ($\geq 50\%$ des Tumolvolumens) durchgeführt werden [74]. Das Studienprotokoll NB2004 sah eine risikoadaptierte Resektion vor. Auf der einen Seite sollte das präoperative Risiko evaluiert werden. Auf der anderen Seite sollte alters- und stadienabhängig der Nutzen einer radikalen Resektion abgewogen werden. Eine makroskopisch vollständige Resektion korrelierte bei lokalen Neuroblastomen mit einem Patientenalter über einem Jahr mit einem besseren Outcome. Bei lokale Tumoren im ersten Lebensjahr und metastasierten Tumoren korrelierte eine makroskopisch vollständige Resektion nur gering oder gar nicht mit einem besseren Outcome. Für jede Stadien- und Alterskombination seien postoperative Tumorresiduen vertretbar. [77] Es wird aktuell empfohlen, in der mittleren [6] und in der Hochrisikogruppe [5] eine *gross total resection* (GTR) mit mehr als 95% des Primärtumors durchzuführen. Das anzustrebende Resektionsausmaß ist wie bereits erwähnt Stand der aktuellen Forschung [6]. Zusammen gefasst ist der Anteil an Patienten, bei denen zwischen 1979 und 2015 eine makroskopisch vollständige Resektion durchgeführt wurde, zurück gegangen [33].

Nach der Intensivierung der Chemotherapie im Studienprotokoll NB85 ohne Verbesserung der rezidiv freien Überlebensrate und der Gesamtüberlebensrate wurde im Studienprotokoll NB90 versucht, die Nebenwirkungen und somit die therapiefreien Pausen zu verringern. Es fand eine Dosisreduktion von Ifosamid und Cisplatin statt. Teniposid wurde durch Etoposid substituiert. Die Infusionsdauer der Zytostatika wurde verlängert. [29] Im Studienprotokoll NB97 wurde erneut eine Detoxifizierung durchgeführt. Die Dosierung von Etoposid wurde von 125 mg/(m²*d) im Chemotherapieblock N1 auf 100 mg/(m²*d) im Chemotherapieblock N5 reduziert. Doxorubicin sollte anstatt als Dauerinfusion im Chemotherapieblock N2 als 2-malige 4 Stunden-Infusion verabreicht werden. [74] Im Studienprotokoll NB2004 wurde durch neue Kriterien in der Risikogruppeneinteilung ein Teil der Patienten von der mittleren Risikogruppe

in die Beobachtungsgruppe verschoben. Da die in der mittleren Risikogruppe verweilenden Patienten demnach ein höheres Risiko hatten, wurde eine Therapieintensivierung in der mittleren Risikogruppe eingeführt: Verlängerung der Induktionstherapie, Einführung von 2 Erhaltungstherapien und eventuelle externe Bestrahlung. [77] In der aktuellen Empfehlung wird in der mittleren Risikogruppe zu einem Austausch von Cisplatin (N5) durch Carboplatin (N5c) geraten, um die Ototoxizität zu verringern [5, 6]. Die Entwicklung der Chemotherapieblöcke ist im Detail in Tabelle 1.10-A dargestellt.

Tabelle 1.10-A: Struktur und chronologische Entwicklung der Chemotherapieblöcke der Induktionstherapien in den Neuroblastomstudien NB85 [29], NB90 [29], NB97 [74] und NB2004 [77] sowie in der aktuellen Empfehlungen [6] und Leitlinie [5].

Chemotherapie-Block	Protokoll	Zytostatika	Tag	Dosierung ^b und Applikationsdauer
AC	NB85	Doxorubicin		
		Cyclophosphamid		
ACVD	NB85	Doxorubicin	1	35 mg/(m ² *d) – push
		Cyclophosphamid	1-7	150 mg/(m ² *d) – push / oral
		Vincristin	8	1,5 mg/(m ² *d) – push
		Dacarbazin	1-4	250 mg/(m ² *d) – 0,5 h
PVM ^a	NB85	Cisplatin	1-5	20 mg/(m ² *d) – 0,5 h
		Teniposid	5	100 mg/(m ² *d) – 0,5 h
IVp	NB85	Ifosamid	1	4000 mg/(m ² *d) – 24 h
			2-3	3000 mg/(m ² *d) – 24 h
		Etoposid	4-5	150 mg/(m ² *d) – 1 h
N1 / PEV	NB90	Cisplatin	1-4	40 mg/(m ² *d) – Dauerinfusion
		Etoposid	1-4	125 mg/(m ² *d) – Dauerinfusion
		Vindesin	1	3 mg/(m ² *d) – 1 h
N5	NB97 NB2004 Akt. Emp. ^c	Cisplatin	1-4	40 mg/(m ² *d) – Dauerinfusion
		Etoposid	1-4	100 mg/(m ² *d) – Dauerinfusion
		Vindesin	1	3 mg/(m ² *d) – 1 h
N5c	Akt. Emp. ^c	Carboplatin	1-4	160 mg/(m ² *d) – Dauerinfusion
		Etoposid	1-4	100 mg/(m ² *d) – Dauerinfusion
		Vindesin	1	3 mg/(m ² *d) – 1 h
N2 / VDIA	NB90	Vincristin	1, 8	1,5 mg/(m ² *d) – 1 h
		Dacarbazin	1-5	200 mg/(m ² *d) – 1h
		Ifosamid	1-5	1,5 mg/(m ² *d) – Dauerinfusion
		Doxorubicin	6-7	30 mg/(m ² *d) – Dauerinfusion
N6	NB97 NB2004 Akt. Emp. ^c	Vincristin	1, 8	1,5 mg/(m ² *d) – 1 h
		Dacarbazin	1-5	200 mg/(m ² *d) – 1h
		Ifosamid	1-5	1,5 g/(m ² *d) – Dauerinfusion
		Doxorubicin	6-7	30 mg/(m ² *d) – 4 h

Chemotherapie-Block	Protokoll	Zytostatika	Tag	Dosierung ^b und Applikationsdauer
N3 / AV	NB90	Doxorubicin	1,8,15,22	500 µ/(m ² *d) – langsam
		Vincristin	1,8,15,22	25 µg/(m ² *d) – langsam
N4	NB97 NB2004 Akt. Emp. ^c	Doxorubicin	1, 3, 5	500 µg/(kg*d) – Kurzinfusion
		Vincristin	1, 3, 5	25 µg/(kg*d) – push
		Cyclophosphamid	1-7	10 mg/(kg*d) – Kurzinfusion/oral
D1	NB90	Melphalan	1-5	8 mg/(m ² *d) – oral
		Etoposid	1-5	100 mg/(m ² *d) – oral
D2	NB90	Vincristin	1	1,5 mg/(m ² *d) – langsam
		Cyclophosphamid	1-7	150 mg/(m ² *d) – oral
N7	NB97 NB2004 Akt. Emp. ^c	Cyclophosphamid	1-8	150 mg/(m ² *d) – oral
N8	NB2004	Topotecan	1-7	1 mg/(m ² *d) – Dauerinfusion
		Cyclophosphamid	1-7	100 mg/(m ² *d) – 1 h
		Etoposid	8-10	100 mg/(m ² *d) – 1h

Legende: a: PCVm ab dem 01.07.1987 um Cyclophosphamid zu PVm reduziert. b: Dosierungen können altersabhängig abweichen. c: aktuelle Empfehlung.

1.11 Prognose

Die Therapieweiterentwicklung wirkt sich vor allen auf die Überlebensraten der Patienten mit einem metastasierten Neuroblastom aus. Insgesamt gesehen ist die 10-Jahres Event-freie Überlebensrate (EFS) zwischen 1979 bis 2015 von 44% auf 55% angestiegen. Ein Event ist hierbei als Eintritt des Todes und oder Progress des Neuroblastoms jedweder Art (Progress und Rezidiv) definiert. Der Mittelwert des 10-Jahres EFS beträgt 57%. [33] Bezogen auf die in dieser Arbeit untersuchten Zeitspanne ist die 10-Jahres EFS zwischen 1985 und 2015 von 51% auf 55% angestiegen und schwankte nur leicht um die mittlere 10-Jahres EFS von 1979 bis 2015 (siehe Tabelle 1.11-A) [9]. Die EFS der lokalen Tumore blieb über die Neuroblastomstudien und die Beobachtungsdauer hinweg konstant. Die 10-Jahres EFS der metastasierten Tumore mit einem Patientenalter größer als 18 Monate hingegen stieg von 3% im Studienprotokoll NB79 über 11% im Studienprotokoll NB85 auf 29% und 24% in den Studienprotokollen NB97 und NB2004. [9, 33]

Tabelle 1.11-A: Event-freie Überlebensraten, aufgeteilt nach Studienprotokoll und INSS-Klassifizierung [9]. Das INSS-Stadium 4 < 18 M. und das INSS-Stadium 4S sind nicht aufgeführt.

Studienprotokoll	n	5-J. EFS (%)	10-J. EFS (%)	15-J. EFS (%)	20-J. EFS (%)
NB85	406	53 ± 2	51 ± 3	50 ± 3	47 ± 3
NB85, INSS 1-3	198	78 ± 3	76 ± 3	76 ± 3	71 ± 4
NB85, INSS 4 ≥ 18 M.	129	14 ± 3	11 ± 3	10 ± 3	8 ± 3
NB90	933	59 ± 2	58 ± 2	56 ± 2	55 ± 2
NB90, INSS 1-3	450	82 ± 2	81 ± 2	81 ± 2	79 ± 2
NB90, INSS 4 ≥ 18 M.	294	25 ± 3	22 ± 2	19 ± 2	18 ± 2
NB97	1200	65 ± 1	63 ± 1	62 ± 1	62 ± 1
NB97, INSS 1-3	695	79 ± 2	77 ± 2	76 ± 2	76 ± 2
NB97, INSS 4 ≥ 18 M.	281	32 ± 3	29 ± 3	27 ± 3	27 ± 3
NB2004	1520	58 ± 2	55 ± 2	55 ± 2	-
NB2004, INSS 1-3	765	73 ± 2	71 ± 2	71 ± 3	-
NB2004, INSS 4 ≥ 18 M.	429	28 ± 3	24 ± 3	24 ± 3	-

Legende: M.: Monate. x-J. : x-Jahres. EFS: event-free survival rate = Event-freie Überlebensrate.

Die mittlere 10-Jahres Gesamtüberlebensrate (OS) zwischen 1979 und 2015 beträgt 67%. Die 10-Jahres Gesamtüberlebensrate stieg dabei von 46% im Studienprotokoll NB79 auf 56% im Studienprotokoll NB85 und auf 72% im Studienprotokoll NB2004 (siehe Tabelle 1.11-B) an. Den größten Anteil an den gesteigerten Überlebensraten haben erneut die metastasierten Neuroblastome mit einem Patientenalter größer als 18 Monate. So stieg die 10-Jahres Gesamtüberlebensrate von 2% im Studienprotokoll NB79 über 12% im Studienprotokoll NB85 auf 38% im Studienprotokoll NB2004. Die 10-Jahres Gesamtüberlebensrate der lokalen

Neuroblastome stieg sowohl vom Studienprotokoll NB79 aus als auch vom Studienprotokoll NB85 aus um 8 Prozentpunkte auf 91% im Studienprotokoll NB2004, obwohl die Intensität der Chemotherapie über die Studienprotokolle hinweg abnahm. [9, 33] Die aktuelle 10-Jahres Gesamtüberlebensrate liegt im Stadium 1 oder 2 bei 95-98%. Für das Stadium 3 ohne MYCN-Amplifikation liegt die aktuelle 10-Jahres Gesamtüberlebensrate für unter 18 Monate alte Patienten bei 97% und für über 18 Monate alte Patienten bei 77%. [2]

Tabelle 1.11-B: Gesamtüberlebensraten, aufgeteilt nach Studienprotokoll und INSS-Klassifizierung [9]. Das INSS-Stadium 4 < 18 M. und das INSS-Stadium 4S sind nicht aufgeführt.

Studienprotokoll	n	5-J. OS (%)	10-J. OS (%)	15-J. OS (%)	20-J. OS (%)
NB85	406	58 ± 3	56 ± 2	55 ± 3	53 ± 3
NB85, INSS 1-3	198	84±3	83±3	82 ± 3	81 ± 3
NB85, INSS 4 ≥ 18 M.	129	16 ± 3	12 ± 3	11 ± 3	11 ± 3
NB90	933	66 ± 2	63 ± 2	61 ± 2	59 ± 2
NB90, INSS 1-3	450	89 ± 2	87 ± 2	86 ± 2	86 ± 2
NB90, INSS 4 ≥ 18 M.	294	31±3	26±3	23±3	20±3
NB97	1200	79 ± 1	75 ± 1	74 ± 1	71 ± 2
NB97, INSS 1-3	695	93 ± 1	92 ± 1	92 ± 1	89 ± 1
NB97, INSS 4 ≥ 18 M.	281	44 ± 3	33 ± 3	31 ± 3	31 ± 3
NB2004	1520	76 ± 1	72 ± 1	70 ± 2	-
NB2004, INSS 1-3	765	93 ± 1	91 ± 1	91 ± 1	-
NB2004, INSS 4 ≥ 18 M.	429	47 ± 3	38 ± 3	33 ± 3	-

Legende: M.: Monate. x-J.: x-Jahres. OS: overall survival rate = Gesamtüberlebensrate.

1.12 Herleitung der Fragestellung

Die Gesamtüberlebensrate hat sich, wie oben aufgezeigt, in den letzten Jahrzehnten verbessert. Die Gesamtüberlebensrate der metastasierten Neuroblastome mit einem Patientenalter ≥ 18 Monate ist mit 38% nach 10 Jahren jedoch im Vergleich zu den lokalen Neuroblastomen mit 91% nach 10 Jahren immer noch niedrig. Betrachtet man in diesem Kontext den Einfluss der Primariusresektion auf die Gesamtüberlebensrate, ist die prognostische Relevanz des Resektionsausmaßes in der niedrigen und in der mittleren Risikogruppe bekannt. Über die prognostische Relevanz des Resektionsausmaßes in der Hochrisikogruppe wird allerdings noch debattiert. Bei der hohen Anzahl an Therapieelementen scheint der Einfluss des chirurgischen Resektionsausmaßes auf das Patientenoutcome schwer abschätzbar zu sein. Eine retrospektive Untersuchung an den Patienten in den Studienprotokollen NB79 bis NB2004 ergab, dass Stadium 4 - Neuroblastome mit einem Patientenalter größer als 18 Monate mit einer kompletten wie auch mit einer inkompletten Resektion die gleichen Überlebensraten haben. [33] Im Kontrast hierzu verweisen die Autoren

der Untersuchung auf ein systematisches Review, dass für gross total resections eine bessere 5-Jahres rezidivfreie Überlebensrate aufzeigte als für subtotale Resektionen [33, 78]. Die GPOH fasst zusammen, dass in der Hochrisikogruppe der Grad des prognostischen Einflusses durch das Resektionsausmaß bei in unterschiedliche Richtungen weisenden Studien aktuell unklar ist, jedoch begrenzt zu sein scheint [6].

In diesen Studien wird in der Regel auf das durch den Kinderchirurgen intraoperativ evaluierte Resektionsausmaß zurückgegriffen [79]. Der hierbei naheliegenden Frage, ob der Chirurg das Resektionsausmaß richtig einschätzt beziehungsweise nicht über- oder unterschätzt, hat sich allerdings nur eine Studie mit den geeigneten statistischen Mitteln angenommen (siehe Kapitel 2.5.2.1 und Kapitel 4.2.3). Demnach soll die Konkordanz der Beurteilung des Resektionsausmaßes zwischen Chirurg und postoperativer Bildgebung schwach sein. [79] Unsere Arbeit soll deswegen die Konkordanz der Beurteilung des Resektionsausmaßes zwischen Chirurgen und postoperativer Bildgebung im Verlauf als primäre Fragestellung evaluieren. Hierdurch soll die Notwendigkeit einer unmittelbaren postoperativen Bildgebung zwecks korrekter Diagnostik, Therapiefortsetzung und Forschung evaluiert werden.

Da in der medizinischen Forschung die Frage nach der Konkordanz von kategorialen Beurteilungspaaren in der Regel mit Hilfe von Cohens Kappa quantitativ beantwortet wird (siehe Kapitel 2.5.2.1), lautet die Fragestellung der Dissertation lautet: „Wie groß ist der Grad an Konkordanz zwischen der intraoperativen und postoperativen Beurteilung des Resektionsausmaßes bei Resektionen von Neuroblastomprimarien?“

2 Patienten und Methodik

2.1 Studienendpunkt

Der Endpunkt der Fragestellung ist der Grad an Konkordanz zwischen der intraoperativen Beurteilung und der postoperativen Beurteilung des Resektionsausmaßes der ersten Primariusresektion. Die intraoperative Beurteilung wurde vom Operateur festgelegt. Die postoperative Beurteilung im Verlauf richtet sich nach der postoperativen Bildgebung. Das Resektionsausmaß wurde in „makroskopisch komplette Resektion“, „makroskopisch fast totale Resektion“ und „inkomplette Resektion“ unterteilt.

2.2 Definitionen

Eine makroskopisch komplette Resektion, im folgenden auch *complete resection* (CR) genannt, beschreibt sich selbsterklärend eine makroskopisch vollständige Tumorentfernung. Eine makroskopisch fast totale Resektion, im Folgenden auch *gross total resection* (GTR) genannt, beschreibt die Entfernung von $\geq 95\%$ des Primärtumors. Eine inkomplette Resektion, im Folgenden auch *subtotal resection* (STR) genannt, beschreibt eine Entfernung von $< 95\%$ des Primärtumors. Eine Resektion mit bioptischen Ausmaß wird auf Grund des Hintergrunds der Fragestellung nicht miteingeschlossen. Die Beurteilung des Resektionsausmaßes bezieht sich rein auf Resektionen des Primarius und nicht auf Resektionen von Metastasen.

Der Operateur legt während der Resektion des Primarius fest, ob der Primarius vollständig reseziert wurde. Dies wird im Operationsbericht von ihm dokumentiert. Alternativ beschreibt er die Ausmaße der makroskopischen Tumorresiduen, anhand derer retrospektiv das Resektionsausmaß festgelegt werden kann.

Die postoperative Beurteilung setzt sich aus der sonographischen Bildgebung, der Schnittbildgebung und der MIBG-Szintigraphie zusammen. Die Schnittbildgebung fasst die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie zusammen. Bei Differenzen der Ergebnisse von sonographischer Bildgebung, Schnittbildgebung und MIBG-Szintigraphie wurde sich bei der postoperativen Gesamtbeurteilung an die konkrete Interpretation der behandelnden Onkologen gehalten. So können zum Beispiel avitale Tumorresiduen in der MIBG-Szintigraphie negativ sein. Man würde auf Grund der Schnittbildgebung jedoch nicht von einer kompletten Resektion ausgehen.

2.3 Studiendesign

Um die Frage nach der Beurteilerübereinstimmung zu beantworten, wurden retrospektiv Patientendaten aus den Archiven der Charité Universitätsklinikum Berlin erhoben. Fasst man

die Campi der Charité Universitätsklinikum Berlin als ein Universitätsklinikum zusammen, handelt es sich folglich um eine retrospektive und damit beobachtende monozentrische Longitudinalstudie.

2.3.1 Datenerhebung

Als Grundlage für die Datenerhebung diente eine Charité interne Dokumentationsliste über Patienten, die wegen eines Neuroblastoms an der Charité behandelt wurden. Die Listeneinsicht erfolgte im Oktober 2017. Um anschließend Patientenakten anfordern zu können, wurde neben den Patientendaten das jeweilige Aufenthalts- oder Behandlungsdatum benötigt. Hierfür wurde die Charité interne Dokumentationsliste zur Kontrolle und Ergänzung mit den Operationsberichten und Epikrisen der Kinderchirurgie am Campus Virchow Klinikum der Charité abgeglichen. Diese reichten bis ins Jahr 1980 und weiter zurück.

Die Akteneinsicht erfolgte im Jahr 2018. Die Charité speicherte zu diesem Zeitpunkt Patientendaten maximal 30 Jahre. Folglich wurden die Daten von Patienten, die zwischen 1988 und 2017 wegen eines Neuroblastoms an der Charité behandelt wurden, erhoben. Als Stichtag wurde hierfür der Tag der Diagnosestellung ausgewählt. Für den Studieneinschluss mussten die Therapie und die Nachsorge noch nicht vollständig abgeschlossen sein. Die Gesamtanzahl von Patienten wurde nicht *a priori* berechnet und begrenzt, da auf Grund der Epidemiologie und der noch folgenden Ausschlusskriterien von einer limitierten Fallzahl auszugehen ist.

Die Patientendaten von stationären Aufenthalten wurden maximal 30 Jahre lang aufbewahrt und von ambulanten Aufenthalten maximal 10 Jahre lang nach dem letzten ambulanten Besuch. Ab 2005 wurde die elektronische Dokumentation schrittweise eingeführt. Für Patienten mit einer Diagnose bis einschließlich 2008 wurden alle Akten von stationären Aufenthalten im Zentralarchiv der Charité angefordert. Für Patienten mit einer Diagnose ab 2005 wurden alle benötigten Patientendaten aus dem Softwareprogramm SAP erhoben. Für Patienten, die zwischen 2016 und 2017 ambulant in Behandlung waren, wurden die ambulanten Akten im Archiv der Ambulanz eingesehen. Für Patienten, die das letzte Mal vor 2016 ambulant in Behandlung waren, wurde nach ambulanten Akten im Zentralarchiv gesucht. Die komplette Datenerhebung für Patienten mit einer Diagnose bis 2005 endete im Juli 2018. Die komplette Datenerhebung für Patienten mit einer Diagnose ab 2005 endete im Oktober 2018.

Alle Daten wurden in Abstimmung mit der behördlichen Datenschutzbeauftragten der Charité und mit der Zustimmung der Ethikkommission der Charité erhoben.

2.3.2 Ausschlusskriterien und Zensierung der Datenerhebung

Das erste Ausschlusskriterium ergibt sich aus dem vorherigen Unterkapitel. Um ein möglichst vollständiges Bild zu erhalten, kann das Diagnosedatum nicht vor 1988 liegen. Des Weiteren sollte der Patient an der Charité von Kinderchirurgen operiert worden sein. Daraus ergeben sich die folgenden Ausschlusskriterien: „keine Resektion bis zum Ende der Datenerhebung“, „Resektion nicht in Berlin“, „Resektion in Berlin aber nicht an der Charité“, „Resektion durch Neurochirurgen“ und „Operationsbericht fehlt“. Die perioperative intensivierete Therapie sollte an der Charité erfolgt sein, wodurch sich die Ausschlusskriterien „perioperative Primärbehandlung nicht an der Charité“ und „Unterlagen zur Therapie fehlen“ ergeben. Das letzte Ausschlusskriterium lautet „Rezidiv-Behandlung eines Neuroblastoms“.

Es wurde bei einigen Neuroblastompatienten unter der Primärtherapie postoperativ ein Tumorrezidiv entdeckt, woraufhin ein Therapiewechsel hin zur Rezidivtherapie eingeleitet wurde. Bei diesen Patienten fand zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose eine Zensierung der weiteren Datenerhebung bezüglich der Therapie statt. Das Auftreten von weiteren Rezidiven und Zweitmalignomen sowie das Eintreten des Exitus letalis wurden jedoch, wenn möglich, weiterhin erfasst.

2.3.3 Erhobene Merkmale

Zu einigen Merkmale wurden Datumsangaben, wie zum Beispiel der Start- und Endzeitpunkt eines Therapieelementes, mit erhoben. Diese Datumsangaben wurden benötigt, um weitere Patientenakten anfordern zu können. Des Weiteren wurden sie genutzt, um den Einfluss der Chemotherapien auf das Resektionsausmaß abzuschätzen. Diese Datumsangaben werden im Folgenden der Übersicht wegen nicht mit angegeben.

Um die Patienten zu charakterisieren, wurde das Geschlecht, der Geburtstag und das Diagnosedatum erhoben. Daraus ließen sich die Merkmale Alter bei Diagnose und Jahr der Diagnose bilden. Das Diagnosedatum ist in dieser Arbeit definiert als derjenige Zeitpunkt, an dem die Biopsie durchgeführt wurde, oder, falls keine Biopsie und keine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurden, als derjenige Zeitpunkt, an dem die Resektion mit anschließender histologischer Untersuchung durchgeführt wurde. Wenn keine Informationen über eine histologische Sicherung vorlagen, wurde das Datum, an dem alle diagnostischen Verfahren abgeschlossen wurden, als Diagnosedatum definiert.

Folgende die Diagnostik betreffende Merkmale wurden erhoben: quantitatives Ergebnis der Sonographie und der Schnittbildgebung bezüglich Tumorumfängen, Durchführung einer

MIBG-Szintigraphie sowie MIBG-Aufnahme des Tumors, Durchführung einer Biopsie von Primarius, Metastasen oder Knochenmark, Analyse des Biopsats und des Resektats (histologische Einteilung nach INPC, histologische Einteilung nach Hughes, immunhistologische Proliferationsrate anhand von Mib-1 und Ki-67 in %, Mitosis-Karyorrhesis-Index, MYCN-Amplifikation, LOH 1p36, Regressions- und Differenzierungsgrade) und genetische Syndrome der Patienten. Das Grading nach Hughes wurde auf Grund der erwarteten limitierten Patientenanzahl ohne Modifikationen erhoben. Bei der Erhebung wurde beachtet, dass das Grading nach INPC und nach Hughes sowie die immunhistologische Proliferationsrate und der Mitosis-Karyorrhesis-Index von einer neoadjuvanten Therapie beeinflusst werden können [10, 11, 63, 65]. Daher wurden deren Merkmalsausprägungen nur aus Biopsaten vor einer neoadjuvanten Therapie oder aus Resektaten ohne vorangegangene Therapie erhoben. Der Status der MYCN-Amplifikation bleibt unter Therapie [2, 11, 15, 80, 81] und auch nach Entwicklung von Rezidiven [2] konstant. Eine Deletion auf dem Chromosomenabschnitt 1p36 ist irreversibel und somit ebenfalls nicht durch eine Chemotherapie beeinflussbar [82]. Demzufolge wurden der Status der MYCN-Amplifikation und des Chromosomen 1p36 auch aus Resektaten nach neoadjuvanter Chemotherapie erhoben.

Die Tumormaße wurden zur Diagnosestellung, präoperativ, postoperativ und zum Therapieende erhoben. Die Messungen wurden voneinander separat erfasst. Es wurde nicht zwischen vitalen und avitalen Tumorgewebe unterschieden. Die Einheiten ml und mm³ stehen im Verhältnis 1 : 1000 und lassen sich so vergleichen. Wurden Höhe, Breit und Länge angegeben, wurde zwecks Vergleichbarkeit von einem ellipsoiden Tumolvolumen ausgegangen, für das $V = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r_1 \cdot r_2 \cdot r_3 = \frac{1}{6} \cdot \pi \cdot d_1 \cdot d_2 \cdot d_3$ gilt. Hierbei stellt r_x den Radius und d_x den Durchmesser dar. Wurden 2 Dimensionen dokumentiert, wurde zwecks Vergleichbarkeit von der Oberfläche einer Ellipse ausgegangen. Für die Oberfläche einer Ellipse gilt $A = \pi \cdot r_1 \cdot r_2 = \frac{1}{4} \cdot \pi \cdot d_1 \cdot d_2$. [83]

Als Tumormarker wurden in dieser Arbeit VMA in µmol/g Kreatinin im Urin, HMA in µmol/g Kreatinin im Urin, NSE in µg/l im Blut, Ferritin in µg/l im Blut und LDH in U/l im Blut erfasst. Die Referenzwerte sind in Tabelle 2.3-A dargestellt. Auch die Tumormarker wurden zur Diagnosestellung, präoperativ, postoperativ und zum Therapieende erhoben. Die Einheiten von VMA und HMA haben sich mit der Zeit immer wieder geändert. Über das Verhältnis von Molmasse, Masse und Stoffmenge zueinander $\left(\text{Molmasse} = \frac{\text{Masse}}{\text{Stoffmenge}} \right)$ ließen sich die

Umrechnungsfaktoren bestimmen [84, 85]. Der Umrechnungsfaktor von mg/g Kreatinin in $\mu\text{mol/g}$ Kreatinin lautet für VMA 5,046096088 und für HMA 5,489257523. Der Umrechnungsfaktor von mmol/mol Kreatinin und von nmol/ μmol Kreatinin in $\mu\text{mol/g}$ Kreatinin lautet für VMA und HMA 8,84022444.

Tabelle 2.3-A: Referenzwerttabelle gemäß den Referenzwerten aus dem Labor Berlin [86-90].

Alter	VMA in $\mu\text{mol/g}$ Krea. [90]	HMA in $\mu\text{mol/g}$ Krea. [87]	NSE in $\mu\text{g/l}$ [89]	Ferritin in $\mu\text{g/l}$ [86]	LDH in U/l [88]
≤ 20 Tage					225 - 600
≤ 1 Jahr			≤ 25	12 - 327	
≤ 2 Jahre	≤ 95	≤ 179			202 - 344
≤ 3 Jahre				6 - 67	
≤ 4 Jahre	≤ 56	≤ 121			
≤ 6 Jahre				4 - 67	
≤ 8 Jahre			≤ 20		
> 8 Jahre			$\leq 16,3$		
≤ 9 Jahre		≤ 83			
≤ 12 Jahre				7 - 84 (w) 14 - 124 (m)	
≤ 15 Jahre					120 - 300
> 15 Jahre					135 - 214 (w) 135 - 225 (m)
≤ 18 Jahre	≤ 42	≤ 70			
> 18 Jahre	≤ 30	≤ 42			
≤ 19 Jahre				14 - 68 (w) 14 - 152 (m)	
> 19 Jahre				13 - 150 (w) 30 - 400 (m)	

Die folgenden, die Risikoklassifizierung betreffenden, Merkmale wurden erhoben: INSS-/Evans-Tumorstaging, Vorhandensein von IDRFs präoperativ, INRGSS-Tumorstaging vor Beginn der Intensivtherapie, Studienprotokoll und Risikogruppe vor Beginn der Intensivtherapie. Das Vorhandensein von IDRF und das INRGSS-Tumorstaging wurden auf Grund ihrer späten Einführung bei den meisten Patienten während der Behandlung nicht festgelegt. Die Merkmalsausprägungen wurden anhand der dokumentierten Bildgebungen während der Datenerhebung vergeben und erhoben. Das Merkmal Studienprotokoll bezieht sich auf das angewendete Studienprotokoll. Wurde die Diagnostik oder die Therapie nicht studienprotokollgerecht durchgeführt, wurde zwecks zeitlicher Einordnung trotzdem das jeweils aktuelle Studienprotokoll eingetragen.

Die folgenden, die Therapie betreffenden, Merkmale wurden erhoben: Durchführung einer neoadjuvante Chemotherapie (mit Risikogruppe, gegebenenfalls Anzahl der N4-Zyklen oder Randomisierung in den N8-Chemotherapie-Arm), Durchführung einer Erst-, Zweit und / oder Drittresektion des Primarius (jeweils unter Angabe des Charité-Standortes), Durchführung einer Resektion von Mestastasen unter Angabe des Charité-Standortes, Durchführung einer adjuvante Chemotherapie (mit Risikogruppe, gegebenenfalls Anzahl der N4-Zyklen oder Randomisierung in den N8-Chemotherapie-Arm), Durchführung einer MIBG-Therapie, Durchführung einer Stammzelltransplantation, Durchführung einer Bestrahlung (neoadjuvant oder adjuvant, Projektionsort, Gesamtstärke in Grey) und Durchführung sowie Art einer Erhaltungstherapie. Durch die erneute Abfrage der Risikogruppe ist es möglich, einen Wechsel zwischen der Risikogruppen während der Chemotherapie zu dokumentieren. Die Unterteilung neoadjuvant und adjuvant richtet sich in dieser Arbeit nach der ersten Primariusresektion.

Folgende sich auf die Primariusresektion beziehende Merkmale wurden erhoben: vom Tumor befallene Körperregion, Körperbereich der Resektion, Art der Operation (minimalinvasiv oder offen), Zugangsort der Operation, separate Auflistung der Organe und der Gefäße mit einer räumlichen Beziehung zum Neuroblastom bei intraoperativer Inspektion mittels Mehrfachantworten, intraoperative Bewertung des Resektionsausmaßes, postoperative Bewertung des Resektionsausmaßes (mittels Sonographie, Schnittbildgebung, MIBG-Szintigraphie und postoperative Gesamtbewertung). Die Komplikationen der Resektionen wurden wie folgt erhoben: Auftreten von Operationskomplikationen innerhalb der ersten 30 Tage, Zeitpunkt der Operationskomplikationen, intraoperative Komplikationen (Komplikation, betroffene Körperregion, betroffenes Organ) und mittels Mehrfachantworten postoperative Komplikationen (Komplikation, Grad nach Clavien-Dindo, betroffene Körperregion, betroffenes Organ). Die intraoperative Bewertung und die postoperativen Bewertungen des Resektionsausmaßes wurden während der Datenerhebung anhand des Operationsberichts beziehungsweise anhand der Bildgebungsbefunde durchgeführt und erhoben.

Bezüglich des Therapieerfolges wurden die folgenden Merkmale erhoben: Durchführung einer kompletten Primärtherapie, Datum des Therapieabschlusses, Ansprechen auf die Primärtherapie, Datum der letzten Nachsorge, resektionsbedingte Langzeitkomplikationen, Anzahl und Arten der hämato-onkologischen Events, Vorliegen eines lokalen Rezidivs, Eintreten des Todes, Todesdatum und Todesursache. Hieraus ließen sich die Beobachtungszeiträume vom Diagnosedatum bis zum Auftreten eines Rezidivs und bis zum

Auftreten des Todes ermitteln. Als Primärtherapie wurde in dieser Arbeit die gesamte Therapie gemäß des jeweiligen Studienprotokolls inklusive der Erhaltungstherapie gewertet. Lag ein Abschlussbericht vor, wurden das Datum des Therapieendes und das Therapieansprechen aus ihm entnommen. Lag kein Abschlussbericht vor, wurde das Therapieende je nach Risikogruppe durch das Resektionsdatum, durch das Ende der intensivierten Chemotherapie oder durch das Ende der Erhaltungstherapie definiert. Um das Therapieansprechen beurteilen zu können, wurden dann spätere Kontrolluntersuchungen herangezogen. Waren nach Ende der Erhaltungstherapie keine Kontrolluntersuchungen dokumentiert, wurden auch Kontrolluntersuchungen, die während der Erhaltungstherapie durchgeführt wurden, zur Bewertung des Therapieerfolges nach Therapieende genutzt. Grundlage hierfür war die Annahme, dass die Erhaltungstherapie das Tumolvolumen nicht maßgeblich beeinflusst (siehe Kapitel 3.3.5). In dieser Arbeit wurde das Therapieansprechen in Bezug auf das Resektionsausmaß wie folgt vereinfacht definiert: complete response – keine Tumoresiduen nachweisbar und keine pathologischen Tumormarker. local complete response – keine Primariusresiduen nachweisbar, jedoch Metastasenresiduen vorhanden. incomplete response – vitale Primariusresiduen vorhanden und / oder für INSS 1-3: pathologische Tumormarker vorhanden – verkalktes Narbengewebe im ehemaligen Tumorbett wird nicht als Residuum gewertet.

2.3.4 Annahme: Vergleichbarkeit und Dauer der Chemotherapieregime

Die Tumormarker und die Tumolvolumina wurden zur Diagnosestellung, präoperativ, postoperativ und zum Therapieende erhoben. Jedoch variieren die Zeitabstände zwischen der Durchführung der Diagnostik und den vier festgelegten Zeitpunkten intra- und interpersonell stark. Um eine intra- und interpersonelle Vergleichbarkeit der Werte zu ermöglichen, sollten nur Werte erhoben werden, die ausschließlich von dem Therapieelement Resektion beeinflusst wurden. Um dies zu erreichen, wurden die in den folgenden Kapiteln beschriebenen Annahmen aufgestellt:

Auf Grundlage des folgenden wurde angenommen, dass die Chemotherapien für Patienten mit einem geringen Risiko miteinander vergleichbar sind: Patienten mit einem geringen Risiko erhielten ab 1985 Cyclophosphamid und gegebenenfalls Doxorubicin. Ab 1990 wurde bei einem geringen Risiko Cyclophosphamid mit Vincristin kombiniert gegeben. Ab 1997 wird Cyclophosphamid mit Doxorubicin und Vincristin kombiniert verabreicht. Die täglichen Dosen unterscheiden sich ab 1990 nicht. [5, 6, 29, 74, 77]

Wiederrum auf Grundlage des folgenden wurde angenommen, dass die Chemotherapien für Patienten mit einem intermediären Risiko miteinander vergleichbar sind: Die Induktionstherapien der intermediären Risikogruppen umfassten in den Studienprotokollen 4-6 Zyklen Chemotherapie [6, 9, 72-75, 77, 91]. In den Studienprotokollen NB90, NB97 und NB2004 wurden in der Induktionstherapie der intermediären Risikogruppen die gleichen Zytostatika eingesetzt [9, 72-75, 77]. Auf Grund von vermehrten Nebenwirkungen wurde in den Studienprotokollen NB97 und NB2004 im Vergleich zum Studienprotokoll NB90 die Dosis von Etoposid von 125 mg/m²*d auf 100 mg/m²*d reduziert [74, 77]. Die Gesamtdosen je Zytostatika je Zyklus war in den 3 genannten Studiengruppen ansonsten identisch [9, 74, 77]. Die Zyklusanzahl variierte in den 3 genannten Studiengruppen leicht [9, 72-75, 77]. Im Studienprotokoll N85 wurde im Vergleich zu den Studienprotokollen NB90, NB97 und NB2004 anstelle von Ifosfamide und Vindesine jeweils Cyclophosphamid verabreicht [9, 71]. Die Gesamtdosen je Zytostatika je Zyklus unterschieden sich im Vergleich zu den Studienprotokollen NB90, NB97 und NB2004 [9]. Seit 2017 empfiehlt die GPOH im Vergleich zu der Induktionstherapie des Studienprotokolls NB2004 Carboplatin anstelle von Cisplatin zu nutzen [6]. Die Intervalle zwischen den Zyklen betragen 3-4 Wochen [6, 74, 75, 91]. Nach ungefähr 4 Zyklen sollte jeweils eine Re-Evaluation der Durchführbarkeit einer Resektion erhoben werden [6, 9, 72-75, 77].

Auch in der Hochrisikogruppe wird auf Grundlage der folgenden Daten von einer Vergleichbarkeit der Chemotherapien der Hochrisiko-Patienten ausgegangen: In den Hochrisikogruppen variierte die Anzahl der Zyklen je nach Studienprotokoll zwischen 6 und 9 Zyklen [6, 9]. Die Induktionstherapien der Hochrisikogruppe in den Studienprotokollen NB90, NB97 und NB2004 orientierten sich an den intermediären Risikogruppen der jeweiligen Studienprotokolle. Es wurden die gleichen Zytostatika eingesetzt, die Zyklusanzahl variierte jedoch zum Teil. [9] Die Dosierungen änderten sich im gleichen Maße wie in der intermediären Risikogruppe [9, 74, 77]. Das Studienprotokoll NB 2004-HR erweiterte das Studienprotokoll NB2004 um einen Therapiearm mit zwei zusätzlichen neuen Zyklen [9, 76, 77]. Das Studienprotokoll N85 wich in der Hochrisikogruppe in gleicher Weise wie in der intermediären Risikogruppe von der Induktionstherapie der folgenden Studienprotokolle ab. Zusätzlich wurden 3 Zyklen mit Ifosfamide und Etoposide verabreicht [9, 71]. Seit 2017 empfiehlt die GPOH die Induktionstherapie des Studienprotokolls NB2004 zu übernehmen, ohne den Therapiearm des Studienprotokolls NB 2004-HR zu übernehmen und ohne Cisplatin gegen Carboplatin auszutauschen [6, 9]. Ein Zyklus beansprucht ein Intervall von 3-4 Wochen [6, 9, 33].

In dieser Arbeit wird daher zusammenfassend angenommen, dass die Chemotherapieregime einer Risikogruppe zwischen den Neuroblastomprotokollen miteinander vergleichbar sind. Da sich die Chemotherapieregime der Hochrisikogruppe an den jeweiligen Chemotherapieregimen der intermediären Risikogruppe orientieren, wird zudem angenommen, dass innerhalb eines Studienprotokoll die Wirkung eines Zyklus aus der Hochrisikogruppe mit der Wirkung eines Zyklus aus der intermediären Risikogruppe vergleichbar ist.

Des Weiteren wird angenommen, dass ein Zyklus einer beliebigen Risikogruppe 3,5 Wochen lang ist. Um zu ermitteln, in welcher Zeitspanne wie viele Zyklen einer Chemotherapie ungefähr verabreicht wurden, wurde die jeweilige Zeitspanne durch 3,5 Wochen pro Zyklus dividiert.

2.3.5 Annahme: Wirkung der Chemotherapie

Nach Zeller nimmt die absolute Tumorreduktion je Zytostatika-Zyklus ab. Unter Entwicklung von Resistenzen kann zudem die Effektivität der Chemotherapie, das heißt die prozentuale Reduktion, abnehmen. [66] Die Übertragbarkeit der modelhaften Tumolvolumenreduktion durch Zytostatikagabe nach Norton und Simon sowie Zeller auf die Neuroblastomtherapie lässt sich durch folgende Studien beispielhaft belegen: 1966 wurde die Kinetik der Tumolvolumenreduktion anhand pädiatrischer primär nicht resektabler Tumore untersucht. Der Neuroblastomanteil betrug 21%. Für die Neuroblastome sowie die gesamte Stichprobe ließ sich feststellen, dass die größte Volumenreduktion während der ersten 2 Zyklen stattfand (75 bis 92%) und dass die exponentielle Volumenreduktion nach 2-3 Zyklen stark abflacht. [92] 2011 wurde eine Induktionstherapie für Patienten in der Hochrisikogruppe untersucht. Bei 31 Neuroblastomprimären stellte man nach 2 Zyklen eine mediane Volumenreduktion von 55% und nach 4 Zyklen lediglich eine mediane Volumenreduktion von 80% fest. [93] 2016 wurden retrospektiv 50 Patienten mit einem Neuroblastom in der Hochrisikogruppe betrachtet. Nach 2, 3, 4 beziehungsweise 5 Zyklen Chemotherapie wurde präoperativ eine Volumenreduktion von 77%, 80%, 83% beziehungsweise 86% gemessen. [94] 2004 wurde in einer Studie eine 5-Zyklen lange Induktionstherapie einer 7-Zyklen langen Induktionstherapie im Rahmen einer Neuroblastombehandlung in der Hochrisikogruppe gegenübergestellt. Eine Tumorsektion fand nach mindestens 3 Zyklen beziehungsweise 4 Zyklen statt. Bei der Kohorte mit einer Induktionstherapie über 5 Zyklen wurde in 83% der Fälle eine Volumenreduktion von mindestens 90% festgestellt. Bei der Kontrollkohorte mit 7 Chemotherapiezyklen wurde dies in 77% der Fälle festgestellt. Es zeigte sich, dass der 6. und 7. Zyklus keinen Vorteil in der Volumenreduktion brachte. [95]

Auf dieser Grundlage wird in dieser Arbeit angenommen, dass die ersten 4 Zyklen der Induktionstherapie einen relevanten Einfluss auf das Tumolvolumen haben. Weitere nachfolgende Zyklen der Induktionstherapie sind zu vernachlässigen. Bei Dosisintensivierung im Sinne einer Hochdosischemotherapie mit konsekutiver autologer Stammzelltransplantation, Anwendung einer MIBG-Therapie oder Anwendung einer Bestrahlung des Primarius wurde wiederum von einem relevanten Einfluss auf das Tumolvolumen ausgegangen.

2.3.6 Annahme: Wirkeintritt und Wirkdauer der Chemotherapie-Zyklen

Für die 4 Zyklen mit einem relevanten Einfluss auf das Tumolvolumen wird des Weiteren angenommen, dass die volle Wirkung eines solchen Zyklus aus klinischer Erfahrung erst 2 Wochen nach Beginn des Zyklus erwartet werden kann und dass die Wirkdauer aus klinischer Erfahrung 1 bis 2 Wochen nach Abschluss des Zyklus anhält. Auf Grund dieser Annahmen wird davon ausgegangen, dass ein solche Zytostatika-Zyklus ab einer Woche nach Beginn eines Zytostatika-Zyklus bis eine Woche nach Beendigung des Zytostatika-Zyklus einen reduzierenden Einfluss auf das Tumolvolumen besitzt. Folglich werden diagnostische Werte, die bis zum 7. Tage nach Beginn eines solchen Zyklus oder ab dem 8. Tag nach Beendigung eines solchen Zyklus gewonnen wurden, als nicht von der Chemotherapie beeinflusst betrachtet und daher für die Dissertation erhoben. (P. Hundsdörfer, persönliche Kommunikation, 10.08.2021)

2.4 Softwareprodukte

Zur Erhebung der Daten wurde die „Microsoft 365“-Anwendung Excel genutzt.

Zur Analyse der Daten wurden sie in das Softwareprogramm SPSS Statistics, Version 27.0.0.0, der Softwarefirma IBM importiert und mit Hilfe dessen analysiert. Das Softwareprogramm SPSS Statistics konnte nicht früher eingesetzt werden, da im Zentralarchiv der Charité kein Zugang zum Internet bestand und so die von der Charité zur Verfügung gestellte Netzwerklizenz für das Softwareprogramm SPSS Statistics nicht genutzt werden konnte.

Die Power-Analyse wurde mit dem Softwareprogramm G*Power, Version 3.1.9.7, durchgeführt [96]. Das Programm sowie eine Programmeinführung lassen sich auf der Website der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Stand 18.01.2021, herunterladen.

2.5 Empirische Verfahren

2.5.1 Deskriptive Statistik

Die deskriptive Statistik hat die Aufgabe, die Stichproben beschreibend zu charakterisieren. Anhand der Ergebnisse lässt sich feststellen, inwieweit sie miteinander oder in Bezug auf die Gesamtpopulation vergleichbar sind. [97]

Für mindestens nominal skalierte Daten wurden der Modus berechnet. Für mindestens ordinal skalierte Daten wurden zusätzlich der Median (2. Quartil) und der Interquartilsabstand, kurz IQR für *interquartile range*, (1. und 3. Quartil) berechnet. Zusätzlich wurden Minimum und Maximum angegeben. Für intervallskalierte Daten wurde zusätzlich das arithmetische Mittel berechnet.

Die häufbaren Merkmale „Organ [...]“ beziehungsweise „Gefäß mit räumlicher Beziehung zum Primarius bei intraoperativer Inspektion“ wurden mittels der kategorialen Methode [98] als Mehrfachantworten erhoben. Für die sich aus diesem Daten-Set ergebende Häufigkeitstabelle wurden die Fallprozente und die Antwortintensität berechnet [99].

Es wurden zwei Überlebenszeitanalysen bezüglich der Ereignisse „Tod“ und „Auftreten eines hämato-onkologischen Events“ durchgeführt. Dabei wurde das Kaplan-Meier-Verfahren [100, 101] angewendet. Der Startzeitpunkt war für beide Überlebenszeitanalysen das Diagnosedatum. Der Endzeitpunkt war das Todesdatum beziehungsweise das Diagnosedatum des Events, das heißt des Rezidivs oder der hämato-onkologischen Zweiterkrankung.

2.5.2 Schließende Statistik: Grad der Konkordanz

2.5.2.1 Kappa-Koeffizient nach Cohen

Der Kappa-Koeffizient κ nach Cohen stellt das Maß für den Grad der Konkordanz zwischen 2 Beurteilern, 2 Tests oder allgemein 2 Verteilungen mit den gleichen kategorialen Ausprägungen dar [97, 102-106]. Zur Testung auf Übereinstimmung von stetigen Testergebnisse steht einem die Bland-Altman-Analyse zur Verfügung [97, 104, 107]. Im Folgenden wird sich, auf die Fragestellung beziehend, von 2 Beurteilern gesprochen. Für die Beurteilerübereinstimmung kann man folgende Unterteilung vornehmen: eine Übereinstimmung zwischen unterschiedlichen Beurteilern, auch interindividuelle Konkordanz genannt, und eine Übereinstimmung zwischen einer wiederholten Beurteilung, auch intraindividuelle Konkordanz genannt. In beiden Fällen lässt sich Cohens Kappa κ anwenden. [97, 98, 103] Eine Korrelationsanalyse hingegen stellt, auch wenn oft angewendet, nicht die passende Methode zur Beurteilung einer Übereinstimmung dar [103, 104].

Bei der Anwendung von Cohens Kappa κ soll grob zusammengefasst die Größe der Differenz, um die die getroffenen Übereinstimmungen die erwarteten zufälligen Übereinstimmungen übersteigen, ein Maß für die systemischer Übereinstimmung abbilden [105, 108]. Cohens Kappa κ ist durch den Ausdruck $\kappa = \frac{p_0 - p_e}{1 - p_e}$ definiert. Dabei stellt p_0 den prozentualen Anteil von übereinstimmenden Beurteilungen an der Gesamtanzahl von Beurteilungen dar. p_e stellt den prozentualen Anteil von Übereinstimmungen dar, die man bei gegebener Verteilung auf Grund von Zufall erwarten würde. Die Differenz im Zähler stellt folglich den prozentualen Anteil von nicht rein zufälligen Übereinstimmungen dar. [97, 98, 102-105] Diese über den Zufall hinaus gehenden Übereinstimmungen können auch „überzufällige Übereinstimmungen“ [105] oder „zufallskorrigierte Übereinstimmungen“ [109, 110] genannt werden. Kappa κ wird durch den Nenner standardisiert [103-105]. Die 1 im Nenner steht für den größtmöglichen prozentualen Anteil von übereinstimmenden Beurteilungen p_0 . In diesem Fall gleicht der Nenner dem Zähler und folglich ist Kappa κ gleich 1. [102, 104] Die Differenz $1 - p_e$, das heißt der Nenner, ergibt die Anzahl der maximal möglichen überzufälligen Übereinstimmungen [105].

Um p_0 und p_e zu berechnen, erstellt man eine quadratische Kontingenztafel der Beurteilungen, auch Häufigkeitstabelle genannt (siehe Tabelle 2.5-A). Die miteinander übereinstimmenden Beurteilungen finden sich in der Hauptdiagonalen der $x \times x$ -Kontingenztafel, das bedeutet von n_{11} über n_{ii} bis hin zu n_{xx} . Folglich errechnet sich der prozentuale Anteil von übereinstimmenden Beurteilungen p_0 aus der Summe der Hauptdiagonalen dividiert durch die Gesamtanzahl n : $p_0 = \frac{\sum_{i=1}^x n_{ii}}{n}$. [102, 104] Die Prävalenz einer Ausprägung i bezeichnet den in der Realität vorliegenden relativen Anteil der Ausprägung i [105]. Die Randverteilungen einer Ausprägung i n_{-i} und n_{i-} mit $n_{-i} = \sum_{c=1}^x n_{ci}$ beziehungsweise $n_{i-} = \sum_{c=1}^x n_{ic}$ stellen die Häufigkeiten, mit der der Beurteiler 1 beziehungsweise Beurteiler 2 die Ausprägung i vergeben hat, dar [103, 105, 108]. Daher werden die Randverteilungen auch Grundraten, mit der die Beurteiler die Ausprägung i bestimmen, genannt [105]. Das Produkt der relativen Randverteilungen einer Ausprägung i ergibt den relativen Anteil von zufälligen Übereinstimmungen der Ausprägung i [103, 105]. Somit ergibt die Summe aller relativen Randverteilungspaar-Produkten den relativen Anteil aller zufälligen Übereinstimmungen p_e :

$$p_e = \sum_{i=1}^x \left(\frac{n_{-i}}{n} \cdot \frac{n_{i-}}{n} \right) = \sum_{i=1}^x \left(\frac{n_{-i} \cdot n_{i-}}{n^2} \right) [102, 104].$$

Tabelle 2.5-A: $x \cdot x$ -Kontingenztafel. Sei x die Anzahl der Merkmalausprägung. Sei n die Gesamtanzahl an Beurteilungen. Sei n_{ab} die Häufigkeit, mit der Beurteiler 1 die Ausprägung b und Beurteiler 2 für die gleich statistische Einheit die Ausprägung a festgelegt hat. Die Summenzeichen \sum stehen für die jeweiligen Randverteilungen. Tabellenschema nach [102].

		Beurteiler 1					\sum
		1	...	i	...	x	
Beurteiler 2	1	n_{11}	...	n_{1i}	...	n_{1x}	$n_{1\cdot}$
	\vdots	\vdots		\vdots		\vdots	\vdots
	i	n_{i1}	...	n_{ii}	...	n_{ix}	$n_{i\cdot}$
	\vdots	\vdots		\vdots		\vdots	\vdots
	x	n_{x1}	...	n_{xi}	...	n_{xx}	$n_{x\cdot}$
\sum		$n_{\cdot 1}$...	$n_{\cdot i}$...	$n_{\cdot x}$	n

Stimmen alle Beurteilungen miteinander überein, gilt $\kappa = 1$. Bei vollständiger Unabhängigkeit der Beurteilungen zueinander, sodass die gegebenen Übereinstimmungen den erwarteten Übereinstimmungen entsprechen, ist $\kappa = 0$. [97, 102, 103, 108, 109] Selten nimmt Kappa κ einen negativen Wert an. In diesen Fällen kann ebenfalls von einer vollständige Unabhängigkeit der Ergebnisse ausgegangen werden. [103-105, 111] Für die Interpretation von Cohens Kappa κ zwischen 0 und 1 gibt es Richtwerte, zum Beispiel nach Altman (siehe Tabelle 2.5-B) [103, 104, 112]. Bei der Bewertung von Cohens Kappa muss stets beachtet werden, dass Cohens Kappa nur die Konkordanz misst. Eine Aussage über die Richtigkeit der erhobenen Beurteilungen kann nicht anhand von Cohens Kappa getroffen werden. [105] Zudem sollte man Cohens Kappa nicht zwischen verschiedenen Studien vergleichen, da durch verschiedene Randsummen durch verschiedene Prävalenzen der Ausprägungen ein unterschiedlicher Einfluss auf p_e und somit auf Kappa herrscht [109].

Tabelle 2.5-B: Richtwerte für Cohens Kappa nach Altman [103, 104, 112].

Wert von Cohens Kappa κ	Stärke der Übereinstimmung nach Altman
$< 0,20$	schwach
$0,21 - 0,40$	leicht
$0,41 - 0,60$	mittelmäßig
$0,61 - 0,80$	gut
$0,81 - 1,00$	sehr gut

Um Cohens Kappa κ möglichst exakt interpretieren zu können, sollte man dessen Einflussfaktoren kennen. Ein wichtiger Einflussfaktor ist, wie oben bereits angeschnitten, die Prävalenz der Merkmalsausprägungen. Bei asymmetrischer Verteilung der Ausprägungen eines

Merkmals, das heißt bei hoher Prävalenz einer Ausprägung, nimmt die Zahl der zufällig übereinstimmenden Beurteilungen für diese Ausprägung und somit der Anteil zufälliger Übereinstimmungen p_e zu. Dieser Effekt resultiert in kleineren Werten von Kappa berücksichtigt. [102, 103, 105]

Ein weiterer Einflussfaktor ist die Anzahl der möglichen Merkmalsausprägungen. Bei vielen möglichen Ausprägungen nimmt die Wahrscheinlichkeit für eine übereinstimmende Beurteilung ab und Cohens Kappa κ somit tendenziell ebenfalls [103]. Des Weiteren nimmt bei vielen möglichen Ausprägungen die Anzahl der möglichen Kombinationen an Nichtübereinstimmungen zu. Hierbei können auf der einen Seite die möglichen diskordanten Beurteilungen unterschiedlich weit auseinander liegen [102]. Auf der anderen Seite können die diskordanten Beurteilungen unterschiedlich relevant sein [105]. Diese beiden Aspekte greift das gewichtete Kappa auf. Auf das gewichtete Kappa als alternatives Verfahren wird im Diskussionsteil weiter eingegangen.

Die Anzahl der Beurteilungen hat einen Einfluss auf die Genauigkeit des Kappa-Koeffizienten. Umso größer die Gesamtanzahl an Beurteilungen ist, umso genauer spiegelt der errechnete Kappa-Wert den „wahren“ Kappa-Wert wider und umso kleiner wird das dazugehörige Konfidenzintervall. [104] Für den Kappa-Koeffizienten lässt sich ein asymptotischer Standardfehler ermitteln [98, 109]. Dieser beschreibt die geschätzte Standardabweichung des Kappa-Wertes zum „wahren“ Kappa-Wert der Grundgesamtheit [113]. Durch den asymptotischen Standardfehler lässt sich ein asymptotisches Konfidenzintervall bilden [98, 109, 112], welches mit einer vorab festgelegten Wahrscheinlichkeit $(1-\alpha)$ den „wahren“ Kappa-Wert der Grundgesamtheit enthält [97, 114].

Des Weiteren lässt sich durch $\sqrt{\frac{p_0 \cdot (1-p_0)}{n \cdot (1-p_e)^2}}$ ein Standardfehler approximieren [104, 112]. Hierfür sollte $n \cdot p_0 \geq 5$ und $n \cdot (1 - p_0) \geq 5$ gelten [104]. Der Standardfehler sollte jedoch nicht für einen Signifikanztest genutzt werden [98, 104]!

2.5.2.2 Dichotomisierung des Resektionsausmaßes

Wie im vorherigen Kapitel erläutert, wird die systemische Konkordanz über die „überzufälligen“ [105] Konkordanzen definiert. Durch diese Zufallskorrektur ist Cohens Kappa jedoch stark von der Prävalenz der Ausprägungen und somit von den Randhäufigkeiten abhängig. [105, 108] Liegen unterschiedliche Prävalenzen der Ausprägungen und eine hohe Beurteilerübereinstimmung vor, sind die Randverteilungen der Beurteiler unterschiedlich groß, zu den Randverteilungen des jeweils anderen Beurteilers jedoch gleich, das heißt symmetrisch

verteilt. Bei Nichtübereinstimmung hingegen sind die Randverteilungen zu den Randverteilungen des anderen Beurteilers ungleich, das heißt asymmetrisch, verteilt. In beiden Fällen wird Cohens Kappa von den von 50% abweichenden Randhäufigkeiten negativ beeinflusst, sodass der Wert von Cohens Kappa abnimmt. Um abschätzen zu können, wie stark Cohens Kappa von den Randhäufigkeiten beeinflusst wird, kann man Yules Y berechnen. Um abschätzen zu können, ob eine symmetrische oder asymmetrische Abweichung der Grundraten von 50% vorliegt, kann man auf den McNemar-Test zurückgreifen. [105]

Sowohl Yules Y als auch der McNemar-Test lassen sich lediglich bei dichotomen Merkmalen anwenden. Daher kann es sinnvoll sein, das polytome Merkmal in ein dichotomes Merkmal zu überführen. Für das neu gebildete Merkmal lassen sich Yules Y und der McNemar-Test anwenden. [105] Da in der Onkologie postoperativ klassischer Weise die Frage nach der R0-Resektion Prognose entscheidend ist, wurde in dieser Arbeit das Resektionsausmaß in „CR: makroskopisch komplette Resektion“ und in „IR: makroskopisch inkomplette Resektion“ unterteilt und dichotomisiert [25].

2.5.2.3 Yules Y

Yules Y ist als „Assoziationsmaß für Vierfeldertafeln [...], das das Chancenverhältnis oder Odds Ratio auf den Wertebereich -1 bis $+1$ standardisiert“ [115] definiert. Als Assoziationsmaß dient es, wie im Kapitel 2.5.2.1 bereits erwähnt, nicht zur Beurteilung des Grades einer systemischen Übereinstimmung. Das Assoziationsmaß Yules Y ist jedoch von den Prävalenzen unabhängig, was sich zur Einschätzung von Cohens Kappa nutzen lässt. [105]

Es ist definiert durch $Yules Y = \frac{\sqrt{OR}-1}{\sqrt{OR}+1}$, wobei OR für Odds Ratio steht [105]. Eine Chance (englisch Odds) beschreibt in der Stochastik den Quotienten absoluter Häufigkeiten [97]. Das Odds Ratio setzt die beiden Odds einer Vierfeldertafel zueinander ins Verhältnis und dient so als Assoziationsmaß [97, 105]. Formuliert man den Term des Odds Ratio aus den absoluten Häufigkeiten, definiert er sich wie folgt: $OR = \frac{n_{11} \cdot n_{22}}{n_{12} \cdot n_{21}}$, wobei die Nummerierung von n_{ab} sich auf eine 2x2-Kontingenztafel entsprechend dem Schema aus Tabelle 2.5-A bezieht [97, 105, 108].

Liegen die Grundraten der Beurteiler bei 50%, nehmen Kappa und Yules Y in etwa die gleichen Werte an. Weichen die Grundraten von 50% ab, nehmen Kappa und Yules Y unterschiedliche Werte an. In diesen Fällen kann man mit Yules Y den Wert abschätzen, den Cohens Kappa ohne die negative Beeinflussung durch die Grundraten annehmen würde. [105]

Daher sollten bei dichotomen Merkmalen zu einem Kappa auch Yules Y angegeben werden [105, 108].

2.5.2.4 McNemar-Test

Die Grundraten können durch die unterschiedlichen Prävalenzen der Ausprägungen (symmetrische Abweichung) und / oder eine Diskordanz (asymmetrische Abweichung) von 50% abweichen. Um zu überprüfen, ob eine Diskordanz vorliegt, kann der McNemar-Test angewendet werden. [105] Der McNemar-Test [116] ist ein Homogenitätstest und testet verbundene dichotome Merkmale auf unterschiedliche Ausprägungsverteilung [97, 105, 117]. Verbundene Merkmale oder Stichproben gehören paarig zusammen und sind voneinander abhängig. So wird in dieser Arbeit in derselben Stichprobe das Merkmal Resektionsausmaß intraoperativ und postoperativ evaluiert, sodass die Evaluationen paarig vorliegen. [97] Die Nullhypothese H_0 lautet gemäß des McNemar-Tests: Die Grundraten, mit der die Ausprägungen vergeben werden, sind bei beiden Beurteilern gleich. Nichtübereinstimmungen sind Zufälle. Demnach lautet die ungerichtete Alternativhypothese H_1 : Die Grundraten, mit denen die Beurteiler die Ausprägungen vergeben, unterscheiden sich. Nichtübereinstimmungen sind kein Zufall. [97, 109, 117]

Gemäß der Nullhypothese H_0 sind die Grundraten der Merkmalsausprägungen, das heißt die Randverteilungen, in einer 2x2-Kontingenztafel (siehe Tabelle 2.5-C) gleich verteilt. Die Randverteilungen Y und Z einer Beurteilung sind zueinander komplementär, sodass für beide Beurteiler $Y = I - Z$ gilt. Aus diesem Grund kann man sich darauf beschränken, eine Ausprägung zu untersuchen. [118] Der Nullhypothese H_0 nach gilt $Y_{B2} = Y_{B1} \Leftrightarrow a + b = a + c \Leftrightarrow b = c$ [97]. Folglich ist die erwartete Häufigkeit für b und c jeweils $b = c = \frac{b+c}{2}$ [109, 114, 117]. Der Alternativhypothese H_1 nach gilt $Y_{B2} \neq Y_{B1}$. Es muss ein zweiseitiger Test durchgeführt werden.

Tabelle 2.5-C: 2x2-Kontingenztafel. Seien Y und Z die Merkmalsausprägungen. Seien a, b, c und d die Anzahl der Beurteilungskombinationen für eine statistische Einheit. Seien Y_B und Z_B die Grundraten, mit der ein Beurteiler die Ausprägungen vergibt. Sei n die Gesamtanzahl an Beurteilungen. Die Summenzeichen Σ stehen für die jeweiligen Randverteilungen. [97, 109, 114, 117]

		Beurteiler 1		Σ
		Y	Z	
Beurteiler 2	Y	a	b	Y_{B2}
	Z	c	d	Z_{B2}
Σ		Y_{B1}	Z_{B1}	n

Es gibt 3 Möglichkeiten, die Hypothesen des McNemar-Tests zu überprüfen [118]. Oft erwähnt und erklärt ist der χ^2 -Test nach McNemar. Grundlage dieses Tests ist die Chi-Quadrat-Verteilung, auch Chi²- oder χ^2 -Verteilung geschrieben. Sie bezieht sich auf die standardisierte Form der Normalverteilung. Summiert man k quadrierte Standardnormalverteilungen, ergibt sich für positive reelle Zahlen eine χ^2 -Verteilung mit einem Freiheitsgrad von k . [97, 114] Für den χ^2 -Test nach McNemar setzt die Prüfgröße χ^2 das Quadrat der Abweichungen zwischen b beziehungsweise c und der erwarteten Häufigkeit in Relation zur erwarteten Häufigkeit [118]. Kürzt man den Term, berechnet sich die Prüfgröße χ^2 durch $\chi^2 = \frac{(b-c)^2}{b+c}$ [97, 109, 114, 117, 118]. Für $b + c \leq 30$ wird der Term angepasst: $\chi^2 = \frac{(|b-c|-1)^2}{b+c}$ [97, 109, 117]. Die der Nullhypothese H_0 zugrunde liegende Testverteilung ist folglich eine χ^2 -Verteilung mit dem Freiheitsgrad 1 [114, 118]. Eine weitere Voraussetzung für den Test ist, dass für die erwarteten Häufigkeiten b^E und c^E jeweils ≥ 5 gilt [97, 114, 117]. Die erwarteten Häufigkeiten b^E und c^E lassen sich durch $\frac{(a+b) \cdot (b+d)}{n}$ und $\frac{(c+d) \cdot (a+c)}{n}$ ausdrücken [97].

Die Nullhypothese H_0 wird abgelehnt, wenn für die Prüfgröße $\chi^2 > \chi_{1;1-\alpha}^2$ [97] beziehungsweise den p-Wert $p < \alpha$ [117] gilt. Dabei stellt $\chi_{1;1-\alpha}^2$ den kritischen Wert in einer χ^2 -Verteilung mit dem Freiheitsgrad 1 in Abhängigkeit vom Signifikanzniveau α dar [97, 114]. Der kritische Wert $\chi_{1;1-\alpha}^2$ gilt für diesen Test für zweiseitiges Testen, da im McNemar-Test durch das Quadrieren positive und negative Differenzen ein positives Ergebnis liefern [114]. Für unsere Arbeit wird ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt. Für $\alpha = 5\%$ gilt $\chi_{1;1-0,05}^2 = \chi_{1;0,95}^2 = 3,84146$ [114]. Der p-Wert, das heißt die Wahrscheinlichkeit, dass die Prüfgröße oder ein extremerer Wert bei Vorliegen der Nullhypothese H_0 ermittelt wird, lässt sich aus der Prüfgröße berechnen [97].

Ist bei kleinen Werten für b und c die Annäherung an die χ^2 -Verteilung nicht mehr gut genug, können die Hypothesen des McNemar-Tests alternativ mittels eines Binomialtests exakt überprüft werden [109, 114, 118]. Als Grenze für die Summe aus b und c wird hierfür unter anderem ≤ 25 vorgeschlagen, wonach sich auch SPSS richtet [98]. Die der Nullhypothese H_0 zugrunde liegende Verteilung ist dann die Binomialverteilung. Die Binomialverteilung bezieht sich auf ein Merkmal mit lediglich 2 Ausprägungen. Sie beschreibt die Wahrscheinlichkeiten, dass die Ausprägung A mit einer definierten Wahrscheinlichkeit p bei einer vorab festgelegten Anzahl von n Erhebungen x -mal erhoben wird. Sie ist durch die Wahrscheinlichkeit p und die Anzahl an Erhebungen n definiert. [97, 114] In diesem Fall ist die Binomialverteilung definiert durch eine Wahrscheinlichkeit von 0,5 für b beziehungsweise c und einer Erhebungsanzahl von

$n = b + c$ [109, 114]. Da die Ausprägungen zueinander komplementär sind, reicht es eine Ausprägung, zum Beispiel b , mit Hilfe der Binomialverteilung zu untersuchen. Der exakte McNemar-Test prüft nun, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, unter der Nullhypothese H_0 den Wert b oder eine noch größere Abweichung vom Zentrum der Verteilung zu erheben. Dieser Wert stellt den p -Wert dar. [118]

Eine Unterteilung der untersuchten Patientenkohorte, beispielsweise anhand des Tumorstadiums, und eine erneute induktive Analyse ist nicht vorgesehen. Bei kleiner Gesamtanzahl wären die Ergebnisse limitiert. Zudem müssen so nicht die Grundsätze des „multiplen Testens“ berücksichtigt werden.

Zusammengefasst deutet ein signifikanter Unterschied im McNemar-Test darauf hin, dass Kappa auf Grund von Nichtübereinstimmung niedrig ausfällt [105].

2.5.2.5 Effekt und Power

Nimmt man fälschlicherweise die Alternativhypothese H_1 an, begeht man einen Fehler 1. Art, auch α -Fehler genannt. Nimmt man hingegen die Nullhypothese H_0 an, begeht man einen Fehler 2. Art, auch β -Fehler genannt. Der β -Fehler kann nicht in der gleichen Weise wie der α -Fehler bestimmt werden, da die Alternativhypothese H_1 unspezifisch als Ausschluss der Nullhypothese H_0 definiert ist. Möchte man den β -Fehler beurteilen, betrachtet man in der Statistik die Wahrscheinlichkeit $1 - \beta$. Sie wird Teststärke oder Power genannt und beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass die Alternativhypothese H_1 gilt und dass man sie annimmt. [97] Im Allgemeinen und in unserer Arbeit wird eine Power von 80% angestrebt [119, 120]. Die Power ist abhängig von der Effektgröße, dem Stichprobenumfang und dem Signifikanzniveau. Für alle 3 Faktoren gilt, eine Vergrößerung führt zu einer größeren Power und somit zu einem kleineren β -Fehler. [114]

Die Power des McNemar-Tests lässt sich mit Hilfe des Statistikprogramms G*Power berechnen [118]. Dies wird im nächsten Kapitel beschrieben. Für Informationen zum mathematischen Hintergrund wird auf das Buch „Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R“ [109] verwiesen.

Die Alternativhypothese H_1 besagt, dass es einen Effekt beziehungsweise einen Unterschied gibt. Die Effektgröße oder -Stärke ist definiert als quantifizierendes und standardisierendes Maß für das Ausmaß des Effektes unter Annahme der Alternativhypothese H_1 [121]. Die Effektstärke des McNemar-Tests lässt sich unter anderem durch ein Odds Ratio darstellen. Hierfür setzt man das Odds der Alternativhypothese H_1 ins Verhältnis zu dem der

Nullhypothese H_0 . Umso kleiner der Effekt ist, umso ähnlicher sind sich die Odds und umso kleiner ist das Odds Ratio. Als Odds werden hierbei die folgenden Wahrscheinlichkeitsverhältnisse genutzt: das vorliegende Wahrscheinlichkeitsverhältnis für die diskordanten Beurteilungen und das Wahrscheinlichkeitsverhältnis unter der Nullhypothese H_0 für die diskordanten Beurteilungen. Unter Annahme der Nullhypothese H_0 sind die Wahrscheinlichkeiten für b und c gleich groß. Daraus folgt, dass die Odds unter der Nullhypothese H_0 gleich 1 ist. [118] Somit definiert sich das Odds Ratio als Effektmaß des McNemar-Test wie folgt:

$$OR_{\text{Effektmaß für McNemar}} = \frac{\frac{\pi_b \text{ Beobachtung}}{\pi_c \text{ Beobachtung}}}{\frac{\pi_b \text{ Nullhypothese}}{\pi_c \text{ Nullhypothese}}} = \frac{\pi_b \text{ Beobachtung}}{\pi_c \text{ Beobachtung}} \quad [118].$$

Das $OR_{\text{Eff. für McNemar}}$ lässt sich wie folgt schätzen: $OR = b / c$ [118].

2.5.2.6 *post hoc* Poweranalyse für den McNemar-Tests

Die *post hoc* Poweranalyse wurde mit dem Statistikprogramms G*Power durchgeführt. Die Analyse wurden unter Berücksichtigung der Programmanleitung [122] mit den in Tabelle 2.5-D folgenden Programmeinstellungen ausgeführt:

Tabelle 2.5-D: Programmeinstellung des Statistikprogrammes G*Power für die *post hoc* Poweranalyse.

Programmeinstellungspunkt	Parameter
Test family	Exact
Statistical test	Proportions: Inequality, two dependent groups (McNemar)
Type of power analysis	<i>Post hoc</i> [...]
Tail(s)	Two
Odds ratio	$\frac{\pi_b \text{ Beobachtung}}{\pi_c \text{ Beobachtung}} \approx \frac{b}{c}$
A err prob	$\alpha = 0.05$
Total sample size	Patientenanzahl n
Prop discordant pairs	$\frac{b}{n} + \frac{c}{n} = \frac{b+c}{n}$
Option: Alpha balancing in two-sided tests	Assing $\alpha/2$ to both sides
Option: Computation	exact (unconditinal) power if $N < 1000000$

Legende: π : Wahrscheinlichkeit für b beziehungsweise c . b beziehungsweise c beziehen sich auf die 2x2 Kontingenztafel (Tabelle 2.5-C); α : Signifikanzniveau.

Hierbei bezieht sich der Programmeinstellungspunkt „Odds ratio“ auf das $OR_{\text{Eff. für McNemar}}$ aus dem vorangegangenen Kapitel. Der Programmeinstellungspunkt „Prop discordant pairs“ soll die Wahrscheinlichkeit für eine Nichtübereinstimmung wiedergeben. Der

Programmeinstellungspunkt „Tail(s)“ soll das ein- oder zweiseitige Testen festlegen. Für die Option „Alpha balancing in two-sided tests“ stellt die Möglichkeit „Assign $\alpha/2$ to both sides“ laut Anleitung den Standard dar. Bei kleiner Stichprobengröße ist die Einstellung „exact (unconditional) power if $N < 1000000$ “ für die Option „Computation“ zu wählen. [122]

2.5.3 Vorgehen bei fehlenden Werten

Pro Patient wurden viele Merkmale erhoben und nicht alle Merkmale flossen in die Statistik mit ein. Daher wurde in der Statistik der Dissertation bei fehlenden Werten ein Fallweiser Ausschluss für jeden statistischen Schritt durchgeführt. So sollte ein übermäßiges Ausschließen von der Statistik vermieden werden. Durch den jeweils merkmalspezifischen Fallausschluss konnten die eingeschlossenen Patienten möglichst umfassend beschrieben werden. Die induktive Statistik und dessen Überprüfung wurden an den gleichen Merkmalen durchgeführt, sodass sie komplett miteinander vergleichbar sind.

Umso weiter die Fälle zurück liegen, umso unvollständiger wurden sie dokumentiert. Durch die dann fehlenden Eigenschaften beziehungsweise fehlenden Werte kann es zu einer Verzerrung (ein Bias) zu Gunsten der jüngeren Fälle gekommen sein. Es wurde jedoch keine Imputation durchgeführt, da sich durch die große Zeitspanne die Einflüsse auf die Ausprägungen immer wieder änderten: zum Beispiel die Risikostratifizierung, das angestrebte Resektionsausmaß, oder die diagnostischen und bildgebungstechnischen Möglichkeiten.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenauswahl

Es konnten insgesamt 186 Patienten ermittelt werden, die mit einem Neuroblastom an der Charité in Behandlung waren. Von ihnen wurden, wie in Abbildung 3.1-A ersichtlich wird, 47% eingeschlossen. Die Gründe, die zu einem Ausschluss führten, sowie deren Häufigkeitsverteilung sind in Abbildung 3.1-B dargestellt.

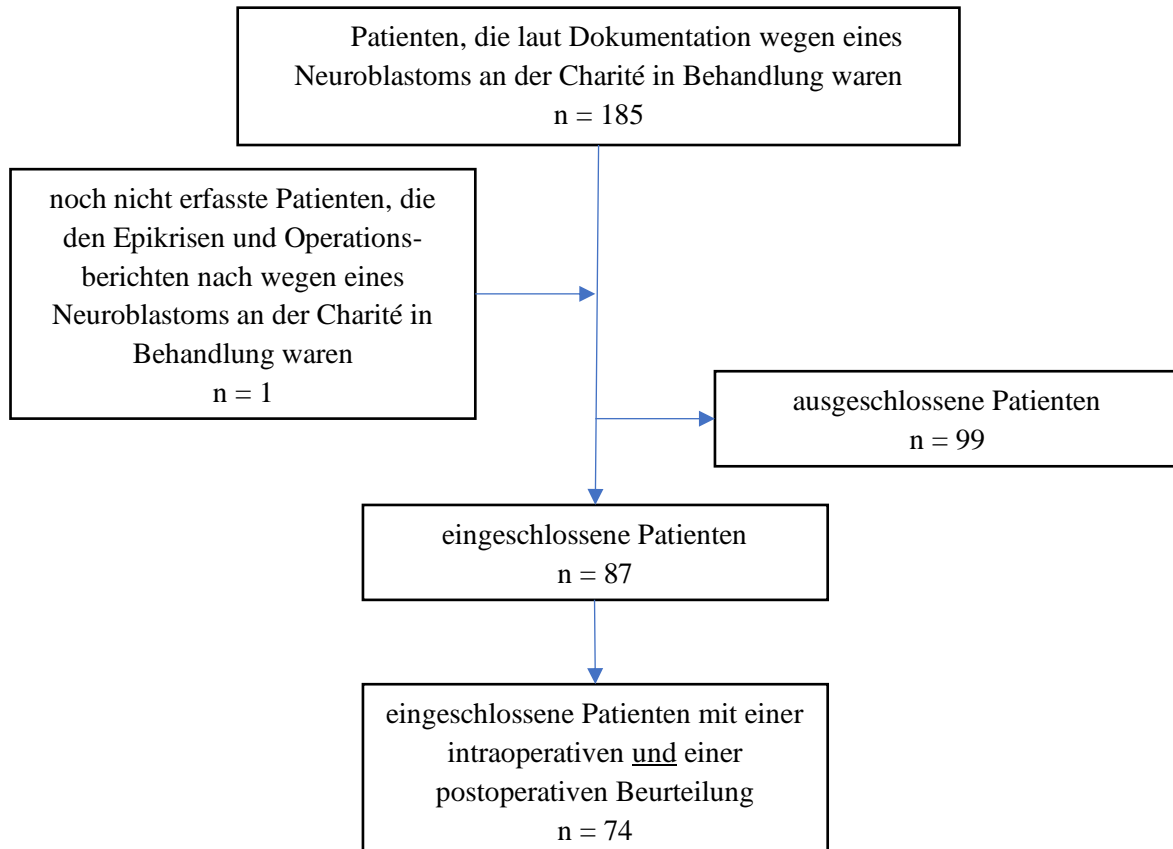


Abbildung 3.1-A: Fließschema Patientenauswahl. n: Anzahl.

Von den eingeschlossenen Patienten hatten 74 Patienten sowohl eine intraoperative als auch eine postoperative Evaluation des Resektionsausmaßes und konnten somit zur Beantwortung der Fragestellung herangezogen werden. Die Anzahl an intraoperativen Evaluationen ist unveränderbar. Die Anzahl an fehlenden postoperativen Evaluationen wurde von dem Vorgehen, ausschließlich von der Resektion beeinflusste Tumorumfänge zu erheben, wie folgt beeinflusst: Bei 16 der 87 eingeschlossenen Patienten wurde durch das Vorgehen mindestens ein postoperatives Tumorumfang nicht erhoben. Bei 8 Patienten resultierte daraus eine fehlende postoperative Beurteilung. Für diese 8 Patienten wurde kontrolliert, wie viele Zyklen der Induktionschemotherapie jeweils präoperativ und postoperativ stattfanden und

somit ob die postoperativen Tumorumfänge durch einen der ersten 4 Zyklen Chemotherapie beeinflusst wurden. Durch die Kontrolle konnte die Anzahl an Patienten, die durch dieses Vorgehen keine postoperative Evaluation haben, von 8 auf 1 reduziert werden.

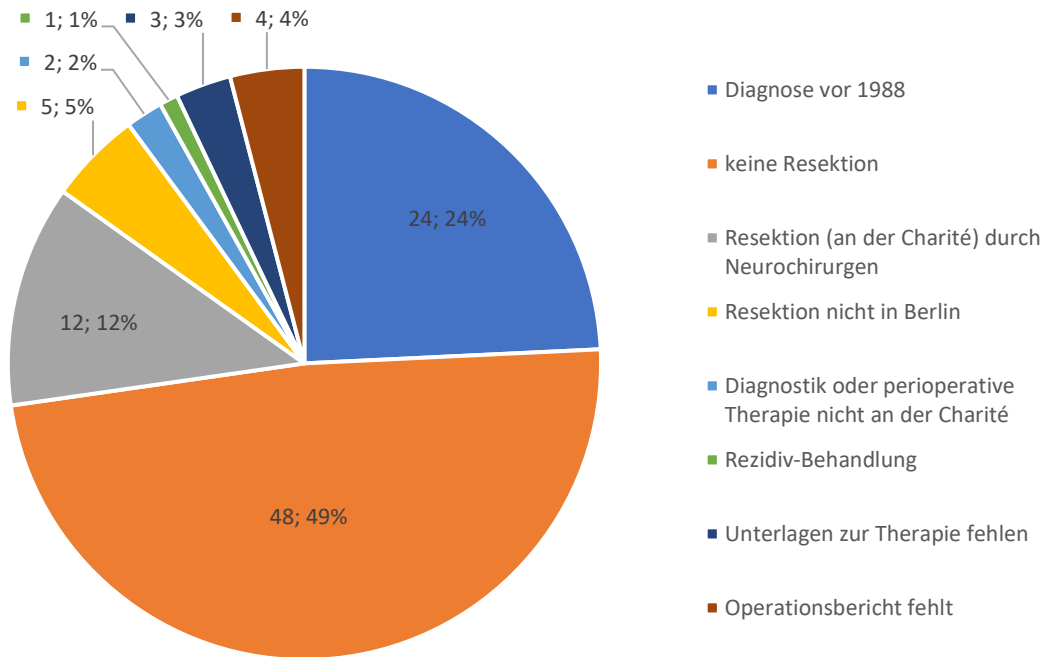


Abbildung 3.1-B: Gründe für einen Patientenausschluss, Häufigkeiten absolut und prozentual.

3.2 Ergebnisse der deskriptiven Statistik

In diesem Unterkapitel werden ausgewählte Merkmale deskriptiv analysiert. Die Merkmalsauswahl bezieht sich auf die Übertragbarkeit des Patientenkollektivs und der Resektionen sowie auf die zur Beantwortung der Fragestellung nötigen Merkmale.

3.2.1 das Patientenkollektiv

Die Tabelle 3.2-A fasst den Großteil der das Patientenkollektiv charakterisierende Merkmale zusammen. Mit den 3 Lagemaßen und den ersten 3 Quartilen lässt sich die Verteilung je nach Skalenniveau abschätzen. Aus den Häufigkeitsverteilungen ist das gesamte Spektrum mit Minimum, Maximum und Spannweite ersichtlich.

Tabelle 3.2-A: das Patientenkollektiv charakterisierende Merkmale.

Merkmal	Modus (%)	Median	Mittelwert	IQR
	absolute Häufigkeitsverteilung			
Geschlecht	weiblich (52%)			
	n = 87 / 87; weiblich = 45; männlich = 42.			
Alter bei Diagnose (in Jahren)		1,681	2,294	[0,56 ; 3,42]
	n = 87 / 87; im 1. LJ: 37,93% diagnostiziert; in 1. - 4. LJ: 80,46% diagnostiziert			
Tumorlokalisation	abdominal (82%)			
	n = 87 / 87; thoracal: 2; thoracoabdominal: 4; abdominal: 71; abdominopelvin: 7; pelvin: 3.			
Primarius	Nebenniere (60%)			
	n = 87 / 87; Nebenniere = 52; kein spezifisches Organ = 35			
INPC	NB (91%) bzw. g. dif. NB (57%)			
	n = 53 / 87; NB = 48 (undif. = 12; d. dif. = 30; dif. = 5); GNB intermixed = 2; GN = 2 (reifend = 1); GNB nodulär = 1			
Einteilung nach Hughes	Grad 3 (76%)	Grad 3		[Grad 2,5 ; Grad 3]
	n = 45 / 87; Grad 1 = 3; Grad 2 = 8; Grad 3 = 34			
immunhistologische Proliferationsrate		30%	36,975%	[16,250% ; 50%]
	n = 40 / 87			
MKI	low (50%)	low - intermediated		[low ; intermediated]
	n = 34 / 87; low: 17; intermediated: 11; high: 6			
MYCN - Amplifikation	Nein (71%)			
	n = 75 / 87; Nein = 53; Ja = 22			
LOH 1p36	Nein (56%)			
	n = 48 / 87; Nein = 27; Ja = 21			
Staging nach Evans beziehungsweise INSS	St. 4 (41%)	wegen St. 4S kein Wert		wegen St. 4S kein Wert
	n = 87 / 87; St. 1 = 20; St. 2 = 7; St. 3 = 18; St. 4 = 36; St. 4S = 6			
IDRF, präoperativ	Nein (58%)			
	n = 86 / 87; Nein = 50; Ja = 36; für Stadien 1-2: 27 / 27; Nein = 20; Ja = 7 für Stadien 3-4: 53 / 54; Nein = 26; Ja = 27			
INRGSS, zur Diagnosestellung	St. M (41%)	wegen St. MS kein Wert		wegen St. MS kein Wert
	n = 87 / 87; St. L1 = 26; St. L2 = 19; St. M = 36; St. MS = 6			
Risikogruppe	High (50%)	Intermediated - high		[low ; high]
	n = 86 / 87; low = 30; intermediated = 13; high = 43			
Abschluss der Primärtherapie	Ja (79%)			
	n = 87 / 87; Ja = 69; vorzeitig verstorben = 5; vorzeitiges Rezidiv = 13			
Therapieansprechen	CR (81%)	CR		[CR ; CR]
	n = 69 / 87; CR = 56; LR = 7; kein LR/CR = 6			

Merkmal	Modus (%)	Median	Mittelwert	IQR
	absolute Häufigkeitsverteilung			
Operative Langzeitkomplikationen	Keine mit 87%			
	n = 87 / 87; Keine = 76; Adhäsionsileus = 2; Nierenatrophie/-Verlust = 9			

Legende: IQR: interquartile range. „kein spezifisches Organ“: In den Operationsberichten wurden paravertebrale und anders gelegene Primarien nur durch ihre Lokalisation beschrieben. In der Großzahl der Fälle handelt es sich wahrscheinlich um von paravertebralen sympathischen Ganglien ausgehende Primarien. INPC: International Neuroblastoma Pathology Classification. NB: Neuroblastom. undif.: undifferenziert. g. dif.: gering differenziert. dif.: differenziert. GNB: Ganglioneuroblastom. GN: Ganglioneurom. immunhistologische Proliferationsrate: anhand von Mib-1 und Ki-67 in %. MKI: Mitose-Karyorrhexis-Index. LOH 1p36: Loss of heterozygosity auf der Chromosomenregion 1p36. INSS: International Neuroblastoma Staging System. St.: Stadium. IDRF: image-defined risk factors. INRGSS: International Neuroblastoma Risk Group Staging System. CR: complete response. LR: local response.

Des Weiteren lässt sich das Patientenkollektiv durch die Event- und Todesraten beschreiben. Da diese Merkmal von der Zeit abhängen, wurde eine Analyse des Event-freien Überlebens und des Gesamtüberlebens nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die zur Analyse des Event-freien Überlebens gehörende Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 3.2-A dargestellt. Bei 31 von 87 Patienten trat mindestens ein Event auf. Wie aus der Abbildung graphisch ersichtlich ist, trat bei weniger als 50% der Patienten mindestens ein Event auf, weswegen kein medianes Event-freies Überleben angegeben werden kann. Nach einem Jahr beträgt die EFS 83% mit 64 Patienten unter der Kurve. Nach 5 Jahren beträgt die EFS 61% mit 28 Patienten unter der Kurve.

Die Art der hämato-onkologischen Events kann von der lokalen und systemischen Therapie beeinflusst werden. Dies wird in Tabelle 3.2-B zusammengefasst. Bei 26 Patienten mit mindestens Event traten 37 hämato-onkologische Events auf. Bezogen auf den lokaltherapeutischen Aspekt der Dissertation waren 35% der Events Lokalrezidive. Bezieht man die Fallprozente und die Antwortintensität auf die 87 eingeschlossenen Patienten, kam es bei ca. 15% der Patienten zu einem Lokalrezidiv pro Patient zu 43% zu einem Event. Reell hatten in dem Patientenkollektiv 12 von 87 (14%) der 87 Patienten mindestens ein Lokalrezidiv.

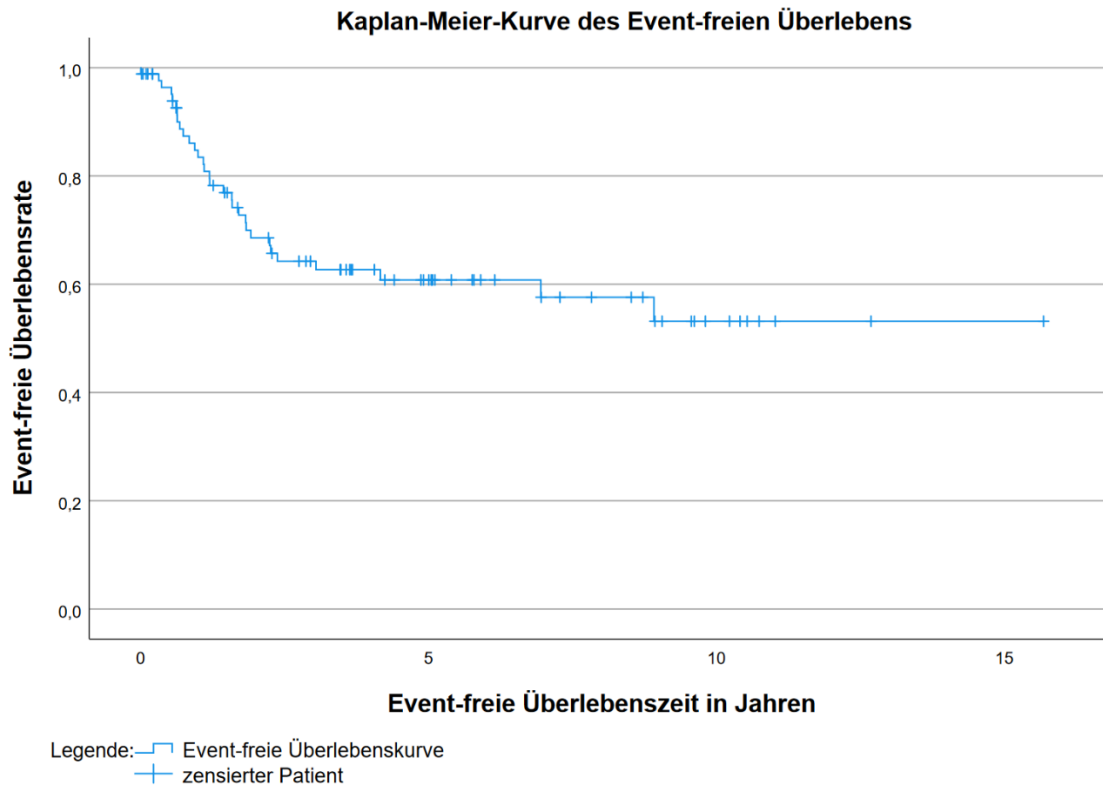


Abbildung 3.2-A: Kaplan-Meier-Kurve des Event-freien Überlebens. Beginn der Beobachtungszeit ist das Diagnosedatum. Das Ereignis ist durch das Auftreten eines hämato-onkologischen Events oder des Eintreten des Todes definiert.

Tabelle 3.2-B: Häufigkeitsverteilung von hämato-onkologischen Events bezogen auf 26 Patienten mit mindestens einem Event.

		Anzahl an Rezidiven		relativer Rezidiv-anteil auf 26 Patienten bezogen
		absolute Anzahl	relative Anzahl	
Rezidivarten	Lokalrezidiv	13	35,1%	50,0%
	Fernmetastase	22	59,5%	84,6%
	andere hämato-onkologisches Events	2	5,4%	7,7%
Gesamt		37	100,0%	142,3%

Für die Analyse des Gesamtüberlebens ergibt sich das folgende Bild: Das Ereignis Tod ist in 26 von 87 Fällen eingetreten. Da das Ereignis in weniger als 50% der Fälle eingetreten ist, kann keine mediane Überlebenszeit angegeben werden. Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei 90% mit 69 Patienten unter der Kurve. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 73% mit 37 Patienten unter der Kurve. Nach 10 Jahren liegt die Überlebensrate bei 57% mit 10 Patienten unter der Kurve. Die zur vorgestellten Analyse gehörende Überlebenszeitkurve ist in Abbildung 3.2-B abgebildet.

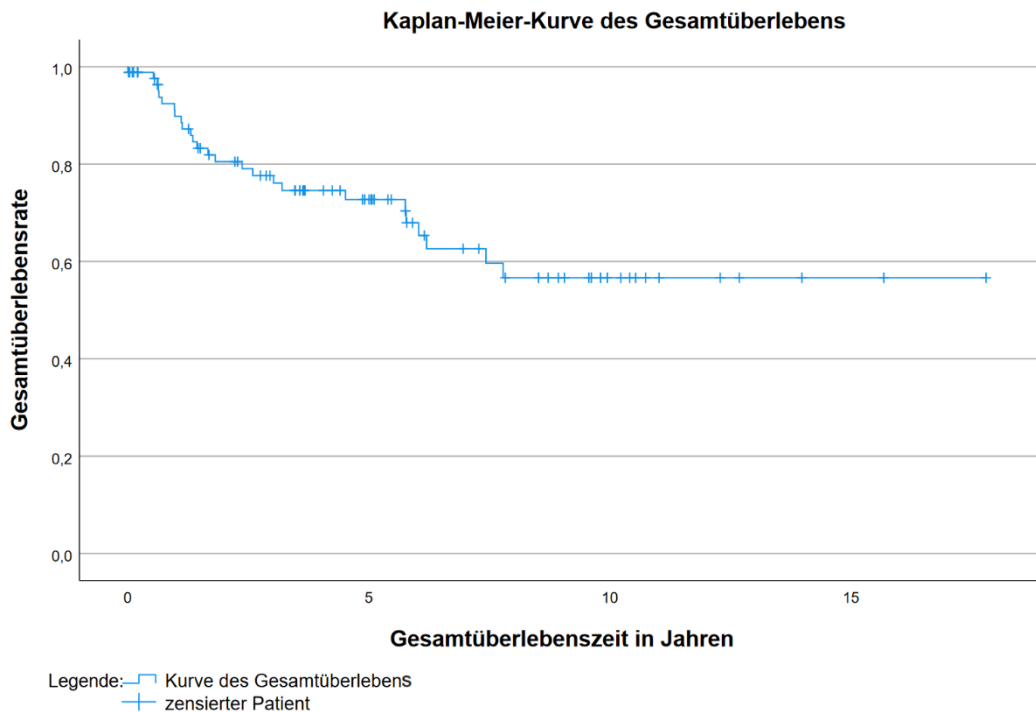


Abbildung 3.2-B: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens. Beginn der Beobachtungszeit ist das Diagnosedatum. Das Ereignis ist durch den Tod definiert.

Betrachten man bei den 26 verstorbenen Neuroblastompatienten die Todesursachen, ist das Neuroblastom („dead of disease“) mit ca. 81% die häufigste Todesursache. Die zweithäufigste Todesursache ist die Therapie des Neuroblastoms („treatment-related mortality“) mit ca. 12 %. Von diesen 3 Patienten starb einer an chirurgischen Komplikationen. Mit jeweils ca. 4% sind die akute myeloische Leukämie und das myelodysplastische Syndrom als weitere Todesursachen in der Häufigkeitsverteilung gelistet.

3.2.2 die Datenqualität

Im Gegensatz zu den bisher vorgestellten Merkmalen ermöglicht die Tabelle 3.2-C einen Einblick auf die retrospektiv untersuchte Zeitspanne von 1988 bis 2017 und auf die Güte der vorliegenden Daten.

Tabelle 3.2-C: Merkmale zum Patienteneinschluss und zur Datengüte.

Merkmal	Modus (%)	Median	Mittelwert	IQR
	Häufigkeitsverteilungen			
Jahr der Diagnose		2002	2002	[1997 ; 2010]
	n = 87 / 87; 1988 – 2017			
Angewendetes NB-Protokoll	NB-P 2004 (45%)			
	n = 87 / 87; NB-P '85 = 8; NB-P '90 = 15; NB-P '97 = 25; NB-P '04 = 39			
histologische Sicherung	Ja (91%)			
	$n_{\text{Biopsie}} = 87 / 87$; Ja = 59; Nein = 28 $n_{\emptyset \text{ Biopsie, neoadj. Chth}} = 28 / 28$; Ja = 8; Nein = 20 $n_{\text{histo. Sich.}} = 87 / 87$; Ja = $n_{\text{Biopsie}}(\text{Ja}) + n_{\emptyset \text{ Biopsie, neoadj. Chth}}(\text{Nein}) = 59 + 20 = 79$; Nein = $n_{\emptyset \text{ Biopsie, neoadj. Chth}}(\text{Ja}) = 8$			

Legende: NB: Neuroblastom. NB-P: Neuroblastom-Protokoll.

Aufgrund der hohen Anzahl unterschiedlicher Merkmalsausprägungen wird das Merkmal „Jahr der Diagnose“ durch den Box-Plot in Abbildung 3.2-C dargestellt.

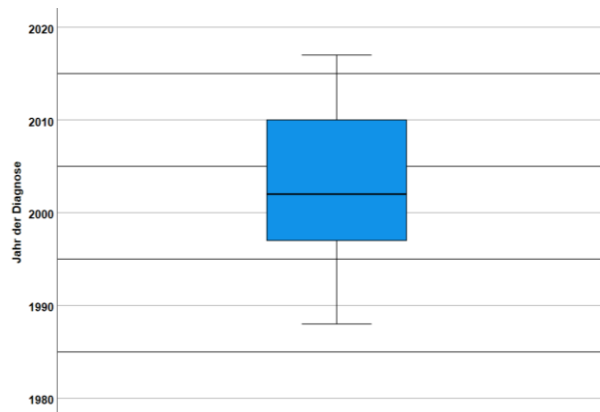


Abbildung 3.2-C: Box-Plot des Merkmals „Jahr der Diagnose“. Die Box stellt das 1., 2. und 3. Quartil dar. Die Antennen stehen für Diagnosedaten mit einem maximal 1,5fachen-IQR Abstand zum 1. beziehungsweise 3. Quartil. Ausreißer und Extremwerte sind nicht vorhanden.

3.2.3 die Primariusresektion

Das folgende Kapitel befasst sich mit Faktoren, die einen Einfluss auf die Resektion und dessen intraoperative Evaluation haben könnten. Die Tabelle 3.2-D fasst den präoperativen Zustand und die Operationsbedingungen zusammen.

Tabelle 3.2-D: Merkmalstabelle, die den präoperativen Zustand und die Operationsbedingungen beschreiben.

Merkmal	Modus (%)	Median	Mittelwert	IQR
	Häufigkeitsverteilungen			
Neoadjuvante Chemotherapie	Ja (67%)			
	n = 87 / 87; Ja = 58; Nein = 29			
Operationsort	abdominal (84%)			
	n = 87 / 87; thoracal: 4; abdominal: 73; abdominopelvin: 6; pelvin: 4			
Operationstechnik	offen (100%)			
	n = 87 / 87; offen = 87; minimal-invasiv = 0			
Zugangsort	transverse Laparotomie (85%)			
	n = 86 / 87; Cervicotomie = 1; laterale Thoracotomie = 2; transverse Laparotomie = 74; median epigastrisch = 4; retroperitonealer Zugang = 2; Zugänge = 3			
Ursprungsorgan des Primarius	Nebenniere (60%)			
	n = 87 / 87; Nebenniere = 52; „kein spezifisches Organ“ = 35			
Gefäßbeteiligung	Ja (78%)			
	n = 87 / 87; Ja = 68; Nein = 19			
Operative Komplikationen	Nein (77%)			
	n = 87 / 87; Ja = 20; Nein = 67			
Zeitpunkt der operativen Komplikation	postoperativ (78%)			
	n = 20 / 87; intraoperativ = 2; postoperativ = 15; intra- und postoperativ = 3			
intraoperative Komplikationen	schwere Blutung (60%)			
	n = 5 / 87; schwere Blutung = 3; schwere Gefäßverletzung = 1; andere = 1			

Legende: „kein spezifisches Organ“: In den Operationsberichten wurden paravertebrale und anders gelegene Primarien nur durch ihre Lokalisation beschrieben. In der Großzahl der Fälle handelt es sich wahrscheinlich um von paravertebralen sympathischen Ganglien ausgehende Primarien. operative Komplikationen: innerhalb von 30 Tagen; schwere Blutung: > 30% Blutvolumen. schwere Gefäßverletzung: mit konsekutiven Gewebe- oder Organverlust.

Neben dem in der Tabelle 3.2-D dargestellten Ursprungsorganen standen zum Teil weitere Organe sowie die Wirbelsäule mit dem Neuroblastom in räumlicher Beziehung. Juxtatumorale, vom Neuroblastom umhüllte sowie vom Neuroblastom infiltrierte Organe wurden erhoben. Die Ursprungsorgane und die mit dem Neuroblastom in räumlicher Beziehung stehende Organe werden im Folgenden als vom Tumor betroffene Organe subsummiert. Die vom Tumor

betroffene Organe wurden mittels Mehrfachantworten erhoben und in der Tabelle 3.2-E zusammengefasst.

Tabelle 3.2-E: vom Tumor betroffene Organe.

	Anzahl an Organen inkl. Wirbelsäule		Relativer Organanteil bezogen auf 87 Primarien	
	Absolute Anzahl	Relative Anzahl		
	Lunge	3	1,2%	3,4%
	Ösophagus	2	0,8%	2,3%
	Duodenum	6	2,3%	6,9%
	Intestinum Tenue	1	0,4%	1,1%
	Colon	6	2,3%	6,9%
	Nebenniere	58	22,3%	66,7%
	Niere	62	23,8%	71,3%
vom Tumor betroffene Organe	von unspezifischem Gewebe ausgehend	35	13,5%	40,2%
	Wirbelsäule	29	11,2%	33,3%
	Leber	15	5,8%	17,2%
	Pankreas	19	7,3%	21,8%
	Magen	2	0,8%	2,3%
	Milz	13	5,0%	14,9%
	Blase	3	1,2%	3,4%
	Uterus	2	0,8%	2,3%
	Rectum	4	1,5%	4,6%
	Gesamt		260	100,0%

Neben den genannten Organen standen in einigen Fällen auch Gefäße in gleicher Art und Weise mit dem Neuroblastom in räumlicher Beziehung. So hatten 68 Neuroblastomprimarien, das bedeutet 78% aller eingeschlossenen Fälle, intraoperativ Kontakt zu Gefäßen. Die vom Tumor betroffenen Gefäße wurden mittels Mehrfachantworten erhoben. Die Häufigkeitsverteilung der betroffenen Gefäße ist in Tabelle 3.2-F übersichtlich dargestellt.

Eine chirurgische Manipulation an Tumor, Organen und Gefäßen kann wie jede chirurgische Intervention zu Komplikationen führen. Die intraoperativen Komplikationen wurden bereits in Tabelle 3.2-D zusammengefasst. Die postoperativen Komplikationen mussten bei mehr als einer Komplikation pro Patient mittels Mehrfachantworten erhoben werden. Sie werden in den Tabellen 3.2-G und 3.2-H zusammengefasst.

Tabelle 3.2-F: am Tumor- und Operationsgebiet beteiligte Gefäße.

	Anzahl an Gefäßen		relativer Gefäßanteil bezogen auf 68 Primarien	relativer Gefäßanteil bezogen auf 87 Primarien
	absolute Anzahl	relative Anzahl		
am Tumor- und Operationsgebiet beteiligte Gefäße	A. brachiocephalicus/subclavia	2	0,9%	2,9%
	Aorta/A. Iliaca communis	51	23,1%	75,0%
	Truncus coeliacus/A. hepatica	12	5,4%	17,6%
	A. mesenterica superior	6	2,7%	8,8%
	A. mesenterica inferior	8	3,6%	11,8%
	V. cava/V. iliaca com.	43	19,5%	63,2%
	V. portae hepatis	2	0,9%	2,9%
	V. mesenterica superior	1	0,5%	1,5%
	V. mesenterica inferior	1	0,5%	1,5%
	V. splenica	3	1,4%	4,4%
	Nierenarterie	40	18,1%	58,8%
	Nierenvene	45	20,4%	66,2%
	A. epigastrica inferior	1	0,5%	1,5%
	V. ovarica/spermatika	6	2,7%	8,8%
Gesamt	221	100,0%	325,0%	255,3%

Tabelle 3.2-G: postoperative Komplikationen innerhalb von 30 Tagen, nach Clavien-Dindo eingeteilt.

		Anzahl		relative Anzahl bezogen auf 17 Patienten
		absolut	relativ	
nach C.-D. eingeteilte postoperative Komplikationen	Grad 1	12	52,2%	66,7%
	Grad 2	6	26,1%	33,3%
	Grad 3	4	17,4%	22,2%
	Grad 4	0	0,0%	0,0%
	Grad 5	1	4,3%	5,6
Gesamt		22	100,0%	127,8%

Legende: C.-D.: Clavien-Dindo. postop: postoperativ.

Tabelle 3.2-H: postoperative Komplikationen innerhalb von 30 Tagen.

		Anzahl		relative Anzahl bezogen auf 17 Patienten
		Absolut	relativ	
postoperative Komplikationen	Chylus Aszites / Thorax	3	13,0%	16,7%
	Pleuraergüsse & Aszites	3	13,0%	16,7%
	(z.B. prolongierter postoperativer paralytischer) Ileus	4	17,4%	22,2%
	Organversagen	5	21,7%	27,8%
	akute Blutungsanämie	2	8,7%	11,1%
	Tod	1	4,3%	5,6%
	andere	5	21,7%	27,8%
Gesamt		22	100,0%	127,8%

3.2.4 Beurteilungen des Resektionsausmaßes

Die Ausprägungsverteilungen der Beurteilungen des Resektionsausmaßes werden in der Tabelle 3.2-I durch Lage- und Streuungsmaße dargestellt.

Tabelle 3.2-I: Lage- und Streuungsmaße der Beurteilungen des Resektionsausmaßes.

Beurteilungen des Resektionsausmaßes	Anzahl	Modus	Median	IQR
Intraoperativ	87 / 87	CR	CR	[CR ; CR]
intraoperativ dichotomisiert	87 / 87	CR	CR	[CR ; CR]
postoperativ dichotomisiert	74 / 87	CR	CR	[CR ; CR]
postoperativ	74 / 87	CR	CR	[CR ; CR]
postoperativ m. Sonographie	68 / 87	CR	CR	[CR ; CR]
postoperativ m. Schnittbildgebung	33 / 87	CR	CR	[CR ; GTR]
postoperativ m. MIBG-Szintigraphie	17 / 87	CR	CR	[CR ; GTR]

Legende: m.: mittels. CR: complete resection. GTR: gross total resection.

Die Häufigkeitsverteilungen der Ausprägungen der intra- und postoperativen Beurteilung des Resektionsausmaßes werden in Abbildung 3.2-D graphisch dargestellt. Die Häufigkeitsverteilungen der Ausprägungen der einzelnen postoperativen Beurteilungsformen werden in Abbildung 3.2-E graphisch dargestellt. Auf Grund der unterschiedlichen Anzahlen an durchgeführten Beurteilungen wurden zwecks Vergleichbarkeit die relativen Häufigkeiten verwendet.

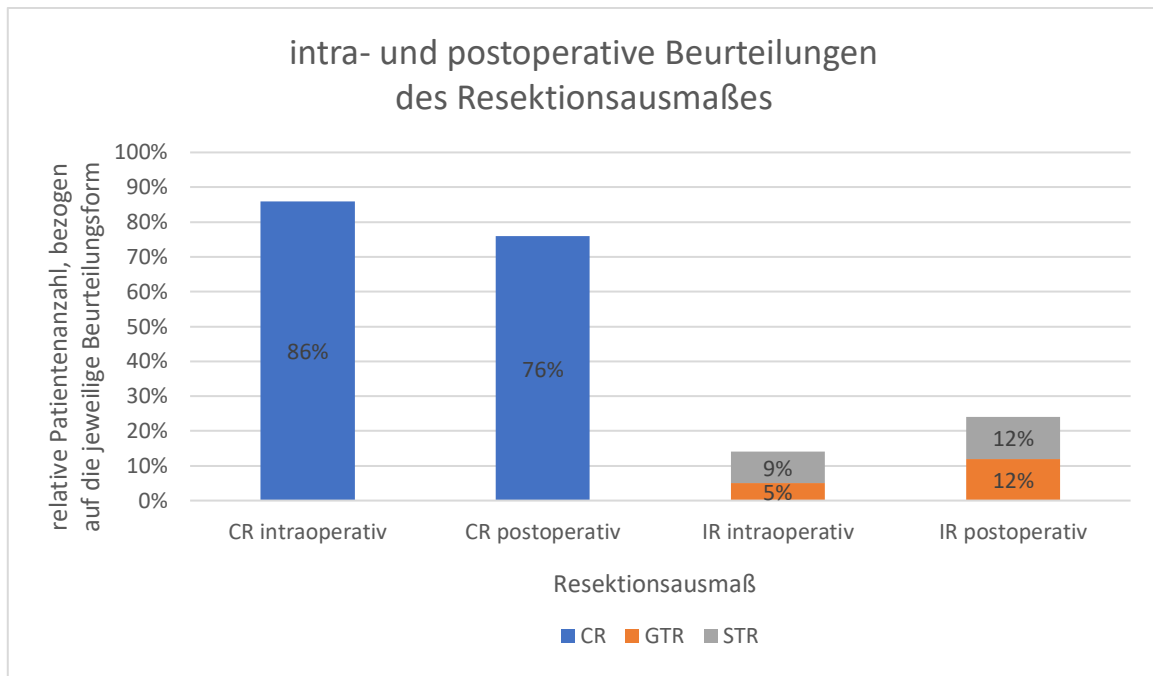


Abbildung 3.2-D: relative Häufigkeitsverteilungen der Ausprägungen der intra- und postoperativen Beurteilungen des Resektionsausmaßes. Legende: siehe unten.

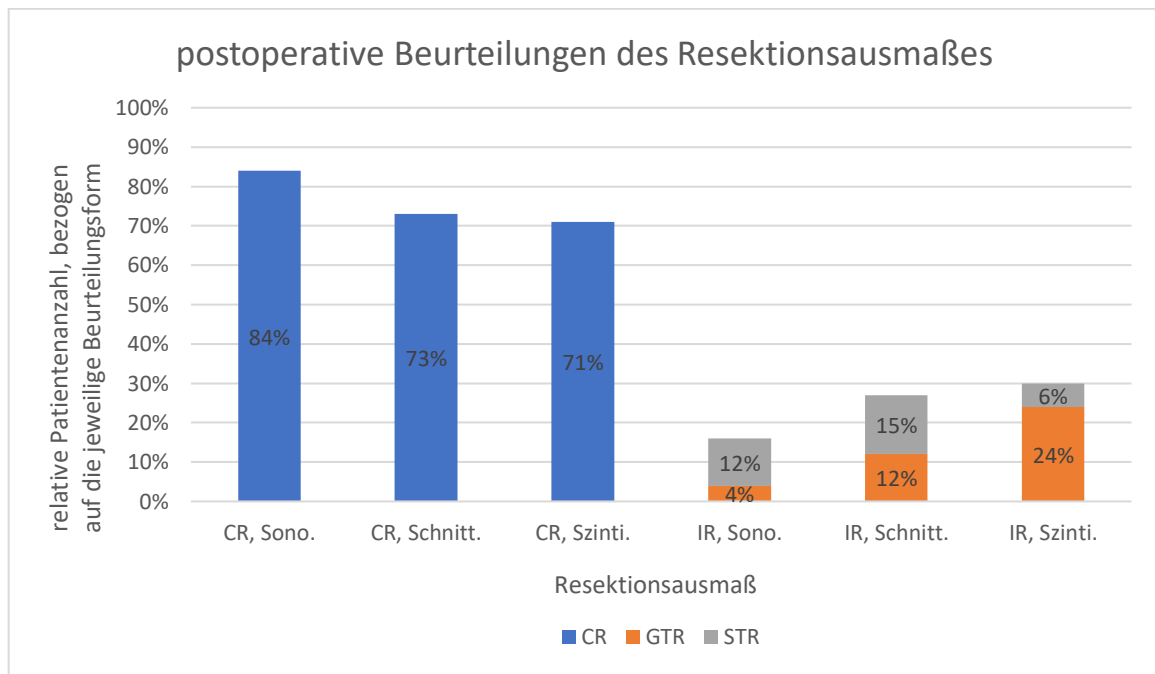


Abbildung 3.2-E: relative Häufigkeitsverteilungen der Ausprägungen der verschiedenen postoperativen Beurteilungen des Resektionsausmaßes. Legende für Abbildung 3.2-E und 3.2-D: CR: complete resection = makroskopisch vollständige Tumorresektion. IR: incomplete resection = makroskopisch inkomplette Resektion. GTR: gross total resection = Resektion von $\geq 95\%$ des makroskopischen Tumolvolumens. STR: subtotale Resektion = Resektion von $< 95\%$ des makroskopischen Tumolvolumens. Sono.: Sonographie. Schnitt.: Schnittbildgebung. Szinti.: MIBG-Szintigraphie.

3.3 Ergebnisse der schließenden Statistik

3.3.1 Cohens Kappa anhand einer 3x3-Kontingenztafel

Zur Ermittlung des Grades an Übereinstimmung zwischen Kinderchirurgen und postoperativer Bildgebung im Verlauf in Bezug auf das Resektionsausmaß wurde Cohens Kappa anhand einer Kontingenztabelle errechnet. Hierfür wurden 74 eingeschlossene Patienten, für die sowohl eine intraoperative als auch eine postoperative Beurteilung vorlag, in eine 3x3-Kontingenztafel eingetragen (siehe Tabelle 3.3-A).

Tabelle 3.3-A: 3x3-Kontingenztafel, intraoperative und postoperative Beurteilungen des Resektionsausmaßes.

		postoperative Beurteilung des Resektionsausmaßes			Gesamt
		CR	GTR	STR	
intraoperative Beurteilung des Resektionsausmaßes	CR	54	7	3	64
	GTR	1	2	0	3
	STR	1	0	6	7
Gesamt		56	9	9	74

Legende: CR: complete resection = makroskopisch vollständige Tumorresektion. GTR: gross total resection = Resektion von $\geq 95\%$ des makroskopischen Tumolvolumens. STR: subtotale Resektion = Resektion von $< 95\%$ des makroskopischen Tumolvolumens.

Für diese Kontingenztafel ergibt sich ein Kappa-Wert von 0,507214 mit einem asymptotischen Standardfehler von 0,119270. Der z-Wert gibt den Multiplikationsfaktor des Standardfehlers für ein spezifisches Konfidenzintervall wieder. Folglich errechnet sich wie folgt das 95%-Konfidenzintervall:

$$\begin{aligned}
 95\% - \text{Konfidenzintervall} &= \text{Kappa} \pm z - \text{Wert}(95\%) \cdot \text{Standardfehler} \\
 &= 0,507214 \pm 1,96 \cdot 0,119270 && [97, 109, 114] \\
 &= 0,507214 \pm 0,233769 \\
 &= [0,273445 ; 0,740983]
 \end{aligned}$$

Kappa stellt eine abstrakte Zahl dar. Interpretiert man Kappa nach den von Altmann vorgeschlagenen Werten, liegt eine mittelmäßige Konkordanz zwischen Kinderchirurgen und postoperativer Bildgebung bezüglich des Resektionsausmaßes vor. Interpretiert man das 95%-Konfidenzintervall von Kappa in gleicher Weise, erstreckt es sich von leichter Konkordanz über mittelmäßige Konkordanz nach guter Konkordanz. [103, 104, 112]

3.3.2 Überprüfung der Konkordanz mittels Dichotomisierung

Zwecks Überprüfung des errechneten Kappa-Wertes wurden die Merkmale dichotomisiert. Hierfür wurden die Ausprägungen GTR und STR zu der Ausprägung IR zusammengefasst. Diese neue Ausprägung wird der alten Ausprägung CR in einer 2x2-Kontingenztafel (siehe Tabelle 3.3-B) gegenübergestellt. In diese Kontingenztafel wurden die 74 Patienten, für die sowohl eine intraoperative als auch eine postoperative Beurteilung vorliegt, erneut eingetragen.

Tabelle 3.3-B: 2x2 Kontingenztafel, intraoperative und postoperative Beurteilungen des Resektionsausmaßes nach Dichotomisierung.

		dichotome postoperative Beurteilung des Resektionsausmaßes		Gesamt
		CR	IR	
Dichotome intraoperative Beurteilung des Resektionsausmaßes	CR	54	10	64
	IR	2	8	10
Gesamt		56	18	74

Legende: CR: complete resection = makroskopisch vollständige Tumorresektion. IR: incomplete resection = makroskopisch inkomplette Resektion.

3.3.2.1 Cohens Kappa anhand einer 2x2-Kontingenztafel

Für die neue 2*2-Kontingenztafel ergibt sich ein Kappa-Wert von 0,481308 mit einem asymptotischen Standardfehler von 0,123623. Hieraus errechnet sich wie folgt das 95%-Konfidenzintervall:

$$\begin{aligned}
 95\% - \text{Konfidenzintervall} &= \text{Kappa} \pm z - \text{Wert}(95\%) \cdot \text{Standardfehler} \\
 &= 0,481308 \pm 1,96 \cdot 0,123623 && [97, 109, 114] \\
 &= 0,481308 \pm 0,242301 \\
 &= [0,239007 ; 0,723609]
 \end{aligned}$$

Wie das vorherige Kappa kann auch dieses Kappa nach Altmanns Werten interpretiert werden. So liegt für Kappa gleich 0,481308 eine mittelmäßige Konkordanz von Kinderchirurgen und postoperativer Bildgebung bezüglich des Resektionsausmaßes vor. Das dazu gehörende 95%-Konfidenzintervall erstreckt sich von leichter Konkordanz über mittelmäßige Konkordanz nach gute Konkordanz. [103, 104, 112]

3.3.2.2 Yules Y

Yules Y berechnet sich auf Grundlage der 2*2 Kontingenztafel in Tabelle 3.3-B wie folgt:

$$OR = \frac{n_{11} \cdot n_{22}}{n_{12} \cdot n_{21}} = \frac{54 \cdot 8}{10 \cdot 2} = \frac{108}{5} = 21,6$$

$$Yules Y = \frac{\sqrt{OR}-1}{\sqrt{OR}+1} = \frac{\sqrt{21,6}-1}{\sqrt{21,6}+1} = 0,645866$$

Für Yules Y ergibt sich ein Wert von 0,645866. Im Vergleich zueinander weicht für die 2x2-Kontingenztafel in Tabelle 3.3-B Yules Y mit einem Betrag von 0,164558 von Cohens Kappa ab. Würden sich die Grundraten der dichotomisierten Ausprägungen des Resektionsausmaßes angleichen, würde Cohens Kappa Werte im Sinne einer guten Konkordanz nach Altman erreichen. Dies wäre eine um einen Konkordanzgrad bessere Konkordanz. [103, 104, 112]

3.3.2.3 McNemar-Test

Der McNemar-Test ergibt auf Grundlage der 2*2 Kontingenztafel in Tabelle 3.3-B folgende Werte:

- Prüfgröße, einer Chi²-Verteilung zu Grunde liegend: 4,083333
- Asymptotischer p-Wert, einer Chi²-Verteilung zu Grunde liegend: 0,043308
- Exakter p-Wert, einer Binomialverteilung zu Grunde liegend: 0,038574

Da die Summe der nicht übereinstimmenden Beurteilungen ≤ 25 ist, verweist das Softwareprogramm SPSS Statistics auf den exakten p-Wert. Bei einem Signifikanzniveau von 5% liefert der exakte als auch der asymptotische p-Wert ein signifikantes Ergebnis, sodass die Alternativhypothese H_1 angenommen wird. Die Alternativhypothese H_1 lautet: Die Häufigkeitsverteilungen, mit denen die Beurteiler die Ausprägungen vergeben, unterscheiden sich. Daraus folgt, dass Nichtübereinstimmungen keine Zufälle sind. Es liegt eine asymmetrische Verteilung der Randhäufigkeiten vor.

3.3.2.4 *Post hoc Power Analyse des McNemar-Tests*

Für die Analyse wurden das Odds Ratio als Effektmaß des McNemar-Tests, die Wahrscheinlichkeit für eine Nichtübereinstimmung und die Gesamtanzahl der Patienten für den McNemar-Test aus Tabelle 3.3-B ermittelt. Die übrigen Einstellungen für das Softwareprogramm G*Power sind im Methoden-Teil dargestellt.

$$OR_{\text{Effektmaß für McNemar}} = \frac{\pi_b \text{ Beobachtung}}{\pi_c \text{ Beobachtung}} \approx \frac{b}{n} \div \frac{c}{n} = \frac{b}{c} = \frac{10}{2} = 5$$

$$\begin{aligned} \text{Wahrscheinlichkeit für eine Nichtübereinstimmung} &= \frac{b+c}{n} = \frac{10+2}{74} = 0,162 \\ &\approx 0,162162 \end{aligned}$$

Patientenanzahl = 74

Mit diesen Einstellungen und Daten errechnete das Softwareprogramm G*Power eine Power von gerundet 56,45%.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1 Bezogen auf die Vergleichbarkeit der Studienprotokolle

Die Diagnosekriterien für das Neuroblastom waren im untersuchten Zeitraum von 1988 bis 2017 prinzipiell die gleichen. Ab 1990 wurde die Schnittbildgebung in die Standarddiagnostik mit aufgenommen. Ab 1997 wurde die Schnittbildgebung ein Teil der obligaten Standarddiagnostik. [5, 6, 29, 33, 71, 74, 77] Bezogen auf den untersuchten Zeitraum wurde die Schnittbildgebung früh eingeführt. Trotzdem wurde lediglich bei 38% der eingeschlossenen Patienten eine Schnittbildgebung durchgeführt und dokumentiert. Ein Grund könnten die in der Vergangenheit schlechteren Bildgebungstechniken als auch deren geringere Verfügbarkeit im klinischen Alltag sein. Dies könnte eine Verzerrung der Anzahl an Beurteilungen des Resektionsausmaßes zu Gunsten der Patienten aus der jüngeren Vergangenheit zur Folge haben. Weitere Punkte, die zu einer Verzerrung zu Gunsten der Patienten aus der jüngeren Vergangenheit führen könnten, sind die Dokumentation und die Struktur der Neuroblastomstudien. Umso älter die Patientenfälle sind, umso mehr verschlechtert sich die Dokumentation in den Krankenakten in Qualität und Quantität, was wiederum die Datenerhebung erschwert. Hinzu kommt die zunehmende Dauer der Studienprotokolle und die somit zunehmende Patientenzahl [33].

Ab 1990 rückten das Gen MYCN und die Chromosomenregion 1p36 mit in den diagnostischen Vordergrund [5, 6, 29, 33, 71, 74, 77]. Trotz wechselnder Staging-Systeme und dem Hinzuziehen verschiedener Risikoparameter wichen die Risikostratifizierung von 1979 bis 2015 im Großen und Ganzen nicht voneinander ab [33]. Nichtsdestotrotz wurden die Veränderungen auf Grundlage von neuen prognostischen Erkenntnissen eingeführt und hatten zum Teil direkte Auswirkungen auf die Therapie. So wurde zum Beispiel der Amplifikationsstatus von MYCN, einer der wichtigsten Prognosefaktoren, ab dem Studienprotokoll NB97 Teil der Risikoklassifikation. Ein anderes Beispiel ist die Therapieintensivierung der mittleren Risikogruppe auf Grund einer veränderten Risikostratifizierung im Studienprotokoll NB2004. [5, 6, 29, 33, 71, 74, 77] Die Risikostratifizierungen der einzelnen Studienprotokolle und somit die Studienprotokolle sind demnach bedingt vergleichbar. Für die Frage nach der Konkordanz der Beurteilungen des Resektionsausmaßes ist dies nicht relevant. Die Vergleichbarkeit von auf Risikogruppen basierenden Subgruppen wird jedoch herabgesetzt.

Die der Stratifizierung folgende Therapie variierte ebenfalls. Wie in der Einleitung aufgezeigt, variierte das angestrebte Resektionsausmaß je nach Studienprotokoll [5, 6, 29, 74, 77]. Insgesamt hat die Radikalität der Kinderchirurgen zwischen 1979 und 2015 abgenommen, sodass der Anteil an Patienten, bei denen eine makroskopisch komplette Resektion durchgeführt wurde, zurück gegangen ist [33]. Der Einfluss der variierenden angestrebten Resektionsausmaße auf die Fragestellung wird in Kapitel 4.1.4 näher erläutert.

Die Resektionsbedingungen und die Resektionsergebnisse können durch eine Induktionschemotherapie beeinflusst werden. In der Hochrisikogruppe wurden verschiedene Zytostatika-Therapieprotokolle eingesetzt. Auf Grund ähnlicher Startkriterien für den nächsten Chemotherapiezyklus spiegelt die Intervalldauer zwischen den Zyklen die ungefähre Dosisintensität und -Toxizität wider. [33] Daher quantifiziert die Tabelle 4.1-A die Schwankungen der Dosisintensitäten der verschiedenen Chemotherapieprotokolle. Der Einfluss des zytostatischen Ansprechens auf den Therapieerfolg variierte ebenfalls von Studienprotokoll zu Studienprotokoll [33]. Daher sollten in dieser Arbeit nur diejenigen postoperativen Beurteilungen des Resektionsausmaßes berücksichtigt werden, welche im Intervall zwischen Operation und postoperative Beurteilung durch keine weiteren prä- oder postoperativen Therapieelemente beeinflusst wurden – siehe die Kapitel 2.3.4 bis 2.3.6. Des Weiteren nahm die Anzahl an Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, von 1985 bis 2015 von 35% im Stadium 1 bis 3 beziehungsweise 17% im Stadium 4S auf 60% beziehungsweise 41% zu. Vor allem zwischen 2008 und 2012 zeigten mehrere Studien für lokale Neuroblastome bei alleiniger Resektion und bei initialer Beobachtung exzellente Überlebensraten auf. [33] Dadurch könnte es durch die oben genannte Bedingung zu einer Verzerrung der Beurteilungsanzahl zugunsten der jüngeren Patientenfälle gekommen sein. Wie im Ergebnisteil aber aufgezeigt wurde, wurde nur eine postoperative Beurteilung, das heißt 1,1% von 87 postoperativen Beurteilungen, durch eine Chemotherapie beeinflusst und daher nicht berücksichtigt. Dieser Anteil ist, in Hinblick auf die Fragen, wie korrekt der Einfluss der Induktionschemotherapie auf das Volumen geschätzt wurde und ob es zu einem Bias zu Gunsten der jüngeren Vergangenheit kam, vernachlässigbar.

Tabelle 4.1-A: mediane Dauer des 1. und 2. Chemotherapiezyklus bis zum 2. beziehungsweise 3. Chemotherapiezyklus in Tagen [33].

Studienprotokoll	NB79	NB82	NB85	NB90	NB97	NB2004	Median
Mediane Dauer des 1. und 2. Zyklus inkl. Zykluspause	21d / 23d	23d / 23d	26d / 28d	28d / 28d	23d / 24d	24d / 25d	24d / 26d

Legende: inkl.: inklusive. d: Tag(e).

4.1.2 Bezogen auf die gewählten Ausprägungen des Resektionsausmaß

In dieser Arbeit wird die offene Biopsie nicht als Resektion berücksichtigt. In anderen Untersuchungen wird die Biopsie als offene Operation bei den Resektionsausmaßen berücksichtigt. Dies hat einen nicht zu vernachlässigbaren Einfluss auf die Prävalenzen und somit auf Cohens Kappa und den Grad der Konkordanz. So werden in einer retrospektiven Analyse die Resektionsausmaße in den deutschen Studienprotokollen zwischen 1979 und 2015 wie folgt beschrieben: Bei 14% der Patienten bleibt das Resektionsausmaß auf eine Biopsie beschränkt. 22% der Patienten erhielten eine inkomplette Resektion und 64% erhielten eine komplette Resektion. [33] Betrachtet man jedoch nur die kompletten und inkompletten Resektionen, erhöht sich der Anteil der makroskopisch kompletten Resektionen um 10 Prozentpunkte auf 74%. Eine Berücksichtigung der Biopsie als Resektionsausmaß senkt die Prävalenz der makroskopisch kompletten Resektion durch Vergrößerung des Nenners. Dies würde zu einem höheren Kappa-Koeffizienten führen. Auf der anderen Seite könnte eine Erweiterung der Merkmalsausprägungen zu einem geringeren Kappa.

Auch wenn der Einfluss nicht konkret beziffert werden kann, mindert die Nichtberücksichtigung der offenen Biopsie als Resektionsausmaß die Vergleichbarkeit.

4.1.3 Bezogen auf das Konfidenzintervall von Kappa

Bei der Bildung eines asymptotischen Konfidenzintervalls geht man von einer symmetrischen Verteilung aus. Liegt der Kappa-Koeffizient aber an den Grenzen seines Wertebereichs von -1 bis 1, kann er schief verteilt sein. Um dies zu berücksichtigen, kann man alternativ ein Konfidenzintervall durch Bootstrapping bestimmen. [109] Dieses Verfahren könnte in weiteren Arbeiten berücksichtigt und überprüft werden.

4.1.4 Bezogen auf den erweiterten Kappa

Es existieren 2 Erweiterungen für Cohens Kappa: der erweiterte Kappa-Koeffizient für mehr als 2 Beurteiler eines Merkmales und der im Kapitel 2.5.2.1 bereits erwähnte gewichtete Kappa-Koeffizient für ein Merkmal mit mehr als 2 Ausprägungen [97, 103, 104, 123, 124]. Mit Hilfe des gewichteten Kappa-Koeffizienten lassen sich die folgenden 2 Aspekte bei der

Betrachtung der Dis- / Konkordanz berücksichtigen: Beurteilt man ein Merkmal mit mehreren mindestens ordinal skalierten Ausprägungen, so können die diskordanten Beurteilungen unterschiedlich weit auseinander liegen [102, 103, 112]. Alternativ kann man mit dem gewichteten Kappa berücksichtigen, dass bestimmte diskordante Beurteilungen eine größere Relevanz besitzen [105]. Beide Erweiterungen fanden in der Dissertation keine Anwendung.

Der die klinische Relevanz eines diskordanten Beurteilungspaares berücksichtigende gewichtete Kappa-Koeffizient wurde nicht berechnet, weil je nach Studienprotokoll und in den Studienprotokollen je nach Risikoklassifizierung das angestrebte Resektionsausmaß variierte [5, 6, 29, 74, 77]. Insgesamt gesehen hat die Radikalität der Kinderchirurgen zwischen 1979 und 2015 abgenommen. So hat der Anteil der makroskopisch kompletten Resektionen von 70% im Studienprotokoll NB97 auf 55% im Studienprotokoll NB2004 abgenommen. In den gleichen Zeiträumen stieg der Anteil von makroskopisch inkompletten Resektionen von 20% auf 23%. [33] Und selbst zum derzeitigen Augenblick ist der Einfluss des Resektionsausmaßes und das angestrebte Prognose relevante Resektionsausmaß (in der Hochrisikogruppe) Gegenstand der Forschung [6].

Der das Ausmaß der Abweichung eines diskordanten Beurteilungspaares berücksichtigende gewichtete Kappa-Koeffizient wurde nicht berücksichtigt, weil zum einen aus klinischer Sicht der die prognostisch relevante Ausprägung berücksichtigende Kappa-Koeffizient die bevorzugte Modifikation darstellt. Zum anderen werden in den Studien unterschiedliche Gruppierungen des Resektionsausmaßes angewendet [46-51, 53-58, 60-62, 79]. Bei unterschiedlich vielen Ausprägungskategorien des Resektionsausmaßes variiert das Ausmaß, um welches die diskordante Beurteilungspaare voneinander abweichen können. Bei einer Gewichtung des Abstands würde dieser Unterschied jedoch mit einfließen, was eine Vergleichbarkeit erschweren würde. Des Weiteren variieren bei unterschiedlichen Gruppierungen des Resektionsausmaßes die Definitionen beziehungsweise die Grenzen der einzelnen Gruppen. So würden exemplarisch die Abstände zwischen einer R0-Resektion und einer R2-Resektion [57], zwischen einer makroskopisch kompletten Resektion und einer makroskopisch inkompletten Resektion ($\leq 90\%$) [60] und zwischen einer makroskopisch kompletten Resektion und einer makroskopisch inkompletten Resektion ($< 95\%$) [62] gleich gesetzt in die Berechnung Kappas miteinfließen. Eine Gleichsetzung der Diskrepanz der diskordanten Paare würde die Vergleichbarkeit der Kappa-Werte somit ebenfalls erschweren.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Diskussion der deskriptiven Statistik

Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus unserer retrospektiven monozentrischen Longitudinalstudie wurde die eigene Patientenkohorte einer sehr sorgfältigen und ausführlichen deskriptiven Statistik unterzogen. Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik konnten zeigen, dass unsere Patientenkohorte prinzipiell mit der Gesamtkohorte an Neuroblastompatienten in Deutschland (Grundpopulation) vergleichbar ist, so dass wir postulieren, dass die Ergebnisse unserer schließenden Statistik zur Ermittlung der Konkordanz auch für die Grundpopulation Gültigkeit besitzen.

4.2.1.1 Die Patientenauswahl

Von 186 Patienten, die zwischen 1980 und 2017 wegen eines Neuroblastoms an der Charité in Behandlung waren, wurden 87 Patienten eingeschlossen. Diese 87 Patienten wurden gemäß des jeweils aktuellen Studienprotokolls behandelt. Zwischen 1979 und 2015 wurden 4459 Patienten in die deutschen Neuroblastomstudien NB79 bis NB2004 eingeschlossen [33]. Die für die Dissertation eingeschlossenen Patienten machen somit in dem genannten Zeitraum ca. 1,9% der Neuroblastompatienten in Deutschland aus. Für eine monozentrische Untersuchung eines spezifischen Aspektes einer seltenen Erkrankung wird im Vergleich zu anderen Arbeiten über einen spezifischen Aspekt dieser seltenen Erkrankung [92, 94] eine gute Patientenzahl erreicht.

Bei der Frage nach der Vergleichbarkeit muss man jedoch beachten, dass 49% der aus dieser Arbeit ausgeschlossenen Patienten wegen einer fehlenden Primäresektion ausgeschlossen wurden. Dadurch kommt es zu einem Bias, zum Beispiel bei den Tumorstadien und den Prognosefaktoren.

4.2.1.2 Die Datenqualität

Betrachtet man die Anzahl der Diagnosen und somit die Anzahl der Patienteneinschlüsse pro Jahr, ergibt sich in dieser Arbeit das Bild eines regelmäßigen Patienteneinschlusses. Die in dieser Arbeit untersuchte Zeitspanne umfasst 30 Jahre. Das erwartete erste Quartil der eingeschlossenen Patienten liegt bei einem regelmäßigen Patienteneinschluss bei 1994,5, das zweite Quartil bei 2002 und das dritte Quartil bei 2009,5. Mit den Jahren 2002 und 2010 liegen das 2. und 3. Quartil der eingeschlossenen Patienten sehr nah an den erwarteten Werten. Mit dem Jahr 1997 weicht das 1. Quartil gering vom erwarteten Wert nach oben hin ab. Der Patienteneinschluss pro Jahr ist im ersten Viertel kleiner und im zweiten Viertel größer als im dritten und vierten Viertel. Diese Abweichung lässt sich ebenfalls in dem Boxplot in Abbildung

3.2-C wiederfinden. Bei einem vollständig regelmäßigen Einschluss wären die Antennen und die 2 Kästen gleich groß. Die Abweichung des 1. Quartils nach oben entspricht der etwas längeren unteren Antenne und dem etwas kleineren unteren Kasten. Es zeigt sich zusammengefasst ein relativ regelmäßiger Patienteneinschluss, wodurch mögliche Verzerrungen in Bezug auf die Fragestellung durch zum Beispiel verbesserte Therapieoptionen geringgehalten werden.

Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die Inzidenz des Neuroblastoms seit 1986 leicht zugenommen hat [33]. Bei Zunahme der Inzidenz könnte man von einem mit der Zeit größer werdenden Patienteneinschluss in die Dissertation ausgehen. In diesem Fall wären aber alle Quartilsabstände kleiner als der vorangegangene Quartilsabstand. Daher könnte zu einer negativen Verzerrung bei der Erhebung von Merkmalen wie dem Therapieerfolg gekommen sein.

Die Zunahme der Inzidenz könne man laut Berthold *et al* auf das Screening, die danach erhöhte Wachsamkeit und die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten zurückführen [33]. Die Screeningperiode ist im Boxplot aus Abbildung 3.2-C wie folgt dargestellt: Das Zeitintervall zwischen dem ersten und zweiten Quartil, welches den größten Teil der Screeningperiode von 1995 bis 2000 abdeckt [10, 33], ist kleiner als das vorangegangene Zeitintervall bis zum ersten Quartil und kleiner als das folgende Zeitintervall zwischen dem zweiten und dritten Quartil. Dies impliziert einen höheren Patienteneinschluss durch die ansteigende Inzidenz. Das dritte Viertel ist dabei kleiner als das erste Viertel, da die Inzidenz nach der Screeningperiode - durch die angenommene erhöhte Wachsamkeit - größer ist als vor dem Screening. Auf der anderen Seite muss bei den Überlegungen bezüglich des Screenings berücksichtigt werden, dass die Bundesländer Berlin und Brandenburg als Kontrollbundesländer nicht an dem Screening teilnahmen [39]. Dadurch könnte der Einfluss des Screenings auf das Vorkommen von Neuroblastompatienten an der Charité begrenzt gewesen sein. Es stellt sich die Frage, wie groß das Einzugsgebiet der Charité zum damaligen Zeitpunkt war.

Die Inzidenz des Neuroblastoms stieg in Deutschland während des Screening, die Zeitperiode von 5 auf 10 Jahre transformiert, um 7%. Daß der Anstieg der Inzidenz vor allen an den lokalen Neuroblastomen (Stadium 1-3) und an dem Sonderstadium 4S lag, kann man an den Anstiegen der transformierten Inzidenzen um 10% und um 14% sehen. Die transformierte Inzidenz für lokale Neuroblastome im 2. Lebensjahr nahm sogar um 20% zu. Im Gegensatz dazu nahm die transformierte Inzidenz des metastasierten Neuroblastoms während des

Screening nicht signifikant zu. [33] Gruppiert man zwecks Vergleichbarkeit die Ausprägungen des Merkmals „Jahr der Diagnosen“, ergibt sich die Tabelle 4.2-A. In ihr kann man anhand der Vergleichspopulation die Effekte des Screenings gut erkennen: Der relative Anteil der lokalen Tumore steigt während des Screenings in Deutschland, das heißt im Studienprotokoll NB97, und der absolute Anteil von Stadium 4 - Tumoren bleibt unverändert [33]. Die Stadienanteile der Neuroblastome aus den im Rahmen der Dissertation erhobenen Daten verhalten sich jedoch genau andersherum. Der Anteil der lokalen Tumore sinkt in jenem Zeitraum von 62% auf 56%. Der Anteil der Stadium 4 - Tumore steigt von 31% auf 36%. Dabei sind in jenem Zeitraum die relativen Patientenanteile aus dem Studienprotokoll NB97 und aus der Dissertation in etwa gleich groß. Vor und nach dem Studienprotokoll NB97 divergieren die Anteile jedoch. Bezieht man sich genau auf die Screeningperiode von 1995 bis 2000, stieg der Anteil der Stadium 4 - Tumore sogar von 29% auf 47%. Des Weiteren fallen bei Betrachtung der Tabelle 4.2-A die kleinen Patientenzahlen je Stadium in den im Rahmen der Dissertation erhobenen Daten auf, wodurch die relativen Häufigkeitsangaben der Stadien unpräzise sind. All dies lässt sich nicht plausibel erklären. Berlin und Brandenburg nahmen nicht am Screening teil [39]. Von einem kleinen Einzugsgebiet ausgehend, hätten sich die Verhältnisse nicht ändern dürfen. Von einem großen Einzugsgebiet und einem Screeningeffekt auf die Charité ausgehend, hätte es zu einem geringen Anstieg der lokalen Tumore kommen können. Das Ausschlusskriterium „keine Resektion“ hätte der Zunahme der Inzidenz der lokalen Tumore lediglich entgegengewirkt.

Die Zunahme der Stadium 4 - Tumore in den im Rahmen der Dissertation erhobenen Daten, vor allem ab 2004 von 36% auf 49%, könnte eine Erklärung sein, weswegen sich die ansteigende Inzidenz nicht auf die Anzahl an Patienteneinschlüssen auswirkt. Denn den Stadium 4 - Tumore entgegengesetzt nehmen die lokalen Tumore und die Stadium 4S - Tumore, welche jeweils die Inzidenz ansteigen lassen, eher ab.

Tabelle 4.2-A: Anzahl der Neuroblastomdiagnosen, aufgeschlüsselt nach Stadium 1-3, Stadium 4S und Stadium 4 [33].

Intervall	Patientenanzahl	Stadium 1-3 (%)	Stadium 4S (%)	Stadium 4 (%)
NB85	405	48,9	9,1	42,0
NB90	933	48,2	10,1	41,7
NB97 ^a	1200	57,9	9,9	32,2
NB2004	1518	50,4	12,6	37,0
NB85 - NB2004	4056 ^b	51,97 ^{c, d}	10,87 ^{c, d}	37,15 ^{c, d}
Charité 1988-1989	8	37,5	25	37,5
Charité 1990-1996	13	61,5	7,7	30,8
Charité 1997-2003 ^a	25	56	8	36
Charité 2004-2017	41	48,8	2,4	48,8
Charité 1988-1994	17	52,9	17,7	29,4
Charité 1995-2000	19	42,1	10,5	47,4
Charité 2001-2017	51	54,9	2,0	43,1
Charité 1988-2017	87 ^b	51,7 ^c	6,9 ^c	41,4 ^c

Legende: a: Das Neuroblastomscreening (1995-2000) und die Neuroblastomstudie NB95-S (Combination Chemotherapy or Observation Following Surgery in Treating Infants With Neuroblastoma [125]) (1995-2004) beeinflussen die Stadienverteilung in der Neuroblastomstudie NB97 [33]. b: Patientenanzahl als Gesamtsumme. c: Stadienverteilung in %. d: ungefährender Wert - absolute Patientenanzahl je Stadium und Studienprotokoll errechnet, anschließend relativen Anteil durch die gesamte Patientenanzahl ermittelt.

Betrachtet man in der Tabelle 4.2-A die Gesamt-Häufigkeiten der Tumorstadien, fällt einem zudem auf, dass die lokalen Tumore im Stadium 1-3 in der Patientenpopulation der Dissertation und in der Vergleichspopulation gleich häufig vorkommen. Das metastasierte Stadium 4 kommt in der Patientenpopulation der Dissertation etwas häufiger vor. Entgegengesetzt kommt das Stadium 4S in der Vergleichspopulation häufiger vor. Dies wird vor allem an dem Intervall zwischen 2001-2017 deutlich. Eine Erklärung könnte sein, dass mit zunehmenden Innovationen und Möglichkeiten eine Spezialisierung der Charité erfolgte, wodurch mehr komplexe Stadium 4 - Tumoren behandelt wurden. Die Beobachtung und die Behandlung der Stadium 4S - Tumore benötigt nicht in gleichem Maße Innovationen und Möglichkeiten, wodurch mehr Krankenhäuser in Frage kommen. Im Großen und Ganzen weichen die Häufigkeitsverteilungen der Tumorstadien nicht groß voneinander ab.

Betrachtet man in Bezug auf die Zeit neben den eingeschlossenen Patienten und neben den Häufigkeitsverteilungen der Tumorstadien die Häufigkeitsverteilung der angewendeten Neuroblastomstudien, zeigt sich, dass sich die Verteilungen sich relativ ähnlich sind. Die

Neuroblastomstudie NB85 macht in der Grundpopulation 10,0% und in der Patientenpopulation der Dissertation 9,2% der angewendeten Neuroblastomstudien NB85 bis NB2004 aus. Die Neuroblastomstudien NB90, NB97 und NB2004 machen im Vergleich zur Grundpopulation (23,0%, 29,6% und 37,4%) in der Patientenpopulation der Dissertation 17,2%, 28,7% und 44,8% aus. [9]

Zusammengefasst liegt ein regelmäßiger Patienteneinschluss vor. Die Häufigkeitsverteilung der angewandten Studienprotokolle stimmt in etwa mit der der Vergleichspopulation überein. Eine steigende Inzidenz konnte in der Patientenpopulation der Dissertation nicht aufgezeigt werden. Ein Effekt des Neuroblastomscreenings auf die Inzidenz konnte nicht sicher aufgezeigt werden. Eventuell ist hierfür die Anzahl an Patienten pro Jahr zu gering.

Auf die Tumorstadienverteilung wird im weiteren Verlauf eingegangen.

4.2.1.3 die Patientenkohorte

Das Geschlechterverhältnis von Jungen zu Mädchen beträgt für die Patientenpopulation der Dissertation 0,9 $\bar{3}$ zu 1,0. Im Vergleich dazu betrug das Verhältnis der Jungen zu den Mädchen 2011 in Deutschland 1,2 zu 1,0 [2, 3]. Die Odds weichen nur gering um 0,2 $\bar{6}$ voneinander ab. Zudem weichen beide noch schwächer von einem ausgeglichenen Verhältnis (1:1) ab. Von einem großen geschlechterspezifischen Unterschied zwischen den 2 Gruppen ist daher wahrscheinlich nicht auszugehen.

Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt für die im Rahmen der Dissertation erhobenen Daten 20 Monate. Der Mittelwert des Alters bei Diagnosestellung beträgt 28 Monate mit einem Interquartilsabstand von 7 bis 41 Monaten. Da der Mittelwert größer als der Median ist und näher an der 3. als an der 1. Quartile liegt, ist von einer linksgipfligen Verteilung auszugehen [97]. Dies ist in der Medizin oft der Fall [97] und spiegelt wieder, dass das Erkrankungsrisiko mit der Zeit abnimmt [2]. In der Grundpopulation beträgt der Gesamtmedian des Alters bei Diagnose von 1980 bis 2014 16 Monate. Das mediane Alter bei Diagnose hat dabei von 19 Monaten zwischen 1985 und 1989 auf 15 Monate zwischen 2010 und 2014 abgenommen. [33] Das mediane Erkrankungsalter beträgt aktuell 14 Monate [2, 5-8]. Dabei muss stets berücksichtigt werden, dass eine frühere Diagnose auf die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten und die erhöhte Wachsamkeit, anstatt auf ein reelles früheres Tumorwachstum, zurückzuführen sein scheint [33]. Die früheren Diagnosen sind vor allem auf die lokalen Tumore (Stadium 1-3) und die Stadium 4 - Tumore mit einem Patientenalter unter

18 Monate zurückzuführen, deren medianes Alter bei Diagnose von 13 Monate zwischen 1985 und 1989 auf 10 Monate sank. Währenddessen blieb das mediane Alter bei Diagnose für die Stadium 4 - Tumoren mit einem Patientenalter über 18 Monate bei 40 Monaten. [33] So lässt sich der leicht höhere Median in der für die Dissertation untersuchten Patientenpopulation durch den erhöhten Anteil von Tumoren in Stadium 4 erklären. Innerhalb des ersten Lebensjahrs wurden in der Patientenpopulation der Dissertation 38% der Neuroblastome und in der Grundpopulation 46% der Neuroblastome diagnostiziert [2]. Innerhalb der ersten 4 Lebensjahre wurden in der untersuchten Patientenpopulation 80% der Neuroblastome und in der Grundpopulation 80% bis 90% der Neuroblastome diagnostiziert [2, 4]. Unter Berücksichtigung der Tumorstadien spiegelt die untersuchte Patientenpopulation das mediane Erkrankungsalter wider.

Die im Rahmen der Dissertation untersuchten Neuroblastome weichen in Bezug auf die Tumorlokalisation von den Neuroblastomen in der Grundpopulation ab. So sind in der untersuchten Patientenkohorte anstatt 50% der Primären 60% der Primären adrenalen Ursprungs [2, 5, 9]. In 75% bis 79% der Fälle befindet sich der Tumor in der Grundpopulation abdominal, wohingegen sich der Primarius in der untersuchten Patientenpopulation zu 82% abdominal, zu 8% abdominopelvin und zu 3% pelvin befindet [2, 9]. Ein Grund hierfür wird das Ausschlusskriterium „Resektion durch die Neurochirurgen“ sein. Die adrenalen Neuroblastome werden durch die Kinderchirurgen entfernt. Bei paravertebralen nonadrenalen Neuroblastomen ist es durchaus denkbar, dass bei spinaler Nähe ein Neurochirurg hinzugezogen wurde, sodass in der Patientenpopulation für die Dissertation eine Verzerrung hin zu adrenalen und somit auch hin zu abdominalen Neuroblastomen stattgefunden hätte. So liegen in der Grundpopulation 3,8% der Neuroblastome cervical und 16% thoracal [9]. In der untersuchten Patientenpopulation hingegen liegen nur 2,3% thorakal und 4,6% thoracoabdominal.

Das Grading der biopsierten Tumoren wurde ab 1999 nach der INPC durchgeführt [10]. Die an der Charité untersuchten Tumore verteilten sich dabei mit 90,6% auf die Neuroblastome, mit 3,8% auf die gemischten Ganglioneuroblastome, mit 3,8% auf die Ganglioneurone und mit 1,9% auf die nodulären Ganglioneuroblastome. Dem Gegenüber lässt sich eine Gruppe von 746 Patienten stellen, an denen die INPC 2001 evaluiert wurde [13]. Am stärksten weicht gegenüber der Referenzgruppe die Fraktion der nodulären Ganglioneuroblastome mit 8,3 Prozentpunkten nach unten ab. Die Fraktion der Neuroblastome hingegen weicht gegenüber der Referenzgruppe mit 6,1 Prozentpunkten nach oben ab. Der Überschuss an bösartigeren

Neuroblastomen in der untersuchten Gruppe kann darauf zurückzuführen sein, dass in der Patientenpopulation der Dissertation die Stadium 4 - Neuroblastome überrepräsentiert sind und dass das Stadium 4 mit einem Patientenalter über 12 Monaten in der Referenzgruppe unterrepräsentiert ist. Von den Neuroblastomen sind in der untersuchten Patientenpopulation 25% undifferenziert und 62,5% gering differenziert. Von den Neuroblastomen in der Referenzgruppe sind erneut entgegengesetzt 1,6% undifferenziert und 85,4% gering differenziert. Auch dies kann durch die unterschiedlich starke Repräsentation der Stadium 4 - Neuroblastome erklärt werden. [13]

In Deutschland wurde vor allem vor 2004 noch das Grading nach Hughes angewandt. Hughes *et al* ermittelten 1974 eine Verteilung von 16% auf Grad I, 27% auf Grad II und 58% auf Grad III [26, 27]. Harms und Wilke bestätigten in ihrer Arbeit mit 20%, 29% und 51% die relative Verteilung [27]. Mit 7%, 18% und 76% verlieren die Grade I und II nach Hughes in der Patientenpopulation der Dissertation jeweils ungefähr 10 Prozentpunkte und der Grad III nach Hughes gewinnt in gleichem Maße Prozentpunkte hinzu. Auf eine Verschiebung zu Gunsten des Grades III weist auch der Median und der Interquartilsbereich hin. Zwar weichen auch im Grading gemäß der INPC die Neuroblastome nach oben und die Ganglioneuroblastome nach unten ab, jedoch sind die Stadium 4 - Tumore in den erhobenen Daten im Vergleich zum Durchschnitt in der Vergleichspopulation vor dem Jahr 2000 nicht überrepräsentiert (siehe Tabelle 4.2-A). Es könnte sich um das Ergebnis eines Bias durch die Ausschlusskriterien handeln, da nur resezierte Neuroblastome eingeschlossen wurden. Nicht progressive Tumore wurden zum Teil auch nur beobachtet.

Neben dem Grad der Differenzierung fließt der Zellumsatz in die INPC mit ein [2, 10, 13-16]. Die Neuroblastome der untersuchten Patientenpopulation wiesen eine linksgipfelige Verteilung des MKI auf (siehe Mittelwert, Median sowie 2. und 3. Quartile im Ergebnisteil [97]). Dabei hatten exakt 50% einen niedrigen MKI, 32% einen mittleren MKI und 17% einen hohen MKI. Diese Verteilung weicht nicht stark von den folgenden Vergleichsverteilungen ab. In einem neuen INRG Projekt [126] wurde unter anderem der MKI in einer größeren Gruppe deskriptiv beschrieben. In der Gruppe fanden sich unter den Ganglioneuromen zwar nur ausreifende Ganglioneurome, was jedoch keine große Verzerrung mit sich bringt, da dies bei den für die Dissertation untersuchten Neuroblastomen ebenfalls der Fall ist. Von den angegebenen MKIs waren 58% niedrig, 24% mittel und 18% hoch. [126] Die MKI-Häufigkeitsverteilung wurde in der INPC-Evaluation mit 59%, 22% und 20% bestätigt [13].

Ebenso bestätigte eine Untersuchung von ausschließlich Neuroblastomen mit 55%, 25% und 20% diese Häufigkeitsverteilung [16].

Die immunhistologische Proliferationsrate als Schätzer für den MKI hatte eine Spannweite von 1% bis 90%. Der Mittelwert betrug 37% und der Median betrug 30%. Die immunhistologische Proliferationsrate in einer Antikörperuntersuchung gegen das Antigen Ki-67 [127] ergab eine Spannweite von 0% bis 82%, einen Mittelwert von 24% und einen Median von 20%. Sowohl der Mittelwert als auch der Median der immunhistologischen Proliferationsrate, die aus den im Rahmen der Dissertation erhobenen Daten berechnet wurden, weichen in gleicher Weise nach oben hin ab. In der zitierten Untersuchung konnten 2 prognostische Gruppen dargestellt werden, deren Cut off bei einer immunhistologischen Proliferationsrate von 25% liegt. Dieser Cut off trennt die jeweiligen Kennwerte der immunhistologischen Proliferationsraten aus der Dissertation und der Untersuchung. Beide Fakten weisen auf der einen Seite erneut auf die Überrepräsentation des Stadium 4 in der für die Dissertation untersuchten Patientenpopulation hin. Auf der anderen Seite sei aber auch darauf hingewiesen, dass der Median in der Referenzgruppe mit einem Erwartungsbereich von $\pm 20\%$ angegeben wird, sodass sich die Mediane nicht sicher unterscheiden. Gleiches könnte für den Mittelwert gelten. [127]

In der untersuchten Patientenpopulation besitzen 29% der Neuroblastome eine MYCN-Amplifikation. Die allgemein vorkommende Häufigkeit einer MYCN-Amplifikation wird mit etwa 20% angegeben [2, 15]. Für Stadium 4 - Neuroblastome mit einem Patientenalter größer 18 Monaten wurde für 1990 bis 2015 eine Frequenz von 31% ermittelt, im Studienprotokoll NB2004 sogar eine Frequenz von 35% in ebenjener Subgruppe [33]. Die höhere Amplifikationsrate der untersuchten Patientenkohorte kann sich daher durch das überrepräsentierte Tumorstadium 4 erklären.

Zusammengefasst weicht der Amplifikationsstatus des Gens MYCN in der für die Dissertation untersuchten Patientenpopulation nach oben hin ab. Eine Abweichung konnte für den MKI nicht und für die immunhistologische Proliferationsrate nicht sicher gezeigt werden. Eine Korrelation zwischen dem Amplifikationsstatus des Gens MYCN und dem MKI, wie von Shimada *et al* im Jahr 1999 beschrieben [11], konnte deskriptiv nicht gezeigt werden. Die Verteilungen für den MKI und den Amplifikationsstatus des Gens MYCN lassen sich jedoch jeweils gut mit der für die Grundpopulation angenommenen Verteilung vergleichen.

In der untersuchten Patientenkohorte trat bei 44% der Neuroblastome ein Verlust der Heterozygotie (LOH) der Chromosomenregion 1p36. Ein LOH 1p36 wurde in den Studienprotokollen NB90 bis NB2004 in 28% der Fälle entdeckt [33]. Attiyeh *et al* [45] wiesen 2005 einen LOH 1p36 bei 23% der Fälle nach. Dabei bestand eine signifikante Assoziation mit dem INSS Stadium 4. 39% der Neuroblastome im Stadium 4 wiesen einen LOH 1p36 auf. Neben dem INSS-Stadium wiesen das Patientenalter und der MYCN-Amplifikationsstatus eine positive Assoziation zum LOH 1p36 auf. [45] Ob diese Assoziationen, die in der untersuchten Patientenpopulation leicht erhöht sind, zusammen eine LOH 1p36 - Frequenz von 44% erklären, ist unklar.

Das Vorhandensein von mindestens einem IDRF konnte retrospektiv bei 86 von 87 Patienten beurteilt werden. Bezogen auf die lokalen Tumore L1 und L2 wiesen in den erhobenen Daten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 42% der Patienten mindestens einen IDRF auf. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bestand in der untersuchten Patientenpopulation die folgende Stadienverteilung nach dem INRGSS: L1 mit 30%, L2 mit 22%, M mit 41% und MS mit 7%. Bei 41% der Patienten lag präoperativ mindestens ein IDRF vor. In einer Untersuchung bezüglich des Einflusses von IDRFs auf das Outcome von Neuroblastompatienten [128] bestand bei 61% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mindestens ein IDRF. Bezogen auf die lokalen Neuroblastome L1 und L2 bestand bei 45% der Betroffenen mindestens ein IDRF. Es ergab sich die folgende Stadienverteilung: L1 mit 29%, L2 mit 23%, M mit 45% und MS mit 3%. Bei 81% dieser Patienten wurde eine Resektion des Neuroblastoms durchgeführt. Bei 43% dieser Patientensubgruppe lag präoperativ mindestens ein IDRF vor. [128] Auch wenn die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Patientenpopulation keine nicht resezierten Neuroblastome enthält, ähneln sich die Stadienverteilungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einander sehr. Ebenso nah beieinander liegen dementsprechend, bezogen auf die lokalen Neuroblastome, die relativen Anteile an IDRF positiven Patienten. Die relativen Anteile an präoperativ IDRF positiven Patienten stimmen überein. In einer Arbeit von Monclair *et al* [35] wurden von 661 lokalen Neuroblastomen 332 Tumoren als L1 klassifiziert und 329 Tumore als L2 klassifiziert. Dementsprechend betrug, bezogen auf die lokalen Neuroblastome, der relative Anteil an IDRF positiven Patienten 50%. [35] Dieser Wert weicht ebenfalls nicht stark von dem im Rahmen der Dissertation ermittelten Wert ab. Des Weiteren wurde in der Untersuchung bezüglich des Einflusses von IDRFs auf das Outcome eine positive Assoziation zwischen dem Tumorstadium (1 & 2 vs. 3 & 4) und dem Vorhandensein von IDRFs nachgewiesen [128]. Diese Assoziation wird, in der für die Dissertation untersuchten Patientenpopulation, deskriptiv bestätigt: Im

Stadium 1 & 2 besaßen 26% der Patienten mindestens ein IDRF und im Stadium 3 & 4 besaßen 48% der Patienten mindestens ein IDRF.

Auf Grund der Vereinfachung der Klassifizierung des Therapieansprechens für die im Rahmen der Dissertation erhobenen Daten ist ein sinnvoller Vergleich des Merkmals „Therapieansprechen“ mit anderen Studien nicht möglich.

Vom Diagnosedatum ausgehend beträgt die 1-Jahres Event-freie Überlebensrate der untersuchten Patientenkohorte 83% mit 64 Patienten unter der Kurve. Nach 5 Jahren beträgt die EFS 61% mit 28 Patienten unter der Kurve. Die 5-Jahres EFS der Grundpopulation hingegen betrug im Studienprotokoll NB85 53% und erreichte eine 5-Jahres EFS von 65% erst im Studienprotokoll NB97. Während des Studienprotokolls NB2004 sank die 5-Jahres EFS auf 58% ab. Der Median der 5-Jahres EFS betrug zwischen 1979 und 2015 in der Grundpopulation 59%. [9] Die 5-Jahres EFS der Dissertation liegt sehr nah an der medianen 5-Jahres EFS der deutschen Studienprotokolle zwischen 1979 und 2015. Die untersuchte Patientenpopulation lässt sich in Hinblick auf die EFS außer mit Patienten aus den deutschen Neuroblastomstudien nicht gut mit anderen Gruppen vergleichen. Die die Raten bestimmende Gruppe, das Neuroblastomstadium 4 älter 18 Monate, wird in der Regel mit anderen kleineren Gruppen zu zueinander uneinheitlichen Risikogruppen zusammengefasst. [33]

Die 1-Jahres Gesamtüberlebensrate für die Patientenpopulation der Dissertation liegt bei 90% mit 69 Patienten unter der Kurve. Die 5-Jahres Gesamtüberlebensrate beträgt 73% mit 37 Patienten unter der Kurve. Nach 10 Jahren liegt die Gesamtüberlebensrate bei 57% mit 10 Patienten unter der Kurve. Für die Patienten zwischen 1979 und 2015 aus den deutschen Studienprotokollen gilt eine ähnliche 5-Jahres Gesamtüberlebensrate mit 70%, jedoch eine abweichende 10-Jahres Gesamtüberlebensrate mit 67% [9]. Die schlechtere 10-Jahres Gesamtüberlebensrate der Patientenpopulation aus der Dissertation kommt möglicherweise durch die Überrepräsentation der Stadium 4 - Tumore zustande. Denn die 10-Jahres Gesamtüberlebensrate der lokalen Neuroblastome nimmt vom Studienprotokoll NB85 mit 83% ausgehend auf 92% im Studienprotokoll NB97 und auf 91% im Studienprotokoll NB2004 zu. Währenddessen nimmt die 10-Jahres Gesamtüberlebensrate der Stadium 4 - Neuroblastome älter 18 Monate vom Studienprotokoll NB85 mit 12% ausgehend auf 38% im Studienprotokoll NB2004 zu. [9]

In der für die Dissertation untersuchten Patientenpopulation verstarben 3% in Folge der Neuroblastomtherapie. Davon wiederum verstarb ein Drittel an chirurgischen Komplikationen.

In den deutschen Studienprotokollen NB79 bis NB2004 verstarben ebenfalls 3% in Folge der Neuroblastomtherapie. Davon wiederum verstarben 23% an chirurgischen Komplikationen. [33] Die Letalität der Neuroblastomtherapien ähnelt sich. Bei Betrachtung des chirurgischen Einflusses auf die Letalität müssen für die Patientenpopulation der Dissertation die sehr kleine Anzahl an Todesfällen durch die Therapie sowie die sehr kleine Anzahl an Todesfällen durch chirurgische Komplikationen beachtet werden. Diese führen zu einer größeren Ungenauigkeit des relativen Anteils, sodass ein gleich starker Einfluss der chirurgischen Komplikationen auf die Therapieletalität möglich erscheint. Für die deutschen Studienprotokolle lassen sich diese Angaben noch wie folgt untergliedern: Zwischen 1979 und 2015 sind in den Stadien 1, 2, 3 und 4S sowie Stadium 4 jünger 18 Monate 2% in Folge der Neuroblastomtherapie verstorben. Im Stadium 4 älter 18 Monate sind in der gleichen Zeitspanne 6% durch die Neuroblastomtherapie verstorben. Dabei sind in der ersten Gruppe 41% der Betroffenen in Folge der Chemotherapie und 38% in Folge einer Operation verstorben. In der zweiten Gruppe starben 88% in Folge der Chemotherapie und 9% an Folge einer Operation. [33]

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Patientenpopulation aus der Dissertation der Patientenpopulation aus den deutschen Studienprotokollen beziehungsweise aus den zitierten, selbstgewählten Referenzpopulationen sehr ähnelt. Unter Beachtung des Tumorstadiums und der Ausschlusskriterien lassen sich die Ergebnisse auf die Grundpopulation übertragen.

4.2.1.4 Die Primariusresektion

Die Primariusresektionen erfolgten in der untersuchten Patientenkohorte zu 84% abdominal und in 85% aller Fälle mit einer transversen Laparotomie. Bei einer thorakalen Resektion wurde in der Regel laterale Thoracotomie angewandt. Dafür, dass eine abdominale Lokalisation in 75% der Fälle auftreten soll [2], wurden in der untersuchten Patientenpopulation verhältnismäßig viele abdominale Resektionen durchgeführt. In gleicher Weise wurden verhältnismäßig viele adrenale Tumoren reseziert (60%). Die Glandula adrenalis ist in der Regel bei 50% der Fälle der Primarius [2, 5, 9]. Ein erhöhter Anteil an abdominalen sowie adrenalen Resektionen könnte wie bei der Primariuslokalisation auf das Ausschlusskriterium „Resektion durch den Neurochirurgen“ zurückzuführen sein. So könnten zum Beispiel mediastinale Neuroblastome vermehrt intra- und paraspinal liegen und unter Mitwirkung von Neurochirurgen reseziert werden. Unabhängig von den Anteilen der Resektionsorten wurden abdominal und thorakal die gängigen Zugangswege genutzt [10].

In einer 2019 publizierten Arbeit wiesen 64% der 100 Neuroblastompatienten intraoperativ eine Gefäßummantelung durch den Tumor auf [129]. In der untersuchten Patientenpopulation

der Dissertation wiesen sogar 78% eine Gefäßbeteiligung auf. Hierbei muss beachtet werden, dass in dieser Arbeit neben der Ummantelung auch die juxtatumorale Lage und die Gefäßinfiltration als Gefäßbeteiligung gewertet wurde. Dies kann als Erklärung für die Differenz von 14 Prozentpunkten angenommen werden.

Im Rahmen einer Wahrscheinlichkeitsspanne von 5% bis 25% ist die in der untersuchten Patientenpopulation ermittelte chirurgische Komplikationsrate mit 23% erwartbar und dennoch hoch. Ein Grund für die hohe Komplikationsrate könnten die abdominellen Resektionen, wenn zudem noch risikoreich durchgeführt, sein. Häufige Komplikationen bei abdominellen Resektionen sind Nephrektomien, Niereninsuffizienzen, Blutungen, Infektionen und Adhäsionsileuse. [2] In der Tabelle 4.2-B werden die chirurgischen Komplikationen verschiedener Studien mit denen aus der Dissertation verglichen. Die COG A3973 study umfasst 486 Hochrisiko-Patienten. Für 110 Patienten aus der Studie, die eine initiale Primariusresektion mit zentraler Überprüfung hatten, wurden die chirurgischen Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage erhoben. [79]

Tabelle 4.2-B: intra- und postoperative Komplikationen im Rahmen von Neuroblastomstudien.

Chirurgische Komplikationen	Dissertation n = 87 in den ersten 30 d	COG A3973 study n = 110 in den ersten 30 d [79]	Studienprotokoll NB97 n = 1193 [77]
Intraoperative Hämorrhagie	3% mit > 30% Blutvolumenverlust	13% mit > 10% Blutvolumenverlust	5%
Postoperative Hämorrhagie		0%	
Organentfernung		6%	
Verletzung der Niere ^a		3%	
Organversagen ^b	6%		
Vaskuläre Verletzungen		4%	
Ileus	5%	1%	5%
Pulmonale Komplikationen	3%	3%	3%
Andere	13%	5%	19%
Intraoperativer Tod		0%	
Postoperativer Tod	1%	1% (von 220)	

Legende: prozentuale Angabe bezieht sich auf die jeweilige Patientenzahl n. a: Verletzungen jeglicher Art. b: Organversagen jeglicher Art – zum Beispiel durch intraoperative Entfernung, durch intraoperative Organverletzung oder durch postoperative Atrophie durch Gefäßverletzung.

Bezogen auf die Niere als benachbartes Organ zum häufigsten Primarius lässt sich folgendes festhalten: In den für die Dissertation erhobenen Daten kam es bei 10,3% der Patienten zu einer Nierenatrophie oder einem Nierenverlust. Bei den 110 Patienten aus der COG

A3973 Studie kam es bei 6% zu einer Organentfernung und bei 3% zur einer Verletzung der Niere [79]. Im Studienprotokoll NB97 kam es bei 1,6% zu renalen Problemen und bei 4,1% zu einer Nephrektomie [77]. Es wird deutlich, dass die verschiedenen Arbeiten die chirurgischen Komplikationen unterschiedlich definieren. Dies sieht man auch gut an den Kriterien einer Hämorrhagie und an den Komplikationsraten für das Merkmal „andere“. Ein Vergleich zwecks Frage nach der Übertragbarkeit ist dadurch nicht möglich.

Das Kapitel zusammengefasst weichen die Primariusresektionen aus den im Rahmen der Dissertation erhobenen Daten nicht stark von den Referenzresektionen ab. Die Ergebnisse der schließenden Statistik bezüglich der Bewertung des Resektionsausmaßes lassen sich auf andere Neuroblastomresektionen übertragen.

4.2.1.5 Die Beurteilungen des Resektionserfolges

Man sieht in der Tabelle 3.2-I „Lage- und Streuungsmaße der Beurteilungen des Resektionsausmaßes“ anhand der Maße sehr gut, dass die Prävalenz der Merkmalsausprägung „Makroskopisch vollständige Tumorresektion“ (CR) stark ausgeprägt ist. Die Abweichungen in den Bewertungen der Schnittbildgebung und der MIBG-Szintigraphie gegenüber der intraoperativen und der postoperativ sonographischen Bewertung sollte nicht zwangsläufig als Zeichen für eine bessere Auflösung interpretiert werden. Bei einer kleineren Untersuchungsanzahl können die Schnittbildgebung und die MIBG-Szintigraphie auch nur bei unklaren Fällen herangezogen worden sein. Würde hingegen bei gleich großer Untersuchungsanzahl die postoperative Gesamteinschätzung der Evaluation der Schnittbildgebung und der MIBG-Szintigraphie folgen, könnte man von einer besseren Auflösung als Ursache ausgehen.

In der untersuchten Patientenpopulation erhielten den Kinderchirurgen nach 86% eine makroskopisch komplette und 14% eine makroskopisch inkomplette Primariusresektion. Der postoperativen Bildgebung nach erhielten 76% eine makroskopisch vollständige und 24% eine makroskopisch inkomplette Primariusresektion. Von 1979 bis 2015 erhielten in den deutschen Studienprotokollen 64% der 3985 Patienten eine makroskopisch vollständige Resektion. 22% entfielen auf eine makroskopisch inkomplette Primariusresektion. 14% der Patienten erhielten lediglich eine Primariusbiopsie. Berücksichtigt man die Primariusbiopsien nicht, erhielten in den deutschen Studienprotokollen ungefähr 74% eine makroskopisch komplette und ungefähr 26% eine makroskopisch inkomplette Resektion. [33] Dies ähnelt der Einschätzung nach postoperativer Bildgebung in der untersuchten Patientenkohorte.

Die Häufigkeitsverteilung der Resektionsausmaße in der untersuchten Patientenkohorte lässt sich auf die Häufigkeitsverteilung der Resektionsausmaße zwischen 1979 und 2015 in Deutschland übertragen.

4.2.2 Diskussion der schließenden Statistik

In die Dissertation einleitend wurde die klinische Relevanz der Fragestellung aufgezeigt. Mit Hilfe der Ergebnisse dieser Arbeit lässt sich die Fragestellung wie folgt beantworten und diskutieren:

4.2.2.1 Cohens Kappa anhand der 3x3-Kontingenztafel

Interpretiert man Kappa nach den von Altmann vorgeschlagenen Werten [103, 104, 112], liegt für die erhobene Patientenpopulation bezüglich der Beurteilungen des Resektionsausmaßes zwischen Kinderchirurgen und postoperativer Bildgebung eine mittelmäßige Konkordanz mit dem 95%-Konfidenzintervall [leicht; mittelmäßig; gut] vor. Hierbei sind die Randverteilungen der 3x3-Kontingenztafel in Tabelle 3.3-A auf Grund der häufigen makroskopischen kompletten Resektionen (CR) intrapersonell asymmetrisch. Dies führt zu einer größeren Zahl von zufälligen Beurteilerübereinstimmungen und somit zu einem kleineren Kappa. [102, 103, 105] Des Weiteren hat die Anzahl an Ausprägungen einen tendenziell verkleinernden Einfluss auf Cohens Kappa κ [103]. Es werden 3 verschiedene Ausprägungen genutzt. Es muss davon ausgegangen werden, dass ohne diese 2 Einflussfaktoren Cohens Kappa größer beziehungsweise die mittelmäßige Konkordanz besser ausfallen würde.

Das breite 95%-Konfidenzintervall erstreckt sich über 3 Richtwertgruppen (vgl. Tab. 2.5-B). Demnach ist der Kappa-Wert von 0,507214 eher ungenau. Eine Verkleinerung des Konfidenzintervalls wäre durch eine Vergrößerung der Stichprobe möglich [104]. Dies ist bei einer retrospektiven Arbeit nicht möglich. Es müsste eine prospektive Studie durchgeführt werden.

4.2.2.2 Cohens Kappa, Yules Y und der McNemar-Test anhand der 2x2-Kontingenztafel

Zur Überprüfung von Cohens Kappa wurden die Bewertungen des Resektionsausmaßes dichotomisiert. Nach Dichotomisierung liegt nach Altmanns Richtwerten [103, 104, 112] weiterhin eine mittelmäßige Konkordanz mit dem 95%-Konfidenzintervall [leicht; mittelmäßig; gut] für die Bewertungen von Kinderchirurgen und postoperativer Bildgebung vor. Durch die Dichotomisierung nimmt der Wert von Cohens Kappa leicht ab. Bei Verkleinerung der Anzahl an Ausprägungsmöglichkeiten ist jedoch eher von einer Vergrößerung auszugehen [103]. Der hohe prozentuale Anteil an CR verändert sich durch die

Dichotomisierung nicht, wie man gut in Abbildung 3.2-D sieht. Hieraus folgend könnte man die These aufstellen, dass der Einfluss der hohen Prävalenz auf Cohens Kappa größer ist als der Einfluss der Ausprägungsanzahl auf Cohens Kappa, da bei ungefähr gleichbleibender Prävalenz der CR und verkleinerter Anzahl an Ausprägungen Cohens Kappa nicht leicht ansteigt. Auf der anderen Seite könnte aber auch eine Ausprägungsmöglichkeit wegfallen, die bei den Beurteilern eine hohe Konkordanz besitzt, wodurch Cohens Kappa kleiner ausfallen würde. Durch die in dieser Arbeit vorgestellten mathematischen Werkzeuge lässt sich keine sicherere Aussage bezüglich dieser These formulieren.

Bei gleichbleibender Stichprobengröße verändert sich das 95%-Konfidenzintervall erwartungsgemäß nicht stark. Der Kappa-Wert ist demnach eher ungenau.

Yules Y der 2x2-Kontingenztafel weicht so stark von Cohens Kappa nach oben hin ab, dass bei sich angleichenden Prävalenzen Cohens Kappa um eine Konkordanzkategorie besser ausfallen würde (vgl. Tab. 2.5-B). Sich angleichende Prävalenzen der Ausprägungen des Resektionsausmaßes wären zwar klinisch nicht erstrebenswert, jedoch verdeutlicht Yules Y so das Ausmaß der negativen Beeinflussung von Cohens Kappa durch die von 50% abweichenden Randhäufigkeiten.

Die nach dem McNemar-Test berechneten p-Werte liegen unter dem Signifikanzniveau von 5%. Daher wird die Alternativhypothese H_1 , dass sich die Grundraten der Bewertungen von Kinderchirurgen und postoperativer Bildgebung signifikant unterscheiden, angenommen. Dies könnte zum Beispiel durch ein genaueres beziehungsweise besseres Erkennen von Tumorresiduen in der Bildgebung zustande kommen (siehe die Felder b und c in der Kontingenztafel in Tabelle 3.3-B, $b > c$). Der Alternativhypothese H_1 nach zeigt sich, dass der Kappa-Koeffizient für die Beurteilungen in der untersuchten Patientenpopulation auch auf Grundlage diskordanter Bewertungen klein ist.

4.2.2.3 Post hoc Power-Analyse des McNemar-Tests

Die *Post hoc* Power-Analyse für den McNemar-Test wurde vor Durchführung der Statistik mit eingeplant. Die Power ist ein indirektes Maß für die Wahrscheinlichkeit, einen Fehler 2. Art begangen zu haben. Da jedoch die Alternativhypothese H_1 angenommen wurde und der Fehler 2. Art sich darauf bezieht, fälschlicherweise die Nullhypothese H_0 anzunehmen, wurde keine *Post hoc* Power-Analyse für den McNemar-Test durchgeführt.

4.2.2.4 Zusammenfassung der Diskussion der schließenden Statistik

Die Kappa-Werte weisen auf eine mittelmäßige Beurteilerübereinstimmung hin. Auf Grund von Yules Y lässt sich nach Vereinfachung der Bewertungen des Resektionsausmaßes abschätzen, dass bei sich angleichenden Randhäufigkeiten eine bessere Beurteilerübereinstimmung vorliegen würde. Dabei weist der McNemar-Test auf eine asymmetrische Abweichung der Grundraten von 50%, das heißt auf eine Diskordanz zwischen den Beurteilern, hin. Dies könnte bedeuten, dass in der postoperativen Bildgebung strengere Bewertungskriterien angewendet werden oder dass die Residuen besser erkannt werden können (siehe die Felder b und c in der Kontingenztafel in Tabelle 3.3-B). Bei so diametralen Prävalenzen der Ausprägungen sollte trotz dem Vorliegen von diskordanten Beurteilungen der negative Einfluss der diametralen Prävalenzen auf die Konkordanz nicht unterschätzt werden. Die sich über 3 Übereinstimmungskategorien erstreckenden Konfidenzintervalle zeigen, dass für eine präzise(re) Beurteilung des Konkordanzgrades eine größere Patientenzahl von Nöten wäre.

4.2.3 Vergleich der Dissertation mit der Studie von von Allmen *et al* (2017)

Zum Vergleich der Dissertation mit anderen Arbeiten wird die Studie „Impact of Extent of Resection on Local Control and Survival in Patients From the COG A3973 Study With High-Risk Neuroblastoma“ von von Allmen *et al* (2017) [79] herangezogen. Denn dies ist die einzige Arbeit, die in gleicher Weise die Konkordanz der Bewertungen des Resektionsausmaßes beim Neuroblastom untersucht [130]. Des Weiteren ist es auch in der pädiatrischen Onkologie [131] und in der Onkologie [132] die einzige Studie, die die Konkordanz der Beurteilungen des Resektionsausmaßes zwischen Chirurgen und postoperativer Bildgebung unter Berücksichtigung folgender Punkte untersucht: ausschließlich chirurgische Resektionen [133], Beurteilung der Chirurgen ohne Hilfsmittel [134, 135], auf makroskopischer Ebene [133]. Die Bestimmung der Konkordanz der Bewertung des makroskopischen Resektionsausmaßes ist demzufolge ein noch nicht gut untersuchtes Feld. Eine Überprüfung einer solchen Konkordanzbestimmung mittels Yules Y fand der Suchmaschine „Pubmed“ nach noch nicht statt [136, 137].

In der Arbeit von von Allmen *et al* (2017) wurde für die Konkordanz der Bewertungen des Resektionsausmaßes ein Kappa von -0,0301 errechnet [79], was als eine schwache Beurteilerübereinstimmung interpretiert werden kann (vgl. Tab. 2.5-B). Eine schwache Konkordanz ist im Vergleich zur mittelmäßigen Konkordanz der im Rahmen der Dissertation erhobenen Beurteilungen eine 2 Bewertungskategorien schlechtere Konkordanz. (vgl.

Tab. 2.5-B). Wie im Methodenteil aufgezeigt, sollte man auf Grund der vielen Einflussfaktoren eigentlich nicht die Kappa-Werte zwischen verschiedenen Studien vergleichen [109]. Um einen Vergleich trotzdem durchführen zu können, wird im Folgenden auf die Studie und die Einflussfaktoren genauer eingegangen:

In dem Paper wurden prospektiv Patienten aus der Studie „Children’s Oncology Group A3973“ hinsichtlich des Einflusses des Resektionsausmaßes auf das Outcome und sekundär hinsichtlich der Beurteilerübereinstimmung bezüglich des Resektionsausmaßes analysiert. Für das Paper wurden 220 Patienten mit einer chirurgischen Beurteilung eingeschlossen. Davon hatten 84 Patienten ebenfalls eine postoperative Beurteilung durch eine Computertomographie. Für diese Patienten wurde der Kappa-Koeffizient berechnet, wobei das Resektionsausmaß in $< 90\%$ und $\geq 90\%$ unterteilt wurde. [79]

Für den genaueren Vergleich sind die Patienteneigenschaften, soweit bekannt, in der Tabelle 4.2-C zusammengefasst. Es fällt auf, dass die in die Arbeit von von Allmen *et al* (2017) eingeschlossenen Patienten im Vergleich zu den in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten häufiger diejenigen Merkmalsausprägungen aufweisen, die am aussagekräftigsten mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind: älter gleich 18 Monate bei Diagnosestellung [2, 5], Stadium 4 [2], Amplifikation des Gens MYCN [2, 15]. Diese 3 Faktoren sind die prognostisch aussagekräftigsten [2]. Ein aggressiv wachsender Tumor, der sich schwerer resezierbar lässt und dessen Tumorresiduen schwerer abschätzbar sind, könnte ein Grund für den niedrigeren Kappa-Koeffizienten sein.

Die 2x2-Kontingenztafel der intraoperativen und postoperativ radiologischen Bewertungen des Resektionsausmaßes aus der Studie von von Almen *et al* (2017) [79] ist in der Tabelle 4.2-D abgebildet. Um das Ergebnis aus dem Paper besser beurteilen zu können, wurden für die vorliegende Dissertation als Teil der Promotionsleistung ein 95%-Konfidenzintervall für Cohens Kappa und Yules Y berechnet sowie der McNemar-Test samt Poweranalyse durchgeführt. Um den Lesefluss nicht zu stören, befinden sich die Berechnungen im Anhang (siehe Kapitel 5.1 Berechnungen [...]). Auf die Berechnungen als Teil der Dissertation sei hiermit hingewiesen.

Tabelle 4.2-C: Vergleich der Patienteneigenschaften zwischen den Patienten aus der Arbeit von von Allmen *et al* (2017) und der für die Dissertation untersuchten Patientenpopulation.

Patienteneigenschaften	Patienten aus der Arbeit von von Allmen <i>et al</i> (2017) [79]	Patienten aus der Dissertation
Patientenanzahl	220	87
Alter bei Diagnosestellung		
< 18 Monate	15%	48%
≥ 18 Monate	85%	42%
Stadium		
1		23%
2 oder 3	14%	29%
4	85%	41%
4S	1%	7%
MYCN-Status		
amplifiziert	42%	29%
nicht amplifiziert	58%	71%
unbekannt	27	12
Tumorlokalisation		
abdominal	91%	84% ^a
thoracic	5%	6% ^a
andere	3%	10% ^a
Unbekannt	10	0
Kappa-Koeffizient	-0,0301	0,481308

Anmerkung: a: Häufigkeitsverteilung: thoracal: 2; thoracoabdominal: 4; abdominal: 71; abdominopelvin: 7; pelvin: 3. Thoracoabdominale und abdominopelvine Neuroblastome fließen gleichzeitig in 2 Körperregionen ein. Aus 87 Primären werden 87 + 4 + 7 = 98 betroffene von einem Neuroblastom betroffene Körperregionen.

Tabelle 4.2-D: 2x2-Kontingenztafel nach [102] der intraoperativen und postoperativ radiologischen Bewertungen des Resektionsausmaßes aus der Arbeit von von Allmen *et al* (2017) [79]. Der Kappa-Koeffizient beträgt -0,0301 [79].

		Radiologische Beurteilung		Σ
		≥ 90%	< 90%	
Chirurgische Beurteilung	≥ 90%	49	18	67
	< 90%	13	4	17
Σ		62	22	84

Legende: Σ: Summenzeichen.

Wie bereits erwähnt, liegt in dem Paper von von Allmen *et al* (2017) mit einem Kappa von -0,0301 eine schwache Konkordanz vor (vgl. Tab. 2.5-B) [79]. Eine schwache Konkordanz ist eine 2 Bewertungskategorien schlechtere Übereinstimmung im Vergleich zu Cohens Kappa der Dissertation (vgl. Tab. 2.5-B). Eine mögliche Erklärung wäre, dass in der Studie von von

Allmen *et al* (2017) nur die Computertomographie als bildgebendes Verfahren zur postoperativen Beurteilung herangezogen wurde [79]. Dies ist nach aktuellem Standard jedoch nicht bei jeder Lokalisation die erste Wahl [5, 6, 77]. Dieser Erklärungsversuch kann wie folgt begründet werden: In der Patientenpopulation von von Allmen *et al* (2017) [79] machen die intraoperativ als mindestens fast komplette Resektionen ($\geq 90\%$) und postoperativ als inkomplette Resektionen ($< 90\%$) gewerteten Entfernungen $\frac{b}{n} = \frac{18}{84} \approx 21,4\%$ gegenüber $\frac{b}{n} = \frac{10}{74} = 13,5\%$ in dieser Arbeit aus. Des Weiteren wird nicht auf den Einfluss der weiteren postoperativen Therapie eingegangen. In Grenzfällen könnte so theoretisch aus einer intraoperativ inkompletten Resektion ($< 90\%$) eine postoperativ mindestens fast komplette Resektion ($\geq 90\%$) werden: $\frac{c}{n} = \frac{13}{84} \approx 15,5\%$ in der Studie [79] gegenüber $\frac{c}{n} = \frac{2}{74} = 2,702\%$ in dieser Arbeit. Bei den Vergleichen der Tabellenfelder b beziehungsweise c muss berücksichtigt werden, dass die Vergleichbarkeit durch unterschiedliche Definitionen (Cut off-Werte) eingeschränkt ist. Zuletzt sei an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen, dass die Patientenpopulation in der Arbeit von von Allmen *et al* (2017) [79] häufiger diejenigen 3 Merkmalsausprägungen aufweist, die am aussagekräftigsten mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind [2]. Ein aggressiv wachsender Tumor, der sich schwerer reseziert lässt und dessen Tumorresiduen schwerer abschätzbar sind, könnte ein Grund für den niedrigeren Kappa-Koeffizienten sein.

Die Ausprägungskategorien der Bewertungen des Resektionsausmaßes in dieser Arbeit (Tabelle 3.3-B) und in der Arbeit von von Allmen *et al* (2017) [79] (Tabelle 4.2-D) unterscheiden sich. In dieser Arbeit wurde nach Dichotomisierung die Beurteilerübereinstimmung hinsichtlich makroskopisch kompletter (100%) oder makroskopisch inkompletter ($< 100\%$) Resektion untersucht. In dem vorgestellten Paper wurde die Beurteilerübereinstimmung hinsichtlich des Resektionsausmaßes $\geq 90\%$ oder $< 90\%$ untersucht [79]. Kämen in dieser Arbeit zu den komplett resezierten Patienten wie in dem vorgestellten Paper noch die fast komplett resezierten Patienten mit einem Resektionsvolumen von [90% - 100%) hinzu, würde sich die Prävalenz der neuen Ausprägungskategorie „komplette Resektionen oder GTR [90% - 100%]“ weiter vergrößern. Dies hätte in dieser Arbeit ein eventuell noch kleineres Kappa zur Folge [102, 103, 105]. Dieser Effekt kann eine weitere Teilerklärung für den kleineren Kappa-Wert in der vorgestellten Studie darstellen.

Der These des negativen Einflusses durch die hohe Prävalenz des Resektionsausmaßes $\geq 90\%$ steht auf der anderen Seite Yules Y entgegen. Für die Patientenpopulation aus der Studie

von von Allmen *et al* (2017) [79] weichen Cohens Kappa und Yules Y nicht wesentlich voneinander ab. Dies bedeutet, dass bei sich angleichenden Randverteilungen sich der Kappa-Koeffizient nicht verändern würde [105]. Die schlechtere Konkordanz ergibt sich demnach wahrscheinlich hauptsächlich aus dem hohen Grad an diskordanten Beurteilungen (siehe Feld *b* und *c*) und nicht durch die hohe Prävalenz des Resektionsausmaßes $\geq 90\%$. Das der negative Einfluss eines hohen Prävalenzgefälles nicht zum Tragen kommt liegt wahrscheinlich an dem Ausmaß der Nichtübereinstimmung (siehe Feld *b* und *c*).

Für die diskordanten Beurteilungen gilt: Auf Grundlage eines Signifikanzniveaus von 5% wird im Gegensatz zur Dissertation die Nullhypothese H_0 angenommen. Die Beurteiler vergeben die Ausprägungen jeweils gleich oft. Es ist von gleich strengen Bewertungskriterien mit zufällig vielen Nichtübereinstimmungen auszugehen. Dies könnte an qualitativ unterschiedlichen Bewertungsmöglichkeiten liegen. Jedoch liegt die Wahrscheinlichkeit, die Nullhypothese H_0 fälschlicherweise anzunehmen, bei ca. 90%. Wie in dieser Arbeit zeigt sich damit vor allem, dass die Stichprobe zu klein ist. Darauf weist das zum Kappa-Koeffizienten gehörende 95%-Konfidenzintervall mit dem Wertebereich [-0,3182 ; 0,2580] beziehungsweise den Konkordanzgraden schwach und leicht (vgl. Tab. 2.5-B).

4.2.3.1 Zusammenfassung des Vergleiches mit der Studie von von Allmen *et al* (2017)

Die Arbeit von von Allmen *et al* (2017) [79] ist die einzige Arbeit auf Pubmed, die beim Neuroblastom die Konkordanz der Beurteilungen des Resektionsausmaßes mittels Cohens Kappa ermittelt. Eine Arbeit mit Überprüfung von Cohens Kappa mittels Yules Y lässt sich auf Pubmed nicht finden. (Quellen siehe Kapitel 4.2.3)

Unter der Berücksichtigung, dass sich die Werte schwer direkt vergleichen lassen [109], lassen sich die Arbeiten wie folgt zusammengefasst grob vergleichen: In der Dissertation wird eine um 2 Bewertungskategorien bessere Konkordanz (vgl. Tab. 2.5-B) als in der Arbeit von von Allmen *et al* (2017) [79] erreicht. Gründe könnten eine Patientenpopulation mit besserer Prognose, eine breiter aufgestellte Bildgebung und der Ausschluss des Effekts einer postoperativen Therapie sein. Die mittelmäßige Konkordanz für die im Rahmen der Dissertation erhobenen Beurteilungen beruht wahrscheinlich auf diskordanten Beurteilungen mit unterschiedlich strengen beziehungsweise guten Bewertungen und auf einem hohen Prävalenzgefälle. Die schwache Konkordanz für die Beurteilungen in der Arbeit von von Allmen *et al* (2017) [79] beruht wahrscheinlich vor allem auf diskordanten Beurteilungen. Bei einer Annäherung der Grundraten an 50% käme es Yules Y nach zu keiner Verbesserung. Dass das hohe Prävalenzgefälle keinen negativen Einfluss auf Cohens Kappa hat, liegt

höchstwahrscheinlich an dem Ausmaß der diskordanten Beurteilungen. Eine Annahme zur Ursache der diskordanten Beurteilungen lässt sich bei einer Power von 10% des McNemar-Tests nicht treffen. Für beide Untersuchungen lässt sich abschließend sagen, dass für sichere(re) Aussagen eine erhöhte Patientenzahl benötigt wird.

4.3 Zusammenfassung der Limitationen, der Stärken und der Bias

Bei der Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Arbeit. Dadurch war es nicht möglich, auf fehlende Daten einen Einfluss zu nehmen. Des Weiteren war es nicht möglich, die Situation, in der die Evaluation der Resektionsausmaße durchgeführt wurde, zu beeinflussen. So wurden nicht immer die optimalen Bildgebungstechniken eingesetzt, der postoperative Zeitpunkt der Bildgebung variierte stark und die Fragestellung an den Radiologen enthielt nicht immer die Frage nach dem Tumolvolumen. Folglich konnte man den Bildgebungsbefunden nicht immer das Volumen der Tumorresiduen entnehmen oder es wurden nur die Maße von einer oder zwei Dimensionen des Tumors angegeben. Bei der Sichtung der vielen Daten ist auch ein Übertragungsfehler nicht ausschließbar. Als monozentrische Arbeit über eine seltene Erkrankung [1, 33] war eine geringe Fallzahl zu erwarten. Die untersuchte Zeitspanne ist mit 30 Jahren groß, wodurch verschiedene Risikostratifizierungen, verschiedene Therapiepläne und verschiedene angestrebte Resektionsausmaße in den Vergleich der Evaluationen mit einfließen.

Auf der anderen Seite sind 30 Jahre eine große Zeitspanne, wodurch für eine monozentrische Arbeit viele Daten von einer seltenen Erkrankung wie dem Neuroblastom [1, 33] gewonnen werden konnten. Dies lässt sich gut durch den Vergleich mit der Arbeit von Allmen *et al* (2017) zeigen: Die Dissertation als monozentrische Studie untersuchte 74 Patienten. Die vorgestellte Studie als multizentrische Studie untersuchte 88 Patienten. [79] Die für diese Arbeit untersuchte Patientenpopulation zeigt in Abhängigkeit des Tumorstaging eine Übereinstimmung zur Referenzgruppe. Ebenso weichen die durchgeführten Resektionen nicht groß von den standartmäßig durchgeführten Resektionen ab. Die Ergebnisse sind dementsprechend gut übertragbar. Der Internetsuchmaschine Pubmed nach ist die Dissertation erst die zweite Arbeit, die die Übereinstimmung der Beurteilung des Resektionsausmaßes mittels Cohens Kappa untersucht (siehe Kapitel 4.2.3). Die Dissertation ist zudem der Internetsuchmaschine „Pubmed“ nach die erste Arbeit, die den Einfluss auf die Übereinstimmung der Beurteilung des Resektionsausmaßes mittels Yules Y bestimmt (siehe Kapitel 4.2.3).

Es liegt ein Selektionsbias vor, da nur Patienten mit einem resezierten Neuroblastomprimarius in die Dissertation eingeschlossen wurden. Daher muss man bei

Auswertung der deskriptiven Statistik das überrepräsentierte Tumorstadium 4, welches nicht in die Beobachtungsgruppe eingeordnet werden kann, berücksichtigen. Es liegt wahrscheinlich ein Performance Bias vor. Zu Anfang der untersuchten Zeitspanne standen im Vergleich zur jüngeren Vergangenheit nicht alle Bildgebungsverfahren in gleicher Qualität und Quantität zur Verfügung. Dadurch kann die Volumenbestimmung beeinflusst worden sein. Es ist ein Beobachter Bias möglich. Die Resektionen wurden intervallweise oft durch die gleichen erfahrenen Kinderchirurgen durchgeführt. Dadurch kann es zu einer stärkeren Vereinheitlichung der Bewertungen gekommen sein. Je nach Güte der Beurteilungen kann es so zu einer konstant besseren oder schlechteren Beurteilung gekommen sein. An dieser Stelle sei auf den McNemar-Test verwiesen, der dies testet. Ein Informationsbias ist die immer besser werdende Dokumentation zu Gunsten der jüngeren Patientenfälle beziehungsweise deren Risikostratifizierungen, deren Therapieplänen und den angestrebten Resektionsausmaßen. Dies trifft in gleichem Maße auch auf die zunehmende Patientenanzahl je Studienprotokoll zu.

4.4 Schlussfolgerungen

In Bezug auf die Fragestellung der Dissertation lässt sich zusammenfassen, dass nach der Analyse der für die Dissertation erhobenen Beurteilungspaare eine mittelmäßige Konkordanz zwischen intraoperativer chirurgischer und postoperativer bildgebender Beurteilung des Resektionsausmaßes besteht. Bei einer homogenen Häufigkeitsverteilung der Resektionsausmaße ergäbe sich nach Yules Y eine gute Konkordanz. Ein Grund für die heterogenen Randverteilungen sind dem McNemar-Test nach die strengeren Beurteilungen in der Bildgebung, zum Beispiel durch genauere bildgebende Verfahren. Auch die unterschiedlich großen Ausprägungsprävalenzen werden Cohens Kappa negativ beeinflussen. Bei geringer Patientenanzahl ist die Bewertung des Grades der Konkordanz ungenau. Der Grad der Konkordanz liegt zu 95% zwischen einer schlechten und einer guten Konkordanz.

Die Ergebnisse der Dissertation weisen auf eine Diskordanz zwischen Chirurgen und postoperativer Bildgebung mit konsekutiv mittelmäßiger Konkordanz hin. Auf Grund der geringen Patientenanzahl kann die Dissertation die Fragestellung aber nicht mit ausreichender Sicherheit beantworten.

Unsere Ergebnisse lassen sich unter Berücksichtigung des Tumorstadiums auf die Grundpopulation, Patienten mit einem Neuroblastom in Deutschland, übertragen.

Für den direkten Vergleich mit der Dissertation gibt es nur die Studie von von Allmen *et al* (2017) [79], die zur Beantwortung der Fragestellung auf Cohens Kappa zurückgreift. Hierbei

wird der Wert von Cohens Kappa zur Interpretation desselben weder mit Yules Y noch mit dem McNemar-Test überprüft. Es wird deutlich, dass die Überprüfung des Grades an Konkordanz zwischen Chirurgen und postoperativer Bildgebung hinsichtlich des makroskopischen Resektionsausmaßes eine große Lücke darstellt.

4.5 Ansätze für weiterführende Studien und Konsequenzen

Um zu einer besseren Datenlage mit konsekutiv valideren Ergebnissen zu kommen, könnten die Datensätze von Studien, die die Konkordanz mittels Korrelation erfassen sollen, retrospektiv mit Cohens Kappa, dessen Konfidenzintervall, Yules Y und dem McNemar-Test analysiert werden. Eine weitere Möglichkeit wäre es, in einer prospektiven Studie den Grad der Konkordanz als Endpunkt von Anfang an mit einzuplanen. Von Vorteil wäre, dass mittels einer *a priori* Power-Analyse der benötigte Stichprobenumfang bestimmt werden kann. Des Weiteren hätte man Einfluss auf die fehlenden Daten und auf einheitliche, zielgerichtete postoperative Untersuchungsmethoden sowie auf deren Durchführungszeitpunkt.

Die Ergebnisse der Dissertation zeigen, dass es dringend notwendig ist, in neuen Studien und Therapieprotokollen unmittelbar nach der Primariusresektion eine (Schnitt-) Bildgebung mit klarer Fragestellung nach Primariusresiduen und dem Resektionsausmaß einzuführen. Neben des optimierten individualisierten Stagings postoperativ und einer risikoadaptierten Therapiestrategie bestünde ein weiterer Benefit darin, dass es möglich wird, die prognostische Relevanz des „wahren“ Resektionsausmaßes in der Hochrisikogruppe unter Nichtberücksichtigung anderer Therapieelemente besser abbilden zu können.

5 Anhang

5.1 Berechnungen auf der Grundlage der Daten von von Allmen *et al* (2017)

Für Cohens Kappa aus der 2x2-Kontingenztafel in Tabelle 4.2-D lässt sich wie folgt ein approximierter Standardfehler und ein 95%-Konfidenzintervall bilden:

$$\text{Für } p_0 \text{ gilt } p_0 = \frac{\sum_{i=1}^x n_{ii}}{n} = \frac{a+b}{n} = \frac{49+4}{84} = \frac{53}{84} \approx 0,630952 \text{ [102, 104].}$$

$$\text{Für } p_e \text{ gilt } p_e = \sum_{i=1}^x \left(\frac{n_{-i} \cdot n_{i-}}{n^2} \right) = \frac{(62 \cdot 67) + (17 \cdot 22)}{84^2} = \frac{4528}{7056} = \frac{283}{441} \approx 0,641723 \text{ [102, 104].}$$

Da $n \cdot p_0 = 84 \cdot \frac{53}{84} \geq 5$ und $n \cdot (1 - p_0) = 84 \cdot \left(1 - \frac{53}{84}\right) = 84 - 53 \geq 5$ gelten, lässt sich

ein Standardfehler durch $\sqrt{\frac{p_0 \cdot (1-p_0)}{n \cdot (1-p_e)^2}} = \sqrt{\frac{\frac{53}{84} \cdot \left(1 - \frac{53}{84}\right)}{84 \cdot \left(1 - \frac{283}{441}\right)^2}} = \frac{\sqrt{34503}}{1264} \approx 0,1470$ approximieren [104].

$$\begin{aligned} \text{Für das 95\%-Konfidenzintervall gilt so: } & \text{Kappa} \pm z - \text{Wert}(95\%) \cdot \text{Standardfehler} \\ & = -0,0301 \pm 1,96 \cdot 0,1470 \quad [97, 109, 114] \\ & = -0,0301 \pm 0,2881 \\ & = [-0,3182 ; 0,2580] \end{aligned}$$

Das OR und Yules Y werden wie folgt berechnet:

$$OR = \frac{n_{11} \cdot n_{22}}{n_{12} \cdot n_{21}} = \frac{49 \cdot 4}{13 \cdot 18} = \frac{98}{117} \approx 0,8376 \text{ und}$$

$$Yules Y = \frac{\sqrt{OR}-1}{\sqrt{OR}+1} = \frac{\sqrt{\frac{98}{117}}-1}{\sqrt{\frac{98}{117}}+1} \approx -0,0443 \text{ [97, 105, 108].}$$

Da $b + c > 30$ [97, 109, 117] ist, gilt für den McNemar-Test:

$$\chi_{\text{Prüfgröße}}^2 = \frac{(b-c)^2}{b+c} = \frac{(18-13)^2}{18+13} = \frac{25}{31} \approx 0,8065 \text{ [97, 109, 114, 117, 118],}$$

wobei die erwarteten Häufigkeiten mit $b^E = \frac{(a+b) \cdot (b+d)}{n} = \frac{1474}{84} \approx 17,5$ und $c^E = \frac{(c+d) \cdot (a+c)}{n} = \frac{1054}{84} \approx 12,5$ [97] wie vorausgesetzt größer gleich 5 sind. [97, 114, 117] Bei einem Signifikanzniveau von 5% gilt für den kritischen Wert $\chi_{1;1-0,05}^2 = \chi_{1;0,95}^2 = 3,84146$ [114]. Da $\chi^2 < \chi_{1;1-\alpha}^2$ gilt, wird die Nullhypothese H_0 angenommen [97]. Die Häufigkeitsverteilungen, mit der die Ausprägungen vergeben werden, sind bei beiden Beurteilern gleich. Nichtübereinstimmungen sind Zufälle. [97, 109, 117] Das bedeutet, dass die

Beurteiler zwar oft nichtübereinstimmen (siehe Feld b und c in der Tabelle 4.2-D), die Ausprägungsraten jedoch gleich sind und Nichtübereinstimmungen zufällig zustande kommen.

Da die Nullhypothese H_0 angenommen wird, kann man einen Fehler der 1. Art begehen. Um die Wahrscheinlichkeit hierfür indirekt abzubilden, wird die Power bestimmt. Dabei werden folgende Werte benötigt und berechnet:

$$OR_{\text{Effektmaß für McNemar}} = \frac{\pi_b \text{ Beobachtung}}{\pi_c \text{ Beobachtung}} \approx \frac{b}{n} \div \frac{c}{n} = \frac{b}{c} = \frac{18}{13} \approx 1,384615$$

$$\text{Wahrscheinlichkeit für eine Nichtübereinstimmung} = \frac{b+c}{n} = \frac{18+13}{84} \approx 0,369048$$

Patientenanzahl = 84

Die übrigen Einstellungen für das Softwareprogramm G*Power sind im Methoden-Teil dargestellt. Es ergibt sich eine Power von 10,41%, berechnet mit dem Softwareprogramm G*Power.

Literaturverzeichnis

1. Kaatsch P. *Epidemiologie von Krebserkrankungen im Kindesalter*. In: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.). *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. (2. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2018. Seite 163-168.
2. 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*. (2. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2018. Seite 419-440.
3. Kaatsch P, Spix C, German Childhood Cancer Registry - *Report 2012 (1980-2012)*. Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2013.
4. Aigner KR, Stephens FO, Allen-Mersh T, Hortobagyi G, Khayat D, Picksley SM, Sugarbaker P, Taguchi T, Thompson JF. *Krebs des Gehirns und des Nervensystems*. In: Aigner KR, Stephens FO (Hrsg.). *Onkologie Basiswissen*. (1. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2016. Seite 215-222.
5. Simon T, Hero B, Eggert A, Lode H, Fischer M, Timmermann B, Schwarz R, Fuchs J, Von Schweinitz D, Vokuhl C, Schmidt M, Körber F, Schäfer J. *S1-Leitlinie 025-008 Neuroblastom*. 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-008l_S1_Neuroblastom_2019-07_01.pdf. Zugriff: 24.03.2021.
6. 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*. *Klin Padiatr*. 2017; 229(3): 147-167.
7. Kaatsch P, Spix C, German Childhood Cancer Registry - *Report 2013/14 (1980-2013)*. Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2014.

8. Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry - *Annual Report 2017 (1980-2016)*. Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2018.
9. Berthold F, Spix C, Kaatsch P, Lampert F. *Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979-2015: Electronic supplementary material*. 2017. https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1007%2Fs40272-017-0251-3/MediaObjects/40272_2017_251_MOESM1_ESM.pdf. Zugriff: 18.04.2021.
10. Hero B, Christiansen H. *Neuroblastom*. In: Hiddemann W, Bartram CR (Hrsg.). *Die Onkologie*. (2. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2010. Seite 1481-1495.
11. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B. *Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee*. *Cancer*. 1999; 86(2): 349-363.
12. Beckwith JB, Perrin EV. *In situ neuroblastomas: a contribution to the natural history of neural crest tumors*. *Am J Pathol*. 1963; 43(6): 1089-1104.
13. Shimada H, Umehara S, Monobe Y, Hachitanda Y, Nakagawa A, Goto S, Gerbing RB, Stram DO, Lukens JN, Matthay KK. *International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group*. *Cancer*. 2001; 92(9): 2451-2461.
14. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, Stram DO, Gerbing RB, Lukens JN, Matthay KK, Castleberry RP. *The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system)*. *Cancer*. 1999; 86(2): 364-372.
15. Nakazawa A. *Biological categories of neuroblastoma based on the international neuroblastoma pathology classification for treatment stratification*. *Pathol Int*. 2021; 71(4): 232-244.
16. Teshiba R, Kawano S, Wang LL, He L, Naranjo A, London WB, Seeger RC, Gastier-Foster JM, Look AT, Hogarty MD, Cohn SL, Maris JM, Park JR, Shimada H. Age-

- dependent prognostic effect by Mitosis-Karyorrhesis Index in neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group.* *Pediatr Dev Pathol.* 2014; 17(6): 441-449.
17. Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, Hata J, Roald B, Dehner LP, Gerbing RB, Stram DO, Lukens JN, Matthay KK, Shimada H. *Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular.* *Cancer.* 2003; 98(10): 2274-2281.
 18. Umehara S, Nakagawa A, Matthay KK, Lukens JN, Seeger RC, Stram DO, Gerbing RB, Shimada H. *Histopathology defines prognostic subsets of ganglioneuroblastoma, nodular.* *Cancer.* 2000; 89(5): 1150-1161.
 19. Shimada H, Stram DO, Chatten J, Joshi VV, Hachitanda Y, Brodeur GM, Lukens JN, Matthay KK, Seeger RC. *Identification of subsets of neuroblastomas by combined histopathologic and N-myc analysis.* *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87(19): 1470-1476.
 20. Goto S, Umehara S, Gerbing RB, Stram DO, Brodeur GM, Seeger RC, Lukens JN, Matthay KK, Shimada H. *Histopathology (International Neuroblastoma Pathology Classification) and MYCN status in patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group.* *Cancer.* 2001; 92(10): 2699-2708.
 21. Wang LL, Suganuma R, Ikegaki N, Tang X, Naranjo A, McGrady P, London WB, Hogarty MD, Gastier-Foster JM, Look AT, Park JR, Maris JM, Cohn SL, Seeger RC, Shimada H. *Neuroblastoma - undifferentiated subtype, prognostic significance of prominent nucleolar formation and MYC/MYCN protein expression: a report from the Children's Oncology Group.* *Cancer.* 2013; 119(20): 3718-3726.
 22. Broll R, Mahlke C, Duchrow M, Schimmelpenning H. *MIB 1 - Ein neuer monoklonaler Antikörper zur Bestimmung der Tumorphroliferationsrate und seine prognostische Relevanz beim Margencarcinom.* In: Hierholzer G, Seifert J, Hartel W. *Chirurgisches Forum '95 für experimentelle und klinische Forschung: 112. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie Berlin, 18.-22. April 1995.* Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 1995. Seite 541-545.

23. Pfreundschuh M. *Prinzipien der medikamentösen Tumorthherapie*. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.). *Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie*. (4. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2006. Seite 651-702.
24. Riede UN, Freudenberg N, Werner M. *Neubildung/Neoplasie*. In: Riede UN, Werner M (Hrsg.). *Allgemeine und Spezielle Pathologie*. (2. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2017. Seite 227-278.
25. Wittekind C, Tannapfel A. *Prinzipien der Pathologie in der Onkologie*. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (Hrsg.). *Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie*. (4. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2006. Seite 351-382.
26. Hughes M, Marsden HB, Palmer MK. *Histologic patterns of neuroblastoma related to prognosis and clinical staging*. *Cancer*. 1974; 34(5): 1706-1711.
27. Harms D, Wilke H. *Neuroblastom-Grading*. *Klin Padiatr*. 1979; 191(2): 228-233.
28. Adam A, Hochholzer L. *Ganglioneuroblastoma of the posterior Mediastinum: A clinicopathologic review of 80 cases*. *Cancer*. 1981; 47(2): 373-381.
29. Berthold F, Burdach S, Erttmann R, Gerein V, Harms D, Henze G, Holschneider A, Klingebiel T, Kremens B, Lampert F, Michaelis J, Molls M, Müller RP, Niethammer D, Riehm H, Sieverts H, Treuner J, Zieschang J, Zintl F, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie. *Multizentrische therapiebegleitende Studie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Neuroblastom (Neuroblastomstudie NB 90)*. Köln, Deutschland: Universität zu Köln, Klinik für Pädiatrie, Studienleitung NB90; 30.12.1990.
30. Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J. *A proposed staging for children with neuroblastoma: Children's cancer study group A*. *Cancer*. 1971; 27(2): 374-378.
31. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, Berthold F, Castleberry RP, D'Angio G, De Bernardi B, Evans AE, Favrot M, Freeman AI, Haase G, Hartmann O, Hayes FA, Helson L, Kemshead J, Lampert F, Ninane J, Ohkawa H, Philip T, Pinkerton CR, Pritchard J,

- Sawada T, Siegel S, Smith EI, Tsuchida Y, Voute PA. *International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma*. J Clin Oncol. 1988; 6(12): 1874-1881.
32. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NLT, Castel V, Castelberry RP, De Bernardi B, Evans AE, Favrot M, Hedborg F, Kaneko M, Kemshead J, Lampert F, Lee REJ, Look AT, Pearson ADJ, Philip T, Roald B, Sawada T, Seeger RC, Tsuchida Y, Voute PA. *Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment*. J Clin Oncol. 1993; 11(8): 1466-1477.
33. Berthold F, Spix C, Kaatsch P, Lampert F. *Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979-2015*. Paediatr Drugs. 2017; 19(6): 577-593.
34. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, Faldum A, Hero B, Iehara T, Machin D, Mosseri V, Simon T, Garaventa A, Castel V, Matthay KK. *The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report*. J Clin Oncol. 2009; 27(2): 289-297.
35. 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 ADJ. *The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report*. J Clin Oncol. 2009; 27(2): 298-303.
36. 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 ADJ, Cohn SL, Monclair T. *Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project*. Radiology. 2011; 261(1): 243-257.
37. Berthold F, Spix C, Erttmann R, Hero B, Michaelis J, Treuner J, Ernst J, Schillinget FH. *Neuroblastoma Screening at 1 Year of Age: The Final Results of a Controlled Trial*. JNCI Cancer Spectr. 2021; 5(4): pkab041.

38. Schilling FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Fehse N, Hero B, Klein G, Sander J, Schwarz K, Treuner J, Zorn U, Michaelis J. *Neuroblastoma screening at one year of age*. N Engl J Med. 2002; 346(14): 1047-1053.
39. Hero B, Berthold F. *Neuroblastom*. Monatsschr Kinderheilkd. 2002; 150(6): 775-787.
40. Matthay KK, Sather HN, Seeger RC, Haase GM, Hammond GD. *Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy*. J Clin Oncol. 1989; 7(2): 236-244.
41. Matthay KK, Perez C, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Atkinson JB, Black CT, Gerbing R, Haase GM, Stram DO, Swift P, Lukens JN. *Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a Children's Cancer Group study*. J Clin Oncol. 1998; 16(4): 1256-1264.
42. Burchill SA, Beiske K, Shimada H, Ambros PF, Seeger R, Tytgat GAM, Brock PR, Haber M, Park JR, Berthold F. *Recommendations for the standardization of bone marrow disease assessment and reporting in children with neuroblastoma on behalf of the International Neuroblastoma Response Criteria Bone Marrow Working Group*. Cancer. 2017; 123(7): 1095-1105.
43. Beiske K, Burchill SA, Cheung IY, Hiyama E, Seeger RC, Cohn SL, Pearson ADJ, Matthay KK. *Consensus criteria for sensitive detection of minimal neuroblastoma cells in bone marrow, blood and stem cell preparations by immunocytology and QRT-PCR: recommendations by the International Neuroblastoma Risk Group Task Force*. Br J Cancer. 2009; 100(10): 1627-1637.
44. Irwin MS, Naranjo A, Zhang FF, Cohn SL, London WB, Gastier-Foster JM, Ramirez NC, Pfau R, Reshmi S, Wagner E, Nuchtern J, Asgharzadeh S, Shimada H, Maris JM, Bagatell R, Park JR, Hogarty MD. *Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report From the Children's Oncology Group*. J Clin Oncol. 2021; 39(29): 3229-3241.
45. Attiyeh EF, London WB, Mosse YP, Wang Q, Winter C, Khazi D, McGrady PW, Seeger RC, AT Look, Shimada H, Brodeur GM, Cohn SL, Matthay KK, Maris JM. *Chromosome*

- 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma.* N Engl J Med. 2005; 353(21): 2243-2253.
46. von Allmen D, Grupp S, Diller L, Marcus K, Ecklund K, Meyer J, Shamberger RC. *Aggressive surgical therapy and radiotherapy for patients with high-risk neuroblastoma treated with rapid sequence tandem transplant.* J Pediatr Surg. 2005; 40(6): 936-941; discussion 941.
47. Zwaveling S, Tytgat GA, van der Zee DC, Wijnen MH, Heij HA. *Is complete surgical resection of stage 4 neuroblastoma a prerequisite for optimal survival or may >95 % tumour resection suffice?* Pediatr Surg Int. 2012; 28(10): 953-959.
48. Yeung F, Chung PH, Tam PK, Wong KK. *Is complete resection of high-risk stage IV neuroblastoma associated with better survival?* J Pediatr Surg. 2015; 50(12): 2107-2111.
49. Tsuchida Y, Yokoyama J, Kaneko M, Uchino J, Iwafuchi M, Makino S, Matsuyama S, Takahashi H, Okabe I, Hashizume K, Hayashi A, Nakada K, Yokoyama S, Nishihira H, Sasaki S, Sawada T, Nagahara N, Okada A. *Therapeutic significance of surgery in advanced neuroblastoma: a report from the study group of Japan.* J Pediatr Surg. 1992; 27(5): 616-622.
50. Simon T, Häberle B, Hero B, von Schweinitz D, Berthold F. *Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis.* J Clin Oncol. 2013; 31(6): 752-758.
51. von Schweinitz D, Hero B, Berthold F. *The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma.* Eur J Pediatr Surg. 2002; 12(6): 402-409.
52. Salim A, Mullassery D, Pizer B, McDowell HP, Losty PD. *Neuroblastoma: a 20-year experience in a UK regional centre.* Pediatr Blood Cancer. 2011; 57(7): 1254-1260.
53. McGregor LM, Rao BN, Davidoff AM, Billups CA, Hongeng S, Santana VM, Hill DA, Fuller C, Furman WL. *The impact of early resection of primary neuroblastoma on the survival of children older than 1 year of age with stage 4 disease: the St. Jude Children's Research Hospital Experience.* Cancer. 2005; 104(12): 2837-2846.

54. La Quaglia MP, Kushner BH, Su W, Heller G, Kramer K, Abramson S, Rosen N, Wolden S, Cheung NKV. *The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma.* J Pediatr Surg. 2004; 39(3): 412-417; discussion 417.
55. La Quaglia MP, Kushner BH, Heller G, Bonilla MA, Lindsley KL, Cheung NK. *Stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age: gross total resection and clinical outcome.* J Pediatr Surg. 1994; 29(8): 1162-1165; discussion 1165-1166.
56. Koivusalo AI, Pakarinen MP, Rintala RJ, Saarinen-Pihkala UM. *Surgical treatment of neuroblastoma: twenty-three years of experience at a single institution.* Surg Today. 2014; 44(3): 517-525.
57. Koh CC, Sheu JC, Liang DC, Chen SH, Liu Hc. *Complete surgical resection plus chemotherapy prolongs survival in children with stage 4 neuroblastoma.* Pediatr Surg Int. 2005; 21(2): 69-72.
58. Hsu WM, Jen YM, Lee H, Kuo ML, Tsao PN, Chen CN, Lai DM, Lin MT, Lai HS, Chen WJ, Hsieh FJ. *The Influence of Biologic Factors on the Surgical Decision in Advanced Neuroblastoma.* Ann Surg Oncol. 2006; 13(2): 238-244.
59. Escobar MA, Grosfeld JL, Powell RL, West KW, Scherer III LR, Fallon RJ, Rescorla FJ. *Long-term outcomes in patients with stage IV neuroblastoma.* J Pediatr Surg. 2006; 41(2): 377-381.
60. Englum BR, Rialon KL, Speicher PJ, Gulack B, Driscoll TA, Kreissman SG, Rice HE. *Value of surgical resection in children with high-risk neuroblastoma.* Pediatr Blood Cancer. 2015; 62(9): 1529-1535.
61. Castel V, Tovar JA, Costa E, Cuadros J, Ruiz A, Rollan V, Ruiz-Jimenez JI, Perez-Hernández R, Canete A. *The role of surgery in stage IV neuroblastoma.* J Pediatr Surg. 2002; 37(11): 1574-1578.
62. Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB, London WB, Matthay KK, Haase GM. *Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study.* J Pediatr Surg. 2004; 39(6): 931-936.

63. Rössig C, Langebrake C, Burdach S. *Medikamentöse Therapie*. In: Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.). *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. (2. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2018. Seite 175-186.
64. Aigner KR, Stephens FO, Allen-Mersh T, Hortobagyi G, Khayat D, Picksley SM, Sugarbaker P, Taguchi T, Thompson JF. *Krebstherapie*. In: Aigner KR, Stephens FO (Hrsg.). *Onkologie Basiswissen*. (1. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2016. Seite 77-106.
65. Schütte J, Barth J. *Zytostatische Chemotherapie*. In: Hiddemann W, Bartram CR (Hrsg.). *Die Onkologie*. (2. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2010. Seite 401-436.
66. Zeller WJ. *Prinzipien der Chemotherapie und der hormonalen Therapie maligner Tumoren*. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (Hrsg.). *Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie*. (2. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2006. Seite 215-232.
67. Culman J. *Chemotherapie*. In: Bruhn HD, Fölsch UR, Kneba M, Löffler H (Hrsg.). *Onkologische Therapie: Behandlung von Leukämien, Lymphomen und soliden Tumoren*. Stuttgart, Deutschland: Schattauer; 2004. Seite 89-129.
68. Kreissman SG, Seeger RC, Matthay KK, London WB, Sposto R, Grupp SA, Haas-Kogan DA, Laquaglia MP, Yu AL, Diller L, Buxton A, Park JR, Cohn SL, Maris JM, Reynolds CP, Villablanca JG. *Purged versus non-purged peripheral blood stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): a randomised phase 3 trial*. *Lancet Oncol*. 2013; 14(10): 999-1008.
69. Uniklinik Köln, Kinder- und Jugendmedizin. *Kinderonkologie und -hämatologie - NB Registry 2016*. <https://kinderklinik.uk-koeln.de/forschung/studienregister/studienregister-details/studienregister/nb-registry-2016/>. Zugriff: 02.04.2021.

70. Uniklinik Köln, Kinder- und Jugendmedizin. *Neuroblastom-Studie*. <https://kinderklinik.uk-koeln.de/forschung/onkologie/neuroblastom-studie/>. Zugriff: 02.04.2021.
71. Berthold F. *Serie: maligne Tumoren und Systemerkrankungen - Empfehlungen zur standardisierten Tumorthherapie: Neuroblastom*. Dtsch Arztebl. 1985; 82(43): 3170-3172.
72. National Cancer Institute (NCI). *Therapy Based on Stage of Disease and Risk Assessment in Treating Children With Neuroblastoma*. 2013. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00002802?term=90&cond=Neuroblastoma&cntry=DE&draw=2&rank=1>. Zugriff: 16.04.2021.
73. National Cancer Institute (NCI). *Chemotherapy and Radiation Therapy With or Without Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Neuroblastoma*. 2013. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00017225>. Zugriff: 16.04.2021.
74. Berthold F, Boos J, Burdach S, Christiansen H, Erttmann R, Handgretinger R, Harms D, Henze G, Hero B, Hermann J, Holschneider A, Klingebiel T, Kremens B, Michaelis J, Müller RP, Niethammer D, Schrappe M, Treuner J, Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie. *Kooperative multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die Behandlung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit Neuroblastom (Neuroblastomstudie NB 97)*. Köln, Deutschland: Universität zu Köln, Klinik für Pädiatrie, Zentrum für Kinderonkologie und -hämatologie, Studienleitung NB 97; 01.12.2002.
75. National Cancer Institute (NCI). *Observation, Combination Chemotherapy, Radiation Therapy, and/or Autologous Stem Cell Transplant in Treating Young Patients With Neuroblastoma*. 2013. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00410631?term=NCT00410631&draw=2&rank=1>. Zugriff: 16.04.2021.
76. National Cancer Institute (NCI). *Combination Chemotherapy Followed by Stem Cell Transplant and Isotretinoin in Treating Young Patients With High-Risk Neuroblastoma*.

2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00526318?term=NB2004-HR&cond=Neuroblastoma&draw=2&rank=2>. Zugriff: 16.04.2021.
77. Berthold F, Bongartz R, Boos J, Burdach S, Dilloo D, Ernestus K, Erttmann R, Faldum A, Henze G, Hero B, Klingebiel T, Kremens B, Müller RP, Schilling FH, Schmidt M, Schrappe M, Simon T, Spitz R, von Schweinitz D, Wolff J, Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie. *Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma (NB2004)*. Köln, Deutschland: Universität zu Köln, Klinik für Pädiatrie, Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Studienleitung NB2004; 01.09.2004.
78. Dhanya Mullassery, Paul Farrelly & Paul D. Losty (2014) *Does Aggressive Surgical Resection Improve Survival in Advanced Stage 3 and 4 Neuroblastoma? A Systematic Review and Meta-analysis*, *Pediatric Hematology and Oncology*, 31:8, 703-716, DOI: 10.3109/08880018.2014.947009.
79. von Allmen D, Davidoff AM, London WB, Van Ryn C, Haas-Kogan DA, Kreissman SG, Khanna G, Rosen N, Park JR, La Quaglia MP. *Impact of Extent of Resection on Local Control and Survival in Patients From the COG A3973 Study With High-Risk Neuroblastoma*. *J Clin Oncol*. 2017; 35(2): 208-216.
80. Look AT, Hayes FA, Shuster JJ, Douglass EC, Castleberry RP, Bowman LC, Smith EI, Brodeur GM. *Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study*. *J Clin Oncol*. 1991; 9(4): 581-591.
81. Brodeur GM, Hayes FA, Green AA, Casper JT, Wasson J, Wallach S, Seeger RC. *Consistent N-myc copy number in simultaneous or consecutive neuroblastoma samples from sixty individual patients*. *Cancer Res*. 1987; 47(16): 4248-4253.
82. Henrich KO, Schwab M, Westermann F. *1p36 tumor suppression - a matter of dosage?* *Cancer Res*. 2012; 72(23): 6079-6088.
83. Papula L. *Mathematische Formelsammlung: Für Ingenieure und Naturwissenschaftler*. (12. Aufl.). Wiesbaden, Deutschland: Springer Fachmedien; 2017.

84. Müller U, Mortimer C. *Chemie: Das Basiswissen der Chemie*. (12. Aufl.). Stuttgart, Deutschland: Thieme; 2015.
85. Binnewies M, Finze M, Jäckel M, Schmidt P, Willner H, Rayner-Canham G. *Allgemeine und Anorganische Chemie*. (3. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2016.
86. Labor Berlin. *Ferritin*. <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis-detail/?id=132>. Zugriff: 15.09.2021.
87. Labor Berlin. *Homovanillinsäure*. <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis-detail/?id=187>. Zugriff: 15.09.2021.
88. Labor Berlin. *Lactatdehydrogenase*. <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis-detail/?id=235>. Zugriff: 15.09.2021.
89. Labor Berlin. *Neuronenspezifische Enolase*. <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis-detail/?id=283>. Zugriff: 15.09.2021.
90. Labor Berlin. *Vanillinmandelsäure*. <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis-detail/?id=356>. Zugriff: 15.09.2021.
91. Victoria Castel & Adela Cañete (2004) *A comparison of current neuroblastoma chemotherapeutics*, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 5:1, 71-80, DOI: 10.1517/14656566.5.1.71
92. Medary I, Aronson D, Cheung NKV, Ghavimi F, Gerald W, La Quaglia. *Kinetics of primary tumor regression with chemotherapy: implications for the timing of surgery*. Ann Surg Oncol. 1996; 3(6): 521-525.
93. De Ioris MA, Castellano A, Ilari I, Garganese MC, Natali G, Inserra A, De Vito R, Rava L, De Pasquale MD, Locatelli F, Donfrancesco A, Jenkner A. *Short topotecan-based induction regimen in newly diagnosed high-risk neuroblastoma*. Eur J Cancer. 2011; 47(4): 572-578.

94. Rojas Y, Jaramillo S, Lyons K, Mahmood N, Wu MF, Liu H, Vasudevan SA, Guillerman RP, Louis CU, Russell HV, Nuchtern JG, Kim ES. *The optimal timing of surgical resection in high-risk neuroblastoma*. J Pediatr Surg. 2016; 51(10): 1665-1669.
95. Kushner BH, Kramer K, LaQuaglia MP, Modak S, Yataghene K, Cheung NK. *Reduction from seven to five cycles of intensive induction chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma*. J Clin Oncol. 2004; 22(24): 4888-4892.
96. Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). *G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences*. Behavior Research Methods, 39, 175-191.
97. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. (6. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2013.
98. Janssen J, Laatz W. *Statistische Datenanalyse mit SPSS: Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests*. (8. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2013.
99. Eckstein PP. *Statistik für Wirtschaftswissenschaftler: Eine realdatenbasierte Einführung mit SPSS*. (5. Aufl.). Wiesbaden, Deutschland: Springer Fachmedien; 2016.
100. Zwiener I, Blettner M, Hommel G: *Survival analysis - part 15 of a series on evaluation of scientific publications*. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(10): 163-169.
101. Kaplan EL, Meier P. *Nonparametric Estimation from Incomplete Observations*. Journal of the American Statistical Association. 1958; 53(282): 457-481.
102. Toutenburg H, Heumann C. *Deskriptive Statistik: Eine Einführung in Methoden und Anwendungen mit R und SPSS*. (6. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer Verlag; 2008.
103. Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. *Der Kappa-Koeffizient: Artikel Nr. 23 der Statistik-Serie in der DMW*. Dtsch Med Wochenschr. 2007; 132 Suppl 1: e65-e68.

104. Kwiecien R, Kopp-Schneider A, Blettner M: *Concordance analysis - part 16 of a series on evaluation of scientific publications*. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(30): 515-521.
105. Wirtz M, Kutschmann M. *Analyse der Beurteilerübereinstimmung für kategoriale Daten mittels Cohens Kappa und alternativer Maße*. Rehabilitation. 2007; 46(6): 370-377.
106. Cohen J. *A Coefficient of Agreement for Nominal Scales*. Educational and Psychological Measurement. 1960; 20(1): 37-46.
107. Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. *Vergleich von Messmethoden: Artikel Nr. 24 der Statistik-Serie in der DMW*. Dtsch Med Wochenschr. 2007; 132 Suppl 1: e69-e73.
108. Wirtz M. *Methoden zur Bestimmung der Beurteilerübereinstimmung*. In: Petermann F, Eid M (Hrsg.). *Handbuch der Psychologischen Diagnostik*. (1. Aufl.). Göttingen, Deutschland: Hogrefe; 2006. Seite 369-382.
109. Hedderich J, Sachs L. *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R*. (17. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer; 2020.
110. Krummenauer F. *Erweiterungen von Cohen's kappa-Maß für Multi-Rater-Studien: Eine Übersicht*. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie. 1999; 30(1): 3-20.
111. Brennan P, Silman A. *Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures*. BMJ. 1992; 304(6840): 1491-1494.
112. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. (Nachdruck der 1. Auflage). London, Großbritannien: Chapman & Hal; 1997.
113. Dorsch - Lexikon der Psychologie. *Standardfehler*. <https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/standardfehler>. Zugriff: 29.01.2021.
114. Bortz J, Schuster C. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. (7. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer; 2010.

115. Dorsch - Lexikon der Psychologie. *Yules Y.* <https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/yules-y>. Zugriff: 07.01.2021.
116. McNemar Q. *Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages.* Psychometrika. 1947; 12(2): 153-157.
117. Röder I, Kuhn M, Glauche I, Schulze P, Lange T. *Grundlagen der Biometrie: Skriptenheft des IMB zur Ausbildung im Fach „Medizinische Biometrie“ im Rahmen des Medizin- bzw. Public Health-Studiums an der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden.* 2016. <https://tu-dresden.de/med/mf/imb/ressourcen/dateien/lehre/scriptum-informatik>. Zugriff: 17.12.2020.
118. Eid M, Gollwitzer M, Schmitt M. *Statistik und Forschungsmethoden.* (5. Aufl.). Basel, Schweiz: Beltz; 2017.
119. Pschyrembel Online. *Power.* <https://www.pschyrembel.de/Power/P057G>. Zugriff: 02.07.2021.
120. Dorsch - Lexikon der Psychologie. *Teststärke.* <https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/teststaerke>. Zugriff: 02.07.2021.
121. Dorsch - Lexikon der Psychologie. *Effektgröße.* <https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/effektgroesse>. Zugriff: 04.02.2021.
122. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. *G* Power 3.1 manual: October 15, 2020.* 2020. https://www.psychologie.hhu.de/fileadmin/redaktion/Fakultaeten/Mathematisch-Naturwissenschaftliche_Fakultaet/Psychologie/AAP/gpower/GPowerManual.pdf. Zugriff: 15.10.2020.
123. Cohen J. *Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit.* Psychol Bull. 1968; 70(4): 213-220.
124. Bortz J, Lienert GA, Boehnke K. *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik.* (3. Aufl.). Heidelberg, Deutschland: Springer; 2008.

125. National Cancer Institute (NCI). *Combination Chemotherapy or Observation Following Surgery in Treating Infants With Neuroblastoma*. 2013. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00002803>. Zugriff: 01.05.2021.
126. Sokol E, Desai AV, Applebaum MA, Valteau-Couanet D, Park JR, Pearson ADJ, Schleiermacher G, Irwin MS, Hogarty M, Naranjo A, Volchenboum S, Cohn SL, London WB. *Age, Diagnostic Category, Tumor Grade, and Mitosis-Karyorrhexis Index Are Independently Prognostic in Neuroblastoma: An INRG Project*. *J Clin Oncol*. 2020; 38(17): 1906-1918.
127. Krams M, Hero B, Berthold F, Parwaresch R, Harms D, Rudolph P. *Proliferation marker KI-S5 discriminates between favorable and adverse prognosis in advanced stages of neuroblastoma with and without MYCN amplification*. *Cancer*. 2002; 94(3): 854-861.
128. Phelps HM, Ndolo JM, Van Arendonk KJ, Chen H, Dietrich HL, Watson KD, Hilmesc MA, Chungd DH, Lovvorn III HN. *Association between image-defined risk factors and neuroblastoma outcomes*. *J Pediatr Surg*. 2019; 54(6): 1184-1191.
129. Muehling J, Eberherr C, Mueller Hocker J, Grote V, von Schweinitz D, Kappler R, Fröba-Pohl A. *Vessel adherent growth represents a major challenge in the surgical resection of neuroblastoma and Is associated with adverse outcome*. *J Pediatr Surg*. 2019; 54(11): 2336-2342.
130. PubMed.gov. *Pubmed* – *Suche*. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=\(neuroblastoma\[Title/Abstract\]\)+AND+\(kappa\[Title/Abstract\]\)+AND+\(Resection\[Title/Abstract\]\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=(neuroblastoma[Title/Abstract])+AND+(kappa[Title/Abstract])+AND+(Resection[Title/Abstract])). Zugriff 16.08.2022.
131. PubMed.gov. *Pubmed* – *Suche*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28pediatrics%29+AND+%28%22Neoplasms%22%5BMesh%5D%29+AND+%28kappa%5BTitle%2FAbstract%5D%29+AND+%28Resection%5BTitle%2FAbstract%5D%29+NOT+%28kappa-b%5BTitle%2FAbstract%5D%29>. Zugriff: 27.05.2021.
132. PubMed.gov. *Pubmed* – *Suche*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28%22Neoplasms%2Fsurgery%22%5BMesh>

%5D%29+AND+%28kappa%5BTitle%2FAbstract%5D%29+AND+%28Resection%5BTitle%2FAbstract%5D%29+NOT+%28%28kappa-b%5BTitle%2FAbstract%5D%29+OR+%28kappab%5BTitle%2FAbstract%5D%29%29. Zugriff: 27.05.2021.

133. Park CH, Cheon JH, Kim JO, Shin JE, Jang BI, Shin SJ, Jeon YT, Lee SH, Ji JS, Han DS, Jung SA, Park DI, Baek IH, Kim SH, Chang DK. *Criteria for decision making after endoscopic resection of well-differentiated rectal carcinoids with regard to potential lymphatic spread*. *Endoscopy*. 2011; 43(9): 790-795.
134. Singhal A, Ross Hengel A, Steinbok P, Doug Cochrane D. *Intraoperative ultrasound in pediatric brain tumors: does the surgeon get it right?* *Childs Nerv Syst*. 2015; 31(12): 2353-2357.
135. Erdogan N, Tucer B, Mavili E, Menkü A, Kurtsoy A. *Ultrasound guidance in intracranial tumor resection: correlation with postoperative magnetic resonance findings*. *Acta Radiol*. 2005; 46(7): 743-749.
136. PubMed.gov. *Pubmed* – *Suche*.
[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=\(Neuroblastoma\[Title/Abstract\]\)+AND+\(\(Yule's+Y\)+OR+\(coefficient+of+colligation\)\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=(Neuroblastoma[Title/Abstract])+AND+((Yule's+Y)+OR+(coefficient+of+colligation))). Zugriff 27.05.2021.
137. PubMed.gov. *Pubmed* – *Suche*.
[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=\(\"Neoplasms\"\[Mesh\]\)+AND+\(kappa\[Title/Abstract\]\)+AND+\(\(Yule's+Y\)+OR+\(coefficient+of+collimation\)\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=(\). Zugriff 27.05.2021.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Konstantin Steinweg, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kritische Evaluation der chirurgischen Einschätzung des Resektionsausmaßes beim Neuroblastom: Charité - Universitätsmedizin Berlin 1988-2017“ beziehungsweise „Critical evaluation of the surgical assessment of the extent of resection in neuroblastoma: Charité - Universitätsmedizin Berlin 1988-2017“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Eidesstattliche Versicherung

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. Karin Rothe, PD Dr. med. Patrick Hundsdörfer und Dr. med. Annika Ballagee für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung im Rahmen der gesamten Arbeit.

Ein großer Dank geht an meine Frau, die mich während des Schreibens stets unterstützt hat, sowie an Florian und Gernot für die ausführlichen Korrekturvorschläge. Mein Dank gilt des Weiteren meiner Familie, die mir das Medizinstudium ermöglicht hat und die mir immer mit Rat und Tat zur Seite steht. Zuletzt möchte ich meiner Freundin Sara für ihre Unterstützung danken.



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Steinweg, Konstantin
Emailadresse: [REDACTED]
Matrikelnummer: [REDACTED]
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Karin Rothe
Promotionsinstitution / Klinik: CC17 Klinik für Kinderchirurgie

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Konstantin Steinweg innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 20.10.2020
- Termin 2: 26.02.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Unterscheidung zwischen konfirmatorischer und explorativer Analyse
- Sinnhaftigkeit von Vortests
- Yules Y als Alternative zu Cohens Kappa

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 07.05.2021

Name des Beraters/ der Beraterin: [REDACTED]

[REDACTED]
Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel


UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und
Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Sitz: Reinhardtstr. 58