

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Dötsch

Der Effekt der ^{131}I -mIBG Therapie auf den SIOPEN und modifizierten Curie Score

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Gina Maria Plum
aus Mönchengladbach-Rheydt

promoviert am 02.Mai 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. T. Simon
2. Gutachter: Professor Dr. med. M. Dietlein

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Dr. Boris Decarolis, Prof. Dr. Matthias Schmidt, Dr. Barbara Hero, Prof. Dr. Thorsten Simon, Dr. Angela Ernst und Martina Breuer. Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Teile der Daten wurden auf dem ANR 2018 in San Francisco, dem ANR 2021 online und dem DGN Kongress 2019 in Bremen vorgestellt.

Die Daten der Patienten wurden von mir selbstständig nach vorheriger Anleitung durch Dr. Boris Decarolis und Dr. Barbara Hero, beide Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik Köln, aus den Studienakten der Neuroblastomstudie und den Patientenakten herausgesucht und zusammengestellt. Der Scoring Bogen wurde von mir selbstständig nach Anleitung durch Dr. Boris Decarolis für dieses Projekt erstellt und angepasst.

Die Vorbereitung des Scorings der Szintigraphien und das Vorbereiten und Heraussuchen der Bilder habe ich selbstständig in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin und in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Uniklinik zu Köln, durchgeführt.

Das Scoring der Szintigraphien erfolgte durch Prof. Dr. Matthias Schmidt in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin und wurde durch mich koordiniert und dokumentiert.

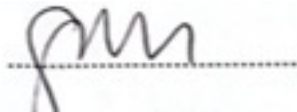
Die Auswertung der Daten erfolgte mit Unterstützung von Frau Dr. Angela Ernst, Statistikerin, in ihrer damaligen Funktion als Statistikerin der Neuroblastomstudiengruppe.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 04.01.2024

Unterschrift:

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized, cursive letters, is written over a horizontal dotted line.

Danksagung

Herrn Dr. Boris Decarolis danke ich für die konstruktive, beständige und geduldige Betreuung während dieser Arbeit und die stetige Ansprechbarkeit bei Fragen. Ich danke außerdem Herrn Professor Dr. Simon für die Überlassung dieses komplexen Themas und die effiziente und fokussierte Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit. Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. Schmidt für die fachliche Unterstützung und die stets wertvollen Hinweise. Mein Dank gilt auch Frau Dr. Hero für ihre kritische und fachliche Expertise und Unterstützung bei der Bewertung und Diskussion der Ergebnisse.

Auch Frau Dr. Angela Ernst danke ich für die effiziente und schnelle Hilfe.

Ich danke Frau Martina Breuer und Frau Anne Stermann als Mitarbeiterinnen des Studienbüros für die Hilfe, die angenehme Arbeitsatmosphäre und das stets offene Ohr.

Weiterhin danke ich meiner Familie und meinem Freund Achim, die mich während des Studiums und der Erstellung dieser Arbeit stets liebevoll unterstützt, motiviert und getragen haben.

Für meine Eltern und Großeltern

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	10
2. EINLEITUNG	11
2.1 Krebserkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland	11
2.1.2 Krebserkrankungen im Kindesalter	11
2.2 Das Neuroblastom	12
2.2.1 Epidemiologie des Neuroblastoms	12
2.2.2 Stadieneinteilung des Neuroblastoms	13
2.2.3 Histologische Einteilung des Neuroblastoms	16
2.2.4 Diagnostik des Neuroblastoms	17
2.2.5 Therapie des Neuroblastoms	18
2.3 Metaiodbenzylguanidin (mIBG)	21
2.3.1 mIBG-Szintigraphien in der Diagnostik des Neuroblastoms	21
2.3.2 mIBG in der Therapie des Neuroblastoms	22
2.3.3 Durchführung von ¹²³ I-mIBG-Szintigraphien	25
2.3.4 Durchführung von ¹³¹ I-mIBG-Therapien	25
2.3.5 Nebenwirkungen und Spätfolgen der ¹³¹ I-mIBG Therapie	26
2.4 Scoring von mIBG Szintigraphien	26
2.4.1 Extensionsscores	26
2.4.2 Intensitätsscores	30
2.5 Zielsetzung dieser Arbeit	31
3.0 MATERIAL UND METHODEN	32
3.1 Einschlusskriterien/erfasste Daten:	32
3.2 Semiquantitatives Extensionsscoring der Szintigraphien	34
3.3 Intensitätsscoring der Szintigraphien	35
3.4 Statistische Analyse und verwendete Programme	35

4.	ERGEBNISSE	36
4.1	Beschreibung der Patientenkohorte und der erfassten mIBG-Szintigraphien	36
4.2	Begleittherapien	38
4.3.	Beschreibung der untersuchten Szintigraphien	41
4.4	Vergleich der ¹²³ I-mIBG Szintigraphie vor Therapie mit der ¹³¹ I-mIBG Szintigraphie unter Therapie	41
4.5	Vergleich der diagnostischen Scores vor und nach mIBG-Therapie	43
4.6	Vergleich der Scores vor, unter und nach ¹³¹ I-mIBG-Therapie	44
4.7	SIOPEN Score-Ratio vor und nach ¹³¹ I-mIBG-Therapie und Korrelation mit verschiedenen Einflussfaktoren	47
4.8	Intensitätsmessungen	48
5.	DISKUSSION	49
5.1	Der Einfluss des Einsatzes von ¹³¹ I-mIBG oder ¹²³ I-mIBG auf die Detektion mIBG-positiver Herde	49
5.2	Der SIOPEN und modifizierte Curie Score als Instrument für die Response Bewertung der ¹³¹ I-mIBG-Therapie und in Hinblick auf die Prognose	52
5.3	Ausblick – Intensitätsmessungen	53
5.4	Limitationen und Stärken dieser Arbeit	54
6.	LITERATURVERZEICHNIS	56
7.	ANHANG	65
7.1	Abbildungsverzeichnis	65
7.2	Tabellenverzeichnis	65
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN	68

Abkürzungsverzeichnis

ACCIS	Automated Childhood Cancer Information System
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
Bq	Becquerel (SI Einheit Aktivität eines radioaktiven Stoffes)
BRD	Bundesrepublik Deutschland
Ci	Curie (Einheit Aktivität eines radioaktiven Stoffes)
CT	Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EFS	Event-Free Survival
GCSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GFR	Glomeruläre Funktionsrate
GPOH	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
IDRF	Image Defined Risk Factors
INPC	International Neuroblastoma Pathology Classification
INRG	International Neuroblastoma Risk Group
INRGSS	International Neuroblastoma Risk Group Staging System
INSS	International Neuroblastoma Staging System
keV	Kiloelektronenvolt
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LDH	Laktatdehydrogenase
LOH	Loss of Heterozygosity
MESNA	2-Mercaptoethansulfonat-Natrium
mCi	Millicurie
mIBG	Metaiodobenzylguanidin
MRT	Magnetresonanztomographie
MYCN	MYCN-Gen (Protoonkogen)
NB	Neuroblastom
NSCLC	non-small cell lung cancer
NSE	Neuronspezifische Enolase
OS	Overall Survival
PACS	Picture Archiving and Communication System
ROI	Region of Interest

SIOPEN	Société Internationale d' Oncologie Pédiatrique Europe Neuroblastome
SPECT	Single Photon Emissions Computertomography
SZT	Stammzelltransplantation
TERT	telomerase reverse transcriptase
VOD	Veno-Occlusive Disease
1p	kurzer Arm des Chromosoms 1
11q	langer Arm des Chromosoms 11
z.B.	zum Beispiel

1. Zusammenfassung

Das Neuroblastom ist ein embryonaler Tumor, der von den Vorläuferzellen des sympathischen Nervensystems ausgeht und mit 5,5% die dritthäufigste Tumorerkrankung im Kindesalter ausmacht. Trotz Verbesserungen in Diagnostik und Therapie ist vor allem die Prognose des Hochrisikoneuroblastoms noch immer sehr ungünstig mit einem 10-Jahres Überleben von 30-40% trotz multimodaler intensiver Therapie. mIBG, ein Analogon des Botenstoffs Norepinephrin, wird seit vielen Jahren in Diagnostik und Therapie des Neuroblastoms eingesetzt. Zum einen wird es als ^{123}I -mIBG zur initialen und Verlaufsdagnostik eingesetzt und eignet sich neben der Darstellung von mIBG positivem Primärtumorgewebe besonders zur Darstellung von osteomedullären Metastasen. Zum anderen wird es, markiert mit ^{131}I -mIBG, therapeutisch bei Hochrisikoneuroblastomen als zielgerichtete Strahlentherapie eingesetzt.

Semiquantitatives Scoring der Aufnahmen erleichtert die Bewertung und Verlaufsdokumentation von mIBG-positiven osteomedullären Metastasen. Der SIOPEN Score und der modifizierte Curie Score stellen etablierte Scoringssysteme dar.

In dieser Arbeit wurden die Patient*innen untersucht, die in den Jahren 2004-2018 eine ^{131}I -mIBG-Therapie in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Uniklinik Köln erhalten haben. Neben der deskriptiven Darstellung der Kohorte wurden die diagnostischen ^{123}I -mIBG Szintigramme vor und nach ^{131}I -mIBG Therapie und das ^{131}I -mIBG Therapieszintigramm mittels SIOPEN und modifiziertem Curie Score bewertet und die Verläufe ausgewertet.

Die Analyse zeigte, dass der Score im ^{131}I -Therapieszintigramm häufig höher ist (bei 48 % der Patient*innen) im Vergleich zum ^{123}I -mIBG Szintigramm vor mIBG-Therapie. Es zeigten sich bei prätherapeutischen Szintigrammen ohne jegliche osteomedulläre Metastasen auch im Therapieszintigramm in keinem Fall osteomedulläre Metastasen. Im Vergleich der Scores vor und nach ^{131}I -mIBG Therapie lag der SIOPEN Score bei 17 von 27 Therapieepisoden ^{131}I -mIBG-Therapie unter dem von vor ^{131}I -mIBG-Therapie.

In 9 Fällen mit zuvor mIBG positiven osteomedullären Metastasen zeigten sich nach der mIBG-Therapie keinerlei osteomedulläre mIBG positive Anreicherungen mehr.

Eine Korrelation zwischen der Scoreveränderung vor und nach mIBG Therapie und dem Alter bei Diagnose, dem Status der Biomarker *MYCN* oder 1p oder einer Hochdosischemotherapie konnte nicht gezeigt werden.

2. Einleitung

2.1 Krebserkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland

Krebserkrankungen sind in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) die zweithäufigste Todesursache hinter den Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. So starben im Jahr 2017 circa 225.000 Menschen an einem Krebsleiden. Die durchschnittliche 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug im Zeitraum 2011-2014 bei Frauen 65% und bei Männern 59% ¹. Mit durchschnittlich 500.000 Neuerkrankungen pro Jahr haben Krebserkrankungen durch die Morbidität und die hohen sozioökonomischen Kosten eine große Bedeutung für die Gesellschaft ^{1,2}. Die Erfassung durch das deutsche Krebsregister des Bundes dient sowohl der wissenschaftlichen Beobachtung von Krebserkrankungen in Bezug auf Inzidenz und räumliche Verteilung als auch der zukünftigen Bedarfsplanung des Gesundheitssystems ³.

2.1.2 Krebserkrankungen im Kindesalter

Im Kindesalter sind Krebserkrankungen zwar deutlich seltener, gehören jedoch ebenfalls zu den häufigsten Todesursachen. In der Bundesrepublik Deutschland werden die Krebsfälle bei Kindern und Jugendlichen seit 1980 durch das Kinderkrebsregister erfasst. Zunächst wurden nur die Fälle bei Kindern unter 15 Jahren erfasst, seit 2008 werden die Erkrankungsfälle bei Kindern unter 18 Jahren erfasst ⁴. Auf Landesebene gibt es daneben eine Erfassung durch die Landeskrebsregister, wie zum Beispiel das Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen ⁵. Die Daten werden nach Einholung des Einverständnisses des Patienten/der Patientin bzw. der Sorgeberechtigten durch den behandelnden Arzt oder die behandelnde Ärztin direkt an das Deutsche Kinderkrebsregister gemeldet, welches die Daten den Landeskrebsregistern zur Verfügung stellt ⁶. Im Jahre 2018 wurden bundesweit 2255 neue Fälle bei den unter 18-Jährigen durch das Kinderkrebsregister erfasst ⁷.

Pro Jahr traten in den Jahren 2009-2018 durchschnittlich 2183 maligne Neuerkrankungen bei Kindern unter 18 Jahren in der Bundesrepublik Deutschland auf.

Die Leukämien machten hierbei mit 29,7% den größten Anteil aus, gefolgt von ZNS-Tumoren (23,6%), Lymphomen (15,3%) und peripheren Nervenzelltumoren (5,5%), zu denen das Neuroblastom zählt ⁷.

Durch Fortschritte in Diagnostik und Therapie hat sich die Überlebenswahrscheinlichkeit (Overall Survival) der aller Kinder und Jugendlichen, die an Krebs erkrankt sind, deutlich verbessert, sodass derzeit 82% die Erkrankung mindestens 15 Jahre überleben ^{3,4,7}.

2.2 Das Neuroblastom

Das Neuroblastom ist ein embryonaler Tumor, der von den Vorläuferzellen des sympathischen Nervensystems ausgeht. Der Tumor geht in der Regel vom Nebennierenmark, dem vegetativen Grenzstrang oder den paraspinalen Ganglien aus. Neuroblastome können cervikal, thorakal, abdominell oder pelvin lokalisiert sein⁸. 70% bis 80% der Primärtumore liegen im Abdomen und im Becken. Hiervon befindet sich der größere Teil in der Nebennierenloge (ca. 45-50%) und der kleinere Teil in den abdominellen paraspinalen Ganglien (ca. 35%). Des Weiteren befinden sich ungefähr 20% im Thorax, 5% cervikal und 5% in anderen Regionen⁹⁻¹³.

Der Verlauf und die Prognose der Erkrankung sind sehr variabel und abhängig von Tumorstadium, Alter des Kindes bei Diagnose sowie von biologischen Faktoren des Tumors¹⁴. So geht beispielsweise eine Amplifikation des Protoonkogens *MYCN* oder eine Aberration im Chromosom 1p oder 11q des Tumors mit einer schlechteren Prognose einher^{15,16}. Zudem spielen Mutationen und Amplifikationen der ALK-Tyrosinkinase beim Neuroblastom eine diagnostische und therapeutische Rolle. Diese treten unter anderem auch bei malignen Melanomen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen (NSCLC) auf und stellen eine Zielstruktur für neuartige, molekulare Therapien dar^{8,17-19}. Auch eine erhöhte Aktivität der Telomerase reverse transcriptase (TERT), welche für die Erhaltung der Telomere verantwortlich ist, konnte bei Hochrisiko-Neuroblastomen nachgewiesen werden und ist neben anderen Mechanismen zur Erhaltung der Telomere ein möglicher Faktor für deren Aggressivität und Therapieresistenz^{16,20-23}. Weitere genetische Aberrationen und Onkogene sind Gegenstand der Forschung und könnten in den nächsten Jahren weiter in Therapieplanung und Risikostratifizierung integriert werden^{22,24,25}.

2.2.1 Epidemiologie des Neuroblastoms

Das Neuroblastom ist der häufigste extrakranielle solide Tumor im Kindesalter. Es macht einen Anteil von 5,5% aller erfassten pädiatrischen Tumorerkrankungen in Deutschland aus. Absolut erkrankten in den Jahren 1980-2013 insgesamt 4050 Kinder unter 15 Jahren in Deutschland an einem Neuroblastom, dies macht ungefähr ein Kind von 5060 aus^{7,26-30}. Die Inzidenz liegt relativ konstant bei 12-14 Fällen pro eine Million Bundesbürger⁴. Lediglich in den Jahren von 1995 bis 2000 stieg die Inzidenz auf über 15 Fälle pro eine Million Bundesbürger*innen an. In diesem Zeitraum fand in einigen Regionen in Deutschland ein flächendeckendes Neuroblastom-Screening statt. Hier konnte anhand von über einer Million untersuchten Kindern aus sechs deutschen Bundesländern gezeigt werden, dass

das Screening zu Überdiagnose und Interventionen bei Kindern führte, ohne eine Senkung der Mortalität zu erreichen ³¹.

Die Anzahl der Krebsfälle bei Kindern in allen europäischen Ländern wurde in den Jahren 1978-1997 durch das Automated Childhood Cancer Information System (ACCIS) erfasst ^{27,32,33}. Hier wurden bei den Kindern unter 14 Jahren 5181 Tumore des sympathischen Nervensystems erfasst. Die altersstandardisierte Inzidenzrate betrug in Europa in den Jahren 1988-1997 10,9 Fälle pro einer Million Kinder und war deutlich höher bei den unter Einjährigen mit 52,6 Fällen ^{32,34}.

Das mittlere Alter bei Diagnose betrug in der BRD im Zeitraum 1980-2013 14 Monate. Etwa 47% der erkrankten Kinder waren bei Diagnosestellung jünger als 12 Monate, etwa 90% jünger als 4 Jahre, etwa 97% jünger als 10 Jahre und nur 3% der Kinder waren älter als 10 Jahre. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (OS/Gesamtüberleben) betrug für die erkrankten Kinder der Studie NB04 72% für alle Stadien. Allerdings lag es bei den Kindern der Hochrisikogruppe im Durchschnitt nur bei 30-40% ^{26-30,35}. Das 5-Jahresüberleben in Europa betrug in den Jahren 1988-1997 laut ACCIS Erhebungen bei den unter 1-Jährigen 84%, bei den 1-bis 4-Jährigen 47%, bei den 5- bis 9-Jährigen 42% und bei den 10–14-Jährigen 38%. Am höchsten war es bei den 0- bis 14-Jährigen in Westeuropa mit 67% und am niedrigsten in Osteuropa mit 47% ^{32,34}.

2.2.2 Stadieneinteilung des Neuroblastoms

Die Stadieneinteilung des Neuroblastoms spielt auf Grund der sehr unterschiedlichen Prognosen und dem unterschiedlichen Ausmaß der Therapie eine zentrale Rolle ³⁶.

Bereits im frühen zwanzigsten Jahrhundert wurden zunächst zwei Erkrankungsmuster beschrieben. Das von William Pepper 1901 erstmals beschriebene Pepper Syndrom bezeichnete eine massive Leberinfiltration des adrenergen Tumors ³⁷, während Robert Grieve Hutchinson im Jahre 1907 von Kindern mit Metastasen in Orbita und Schädelknochen berichtete (Hutchinson Syndrom) ³⁸. James Homer Wrigth erkannte dann 1910, dass es sich um einen Tumor ausgehend von Zellen des sympathischen Nervensystems handelt ^{39,40}.

In den 1970er Jahren etablierte die Gruppe um Audrey Evans die nach ihr benannte Klassifikation ⁴¹. Diese ermöglichte eine verbesserte Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien und Verläufen. Die Evans Klassifikation unterscheidet nach der postoperativen Primärtumorausdehnung und Metastasierung ⁴¹.

1986 wurde in internationaler Kooperation die Evans Klassifikation zum International Neuroblastoma Staging System (INSS) weiterentwickelt ^{42,43}.

Das INSS bezieht neben dem Metastasierungsstatus das Ausmaß der Tumorresektion mit ein ⁴². Stadium 1 beschreibt lokalisierte Tumoren, die makroskopisch mit oder ohne anhängenden Lymphknoten komplett exzidiert wurden. Tumoren im Stadium 2a konnten nur inkomplett entfernt werden und weisen keinen Lymphknotenbefall auf. Stadium 2b hingegen bezeichnet Tumoren mit ipsilateralen Lymphknotenmetastasen (unabhängig von der Resektion). Hat der Tumor das umliegende Gewebe über die Mittellinie (definiert als Wirbelkörpergegensenkante) hinaus infiltriert oder die kontralateralen Lymphknoten befallen, liegt ein Stadium 3 vor. Im Stadium 4 hat der Tumor Fernmetastasen gesetzt ^{42,43}. Die Metastasen liegen am häufigsten im Knochenmark (83%) und Knochen (70%), in der Leber (29%) und in tumorfernen Lymphknoten (15%). Außerdem kann das Neuroblastom in das zentrale Nervensystem (7%), die Pleura (5%), die Haut (4%), die Hoden beziehungsweise Nebenhoden (1,5%) und die Ovarien (0,2%) metastasieren ⁴⁴.

Eine Besonderheit ist das Stadium 4S bei einem Kind im ersten Lebensjahr. Hiermit wird ein lokalisierter Primärtumor bezeichnet, dessen Fernmetastasen ausschließlich in Leber, Haut und/oder dem Knochenmark (Infiltration <10%) lokalisiert sind. Es entspricht im Wesentlichen dem früheren „Pepper-Syndrom“ ^{40,42,43,45}.

Neben dem INSS spielt auch die Stadieneinteilung der International Neuroblastoma Risk Group (INRG), die sich mit der prätherapeutischen Risikoeinteilung beschäftigt, eine zunehmende Rolle ⁴⁶. Das INRGSS wurde 2004 in internationaler Kooperation erarbeitet und bezieht statt der Resektion des Primärtumors, Risikofaktoren mit ein, welche Rückschlüsse auf die Resektabilität erlauben und anhand von bildgebenden Verfahren bewertet werden ⁴⁶⁻⁴⁸. Bei lokalisierten Tumoren wird nun je nach Vorliegen von sogenannten image-defined risk factors (IDRFs) unterschieden. Tumore, die z.B. die Aorta, Arteria carotis oder andere Gefäße umschneiden, die Atemwege komprimieren oder die Mittellinie überschreiten, werden als L2 klassifiziert. Bei Fehlen jeglicher IDRFs und lokalisiertem Tumor liegt ein Stadium L1 vor. Im Gegensatz zu dem INSS ist das International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) unabhängig von Expertise des behandelnden Chirurgen sowie dem Umfang der jeweiligen Operation des Primärtumors. Das metastasierte Stadium M entspricht dem Stadium 4 nach INSS, während sich Stadium MS von Stadium 4S darin unterscheidet, dass nach statistischer Auswertung die Altersgrenze von 12 auf 18 Monate angehoben wurde ^{46,47}.

	INSS		INRGSS
1	Komplett resezierter Tumor ohne Lymphknotenmetastasen	L1	Lokalisierter Tumor beschränkt auf eine Körperregion ohne IDRFs
2a	Lokalisierter rein ipsilateraler Tumor mit inkompletter Resektion ohne Lymphknotenmetastasen	L2	Lokalisierter Tumor mit einem oder mehr IDRFs
2b	Lokalisierter Tumor mit oder ohne komplette Resektion mit mikroskopisch positiven ipsilateralen Lymphknoten		
3	Unresektabler Tumor mit Überschreitung der Mittellinie oder Infiltration der kontralateralen Lymphknoten oder Tumor mit bilateraler Ausdehnung		
4	Tumor mit Fernmetastasen in distanten Lymphknoten, Knochen, Knochenmark, Leber, Haut oder anderen Organe (außer Tumore definiert als Stadium 4S)	M	Tumor mit Fernmetastasen (außer Tumore definiert als Stadium MS)
4S	Tumor bei Kindern unter 12 Monaten mit Metastasen beschränkt auf Knochenmark (<10% Infiltration), Leber und Haut, keine mIBG-positiven osteomedullären Metastasen	MS	Tumore bei Kindern unter 18 Monaten bei Diagnose und Metastasen beschränkt auf Knochenmark, Leber und Haut

Tabelle 1Stadieneinteilung nach INSS/INRGSS

Sowohl die Stadien nach INSS als auch INRGSS werden in Kombination mit weiteren Risikofaktoren betrachtet. Dazu gehören zum Beispiel das Alter, der *MYCN*-Status, Aberrationen von Chromosom 1p und 11q und die Histologie nach International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC). Diese Faktoren dienen außerdem der Einteilung in prätherapeutische Risikogruppen und somit der Zuordnung zu verschiedenen Therapiegruppen. *MYCN* amplifizierte Tumoren werden immer nach Vorgaben der Hochrisikogruppe behandelt^{25,46,49-52}.

2.2.3 Histologische Einteilung des Neuroblastoms

Das Neuroblastom wird histologisch nach der International Neuroblastoma Pathology Classification, welches auf dem Shimada System beruht, eingeteilt⁵²⁻⁵⁵. Die INPC unterscheidet zwischen stromaarmen Tumoren mit günstiger oder ungünstiger Prognose, stromareichen intermixed Tumoren (Ganglioneuroblastomen), reifenden oder reifen Ganglioneuromen und stromareichen nodulären Tumoren. Hauptkriterien sind so die Stromakomponente des Tumors und der Reifegrad der Tumorzellen^{55,56}.

Neuroblastome zeichnen sich aus durch Zellnester aus neuroblastischen Zellen mit schmalen fibrovaskulären Septen aus. Die Neuroblastomzellen werden als kleine, blaue, runde Zellen beschrieben^{42,52}.

Histologische Einteilung
Neuroblastom (Schwannzell stromaarm) undifferenziert gering differenziert differenziert
Ganglioneuroblastom intermixed (Schwannzell stromaarm)
Ganglioneurom (Schwannzell stromadominant) reifend reif
noduläres Ganglioneuroblastom (stromareich, stromadominant, stromaarm)

Tabelle 2 Histologische Einteilung nach INPC

2.2.4 Diagnostik des Neuroblastoms

Zum Zeitpunkt der Diagnose sind ein Großteil der Patient*innen asymptomatisch oder zeigen unspezifische Symptome wie Fieber, allgemeine Schwäche oder Gewichtsverlust. Je nach Tumorgröße und Lokalisation treten Tumorschwellungen, Schmerzen, abdominelle Beschwerden, Lymphadenopathien, respiratorische Beschwerden oder eine Hepatomegalie als spezifische Tumorsymptome auf. Liegt der Tumor cervical kann ein Horner Syndrom (Miosis, Enophthalmus und Ptosis) auftreten. Bei intraspinalem Wachstum (Sanduhr tumor) kann es zu neurologischen Ausfällen kommen^{10,54}. Ein Hypertonus auf Grund der Katecholaminausschüttung des Tumors tritt eher selten auf; trotzdem ist das Neuroblastom eine wichtige Differentialdiagnose bei der Hypertonus-Abklärung beim Kind. Pathognomonisch und ebenfalls selten ist ein sogenanntes „Brillenhämatom“ bei Invasion in die Orbita⁵⁷. Bei 37% der in der NB97 Studie erfassten Patient*innen wurde das Neuroblastom als Zufallsdiagnose ohne direkte Hinweise auf einen malignen Prozess diagnostiziert^{8,44,54,57}. Die Diagnostik des Neuroblastoms sollte in spezialisierten Zentren erfolgen⁵⁷.

Neben Anamnese und klinischer Untersuchung spielen bildgebende Verfahren eine zentrale Rolle in der Diagnostik. Die Sonografie gibt oft den ersten Hinweis auf eine Raumforderung. Magnetresonanztomographie (MRT) und/oder Computertomographie (CT) eignen sich sowohl initial, als auch im Verlauf gut zur Darstellung der genauen Tumorausdehnung und der Operationsplanung. ¹²³I-meta-Jodbenzylguanidin(mIBG)-Szintigraphien werden eingesetzt zur spezifischen Detektion von mIBG positivem Primärtumorgewebe und mIBG positiven osteomedullären und Weichteilmetastasen. Metastasen im Knochenmark werden außerdem durch zytologische Knochenmarksuntersuchungen gesichert^{36,47,54,57}.

Die Diagnose Neuroblastom gilt als gesichert bei positiver Histologie aus Biopsie oder Resektat oder bei Nachweis von Tumorzellnestern im Knochenmark in Kombination mit erhöhten Katecholaminmetaboliten als Tumormarker (Homovanillinsäure und Vanillinmandelsäure) im Urin. Die Neuronspezifischen Enolase (NSE) im Serum und die unspezifischen Parameter Ferritin und Laktatdehydrogenase (LDH) dienen als Tumormarker⁵⁷.

2.2.5 Therapie des Neuroblastoms

Die Therapie des Neuroblastoms im Rahmen der Behandlung der Ersterkrankung erfolgt in Deutschland fast flächendeckend in Therapiestudien oder analog zu Leitlinien ⁵⁷. In Deutschland wurde bis 2004 nach dem Therapieprotokoll der NB97 Studien der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und von 2004 bis Ende 2016 nach dem Nachfolgeprotokoll der Studie NB2004 / NB2004-HR behandelt. 2017 gab die GPOH neue Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie heraus und das Register NB 2016 wurde zur Erfassung von Daten und Verläufen von Patientinnen und Patienten geöffnet ^{54,58}.

Die Einteilung in Risikogruppen erfolgt in den genannten Protokollen nach Stadium, molekulargenetischem Status von MYCN und 1p und Alter bei Diagnose. So werden gemäß der aktuellen nationalen Therapieempfehlung Patient*innen mit Stadium 1-3 oder Stadium 4S nach INSS ohne *MYCN*-Amplifikation des Tumors in der Beobachtungsgruppe oder der mittleren Risikogruppe behandelt. Patient*innen mit Stadium 4 (und Alter über 18 Monaten) oder Stadium 1-3 und 4S mit *MYCN*-Amplifikation werden im Rahmen der Hochrisikogruppe behandelt ^{36,54}.

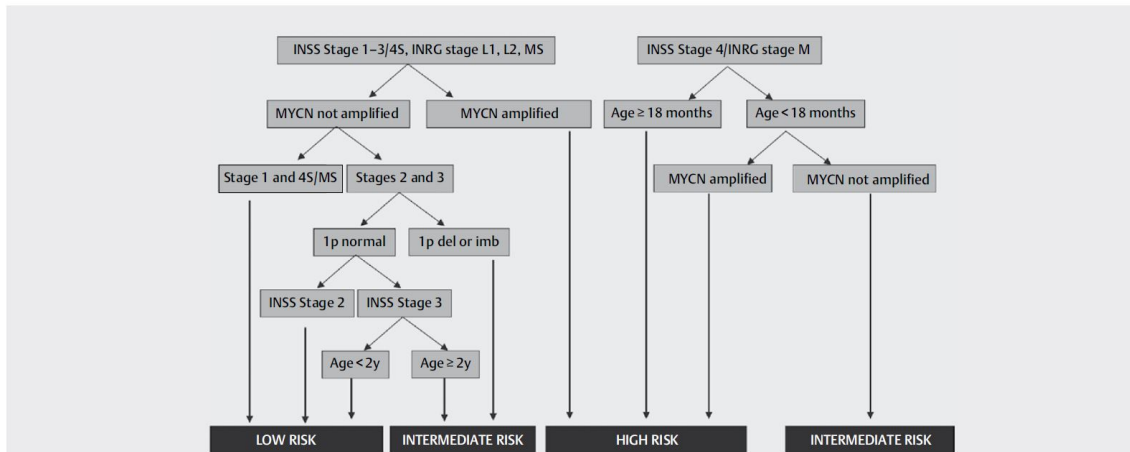


Abbildung 1 Einteilung der Risikogruppen nach GPOH Guidance 2017⁵⁴

In der Beobachtungsgruppe wird bei Abwesenheit von Symptomen und im Verlauf fehlendem Hinweis für Progression der Patient oder die Patientin engmaschig untersucht, der Tumor kontrolliert und die sogenannte *watch-and-wait* Strategie verfolgt. Bei lokoregionärem Progress, intraspinaler Lage oder Tumor-assoziierten Symptomen kommen eine Operation oder eine Chemotherapie (bis zum Erreichen eines Wachstumsstillstandes) in Frage. Diese besteht in der Beobachtungsgruppe aus maximal vier der so bezeichneten N4-Blöcken mit Doxorubicin, Vincristin und Cyclophosphamid. Bei Progress in Stadium 4 erfolgt die Behandlung entsprechend der Hochrisikogruppe ⁵⁴.

In der mittleren Risikogruppe besteht die Therapie gemäß aktueller GPOH-Empfehlung aus einer Kombination von chirurgischer Tumorentfernung, Chemotherapie und Strahlentherapie. Es kommen alternierend je drei Chemotherapiezyklen N5c und N6 zum Einsatz. N5c beinhaltet die Chemotherapeutika Carboplatin, Etoposid und Vindesin. N6 beinhaltet Vincristin, Decarbacin, Ifosfamid und Doxorubicin. Bei Kindern unter 6 Monaten kommen anstatt dessen N4 Blöcke (siehe Therapie in der Beobachtungsgruppe) zum Einsatz. Im Anschluss an die N5c und N6 Blöcke folgen vier Blöcke N7 bestehend aus oralem Cyclophosphamid zum Einsatz ⁵⁴. Auf eine Strahlentherapie kann bei Erreichen einer adäquaten Remission verzichtet werden.

In der Hochrisikogruppe besteht die Therapie aus Chemotherapie, chirurgischer Tumorentfernung, ¹³¹I-mIBG-Therapie (im Falle von mIBG positiven Herden zum Ende der Induktionschemotherapie), Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation und Strahlentherapie. In der Hochrisikogruppe erfolgt die Behandlung mit je drei alternierenden Blöcken N5/N6. Dies entspricht der Induktion in der mittleren Risikogruppe, es wird jedoch der N5c Block durch einen N5 Block mit Cisplatin statt Carboplatin ersetzt. Mittlerweile gehört darüber hinaus eine konsolidierende Immuntherapie mit GD-2-Antikörpern im Anschluss an die Strahlentherapie zum Therapiestandard ^{36,54,59-61}.

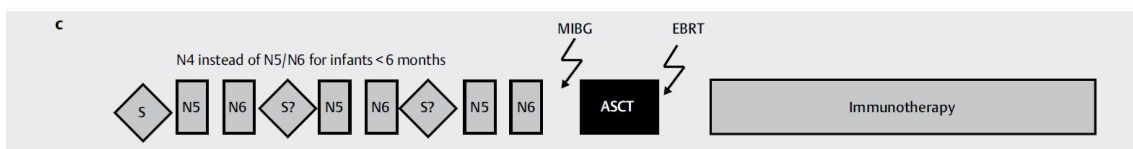


Abbildung 2 Therapie in der Hochrisikogruppe nach GPOH Guidance 2017⁵⁴

Auf die sechs initialen alternierenden Blöcke von N5 und N6 folgt eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. Bei Kindern unter sechs Monaten werden die N5/N5c und N6 Chemotherapieblöcke durch Chemotherapie analog zu N4 ersetzt⁵⁴. Die Hochdosischemotherapie erfolgt nach aktueller Empfehlung der GPOH mit Busulfan und Melphalan. Alternativ kann die Hochdosischemotherapie mit Melphalan, Etoposid und Carboplatin erfolgen⁵⁴. Die Hochdosischemotherapie ist in ihrer Wirkung gut belegt und somit ein zentrales Therapieelement^{60,62-64}.

Bei Vorliegen einer mIBG aviden Resterkrankung wird der Hochdosischemotherapie eine ¹³¹I-mIBG-Therapie vorgeschaltet.

In dem Therapieprotokoll NB2004 wurde zudem die initiale Gabe von zwei Blöcken N8 bestehend aus Topotecan, Cyclophosphamid und Etoposid untersucht^{36,54}. Hier konnte jedoch im Vergleich zur Standardtherapie keine Verbesserung des Event Free Survival gezeigt werden⁶⁵.

In der Rezidivsituation gibt es derzeit keine etablierte Standardtherapie. In Frage kommen eine erneute Induktionschemotherapie mit nachfolgender autologer oder haploidenter Stammzelltherapie in individueller Kombination mit Chirurgie, Strahlentherapie und ¹³¹I-mIBG-Therapie⁶⁶⁻⁶⁹. Auch eine Kombination aus Chemotherapie und einer Antikörpertherapie mit einem GD2 Antikörper nach Mody et al. wird oft eingesetzt⁷⁰. Es kommen auch individuelle Konzepte je nach molekulargenetischen Merkmalen des Tumors im Sinne einer *targeted* Therapie mit zum Beispiel ALK-Inhibitoren bei ALK Mutationen zum Einsatz⁷¹.

2.3 Metaiodbenzylguanidin (mIBG)

Bei dem von Donald Wieland entwickelten Metaiodbenzylguanidin (mIBG) handelt es sich um ein Analogon des Katecholamins Noradrenalin, welches über den Noradrenalin-Transporter in die Zellen des noradrenergen Gewebes aufgenommen wird⁷². Physiologisch wird mIBG in Nebenniere, Speicheldrüsen, Myokard, Leber, Milz, Darm und in das braune Fettgewebe aufgenommen und über den Urin ausgeschieden^{44,59,72-74}. Nach radioaktiver Iod-Markierung ist es zur Darstellung neuroektodermaler Tumore geeignet⁷⁵⁻⁷⁷. Dazu gehören neben Neuroblastomen, Ganglioneuroblastomen und Ganglioneuromen auch Phäochromozytome und Paraganglioneurome⁵⁹. Ungefähr 90% der Neuroblastome und je nach Erhebung 25-57% der primären Ganglioneurome nehmen mIBG auf^{12,14,44,73,78-80}. So lassen sich neben neuroektodermalen Primärtumoren auch Metastasen z.B. in Lymphknoten, der Leber und in Knochen und Knochenmark darstellen⁸¹.

2.3.1 mIBG-Szintigraphien in der Diagnostik des Neuroblastoms

In den 1970er Jahren gab es erste Studien zu der Gruppe der Guanithidinen, die die mIBG Aufnahme in adrenerges Gewebe und Gewebe neuroektodermaler Tumore bewiesen^{72,82-84}. Zur Darstellung in der Szintigraphie wurde es mit radioaktivem Iod markiert^{76,85}. Anfang der 1980-Jahre untersuchten Sisson et al zunächst die mIBG Aufnahme von Phäochromozytomen. Sie berichteten im Jahre 1984 über ¹³¹I-mIBG-Szintigraphien bei zehn Patient*innen zur Darstellung des Neuroblastoms⁸⁵⁻⁸⁸. Kurz darauf führten auch Kimmig et al. in Deutschland eine ¹³¹I-mIBG-Szintigraphie bei einer 2-Jährigen Patientin mit Neuroblastom durch⁸⁹. Wegen der Aufnahme des radioaktiven Iods in die Schilddrüse muss vor dem Einsatz einer mIBG-Szintigraphie eine Schilddrüsenblockade erfolgen. In Deutschland kommt dafür heute meist Perchlorat zum Einsatz^{59,73,76}. Die diagnostische Nutzung von ¹³¹I-mIBG ist heutzutage weitestgehend obsolet^{59,85}. Das Isotop ¹²³I ist dem ¹³¹I mit Blick auf die geringeren γ -Emmissionsenergie mit 159keV zu 364keV deutlich überlegen und für die Bildgebung im klinischen Alltag besser geeignet^{73,76,90-92}. ¹²³I ist außerdem ein reiner γ -Strahler ohne β -Strahlung und besitzt eine physikalische Halbwertszeit von 13 Stunden, während ¹³¹I ein γ - und β -Strahler ist und eine Halbwertszeit von 8 Tagen besitzt⁷³.

Die ¹²³I-mIBG-Szintigraphie findet heute Einsatz als Standarddiagnostikum bei Verdacht auf einen neuroektodermalen Tumor im initialen Tumor-Staging und im Therapieverlauf. Des Weiteren spielt die ¹²³I-mIBG-Szintigraphie eine Rolle bei der Indikationsstellung einer Therapie mit ¹³¹I-mIBG. Sie wird auch durchgeführt im Rahmen der Kontrolluntersuchungen nach Therapie bei mIBG-positiven Residuen oder Verdacht auf ein Rezidiv^{36,59,76,90,92,93}.

¹²³I-mIBG wird zudem auch in der kardiologischen Diagnostik verwendet. Der Einsatz erfolgt besonders in der Diagnostik und Risikobeurteilung der Herzinsuffizienz, zurzeit noch hauptsächlich in der klinischen Forschung⁹⁴⁻⁹⁷. Auch eine Korrelation der myokardialen mIBG-Anreicherung mit neurodegenerativen Erkrankungen wird in Studien untersucht und hat in Japan teilweise Einzug in den klinischen Alltag gehalten^{96,98-100}.

2.3.2 mIBG in der Therapie des Neuroblastoms

In den frühen 1990er Jahren wurden im Rahmen von Studien die ersten ¹³¹I-mIBG-Therapien durchgeführt, zunächst bei Patient*innen mit Rezidiven oder raschem Progress^{86,101-103}. ¹³¹I-mIBG ist ein γ - und β -Strahler, der eine höhere Emissionsenergie hat, als der reine γ -Strahler ¹²³I-mIBG. Einsatz findet es vor allem in der Behandlung von verschiedenen neuroektodermalen Tumoren. Dazu gehören Ganglioneurome, Paragangliome, Phäochromozytome, Karzinoide, medulläre Schilddrüsenkarzinome und Neuroblastome^{92,104}. Dabei wird die mIBG-Therapie allein oder in Kombination mit anderen Therapieelementen eingesetzt^{14,105}.

Im Therapieprotokoll der geschlossenen NB2004-Studien und in der aktuellen GPOH Guidance von 2016 ist der Einsatz der ¹³¹I-mIBG-Therapie vorgesehen. Diese ist demnach indiziert bei Patient*innen der Hochrisikogruppe mit verbliebenem mIBG-positivem Tumor beziehungsweise mIBG-positiven Metastasen am Ende der Induktionschemotherapie. In der Therapieempfehlung folgt auf die ¹³¹I-mIBG-Therapie die Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation. Des Weiteren kommt die mIBG-Therapie bei Rezidiven oder in palliativen Situationen zur analgetischen Therapie zum Einsatz^{36,54,59,76,105,106}.

de Kraker et al. setzten in einer Studie von 2008 die ¹³¹I-mIBG-Therapie (mit zwei Zyklen) in der initialen Therapie als erstes Therapieelement nach Diagnose ein.

Auf die ¹³¹I-mIBG-Therapie folgte dann unter anderem die chirurgische Tumorresektion, Chemotherapie und Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. In den Studien zeigten 30 der 41 untersuchten Patient*innen ein partielles Ansprechen nach den zwei Zyklen der ¹³¹I-mIBG Therapie¹⁰⁷. Johnson et al. führten eine Studie durch, in der sie nach initialer Chemotherapie eine hochdosierte ¹³¹I-mIBG Therapie durchführten.

Darauf folgte innerhalb von höchstens 100 Tagen eine zweite ¹³¹I-mIBG Therapie. In dieser Studie wurde ein Ansprechen bei 41% der Patient*innen gemessen an der Reduktion von mIBG positiven Herden beobachtet¹⁰⁸. Rubio et al analysierten retrospektiv die in ihrer Klinik durchgeführten mIBG-Therapien, wobei hier jeweils zwei mIBG-Therapien mit einem

Abstand von 14 Tagen durchgeführt wurden. Sie analysierten die verabreichte Aktivität der ersten mIBG-Therapie mittels Ganzkörperdosimetrie und unabhängig davon das Gesamtansprechen. Patient*innen mit partiellem oder komplettem Ansprechen zeigten eine bessere Gesamtprognose ¹⁰⁹.

French et al. führten ¹³¹I-mIBG Therapien bei Patient*innen mit Neuroblastomrezidiv durch, gefolgt von Hochdosischemotherapien mit Busulfan und Melphalan und autologen Stammzelltransplantationen zur Evaluation der Toxizität und der Response der Kombination der Therapieelemente. Hier zeigten sich die Kombination als (bei Anwendung im Abstand von sechs Wochen) in Hinblick auf die Toxizität sicher. In der kleinen Studiengruppe von acht Patient*innen zeigten drei ein vollständiges Ansprechen, zwei ein partielles Ansprechen und einer nur ein geringes Ansprechen, einer eine progrediente Erkrankung. Einer verstarb an einer Venocclusive Disease (VOD) ¹¹⁰.

In Ihrer Untersuchung verglichen Kraal et al. Patient*innen, die zwei ¹³¹I-mIBG Therapien als initiales Therapieelement (gefolgt von einer Induktion mittels Chemotherapie analog der GPOH Empfehlung für Hochrisikopatienten) erhielten mit Patient*inne, die lediglich die Induktionstherapie erhalten hatten. Hier zeigte sich, dass die Apherese von Stammzellen nach ¹³¹I-mIBG Therapie möglich war, die Erholung der Thrombozyten stellte sich jedoch verzögert dar. ¹¹¹

Die Kombination von zwei aufeinanderfolgenden ¹³¹I-mIBG-Therapien mit dem Topoisomeraseinhibitor Topotecan, welcher die Strahlensensibilität des Tumors erhöhen soll, wurde von Kraal et al. bei Patient*innen mit Erstdiagnose eines Hochrisikoneuroblastoms untersucht. Die Response Rate bezogen auf den Primärtumor betrug 94%, die Response Rate der osteomedullären Metastasen betrug 43%. ¹¹² In der Rezidivbehandlung wurde die Kombination von ¹³¹I-mIBG Therapien und dem Topoisomerasehemmer Topotecan und einer nachfolgenden Hochdosischemotherapie in Bezug auf klinische Durchführung, Dosimetrie und Ansprechen von Sevrin et al. untersucht. Gemessen am Curie Score zeigten zwei Patient*innen ein komplettes Ansprechen, zwei ein partielles Ansprechen, 18 eine stabile Erkrankung und sechs einen Progress ^{113,114}.

Die Kombination von Gemcitabin und der ¹³¹I-mIBG-Therapie wurde in einer Studie von van Eijkelenburg und Simon et al. untersucht ¹¹⁵. Gemcitabin ist ein Cytosin-Analogon, das antiproliferativ auf den Tumor wirkt und die Empfindlichkeit des Tumors auf ¹³¹I-mIBG erhöhen soll ¹¹⁵⁻¹¹⁷. Auch die Kombination von ¹³¹I-mIBG und Vincristin und Irinotecan und ¹³¹I-mIBG und Vorinostat wurde von Dubois et al. untersucht. Es ließ sich bei zusätzlicher Therapie mit Vorinostat die höchste Response Rate (mit 32% versus jeweils 14% in den

beiden anderen Gruppen) nachweisen, während die Toxizität bei Therapie mit Irinotecan und Vincristin im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht war¹¹⁸.

Die ¹³¹I-mIBG Therapie ist ein Therapieelement, das schon lange in der Behandlung des Neuroblastoms eingesetzt wird und deren potenzielle Wirkung pathophysiologisch gut nachvollziehbar scheint, aber deren Wirksamkeit in randomisierten Studien kaum belegt ist⁹².

Ussowicz et al. untersuchten in ihrer Erhebung Kinder, die in den Jahren 2006-2019 eine ¹³¹I-mIBG-Therapie in Polen erhalten haben. Hier zeigte sich ein verbessertes *Outcome* bei Patientinnen und Patienten ohne *MYCN*-Amplifikation.¹¹⁹ Auch hier ist keine genaue Aussage über die genaue Bedeutung der ¹³¹I-mIBG-Therapie möglich.

Eine Erhebung von Schmidt et al. mit Auswertung der Ergebnisse der Patient*innen der NB97 Studie der deutschen Neuroblastomstudie konnte keine verbesserte Prognose bei behandelten Patient*innen mit ¹³¹I-mIBG-Therapie im Vergleich zu Patient*innen ohne ¹³¹I-mIBG-Therapie zeigen¹²⁰.

Weitere prospektive Studien zur Bedeutung der ¹³¹I-mIBG Therapie in der Behandlung des Hochrisikoneuroblastoms sind nötig. Derzeit untersucht wird die Kombination der mIBG-Therapie in Kombination mit anderen Therapieelementen untersucht. Darunter z.B. die SIOPEN Veritas Studie. Hier werden Patient*innen eingeschlossen, die ein geringes Ansprechen auf die Induktionstherapie zeigten. Diese erhalten randomisiert vorgeschaltet vor die reguläre Hochdosischemotherapie entweder einer ¹³¹I-mIBG-Therapie kombiniert mit Topotecan (und autologer Stammzelltransplantation) oder eine Hochdosischemotherapie mit Thiotepa (und autologer Stammzelltransplantation).

Eine Phase III Studie der Children Oncology Group untersucht die Kombination der Standardtherapie mit ¹³¹I-mIBG Therapie oder ALK-Inhibitoren^{121,122}.

Da die ¹³¹I-mIBG-Therapie in der SIOPEN-GPOH NBL High Risk Studie in Zukunft wohl nicht mehr Bestandteil des aktuellen Therapiestandards sein wird, wird es national zunächst keine Auswertungen im Rahmen der neuen Studien in Bezug auf den Effekt der ¹³¹I-mIBG-Therapie in der Erstlinientherapie geben können¹²³. Gegebenenfalls sind in Zukunft retrospektive Vergleiche von Scores und Gesamtüberleben der Patient*innen mit ¹³¹I-mIBG verabreicht nach aktuellen Vorgaben der GPOH von 2016 und der NB Studien 97 und 04 und Patient*innen ohne ¹³¹I-mIBG-Therapie behandelt nach zukünftigen Studienprotokollen, möglich.

2.3.3 Durchführung von ¹²³I-mIBG-Szintigraphien

Das ¹²³I-mIBG wird für den Patienten/die Patientin individuell bestellt und langsam intravenös verabreicht ¹²⁴. Die Aufnahmen sollten 24h nach Injektion angefertigt werden. Auch Aufnahmen nach 4-6h und Aufnahmen nach 48h können zur Bewertung der Dynamik und bei komplexen Fragestellungen sinnvoll sein ^{76,104}. Eine Studie von Rogasch et al. aus dem Jahre 2018 zeigte jedoch, dass frühe Aufnahmen angefertigt 4h nach Injektion keine zusätzlichen Informationen liefern und somit in gewissen Situationen verzichtbar sein können, besonders wenn eine SPECT-CT vorliegt. Es konnte ebenso im Umkehrschluss gezeigt werden, dass planare frühe Aufnahmen allein nicht ausreichend sind ¹²⁵. Die Dosis bei Kindern beträgt nach aktuellen Vorgaben der European Association of Nuclear Medicine (EANM) 37-370 Mega-Becquerel (MBq)^{126,127}. Laut Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) sollte die Aktivität, auch in Anlehnung an die Vorgaben der deutschen Strahlenschutzkommission aus dem Jahre 2000 bei 80-370 bzw. 400 MBq liegen. Die Dosisempfehlungen sollten zur Generierung von diagnostisch gut verwertbaren Aufnahmen nicht unterschritten werden ^{104,127,128}.

2.3.4 Durchführung von ¹³¹I-mIBG-Therapien

Die ¹³¹I-mIBG-Therapie wird als Infusion über 45 min – 4 h verabreicht ^{92,104}. Vor der Verabreichung erfolgt eine Aufklärung über potentielle Nebenwirkungen und die Indikation wird geprüft ¹⁰⁴. Absolute Kontraindikationen für die ¹³¹I-mIBG-Therapie sind laut Leitlinie gegeben bei Vorliegen einer Schwangerschaft oder bei stillenden Patientinnen, bei einer Lebenserwartung von unter drei Monaten (außer bei palliativer Indikation zum Beispiel auf Grund von Knochenschmerzen bei metastatischem Befall) oder einer Niereninsuffizienz, die in kurzer Zeit eine Dialyse nötig machen könnte. Relative Kontraindikationen sind die medizinisch unvertretbare Isolierung, unkontrollierbare Urininkontinenz mit Gefahr der Kontamination, fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion mit einer GFR von unter 30ml/min und eine potenzielle progressive toxische Schädigung der Niere oder des Knochenmarks auf Grund der Vortherapie und Myelosuppression. Diese sind im individuellen Fall nach Nutzen-Risiko-Abwägung zu prüfen ^{77,92}.

Des Weiteren müssen Medikamenteninteraktionen vor Gabe des ¹³¹I-mIBGs geprüft werden. Zu den Medikamenten, die mit der ¹³¹I-mIBG Aufnahme und Speicherung interagieren, gehören besonders sympathomimetische Medikamente, wie β -Sympathomimetika (z.B. Salbutamol oder Fenoterol), α -Rezeptor-Blocker, andere kardiovaskulär wirksame Medikamente, Antipsychotika und Antidepressiva ^{76,77,92,127,129}

2.3.5 Nebenwirkungen und Spätfolgen der ¹³¹I-mIBG Therapie

Frühe Nebenwirkungen nach intravenöser Applikation können Erbrechen, Übelkeit, Sialadenitis mit verminderter Speichelproduktion, temporäre Myelosuppression (4-6 Wochen nach Therapie) und eine abnehmende Nierenfunktion bei Patient*innen mit vorgeschädigten Nieren sein. Selten treten hypertensive Krisen durch erhöhte Katecholaminausschüttung auf. Zu den späten Nebenwirkungen gehören Hypothyreosen insbesondere bei nicht ausreichender Schilddrüsenblockade und eine persistierende Myelosuppression mit Neutro- und Thrombozytopenie. Auch reversible Leberschädigungen wurden beobachtet ^{75,82,92,130-132}. Sekundärmalignome treten selten auf. So trat in einer Studie von Weiss et al. bei ungefähr 4% der Kinder mit rezidiviertem Neuroblastom in den ersten 5 Jahren nach ¹³¹I-mIBG Therapie ein Sekundärmalignom wie eine akute myelotische Leukämie oder ein Myelodysplastisches Syndrom auf, wobei alle Kinder mit Sekundärmalignomen auch intensive Chemotherapie erhalten hatten ¹³³.

In einer Erhebung fanden Huibregtse et al. eine kumulative zehn Jahres Inzidenz von 14,3% an Sekundärmalignomen bei Kindern nach ¹³¹I-mIBG-Therapie. Es konnte kein Zusammenhang zwischen multiplen mIBG-Therapien und einer höheren Inzidenz an Sekundärmalignomen gefunden werden ¹³⁴. Zusätzlicher Risikofaktoren für Sekundärmalignome sind eine intensive begleitende Chemotherapie, ebenso wie die lokale Strahlentherapie ^{82,133,135-137}.

2.4 Scoring von mIBG Szintigraphien

Eine Vielzahl von unterschiedlichen mIBG-Scores wurden oder werden in der Bewertung von mIBG-Szintigraphien und der Bewertung des Therapieansprechens bei Neuroblastompatient*innen eingesetzt. Diese sollen neben qualitativen (Vorhandensein von Metastasen) auch quantitative Aussagen über die Ausdehnung von Neuroblastometastasen ermöglichen ^{28,90,138-148}. Hierbei kann man unterscheiden zwischen Extensionsscores, die den Körper in verschiedene Regionen unterteilen und je nach Anzahl und Ausdehnung der Metastasen einen Punktwert vergeben ^{90,145} und Intensitätsscores, die die Intensität der mIBG-Anreicherung bewerten ^{141,146}.

2.4.1 Extensionsscores

Ady et al. entwickelten 1995 am Institute Curie in Paris den ersten semi-quantitativen Score (Curie Score) zur Bewertung von mIBG-Szintigraphien ¹⁴². Der Score sollte es ermöglichen das Ansprechen auf die Therapie besser vorauszusagen und den Einfluss der individuellen Bewertung des Auswertenden bei der Befundung der mIBG-Szintigraphie reduzieren ¹⁴². Der Curie Score wird heute in seiner modifizierten Form nach Matthay verwendet ^{139,147}.

Das Skelett wird in neun Regionen unterteilt. Die Regionen umfassen Schädel, cerviko-thorakale und lumbo-sakrale Wirbelsäule, Thoraxskelett, Oberarme, Unterarme, Becken, Ober- und Unterschenkel.

Zusätzlich werden Weichteilmetastasen in einer eigenen Kategorie berücksichtigt. Das Scoring erfolgt mittels der planaren Ganzkörper-Szintigraphien. Je nach Metastasenbefall wird für jede Region ein Punktwert vergeben (s. Tabelle 3). So entspricht eine einzelne mIBG-positive Metastase in der entsprechenden Region einem Punkt, mehr als eine Metastase, aber unter 50% Befall der Region zwei Punkten und bei einem Befall von >50% der Region entspricht dies drei Punkten ^{139,142,147}.

Neben dem modifiziertem Curie Score spielt heute vor allem in Europa der SIOPEN Score eine wichtige Rolle bei der standardisierten Bewertung von mIBG-Szintigraphien. Hier wird der Körper in 12 Regionen unterteilt - Schädel, Wirbelsäule, Brustkorb, Becken und jeweils rechter und linker Ober- und Unterarm sowie Ober- und Unterschenkel. Die Regionen werden mit einem Wert von 0-6 Punkten bewertet. Ein Punkt entspricht einer Läsion, zwei Punkte zwei Läsionen, drei Punkte drei Läsionen.

Vier Punkte entsprechen mehr als 3 Läsionen in dem Gebiet, aber weniger als 50% Anreicherung und fünf Punkte entsprechen mehr als 50% Anreicherung.

Sechs Punkte werden vergeben, wenn der Knochen diffus langstreckig (flammen-artig) befallen ist (s. Tabelle 3) ^{90,143,145,149,150}.

SIOPEN Score		Modifizierter Curie Score	
0	Keine Läsionen	0	Keine Läsionen
1	Ein Herd	1	Ein Herd
2	Zwei Herde		
3	Drei Herde		
4	>3 Herde, aber <50% der Region betroffen	2	Mehr als ein Herd
5	50-95% des Knochens diffus betroffen		
6	Gesamter Knochen diffus betroffen		
		3	Segment diffus betroffen (>50%)

Tabelle 3 Punktwerte bei SIOPEN und modifiziertem Curie Score

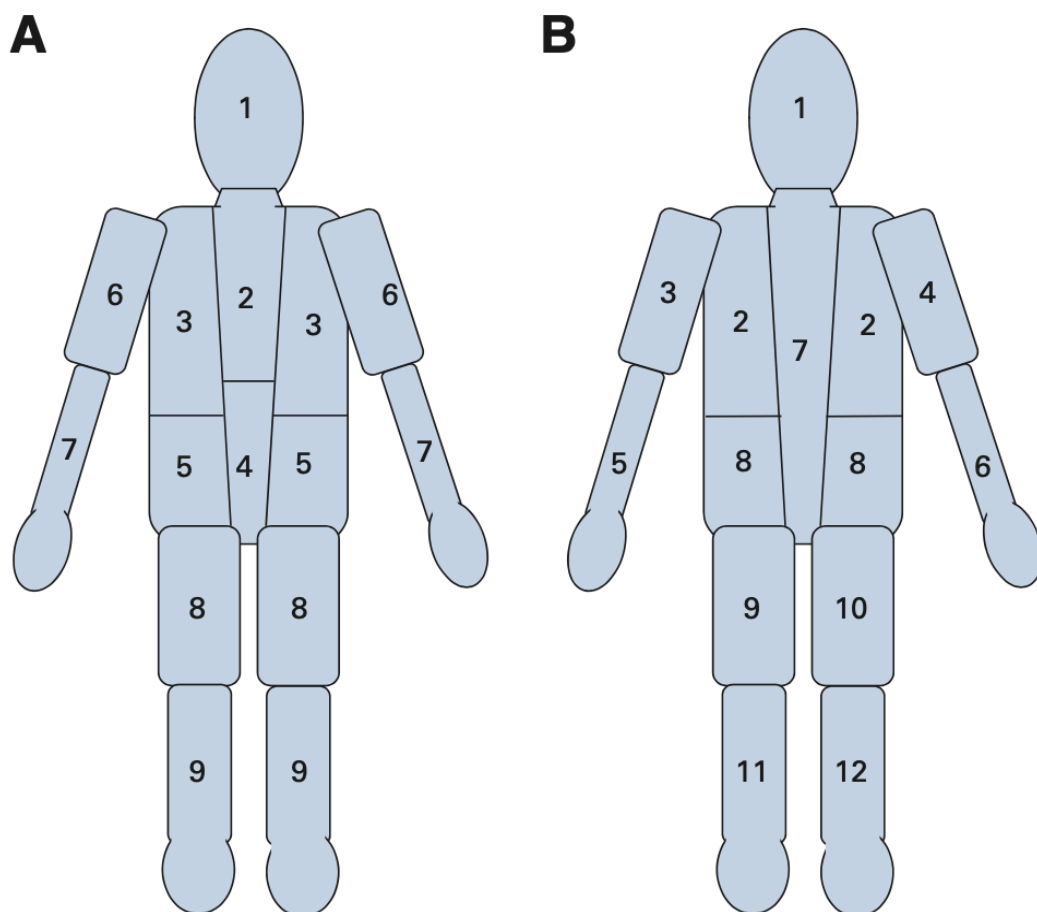


Abbildung 3 mod. Curie (A) und SIOPEN Score (B)¹⁵¹

Der Einsatz von Computer-gestütztem Curie Scoring wurde in einer Studie von Sokol et al. untersucht. Hier wurden die Bilder anhand von drei unterschiedlich intensiv Computer-gestützten Methoden bewertet. Die Läsionen wurden klassisch durch den Untersucher bewertet oder die vom Computer erkannten Läsionen vom Untersucher den anatomischen Regionen gemäß Curie Score zugeordnet. Als dritte untersuchte Methode wurden die jeweiligen anatomischen Regionen vom Untersucher digital gekennzeichnet und in Folge die Läsionen vom Computer erkannt und zugeordnet. Die Interobserver Reliabilität und die Reliabilität zwischen den verschiedenen Methoden war sehr gut. Das Scoring war bei der zuletzt genannten untersuchten Methode jedoch zeitintensiver ¹⁵².

Der Zusammenhang zwischen dem Score bei Diagnose, dem am Ende der Induktionschemotherapie und der Prognose wurden in Studien untersucht. In der Studie von Katzenstein et al. zeigten Patient*innen mit einem Score ≥ 3 am Ende der Induktionschemotherapie häufiger Rezidive, als Patient*innen mit einem Score ≤ 3 . Hier wurde ein dem Curie Score ähnliches System zur Bewertung der Szintigraphien eingesetzt ¹³⁸.

In einer Auswertung von Yanik et al. zeigte sich eine schlechtere Prognose bei Patient*innen mit Hochrisikoneuroblastom bei einem Curie Score >2 nach Induktionschemotherapie ¹⁴⁷.

Decarolis et al. konnten einen Zusammenhang zwischen höheren mIBG Scores bei Diagnose und schlechterer Prognose zeigen. Der beste prognostische *Cut Off*-Wert nach 2 Zyklen Induktionschemotherapie lag hier bei einem SIOPEN Score ≤ 4 und einem Curie Score von ≤ 2 . Nach vier Blöcken der Induktionschemotherapie war das Gesamtüberleben besser bei den Patient*innen, die keine mIBG positiven osteomedullären Herde zeigten und somit einen Score von 0 aufwiesen. Eine bessere Prognose bei Patient*innen mit einem Score von 0 im Vergleich zu Patient*innen mit noch mIBG positiven Metastasen am Ende der Induktionschemotherapie und somit nach sechs Blöcken Chemotherapie konnte hingegen nicht gezeigt werden ¹⁵¹.

Yanishevski et al. untersuchten das Ansprechen bei metastasierten Neuroblastomen auf die neoadjuvante Chemotherapie bei *MYCN*- und nicht *MYCN*-amplifizierten Tumoren anhand des Curie Scores und ermittelten einem prognostischen Grenzwert von 2 bei Diagnose. Auch das Ansprechen des Primärtumors wurde untersucht. Es konnte ein besseres Ansprechen bei *MYCN*-amplifizierten Tumoren, als bei nicht amplifizierten

Tumoren in Hinblick auf den Primärtumor nachgewiesen werden. In Bezug auf die metastatischen Läsionen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied.¹⁵³

2.4.2 Intensitätsscores

Es wurden über die Jahre auch immer wieder Bewertungen der mIBG-Aufnahmen hinsichtlich der Intensität der Anreicherung des Primärtumors oder der einzelnen Metastasen vorgenommen. Der Tumor wurde in Kontrast zu Referenzgewebe, wie der physiologisch anreichernden Leber gebracht^{90,146} oder die Anreicherung visuell bewertet. Die Anreicherung wird beispielsweise in vier Kategorien eingeteilt (siehe Tabelle 4)

74,90,141,146

Intensitätsscore	Art der Anreicherung
0	keine
1	zweifelhaft/nicht sicher zu bewerten
2	sichere, aber milde Anreicherung
3	Deutliche Anreicherung

Tabelle 4 Beispiel Intensitätsscore

Ein anderer Ansatz ist die Definition von *Regions of Interest* (ROIs) mit denen die Anreicherung von Tumoren oder Metastasen mit einem festgelegten Referenzgewebe verglichen werden kann¹⁵⁴. Das Verfahren ähnelt der Heart-to-Mediastinum-Rate, die bei mIBG-Szintigraphien zur Darstellung des Herzens erhoben wird^{95,97}.

Das Intensitätsscoring hat sich noch nicht in der klinischen Routine bei der Diagnostik von Neuroblastomen etabliert. Die Weiterentwicklung von einheitlichen Intensitätsscores und deren Standardisierbarkeit, Umsetzbarkeit und sinnvolle Kombination mit etablierten Extensionsscores bei der Bewertung von Neuroblastomen wird ein Thema der Forschung der nächsten Jahre sein.

2.5 Zielsetzung dieser Arbeit

In dieser Arbeit wurde die Veränderung des SIOOPEN und modifizierten Curie Scores durch die ^{131}I -mIBG Therapie bei Neuroblastompatientinnen-und -patienten untersucht und diese Scoreveränderung mit etablierten Risikofaktoren korreliert.

Die Betrachtung und Analyse der erhobenen Daten erfolgen mit folgenden Fragestellungen:

- Charakterisierung der Studienkohorte
- Vergleich der Scores der letzten diagnostischen ^{123}I -mIBG Aufnahme vor ^{131}I -mIBG-Therapie mit dem Score des therapeutischen ^{131}I -mIBG Therapieszintigramms. Hier sollte untersucht werden, ob die ^{131}I -mIBG Szintigraphien regelhaft mehr Läsionen zeigen, als die diagnostischen ^{123}I -mIBG Szintigraphien.
- Vergleich der Scores der diagnostischen ^{123}I -mIBG-Aufnahme vor ^{131}I -mIBG-Therapie mit der diagnostische ^{123}I -mIBG-Aufnahme nach ^{131}I -mIBG-Therapie. Es sollte somit untersucht werden, ob sich ein Ansprechen anhand einer Score Reduktion zeigen lässt.
- Korrelation der Score-Reduktion mit etablierten Einflussfaktoren (molekulargenetische Risikofaktoren, Alter bei Diagnose, Kombination mit der Hochdosischemotherapie)

3.0 Material und Methoden

3.1 Einschlusskriterien/erfasste Daten:

Es wurden alle Neuroblastompatientinnen und -patienten eingeschlossen, die in den Jahren 2004-2018 eine ^{131}I -mIBG-Therapie in der Klinik- und Poliklinik für Nuklearmedizin der Uniklinik Köln erhalten haben. Dies beinhaltete sowohl Therapien im Rahmen der Behandlung der Ersterkrankung, als auch Behandlungen im Rezidiv oder in der palliativen Situation. Die Szintigraphien der Patient*innen angefertigt vor und nach ^{131}I -mIBG-Therapie und das Therapieszintigramm wurden mittels des SIOOPEN und modifiziertem Curie Score bewertet:

Es wurden rein retrospektiv Patientendaten erhoben. Alle Untersuchungen (z.B. Szintigraphien, Laboruntersuchungen) wurden im Rahmen der regulären Patientenheilbehandlung erhoben und lagen unabhängig von dieser Arbeit zum Zeitpunkt der Analyse schon in den Patientenakten vor.

Erfasst wurden folgenden Daten:

- Geschlecht
- Alter bei Diagnose und Alter bei ^{131}I -mIBG-Therapie
- Stadium
- Status von molekulargenetischen Biomarkern (*MYCN*, 1p)
- Therapiesituation (Erst- bzw. Rezidivtherapie) zum Zeitpunkt der ^{131}I -mIBG-Therapie
- Anzahl der ^{131}I -mIBG-Therapien pro Patient/Patientin
- Kombination mit anderen Therapieelementen

Folgende Szintigraphien wurden ausgewertet:

- das diagnostische ^{123}I -mIBG-Szintigramm vor ^{131}I -mIBG-Therapie (**t1**)
- das ^{131}I -mIBG-Therapieszintigramm (**t2**)
- das diagnostische ^{123}I -mIBG-Szintigramm nach ^{131}I -mIBG-Therapie (**t3**)

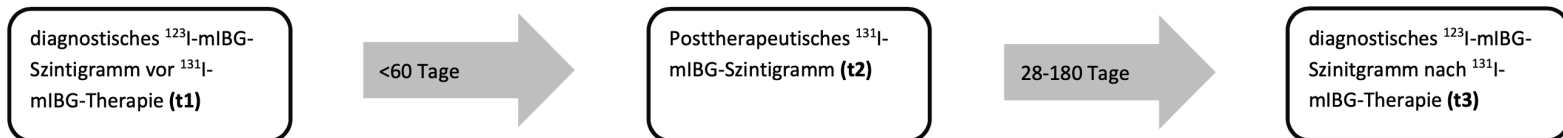


Abbildung 4 Zeitlicher Ablauf und Abstände der Szintigraphien

Die Aufnahmen der Patientinnen und Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden dann mittels SIOPEX und modifiziertem Curie Score bewertet und in Folge weiter analysiert.

Einschlusskriterien:

- ^{131}I -mIBG Therapie in den Jahren 2004-2018 im Rahmen der Behandlung eines Neuroblastoms
- mIBG-Anreicherung im Primärtumor oder in Metastasen
- Diagnostische ^{123}I -mIBG Szintigraphie (aufgenommen <60 Tage) vor ^{131}I -mIBG-Therapie und ^{131}I -mIBG Therapieszintigraphie verfügbar

Oder/und

- Diagnostische ^{123}I -mIBG Szintigraphie (aufgenommen <60 Tage) vor und diagnostische ^{123}I -mIBG Szintigraphie (aufgenommen 28-183 (circa 6 Monate)) Tage) nach ^{131}I -mIBG-Therapie verfügbar

3.2 Semiquantitatives Extensionsscoring der Szintigraphien

Das Scoring erfolgte zur Generierung einer optimalen Datenqualität in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Matthias Schmidt aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin als Referenznuklearmediziner des deutschen Neuroblastomregisters, der die dafür notwendige Expertise besitzt. Verwendet wurden die planaren Ganzkörper-Szintigraphien. Diese wurden mittels SIOOPEN und modifiziertem Curie Score mit Hilfe eines Scoring Bogens bewertet (siehe Anhang 1).

Die Szintigraphien lagen in Form von Originalausspielungen, digital auf CD oder im Bildbetrachtungssystem PACS der Uniklinik Köln IMPAX vor.

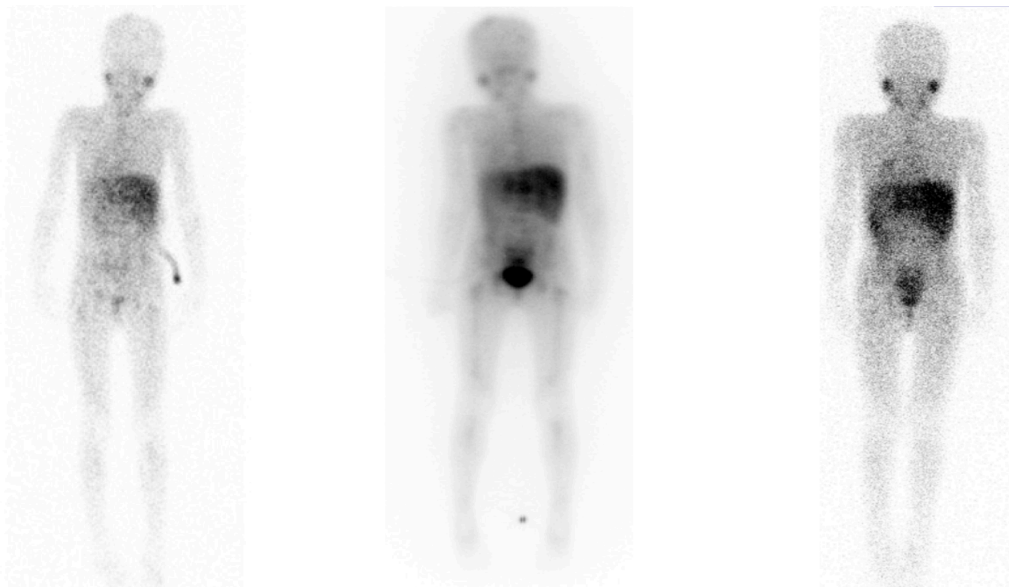


Abbildung 5 Beispielbild Score vor, unter und nach ^{131}I -MIBG Therapie
(SIOOPEN Score 20 vs. 38 vs. 0, mod. Curie Score 10 vs. 20 vs. 0)

3.3 Intensitätsscoring der Szintigraphien

In dieser Arbeit wurde anfangs ebenfalls eine Intensitätsmessung einzelner osteomedullärer Herde in den diagnostischen ^{123}I -mIBG-Szintigraphien vor und nach ^{131}I -mIBG-Therapie bei einzelnen Patienten angestrebt. Dies war nur bei Patient*innen möglich bei denen die entsprechenden Aufnahmen digital als Rohdaten verfügbar waren. Außerdem mussten nach ^{131}I -mIBG Therapie noch osteomedulläre Herde vorhanden sein, um einen Vergleich möglich zu machen. Auch mussten die planaren Ganzkörperaufnahmen zur Bewertung vorliegen. Des Weiteren mussten die mIBG-positiven osteomedullären Herde von gesundem Weichteilgewebe als Referenzgewebe umgeben sein, um die Herde damit vergleichen zu können.

Der am kräftigsten anreichernde Herd im diagnostischen ^{123}I -mIBG-Szintigramm wurde ausgewählt und die Intensität (mittels ROI Messung der Pixel) und *Tumor to background* Verhältnis (im Vergleich zu nicht befallenen Weichteilgewebe) quantifiziert.

3.4 Statistische Analyse und verwendete Programme

Zur statistischen Analyse wurde das Statistikprogramm SPSS (Version 27) verwendet. Die Tabellen, die später in SPSS überführt wurden, wurde mittels Microsoft Excel 2016 erstellt. Die Szintigraphien, die digital verfügbar waren, wurden im Programm PACS IMPAX EE R20 (Agfa Healthcare) angesehen und in Folge bewertet.

Die Scoreverläufe wurden im Median (unter Angabe der Range) dargestellt. Die Verteilung der Scores wurde mittels zweifaktorieller Varianzanalyse nach Friedman für verbundene Stichproben und Konkordanzkoeffizient nach Kendall für verbundene Stichproben berechnet. Die Korrelation der Score Ratio im Sinne der Responsebewertung zu den Risikofaktoren wurde mittels Signifikanzberechnung nach Fisher berechnet. P-Werte < 0.05 wurden als signifikant betrachtet.

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Patientenkohorte und der erfassten mIBG-Szintigraphien

Insgesamt wurden in den Jahren 2004-2018 92 ^{131}I -mIBG-Therapien bei 66 Patientinnen und Patienten in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Uniklinik Köln durchgeführt. Es haben sechs Patient*innen 2, ein Patient 3, drei Patient*innen 4 und ein Patient 6 ^{131}I -mIBG Therapien erhalten.

Ein Patient wurde aus dieser Erhebung ausgeschlossen, da in der diagnostischen Aufnahme vor ^{131}I -mIBG-Therapie (t1) keine pathologische mIBG-positive Anreicherung vorhanden waren. Ein weiterer Patient musste ausgeschlossen werden, da lediglich das ^{131}I -mIBG-Therapieszintigramm zum Scoring vorlag. Es lagen somit die Szintigramme von 64 Patient*innen mit insgesamt 90 ^{131}I -mIBG-Therapien vor und wurden mittels SIOPEN und modifiziertem Curie Score bewertet (siehe Abbildung 5). In 50 Fällen konnte der Score vor ^{131}I -mIBG Therapie mit dem ^{131}I -mIBG Therapieszintigramm (t1 und t2) und in 42 Fällen konnte der Score vor und nach ^{131}I -mIBG-Therapie (t1 und t3) verglichen werden. Bei 33 Therapieepisoden von 32 Patient*innen (ein Patient behandelt sowohl in der Ersterkrankung, als auch im Rezidiv) lagen Aufnahmen zu allen drei Zeitpunkten vor. Die übrigen Szintigramme lagen nicht zur Bewertung vor oder erfüllten die Kriterien der zeitlichen Abstände nicht.

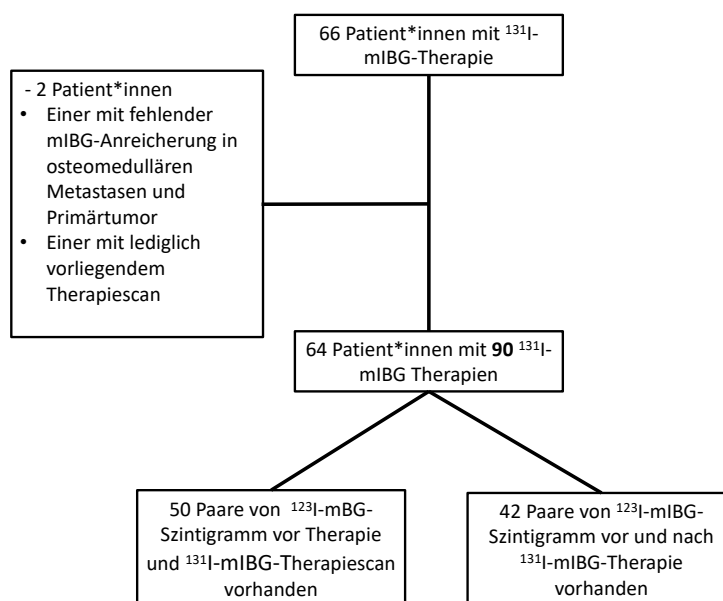


Abbildung 6 Eingeschlossene Patient*innen

Von den 64 eingeschlossenen Patienten waren 40 männlich und 24 weiblich. Das Alter bei Diagnose reichte von 15 Monaten bis zu 21 Jahren (Median 43 Monate), das Alter bei mIBG-Therapie reichte von 20 Monaten bis zu 21 Jahren (Median 81 Monate).

56 Patient*innen hatten bei Diagnose ein Stadium 4 nach INSS, sieben Patient*innen ein Stadium 3 nach INSS und ein Patient ein Stadium 2 nach INSS. Die Patient*innen mit initial lokalisierten Neuroblastomen erhielten die ¹³¹I-mIBG-Therapie im metastatischen Rezidiv. Bei neun Patient*innen lag eine Amplifikation der Protoonkogens *MYCN* vor, bei drei Patient*innen lag keine Information über den *MYCN*-Status vor. Fünf Patient*innen zeigten eine Imbalance von Chromosom 1p und sechs Patient*innen eine Deletion von 1p. 28 Patient*innen erhielten die ¹³¹I-mIBG-Therapie in der Erstlinienbehandlung, 46 Patient*innen erhielten insgesamt 62 ¹³¹I-mIBG-Therapien in der Rezidivsituation, darunter die acht Patient*innen mit initial lokalisierter Erkrankung. Es wurde im Median eine Dosis von 7,5 GBq ¹³¹I-mIBG therapeutisch appliziert [3,5 GBq-10,9 GBq]. Da das Gewicht in den Arztbriefen der Nuklearmedizin nicht regelhaft vermerkt war, kann die applizierte Dosis/ kg KG hier leider nicht angegeben werden. Tabelle 5 zeigte die Verteilungen der Therapien je Ersterkrankung und Rezidivepisode und Tabelle 6 eine Übersicht über die Patientencharakteristik.

¹³¹ I-mIBG-Therapie in	n
Erstbehandlung	28
1. Rezidiv	27
2. Rezidiv	18
3. Rezidiv	11
4. Rezidiv	5
5. Rezidiv	0
6. Rezidiv	1

Tabelle 5 Verteilung mIBG-Therapie initial/Rezidiv

Patienten insgesamt	64
Weiblich	24
Männlich	40
Stadium nach INSS	
2	1
3	7
4	56
Alter bei Diagnose	
>=18 Monate	56
<18 Monate	8
Amplifikation von <i>MYCN</i>	
ja	9
nein	52
Keine Information	3
Aberration von Chromosom 1p	
Keine Angabe	15
Nicht bestimmbar	5
Heterozygot/keine Deletion	33
Imbalance	5
LOH/Deletion 1p	6
mIBG-Therapien insgesamt	90
Patient*innen mit mIBG-Therapie in	
Erstbehandlung	28
Rezidivbehandlung	62

Tabelle 6 Patientencharakteristik

Von den 28 Patient*innen in der Erstlinientherapie wurden 20 in der NB Studie 2004, vier im Rahmen des Registers der GPOH von 2016 und vier im Ausland nach dortigem Standard behandelt. Im Rezidiv erhielten 35 Patient*innen als Induktion eine Behandlung im Rahmen von definierten Therapieprotokollen (z.B. RIST-rNB-2011, TCE, Metro-NB2021 oder Gemcitabin-mIBG) und 27 Patient*innen wurden im Rahmen individueller Therapiekonzepte behandelt.

4.2 Begleittherapien

Insbesondere die systemischen Therapien, aber auch lokale Therapien wirken sich auf die spätere Interpretation der hier untersuchten Response auf die ¹³¹I-mIBG-Therapie im Sinne einer Scorereduktion aus.

Daher wurde auch die weitere Therapie zwischen dem diagnostischen ^{123}I -mIBG-Szintigramm vor ^{131}I -mIBG-Therapie (**t1**) und dem ^{123}I -mIBG-Szintigramm nach ^{131}I -mIBG-Therapie (**t3**) erfasst. Auch die in ihrem Therapieeffekt gut belegte Hochdosischemotherapie wird in kurzem zeitlichem Abstand zur ^{131}I -mIBG-Therapie gegeben und fällt somit ebenfalls in den untersuchen Abschnitt.

Im Rahmen der Behandlung der Ersterkrankung wurde bei 27 der insgesamt 28 ^{131}I -mIBG-Therapien nachfolgend eine Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation verabreicht (s. Tabelle 7: Hochdosischemotherapie in Erst- und Rezidivbehandlung). Bei einem Patienten lag bei Weiterbehandlung im Ausland keine Information über die weitere Therapie vor. Von den 62 ^{131}I -mIBG-Therapien, die im Rahmen der Behandlung im Rezidiv verabreicht wurden, erfolgten 24 Therapien in Kombination mit einer Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation und fünf in Kombination mit Hochdosischemotherapie und haploidenter Stammzelltransplantation.

mIBG-Therapie in der Erstbehandlung	n
Plus Hochdosischemotherapie und autologe SZT	27
Ohne Information über die weitere Therapie	1
mIBG-Therapie in der Rezidivbehandlung	n
Plus Hochdosischemotherapie und autologe SZT	24
Plus Hochdosischemotherapie und haploidente SZT	5
Ohne Hochdosischemotherapie	33

Tabelle 7 Hochdosischemotherapie in Erst- und Rezidivbehandlung

In Tabelle 8 sind die weiteren Therapieelemente abgebildet, die im Zeitraum zwischen t1 und t3 durchgeführt worden sind. Bei 3 der im Rahmen der Erstlinientherapie behandelten Patient*innen fand nach t1, aber vor ¹³¹I-mIBG Therapie die Tumorsektion statt. Ein weiterer Patient erhielt zwischen t1 und t2 eine Resektion eines mIBG positiven Herdes im Bereich der Leberpforte. Bei den 7 Patient*innen, die in der Erstlinienbehandlung eine Bestrahlung erhielten, fand diese nach der ¹³¹I-mIBG Therapie und vor der diagnostischen Kontrolle statt. In der Erstbehandlung wurde kein Patient im Bereich von Metastasen bestrahlt, sondern lediglich die Primärtumorregion. Tabelle 8 zeigt ebenfalls die Kennzahlen für die Rezidivpatient*innen.

Therapie zwischen t1 und t3 initial	n
Immuntherapie	1
Retinsäure	11
Operation	4
Bestrahlung	5
- <i>Davon im Bereich des Primärtumors</i>	5
- <i>Davon im Bereich der Metastasen</i>	0
Therapie zwischen t1 und t3 im Rezidiv	n
Immuntherapie	4
Retinsäure	5
Operation	4
Bestrahlung	12
<i>Davon im Bereich des Primärtumors</i>	7
<i>Davon im Bereich der Metastasen</i>	6

Tabelle 8 Therapie zwischen t1 und t3

4.3. Beschreibung der untersuchten Szintigraphien

Es lagen insgesamt 238 Aufnahmen der 64 Patient*innen vor. Bei sechs Patient*innen wurden mehrere ^{131}I -mIBG-Therapien in kurzen zeitlichen Abständen durchgeführt, sodass zwischendurch keine diagnostischen ^{123}I -mIBG Aufnahmen angefertigt wurden. Diese Aufnahmen wurden bei der weiteren Analyse der verschiedenen Fragestellungen ausgeschlossen.

Zur Bewertung der Qualität der Szintigramme wurde der subjektive Eindruck des Raters (zB. anhand der Auflösung und Ausspielung der Bilder, der Positionierung und Lagerung des Kindes, etwaiger Bewegungsartefakte) erfasst. 82 von 89 der Aufnahmen bei t1 lagen in guter Qualität vor, 5 in akzeptabler Qualität und 2 in schlechter Qualität. Bei den ^{131}I -mIBG-Therapieaufnahmen lagen 76 Aufnahmen von 79 in guter, 1 in akzeptabler und 2 in schlechter Qualität vor. Bei den Aufnahmen bei t3 lagen 62 von 70 in guter, 6 in akzeptabler und 1 in ungenügender Qualität vor.

4.4 Vergleich der ^{123}I -mIBG Szintigraphie vor Therapie mit der ^{131}I -mIBG Szintigraphie unter Therapie

In insgesamt 50 Fällen lag jeweils das ^{123}I -mIBG-Szintigramm vor ^{131}I -mIBG Therapie (t1) und das ^{131}I -mIBGTherapieszintigramm (t2) vor. Davon waren 21 Patient*innen in der Erstlinientherapie und 29 in der Behandlung der Rezidivsituation.

Die Mediane und Ranges des SIOOPEN und modifizierten Curie Scores sind in Tabelle 9 dargestellt. Die Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt von t1 einen SIOOPEN Score größer 0 bzw. im Curie Score nicht nur Weichteilmetastasen hatten, wurden als im Rahmen der Fragestellung relevante Subkohorte weiter analysiert. Bei Ausschluss der Aufnahmen mit fehlenden mIBG-positiven osteomedullären Metastasen verblieben 34 Aufnahmepaare (davon 14 im Rahmen der initialen Behandlung und 20 angefertigt in der Rezidivbehandlung).

Zeitpunkt	Score t1	Score t2
SIOPEN Score		
<u>Gesamt (n=50)</u>	4 [0-52]	5 [0-56]
<i>davon Initial (21)</i>	7 [0-30]	5 [0-38]
<i>davon Rezidiv (29)</i>	3 [0-52]	4 [0-56]
<u>davon Score bei t1>0 (34)</u>	8 [1-52]	15,5 [1-56]
<i>davon initial(14)</i>	14,5 [1-30]	21 [1-38]
<i>davon Rezidiv (20)</i>	7 [1-52]	7,5 [1-56]
Mod. Curie Score		
<u>Gesamt (n=50)</u>	3 [0-24]	4 [0-25]
<i>davon initial (21)</i>	2 [0-21]	4 [0-20]
<i>davon Rezidiv (29)</i>	2 [0-24]	4 [0-25]
<u>davon Score bei t1>0 (34)</u>	2,5 [1-24]	4 [1-25]
<i>davon Initial (14)</i>	6 [1-,25]	9,5 [1-20]
<i>davon Rezidiv (20)</i>	3 [1-24]	4 [1-25]

Tabelle 9 Mediane und Ranges der Scores zu t1 und t2

Bei 25 Therapieepisoden (von den 50 Aufnahmepaaren der Gesamtgruppe) war der SIOPEN Score zum Zeitpunkt der Therapie höher als in der Aufnahme zuvor, bei zwei Therapieepisoden niedriger und bei 23 Therapieepisoden gleich. Wenn man nur die Patientinnen und Patienten mit mIBG positiven osteomedullären Metastasen (Score >0) im Szintigramm bei t1 betrachtet, lag der Score bei 25 Therapieepisoden höher, war bei 9 Therapieepisoden identisch und bei zweien niedriger.

Im Durchschnitt lag der SIOPEN Score bei t2 um 3,5 Punkte höher als bei t1, der modifizierte Curie Score lag um 1,8 Punkte höher. Die unterschiedliche Verteilung des SIOPEN Scores für die Gesamtgruppe aller hier untersuchten Aufnahmen zeigte sich allerdings nicht signifikant ($p=0,65$), auch nicht für die Untergruppen behandelt im Rahmen der Ersterkrankung ($p=0,185$) oder der Rezidivsituation ($p=0,198$). Auch bei der Verteilung der Curie Scores konnte weder in der Gesamtgruppe ($p=0,56$), noch in der Erst- ($p=0,185$) oder Rezidivtherapie ($p=0,17$) eine Signifikanz nachgewiesen werden.

Interessanterweise waren in keinem der 16 Fälle bei denen der Score in der Voraufnahme null betrogen hatte im ¹³¹I mIBG-Therapieszintigramme mIBG positive Metastasen sichtbar.

4.5 Vergleich der diagnostischen Scores vor und nach mIBG-Therapie

Es lagen 42 korrespondierende Aufnahmepeare zum Vergleich von t1 und t3 vor. Davon wurden 20 Paare im Rahmen der Ersterkrankung angefertigt und 22 Paare im Rahmen der Rezidivtherapie. Die Scoreverläufe sind in Tabelle zehn dargestellt.

Zeitpunkt	Score t1	Score t3
<u>SIOPEN Score</u>		
<u>Gesamt (n=42)</u>	3 [0-52]	0 [0-41]
<i>davon Initial (20)</i>	3 [0-43]	0 [0-43]
<i>Rezidiv (22)</i>	2 [0-52]	0 [0-41]
<u>davon Score bei t1>0 (27)</u>	8 [1- 52]	4 [1-41]
<i>davon initial(14)</i>	10 [1-43]	7 [0-36]
<i>davon Rezidiv (13)</i>	8 [1-52]	2 [0-41]
<u>Mod. Curie Score</u>		
<u>Gesamt (n=42)</u>	2 [0-24]	1 [0-23]
<i>davon Initial (20)</i>	2 [0-21]	1 [0-23]
<i>Rezidiv (22)</i>	2 [0-24]	1 [0-20]
<u>davon Score bei t1>0 (27)</u>	6 [1-24]	4 [0-23]
<i>davon Initial (14)</i>	6 [1-21]	4 [0-23]
<i>davon Rezidiv (13)</i>	7 [1-24]	2 [0-20]

Tabelle 10 Mediane und Ranges der Scores zu t1 und t3

Bei 17 der 27 Therapieepisoden mit initial mIBG positiven osteomedullären Metastasen lag der SIOPEN Score nach ¹³¹I-mIBG-Therapie unter dem von vor ¹³¹I-mIBG-Therapie, in 5 Therapieepisoden darüber, in 5 zeigte er sich identisch.

In 9 Fällen mit zuvor mIBG positiven osteomedullären Metastasen zeigten sich nach der ¹³¹I-mIBG-Therapie bei t3 keine osteomedullären mIBG positiven Anreicherungen mehr. Die durchschnittliche absolute Differenz lag bei 5 Punkten niedriger in t3 im Vergleich zu t1. Der Median der absoluten Differenz lag bei -1 [52-6].

Die Verteilung des SIOPEN Scores vor und nach ¹³¹I-mIBG Therapie zeigte sich für die Gesamtgruppe auch hier nicht signifikant (p=0,196) (Ersterkrankung: p=0,289 Rezidivsituation: p=0,44.), ebenso wenig konnte eine Signifikanz beim Curie Score gezeigt werden (p=0,124) (Ersterkrankung: p=0,426, Rezidivsituation: p=0,17.).

4.6 Vergleich der Scores vor, unter und nach ¹³¹I-mIBG-Therapie

Es wurden gesondert die Patientinnen und Patienten und die jeweiligen mIBG-Therapien erfasst, deren Szintigramme die oben genannten Kriterien zu allen drei untersuchten Zeitpunkten erfüllten. So standen 33 Aufnahmeserien von 32 Patientinnen und Patienten zur Verfügung, davon 16 im Rahmen der Behandlung der Ersterkrankung und 17 im Rahmen der Behandlung des Rezidivs angefertigt. Ein Patient erhielt eine ¹³¹I-mIBG Therapie in der Initialbehandlung und eine im Rezidiv. In Tabelle 11 sind die Scoreverläufe des SIOPEN Scores von Patienten mit osteomedullären Metastasen vor, unter und nach ¹³¹I-mIBG Therapie dargestellt. Die individuellen SIOPEN-Scoreverläufe (getrennt für Patient*innen in der Behandlung der Ersterkrankung und im Rezidiv) sind in Abbildung 7 und 8 (Score >0, in der Ersterkrankung zehn Patienten, im Rezidiv elf Patienten) dargestellt. Es zeigten sich für Patient*innen mit osteomedullären mIBG positive Metastasen (SIOPEN Score >0) für die Gesamtgruppe und in Ersterkrankung und Rezidivsituation im Median höhere Scores unter Therapie. Abbildung 9 zeigte das zugehörige Boxplot der SIOPEN Werte für die Gesamtgruppe.

Zeitpunkt	Score t1	Score t2	Score t3
SIOPEN Score			
<u>Gesamt (n=33)</u>	4 [0-52]	5 [0-56]	0 [0-41]
<i>davon initial (16)</i>	6 [0-30]	5 [0-38]	2 [0-29]
<i>davon Rezidiv (17)</i>	3 [0-52]	6 [0-56]	0 [0-41]
<u>davon Score bei t1>0 (22)</u>	10,5 [1-52]	16 [1-56]	5 [1-41]
<i>davon initial (10)</i>	13,5 [1-30]	18,5 [1-38]	8,5 [1-29]
<i>davon Rezidiv (12)</i>	7 [1-52]	11,5 [1-56]	1,5 [0-41]
Mod. Curie Score			
<u>Gesamt (n=33)</u>	2 [0-24]	4 [0-25]	1 [0-23]
<i>davon initial (16)</i>	2 [0-21]	4 [0-25]	1 [0-23]
<i>davon Rezidiv (17)</i>	2,5 [0-24]	4 [0-25]	1 [0-20]
<u>davon Score bei t1>0 (29)</u>	4 [1-24]	4 [1-25]	2 [0-23]
<i>davon initial (13)</i>	6 [1-21]	9 [1-20]	4 [1-23]
<i>davon Rezidiv (16)</i>	3 [1-24]	4 [1-25]	1 [1-20]

Tabelle 11 Mediane und Ranges der Scores zu t1, t2, t3

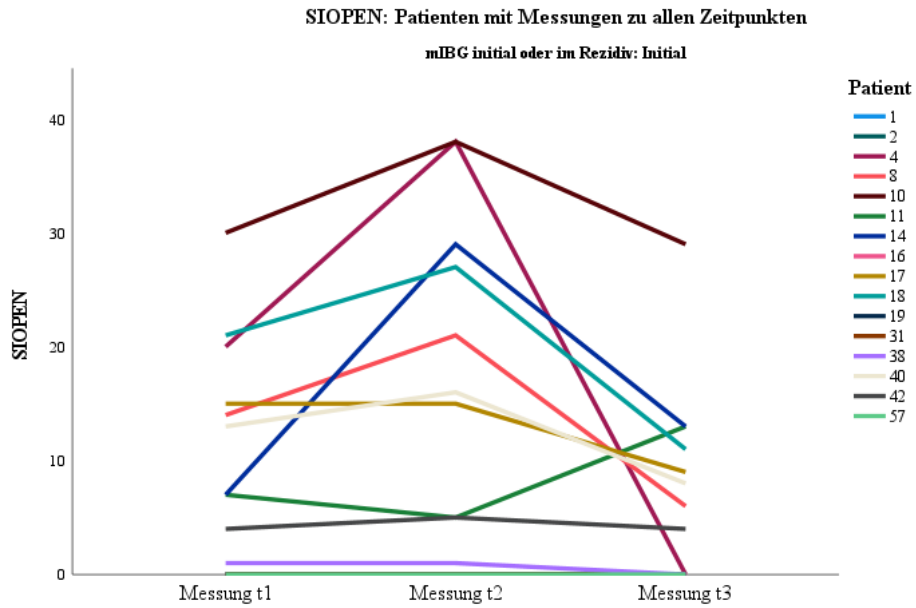


Abbildung 7 SIOPEN Scoreverläufe Ersterkrankung
Zehn Patienten mit Score >0 in der Ersterkrankung

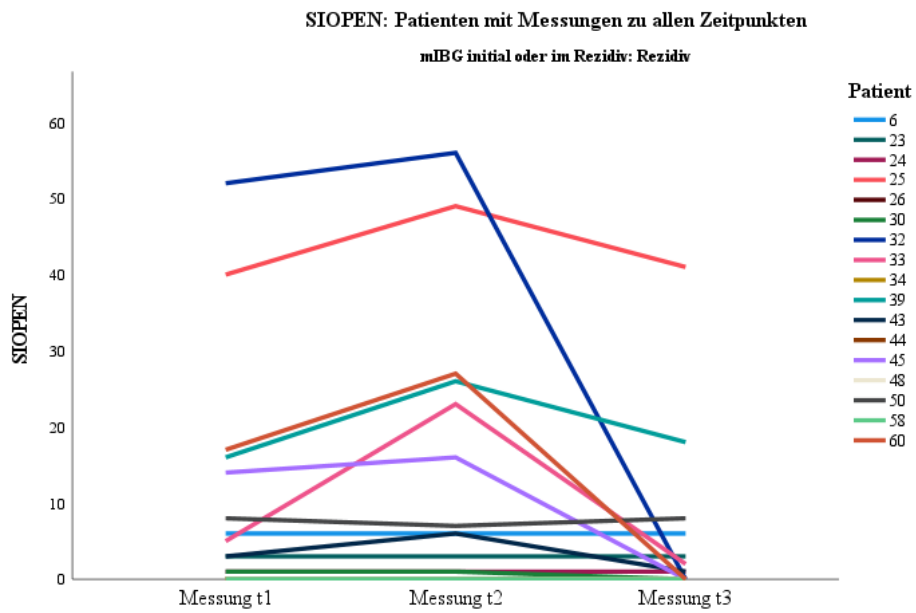


Abbildung 8 SIOPEN Scoreverläufe Rezidivsituation
Elf Patienten mit Score >0 in der Rezidivsituation

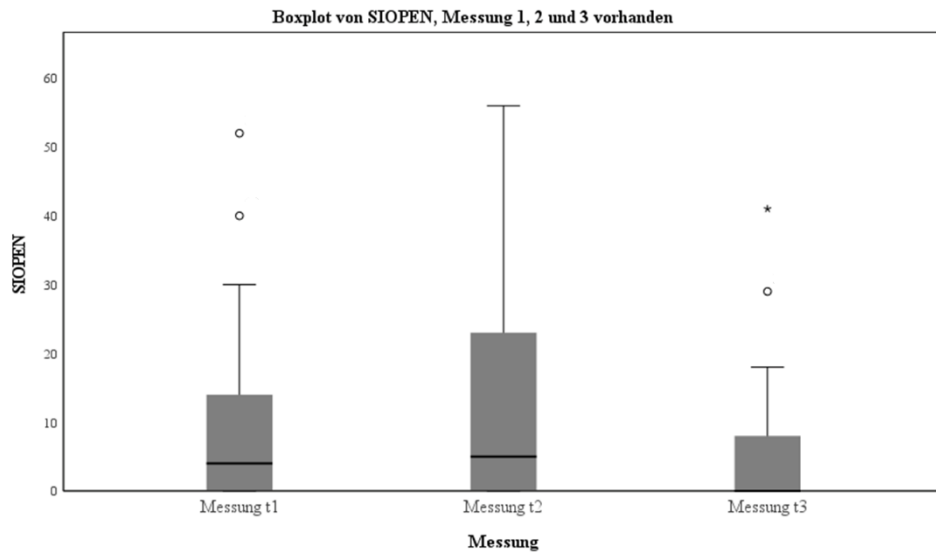


Abbildung 9 SIOPEN Score t1,t2,t3

Legende: Scoredarstellung im Boxplot bei t1, t2 und t3 (° und * stellen Ausreißer der Scorewerte dar)

Die Unterschiede der SIOPEN Scores vor, unter und nach ^{131}I -mIBG Therapie zeigten sich sowohl signifikant für die hier betrachtete Gesamtgruppe ($p < 0,001$), als auch der Untergruppen der Szintigraphien angefertigt während der Behandlung der Ersterkrankung ($p = 0,007$) und Rezidivsituation ($p = 0,013$). Ebenso zeigte sich die Verteilung des Curie Scores signifikant (Gesamtgruppe $p < 0,001$, Ersterkrankung ($p = 0,03$) und Rezidiv ($p = 0,004$)).

4.7 SIOOPEN Score-Ratio vor und nach ¹³¹I-mIBG-Therapie und Korrelation mit verschiedenen Einflussfaktoren

Neben den vergleichenden Analysen der Scores untersuchten wir auch die Korrelation zwischen dem Ansprechen im Sinne einer Score-Reduktion zwischen t1 und t3 und etablierten Einflussfaktoren. Hier wurden der *MYCN*-Status, der 1p/Loss of Heterozygosity (LOH)-Status, das Alter bei Diagnose (mit *Cut-Off*-Werten von ≤ 720 Tagen ($\leq 1,5$ Jahre) und ≤ 1800 Tagen (≤ 5 Jahre)) und einer begleitenden Hochdosischemotherapie untersucht. Hier wurde lediglich der SIOOPEN Score untersucht, da er in der klinischen Routine in Deutschland breitere Verwendung findet. Zur Responsebeurteilung wurde eine Score Ratio des Scores der ¹²³I-mIBG-Szintigramme vor und nach ¹³¹I-mIBG-Therapie bestimmt (t3/t1). Aufnahmen mit einem Score von null bei t1 wurden ausgeschlossen, sodass die 15 ¹²³I-mIBG-Szintigramme, die zu t1 keine mIBG positiven osteomedullären Herde zeigten, nicht mit in die Analyse gingen. Somit konnte das Ansprechen bei 27 korrespondierenden Aufnahmen bestimmt werden (14 Ersterkrankung, 13 Rezidive).

Response haben wir definiert als eine 20%-ige Abnahme des SIOOPEN-Scores, also einer Score-Ratio von $t3/t1 < 0,8$. Stable disease als eine Score Ratio von $0,8 - 1,2$ und eine Progression als Ratio von $> 1,2$.

Es zeigte sich eine mediane Score Ratio von $0,6$ [0-1,8]. Eine Response (Score Ratio $< 0,8$) zeigte sich nach 15 ¹³¹I-mIBG-Therapien, eine stable disease (Score Ratio von $0,8-1,2$) nach 10 ¹³¹I-mIBG-Therapien und eine Progression (Score Ratio $> 1,2$) nach 2 ¹³¹I-mIBG-Therapien.

Bei neun Patient*innen waren nach ¹³¹I-mIBG-Therapie keine metastatischen Läsionen mehr sichtbar bei zuvor metastatischem osteomedullärem Befall.

Bei 9 von 15 ¹³¹I-mIBG-Therapie verabreicht in der Erstlinienbehandlung bei 6 von 14 in der Rezidivsituation gegebenen ¹³¹I-mIBG-Therapien zeigte sich eine Response. Die mediane Score-Ratio betrug $0,56$ [0-1,9] in der Erstlinienbehandlung und 1 [0-1,1] für Patient*innen mit mIBG-Therapie im Rezidiv.

In der untersuchten Gruppe konnte keine Korrelation zwischen der Response anhand der Veränderung des SIOOPEN Scores und dem Alter bei Diagnose ($p=1$), der begleitenden Hochdosischemotherapie ($p=0,6$), dem *MYCN* Status ($p=0,48$) oder dem Status von 1p/LOH festgestellt werden ($p=0,21$).

4.8 Intensitätsmessungen

Bei 9 Patient*innen nahmen wir Intensitätsmessungen einzelner mIBG-positiver osteomedullärer Herde vor. Diese Auswertung wurde vorzeitig beendet werden, da zu wenig Rohdaten der Bilder vorlagen, die für die Erstellung von ROIs und so die Vergleichbarkeit einzelner Gewebe nach der Anreicherung nötig waren. Auch lagen nicht immer planare Aufnahmen vor, bei denen einzelne Läsionen ausgemessen und verglichen hätten werden können. Die Intensitätsmessung der Herde war so nur in Einzelfällen durchführbar und nicht valide auswertbar. In Tabelle 12 sind die Beispiele der Intensitätsmessungen einzelner Metastasen bei zwei Patient*innen aufgeführt. Es zeigten sich bei der einen Patientin höhere Counts unter ¹³¹I-mIBG Therapie und höhere im Vergleich von vor und nach ¹³¹I-mIBG Therapie. Klare Vorgaben, Voraussetzungen und etablierte Scores zum Intensitätsscoring fehlen.

ID	Region der Metastase	Zeitpunkt	Count Metastase	Count Referenzgewebe	SIOPEN Score Region	SIOPEN Gesamtscore
3	Wirbelsäule	t1	16769	11229	4	17
3	Wirbelsäule	t3	8578	7464	0	0
3	Femur rechts	t1	5893	4715	1	17
3	Femur rechts	t2	86348	58344	4	27
3	Femur rechts	t3	5128	5122	0	0
5	Weichteil paravertebral	t1	844	457	1	1
5	Weichteil paravertebral	t3	1012	1113	1	1

Tabelle 12 Beispiel Intensitätsmessungen

5. Diskussion

5.1 Der Einfluss des Einsatzes von ^{131}I -mIBG oder ^{123}I -mIBG auf die Detektion mIBG-positiver Herde

Diese Auswertung hat erneut gezeigt, dass der mIBG Score im ^{131}I -mIBG-Therapieszintigramm häufig höher ist, als in der diagnostischen Voruntersuchung. Auch zeigte sich, dass unter ^{131}I -mIBG Therapie keine neuen osteomedullären Herde detektiert wurden, wenn im diagnostischen Szintigramm keine mehr sichtbar gewesen waren. Des Weiteren lässt sich durch den Vergleich der Scores von t1 und t3 eine Response anhand des Scores ableiten (und als Ratio ausdrücken). Hier ließ sich in dieser Arbeit jedoch keine Korrelation eines Ansprechens anhand des Scores mit etablierten Risikofaktoren zeigen (siehe Abschnitt 4.2.)

Das der Score im Therapieszintigramm häufig höher ist, ist eine wichtige Bestätigung der schon in anderen Arbeiten beschriebenen Annahme^{91,155,156}. Besonders, da nach der aktuellen Therapieempfehlung der GPOH auf die ^{131}I -mIBG-Therapie die Hochdosischemotherapie folgt⁵⁴. Eine Score-Erhöhung im ^{131}I -mIBG-Therapiescan könnte zur Fehlinterpretation des Vorliegens eines Progresses führen.

Durch die unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften beider Tracer ergeben sich Unterschiede in der Darstellung von mIBG-positiven Primärtumoren und Metastase. Verschiedene Arbeiten haben sich mit dem Vergleich der beiden Tracer und etwaigen Unterschieden in der Tumordarstellung beschäftigt.

So verglichen Fukuoka et al. sichtbare mIBG positive Herde von zehn Paaren von ^{131}I -mIBG Posttherapieszintigrammen und ^{123}I -mIBG-Szintigrammen derselben gemischten Patientenkohorte mit Neuroblastomen, Paragangliomen und Phäochromozytomen. Die Aufnahmen wurden in einem Abstand von zwei Wochen durchgeführt. Sie verwendeten bei der Bewertung keine der etablierten Scoringmethoden, sondern verglichen die Herde (je nach anatomischer Region) nach individueller Einschätzung des Nuklearmediziners. Es zeigten sich mehr Herde in den ^{131}I -mIBG-Szintigrammen derselben Patient*innen. So zeigten sich in den planaren ^{123}I -mIBG-Szintigraphien durchschnittlich 3 Herde, während sich im Durchschnitt in den planaren ^{131}I -mIBG-Szintigraphien durchschnittlich 7,3 Herde zeigten. In den ^{123}I -mIBG Szintigraphien wurden 111 MBq (3 mCi) verabreicht, in den ^{131}I -mIBG Aufnahmen, die therapeutisch eingesetzt wurden, wurden 3,7-14,8 GBq verabreicht (100-400 mCi)¹⁵⁵.

Es wurde somit eine vielfach höhere Dosis eingesetzt, sodass die Ergebnisse wahrscheinlich größtenteils auf die höhere Dosisapplikation zurückzuführen sind.

Naranjo et al. bewerteten diagnostische ^{123}I - und ^{131}I -mIBG-Szintigramme unterschiedlicher Patient*innen mit Neuroblastom Stadium 4 (nach INSS) anhand des Curie Scores und untersuchten, ob es je nach Tracer einen unterschiedlichen prognostischen Vorhersagewert gab. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied der erhobenen Curie Scores je nach Tracer gefunden werden. Es wurden jedoch nicht die Szintigraphien der jeweils selben Patienten*innen mit unterschiedlichen Tracern verglichen, sondern die Patient*innen erhielten entweder eine diagnostische ^{123}I -mIBG oder diagnostische ^{131}I -mIBG Szintigraphie. Dies reduziert die Vergleichbarkeit der Aufnahmen und die Aussagekraft. ²⁸.

Wakabayashi et al. untersuchten, ob sich in den ^{131}I -mIBG-Posttherapieszintigrammen mehr Läsionen zeigten, als auf den diagnostischen ^{123}I -mIBG-Szintigrammen. Sie schlossen 19 Patient*innen mit Hochrisikoneuroblastom ein, die in dem ^{123}I -mIBG-Szintigramm vor ^{131}I -mIBG-Therapie keine mIBG positiven Herde mehr zeigten, jedoch initial oder zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose ^{123}I -mIBG positive Herde gezeigt hatten. Die Posttherapieszintigramme wurden vier Tage nach der Gabe von ^{131}I -mIBG angefertigt. Hier wurde eine Dosis von 444-666 MBq/kg Körpergewicht verabreicht. In 32% der Fälle (6 Patient*innen) konnten zuvor nicht dargestellter mIBG positiver Tumor gezeigt werden. In fünf Fällen lag dieser im Bereich der operierten Primärtumorregion, einmal im Bereich des Rezidivtumors und in einem Fall zeigten sich osteomedulläre Metastasen ¹⁵⁶.

In einer Studie von Yang et al. wurden ^{123}I -I und ^{131}I -I-mIBG-Posttherapieszintigramme derselben Patient*innenn verglichen, die die Aufnahmen innerhalb von 2 Wochen erhielten. Die ^{123}I -mIBG Dosis betrug 5,55 MBq/kgKG (0,14 mCi/kg/KG), während die ^{131}I -mIBG-Dosis mit einer Dosis 16,6 mCi/kg/KG verabreicht wurden. Die Läsionen wurden gezählt und verglichen. In 44% der Patient*innen konnten in dem ^{131}I -mIBG-Posttherapieszintigramm mehr Läsionen dargestellt werden, als in dem diagnostischen ^{123}I -mIBG-Szintigramm ⁹¹.

In dieser Arbeit konnten in 24 von 50 Fällen mehr osteomedulläre Herde in den therapeutischen ^{131}I -mIBG-Aufnahmen als in den diagnostischen ^{123}I -mIBG Aufnahmen vor ^{131}I -mIBG Therapie dargestellt werden. In keinem Fall wurden Läsionen bei Patient*innen gesehen, bei denen in den diagnostischen Aufnahmen zuvor keine Läsionen sichtbar waren. Dies unterstützt den Einsatz der ^{123}I -mIBG-Szintigraphie als valides Diagnostikum und zugleich als Untersuchung zur Indikationsstellung der ^{131}I -mIBG-Therapie. Diese

Erkenntnis steht im Gegensatz zu dem Ergebnis von Wakabayashi, obwohl hier nur bei einem einzigen Patienten zuvor nicht gesehene osteomedulläre Herde sichtbar waren.¹⁵⁶ Bei Wakabayashi wurden des Weiteren nur Patienten mit einem vollständigen Ansprechen und somit keinen mIBG positiven Herden im diagnostischen Bild vor mIBG-Therapie eingeschlossen. Da bei dieser Gruppe nach der aktuellen deutschen Therapieempfehlung der GPOH und der vorherigen Therapiestudie nach NB2004 die mIBG-Therapie in diesen Fällen jedoch gar nicht indiziert ist, wurde diese Patientengruppe in dieser Untersuchung nicht untersucht und die Kohorte ist somit nicht vergleichbar^{36,54}.

Bei Yang geht aus der Arbeit nicht hervor ob die gesehenen Herde sich bei einzelnen Patient*innen im ¹²³I- und ¹³¹I-mIBG Szintigramm unterschieden und ob Herde bei zuvor mIBG negativen Patient*innen gesehen wurden⁹¹. Ein genauerer Vergleich mit dieser Arbeit ist somit nicht möglich.

Die Bilder wurden in einem ähnlichen Zeitrahmen, wie die in dieser Untersuchung gemacht. So wurden die Kinder in den Jahren 2009-2019 bei Wakabayashi und 2006-2011 bei Yang behandelt. Die Qualität der Bilder ist somit wahrscheinlich vergleichbar. Ebenso die verabreichte Dosis des ¹³¹I-mIBGs^{91,156}.

Vor allem die verwendete Dosis und die verschiedenen physikalischen Eigenschaften der Tracer sind eine mögliche Erklärung für die insgesamt zusätzlichen Läsionen und Score-Erhöhungen in Regionen, in denen schon vorher metastatische Läsionen sichtbar waren. Auch der Zeitpunkt der Aufnahme nach Injektion könnte einen Einfluss haben. So wurden in vergleichbaren Studien oft die Aufnahmen nach ¹³¹I-mIBG-Therapie sehr spät angefertigt, während in dieser Untersuchung die Aufnahmen im Durchschnitt nach 24-48h angefertigt wurden.

Das Wissen um potenziell mehr sichtbare Läsionen ist wichtig um Fehlinterpretationen bezüglich des generellen Therapieerfolgs zu vermeiden. Besonders da die ¹³¹I-mIBG Therapie gemäß dem aktuellen Therapieprotokoll der GPOH in kurzem Abstand zu der Hochdosischemotherapie durchgeführt wird^{54,157} und eine etwaige Wertung der zusätzlich sichtbaren Läsionen als Progression zu einer Verzögerung oder gar einem Absagen der Hochdosischemotherapie führen könnte.

Umso wichtiger erscheint die Bewertung der durchgeführten mIBG-Szintigraphien in Zusammenschau mit dem klinischen Zustand des Patienten oder der Patientin, der aktuellen korrelierenden Schnittbildgebung und den übrigen Befunden.

5.2 Der SIOOPEN und modifizierte Curie Score als Instrument für die Response Bewertung der ¹³¹I-mIBG-Therapie und in Hinblick auf die Prognose

Vergangene Studien haben gezeigt, dass ein vermindertes frühes Ansprechen auf die Induktionschemotherapie mit noch nachweisbaren mIBG-positiven Herden zum Ende der Induktionschemotherapie mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist. So zeigte sich in einer Erhebung von Ladenstein et al. in der Gruppe der Patient*innen der SIOOPEN-HR-NBL1 Studiengruppe bei Patient*innen, welche am Ende der Induktion einen SIOOPEN-Score von > 3 zeigten, ein 5-Jahresüberleben von 14 ± 4 %. Die Patient*innen mit einem Score von < 3 zeigten ein 5-Jahresüberleben von 36 ± 4 %¹⁵⁸.

In der Arbeit von Decarolis et al. konnte gezeigt werden, dass ein initialer SIOOPEN-Score von unter 4 mit einem besseren Gesamtüberleben einhergeht. Auch konnte gezeigt werden, dass ein unter Induktionschemotherapie rasch normalisierter SIOOPEN Score (nach 4 Blöcken Induktionschemotherapie) ein starker Parameter für eine bessere Prognose ist¹⁵¹.

Auch Schmidt et al. zeigten in einer Auswertung der deutschen NB97 Studie, dass noch vorhandene mIBG positive Tumormetastasen zum Ende der Induktionschemotherapie ein Marker für ein schlechteres Outcome sind und mit einem schlechteren 3-Jahresüberleben einhergehen¹⁴⁸.

Erhebungen mit großen Patientengruppen zum Einfluss des Scores nach ¹³¹I-mIBG-Therapie oder des Scores des Therapieszintigramms als Marker für Therapieansprechen und Gesamtüberleben fehlen.

In dieser Untersuchung wurde das Gesamtüberleben der Patient*innen auf Grund der sehr heterogenen Kohorte und der damit in den einzelnen Untergruppen geringen Patientenzahl und der fehlenden Vergleichskohorte nicht betrachtet. Eine Folgeuntersuchung mit homogenerer und größerer Kohorte läuft bereits.

Festzuhalten bleibt jedoch, dass keiner der Patient*innen in dieser Untersuchung im ¹³¹I-mIBG-Szintigramm neue Läsionen bei einem vorherigen diagnostischen Score von null zeigte. Dieser Umstand hat direkte praktische Relevanz: Bei Patient*innen mit fehlenden mIBG positiven Läsionen ist in der mIBG Therapie keine relevante Akkumulation des Nuklids und damit sehr wahrscheinlich auch kein relevanter therapeutischer Effekt zu erwarten.

Dies bekräftigt die hohe Aussagekraft der ¹²³I-mIBG Diagnostik zum Ende der Induktionschemotherapie bzw. vor ¹³¹I-mIBG-Therapie und zur Indikationsstellung der ¹³¹I-mIBG Therapie. Außerdem zeigt sich semiquantitatives Extensionsscoring auch in dieser

Erhebung als geeignetes Instrument, um metastatische osteomedulläre mIBG positive Läsionen im Therapieverlauf objektiv und transparent zu erfassen und zu vergleichen.

5.3 Ausblick – Intensitätsmessungen

In der Vergangenheit wurden auch Messungen der Intensität durchgeführt und untersucht^{90,146,159}. Messina et al. konnte in ihrer durchgeführten Untersuchung nur bei einem Patienten einen Unterschied in der Responsebewertung anhand des Intensitätsscores im Vergleich zum Extensionscore finden¹⁴⁶.

Die Intensitätsmessung ist fehleranfällig, da die Intensität der einzelnen Läsion von der applizierten Aktivität, der verwendeten Gamma-Kamera und der Speicherung anderer Herde abhängig^{154,160}. Dies trifft zwar auch auf die Bewertung mittels Extensionscores zu, jedoch in geringerem Ausmaß, da die Intensität der Anreicherung der Läsion nicht einbezogen wird. So können beispielweise große mIBG-positive Primärtumoren stark anreichern und so andere Läsionen schwächer erscheinen lassen. Nach Primärtumorresektion kann es dann sein, dass osteomedulläre metastatische Herde kräftiger erscheinen und nicht zwischen einer erhöhten Tumoraktivität und einer mIBG-Umverteilung unterschieden werden kann. Eine Objektivierbarkeit dieser Beobachtung ist schwer umzusetzen.

Eine standardisierte Intensitätsmessung erfordert festgelegte Kriterien und entsprechende technische Voraussetzungen und Möglichkeiten. So muss definiert werden, wie bei diffusem osteomedullärem Befall Herde identifiziert werden sollen, die mittels Intensitätsscoring im Verlauf verlaufsbeobachtet werden. Auch eine entsprechende Software zur standardisierten Erfassung der Intensität ist wünschenswert und durch den technischen Fortschritt und die Weiterentwicklung künstlicher Intelligenz auf lange Sicht möglich. Die Anfertigung der Bilder muss noch weiter standardisiert werden, was durch die besonderen Bedingungen der pädiatrischen Patientinnen und Patienten (z.B. Aufnahmen mit und ohne Sedierung bzw. oft Notwendigkeit einer Sedierung, unterschiedliche Körpermaße) begrenzt ist.

5.4 Limitationen und Stärken dieser Arbeit

Einschränkungen in der Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse ergeben sich durch die sehr heterogene Patientenkohorte und unterschiedlichen Begleittherapien, das multimodale Therapiekonzept in der Behandlung von Hochrisikoneuroblastomen und die Schwächen der Bewertung von mIBG-Szintigraphien durch semiquantitative Extensionsscores an sich. Heterogen war auch der Zeitpunkt der diagnostischen mIBG-Szintigraphien nach ^{131}I -mIBG-Therapie, die in einem Intervall von acht Wochen bis zu sechs Monaten nach mIBG-Therapie angefertigt wurden. Im Laufe der Jahre kann darüber hinaus durch den technischen Fortschritt von einer Verbesserung der Bildqualität ausgegangen werden. Auch das Vorliegen der Bilder in unterschiedlichen Formaten (digital, in Form von Originalauspielungen auf Folien) ist ein potenziell die Aussage limitierender Faktor.

Generell können semiquantitative Extensionsscores nur die Anzahl und Ausdehnung von mIBG-positiven osteomedullären Metastasen erfassen. Die Intensität der Anreicherung wird nicht berücksichtigt. Der SIOPEX Score erfasst dabei nur die osteomedullären Metastasen. Der modifizierte Curie Score erfasst zwar auch Weichteilmetastasen, aber diese durch die Skalierung von einem bis drei Punkten nur sehr rudimentär und gerade in der Verlaufsbeurteilung undifferenzierter, was sich auch an dem direkten Vergleich der SIOPEX und Curie Scores im Verlauf in dieser Arbeit zeigt. Veränderungen des Primärtumors werden ebenso wenig erfasst, wie mIBG-negative Metastasen. Des Weiteren wurden die Szintigraphien nur durch Prof. Schmidt und damit nur durch einen Nuklearmediziner bewertet. Trotz Verwendung standardisierter und etablierter Scores sind persönliche Interpretationseinflüsse und -muster dadurch nicht auszuschließen. Demgegenüber steht die langjährige Erfahrung in der Bewertung von mIBG Szintigraphien im klinischen Alltag und im Rahmen der Referenz Befundung der Neuroblastomstudienengruppe.

Auf Grund der heterogenen Patientengruppe in dieser Auswertung, mit Patientinnen und Patienten in der Erstbehandlung und der Rezidivsituation mit unterschiedlichen Begleittherapien, lässt sich eine prognostische Aussage aus den Scoreverläufen unter und nach ^{131}I -mIBG nicht Therapie ableiten. Da viele Patient*innen eine Hochdosischemotherapie zwischen der ^{123}I -mIBG-Szintigraphie vor und nach ^{131}I -mIBG-Therapie erhalten haben, kann anhand dieser Arbeit nicht geprüft werden, ob eine etwaige Score-Reduktion auf die ^{131}I -mIBG-Therapie oder die gut belegte Hochdosischemotherapie

zurückzuführen ist. Eine Untersuchung mit homogener Kohorte und idealerweise mit Vergleichsgruppe ist nötig.

Trotzdem steuert diese Arbeit wichtige Ergebnisse zur Anwendung von semiquantitativen mIBG-Scores im Kontext der ^{131}I -mIBG Therapie bei. So korreliert ein negativer ^{123}I -mIBG Score mit negativem Score in der ^{131}I -mIBG Therapieszintigraphie, die Scores unter ^{131}I -mIBG Therapie sind häufig höher als die der diagnostischen Voraufnahmen und mIBG positive Herde werden häufig nicht sofort nach mIBG Therapie negativ.

6. Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2019.
2. Bundesamt S. Krankheitskosten 2015. *Fachserie 12 Reihe 721*.
3. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin. 2015.
4. Kaatsch P, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2015 (1980-2014). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. 2015.
5. Bertram H, Heidinger O, Heidrich J, et al. Epidemiologisches Krebsregister NRW-Jahresbericht 2015 mit Datenreport 2013. 2015.
6. Spix C, Mergenthaler A, Kaatsch P. Data exchange between the German Childhood Cancer Registry and the Epidemiological Cancer State Registries. *Klin Padiatr* 2009; **221**(6): 398-9.
7. Erdmann F, Kaatsch P, Grabow D, C S. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2019 (1980-2018). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2020. 2019.
8. Maris JM. Recent Advances in Neuroblastoma *The New England Journal of Medicine* 2010; **362**(23): 2202-11.
9. Kushner BH. Neuroblastoma: A Disease Requiring a Multitude of Imaging Studies. *J Nucl Med* 2004; **45**(7).
10. Colon NC, Chung DH. Neuroblastoma. *Adv Pediatr* 2011; **58**(1): 297-311.
11. Papaioannou G, McHugh K. Neuroblastoma in childhood: review and radiological findings. *Cancer Imaging* 2005; **5**: 116-27.
12. Decarolis B, Simon T, Krug B, et al. Treatment and outcome of Ganglioneuroma and Ganglioneuroblastoma intermixed. *BMC Cancer* 2016; **16**: 542.
13. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet* 2007; **369**: 2106-20.
14. DuBois SG, Matthay KK. Radiolabeled metaiodobenzylguanidine for the treatment of neuroblastoma. *Nucl Med Biol* 2008; **35 Suppl 1**: S35-48.
15. Fong C, White P, Peterson K, et al. Loss of Heterozygosity for Chromosomes 1 or 14 Defines Subsets of Advanced Neuroblastomas. *Cancer res* 1992; **52**(7): 1780-85.
16. Attiyeh E, London WB, Mosse YP, et al. Chromosome 1p and 11q Deletions and Outcome in Neuroblastoma. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2243-53.
17. Schleiermacher G, Javanmardi N, Bernard V, et al. Emergence of new ALK mutations at relapse of neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2014; **32**(25): 2727-34.
18. Carpenter EL, Mosse YP. Targeting ALK in neuroblastoma--preclinical and clinical advancements. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; **9**(7): 391-9.
19. Lamant L, Pulford K, Bischof D, et al. Expression of the ALK Tyrosine Kinase Gene in Neuroblastoma. *AJP* 2000; **156**(5): 1711-21.
20. Hertwig F, Peifer M, Fischer M. Telomere maintenance is pivotal for high-risk neuroblastoma. *Cell Cycle* 2016; **15**(3): 311-2.
21. Peifer M, Hertwig F, Roels F, et al. Telomerase activation by genomic rearrangements in high-risk neuroblastoma. *Nature* 2015; **526**(7575): 700-4.
22. Fischer M, Berthold F. The role of complex genomic alterations in neuroblastoma risk estimation. *Genome Medicine* 2010; **2**(31).

23. Ackermann S, Cartolano M, Hero B, et al. A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma. *SCIENCE* 2018; **362**: 1165-70.
24. Schleiermacher G, Janoueix-Lerosey I, Delattre O. Recent insights into the biology of neuroblastoma. *Int J Cancer* 2014; **135**(10): 2249-61.
25. Rosswog C, Schmidt R, Oberthuer A, et al. Molecular Classification Substitutes for the Prognostic Variables Stage, Age, and MYCN Status in Neuroblastoma Risk Assessment. *Neoplasia* 2017; **19**(12): 982-90.
26. 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.
27. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010; **36**(4): 277-85.
28. Naranjo A, Parisi MT, Shulkin BL, et al. Comparison of (1)(2)(3)I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) and (1)(3)(1)I-MIBG semi-quantitative scores in predicting survival in patients with stage 4 neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2011; **56**(7): 1041-5.
29. Matthay K, Villablanca JG, Seeger RC, et al. TREATMENT OF HIGH-RISK NEUROBLASTOMA WITH INTENSIVE CHEMOTHERAPY, RADIOTHERAPY, AUTOLOGOUS BONE MARROW TRANSPLANTATION, AND 13-CIS-RETINOIC ACID. *N Engl J Med* 1999; **341**(16): 1165-73.
30. Philip T, Ladenstein R, Lasset C, et al. 1070 Myeloablative Megatherapy Procedures Followed by Stem Cell Rescue for Neuroblastoma: 17 Years of European Experience and Conclusions. *Eur J Cancer* 1997; **33**(12): 2130-5.
31. Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al. Neuroblastoma Screening at one Year of Age. *N Engl J Med* 2002; **346**(14): 1047-53.
32. Magnani C, Pastore G, Coebergh JW, Viscomi S, Spix C, Steliarova-Foucher E. Trends in survival after childhood cancer in Europe, 1978-1997: report from the Automated Childhood Cancer Information System project (ACCIS). *Eur J Cancer* 2006; **42**(13): 1981-2005.
33. Tulla M, Berthold F, Graf N, et al. Incidence, Trends, and Survival of Children With Embryonal Tumors. *Pediatrics* 2015; **136**(3): e623-32.
34. Spix C, Pastore G, Sankila R, Stiller CA, Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European Children (1978-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; **42**(13): 2081-91.
35. 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): 577-93.
36. Berthold F, Simon T, Hero B, et al. NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie 2004: 1-264.
37. Pepper W. A study of congenital sarcoma of the liver and suprarenal with report of a case. *Am J Med Sci* 1901; **121**: 287-95.
38. Hutchinson R. On suprarenal sarcoma in children with metastases to the skull. . *Q J Med* 1907; **1**: 33-8.
39. Wright JH. Neurocytoma or neuroblastoma: a kind of tumor not generally recognized. *J Exp Med* 1910; **12**(4): 556-61.
40. Rothenberg AB, Berdon WE, D'Angio GJ, Yamashiro DJ, Cowles RA. Neuroblastoma-remembering the three physicians who described it a century ago: James Homer Wright, William Pepper, and Robert Hutchison. *Pediatr Radiol* 2009; **39**(2): 155-60.
41. Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J. A Proposed Staging for Children with Neuroblastoma *Cancer* 1971; **27**: 374-78.

42. Brodeur GM, Seeger RC, Barret A, et al. International Criteria for Diagnosis, Staging, and Response to Treatment in Patients With Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998; **6**(12): 1874-81.
43. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the International Criteria for Neuroblastoma Diagnosis, Staging and Response to Treatment. *J Clin Oncol* 1993; **11**(8): 1466-77.
44. Simon T. Neuroblastom. *Urologe A* 2005; **44**(5): 543-54; 55.
45. Castel V, Garcia-Miguel P, Canete A, et al. Prospective Evaluation of the International Neuroblastoma Staging System (INSS) and the International Neuroblastoma Response Criteria (INRC) in a Multicentre Setting. *Eur J Cancer* 1999; **35**(4): 606-11.
46. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; **27**(2): 298-303.
47. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al. Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011; **261**(1): 244-57.
48. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenbom SL, et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2015; **33**(27): 3008-17.
49. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; **27**(2): 289-97.
50. Schleiermacher G, Mosseri V, London WB, et al. Segmental chromosomal alterations have prognostic impact in neuroblastoma: a report from the INRG project. *Br J Cancer* 2012; **107**(8): 1418-22.
51. Shimada H, Umehara S, Monone Y, et al. 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): 2451-61.
52. Shimada H, Chatten J, Newton WA, et al. Histopathologic Prognostic Factors in Neuroblastic Tumors: Definition of Subtypes of Ganglioneuroblastoma and an Age-Linked Classification of Neuroblastomas. *JNCI* 1984; **73**: 405-16.
53. Ambros IM, Hata J, Joshi VV, et al. Morphologic features of neuroblastoma (Schwannian stroma-poor tumors) in clinically favorable and unfavorable groups. *Cancer* 2002; **94**(5): 1574-83.
54. Simon T, Hero B, Schulte JH, et al. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Padiatr* 2017; **229**(3): 147-67.
55. Shimada H, Ambros I, 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): 349-63.
56. Shimada H, Ambros I, Dehner LP, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada System). *Cancer* 1999; **86**(2).
57. Hero B, Berthold F. Neuroblastom. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2002; **150**(6): 775-87.
58. Simon T, Eggert A, Hero B, Lode H. Registry for neonates, infants, children, adolescents, and adults with newly diagnosed and/or relapsed neuroblastic tumors (NB Registry 2016). 2017.
59. Schmidt M, Hero B, Sudbrock F, Simon T. Das Neuroblastom: Diagnostik und Therapie mit meta-Iodbenzylguanidin. *Der Nuklearmediziner* 2014; **37**: 234-41.
60. Berthold F, Boos J, Burdach S, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2005; **6**(9): 649-58.

61. Simon T. Handlungsempfehlung nach der Leitlinie „Neuroblastom“. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2013; **162**(3): 257-8.
62. Berthold F, Ernst A, Hero B, et al. Long-term outcomes of the GPOH NB97 trial for children with high-risk neuroblastoma comparing high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and oral chemotherapy as consolidation. *Br J Cancer* 2018; **119**(3): 282-90.
63. Pritchard J, Cotterill SJ, Germond SM, Imeson J, de Kraker J, Jones DR. High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomised trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2005; **44**(4): 348-57.
64. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009; **27**(7): 1007-13.
65. Berthold F, Faldum A, Ernst A, et al. Extended induction chemotherapy does not improve the outcome for high-risk neuroblastoma patients: results of the randomized open-label GPOH trial NB2004-HR. *Ann Oncol* 2020; **31**(3): 422-9.
66. Simon T, Berthold F, Borkhardt A, Kremens B, De Carolis B, Hero B. Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: results of German trials. *Pediatr Blood Cancer* 2011; **56**(4): 578-83.
67. Illhardt T, Toporski J, Feuchtinger T, et al. Haploidentical Stem Cell Transplantation for Refractory/Relapsed Neuroblastoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; **24**(5): 1005-12.
68. Samim A, Tytgat GAM, Bleeker G, et al. Nuclear Medicine Imaging in Neuroblastoma: Current Status and New Developments. *J Pers Med* 2021; **11**(4).
69. Simon T, Langer A, Harnischmacher U, et al. Topotecan, cyclophosphamide, and etoposide (TCE) in the treatment of high-risk neuroblastoma. Results of a phase-II trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; **133**(9): 653-61.
70. Mody R, Yu AL, Naranjo A, et al. Irinotecan, Temozolomide, and Dinutuximab With GM-CSF in Children With Refractory or Relapsed Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group. *ASCO* 2020; **38**(19): 2160-70.
71. George RE, Sanda T, Hanna M, et al. Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma. *Nature* 2008; **455**(7215): 975-8.
72. Wieland DM, Swanson DP, Brown LE, Beierwaltes WH. Imaging the Adrenal Medulla with an 1-131-labeled Antiadrenergic Agent. *J Nucl Med* 1979; **20**: 155-8.
73. Sharp SE, Gelfand MJ, Shulkin BL. Pediatrics: diagnosis of neuroblastoma. *Semin Nucl Med* 2011; **41**(5): 345-53.
74. Nakajo M, Shapiro J, Copp JE, et al. The Normal and Abnormal Distribution of the Adrenomedullary Imaging Agent m-(I-131)Iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in Man: Evaluation by Scintigraphy. *J Nucl Med* 1983; **24**: 672-82.
75. Schmidt M, Baum RP, Simon T, Howman-Giles R. Therapeutic nuclear medicine in pediatric malignancy *Q J NUCL MED MOL IMAGING* 2010; **54**(4): 411-28.
76. Olivier P, Colarinha P, Fettich J, et al. Guidelines for radioiodinated MIBG scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; **30**(5): B45-50.
77. Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, et al. 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; **37**(12): 2436-46.
78. Whittle SB, Smith V, Doherty E, Zhao S, McCarty S, Zage PE. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; **17**(4): 369-86.
79. Georger B, Hero B, Harms D, Grebe J, Schiedhauer K, Berthold F. Metabolic Activity and Clinical Features of Primary Ganglioneuromas. *Cancer* 2001; **91**(10): 1905-13.

80. Carlin S, Mairs RJ, McCluskey AG, et al. Development of a Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay for Prediction of the Uptake of Meta-[131I]iodobenzylguanidine by Neuroblastoma Tumors. *Clin Cancer Res* 2003; **9**: 3338-44.
81. Schmidt M, Baum RP, Simon T, Howman-Giles R. Therapeutic nuclear medicine in pediatric malignancy. *Q J NUCL MED MOL IMAGING* 2010; **54**: 411-28.
82. Voo S, Bucerius J, Mottaghy FM. I-131-MIBG therapies. *Methods* 2011; **55**(3): 238-45.
83. Lieberman LM, Beierwaltes WH, Conn JW, Ansari AN, Nishiyama H. Diagnosis of Adrenal Disease by Visualization of Human Adrenal Glands with 131I-19-Iodocholesterol. *N Engl J Med* 1971; **285**(25): 1387-93.
84. Shulkin B, Shapiro B. Current Concepts on the Diagnostic Use of MIBG in Children. *J Nucl Med* 1998; **39**(4): 679-88.
85. Sisson JC, Shapiro S, Beierwaltes WH, Copp JE. Locating Phenochromocytomas by Scintigraphy Using 131-I-Metaiodobenzylguanidine. *CA-CANCER J CLIN* 1984; **34**(2): 86-92.
86. Parisi MT, Eslamy H, Park JR, Shulkin BL, Yanik GA. (1)(3)(1)-Metaiodobenzylguanidine Theranostics in Neuroblastoma: Historical Perspectives; Practical Applications. *Semin Nucl Med* 2016; **46**(3): 184-202.
87. Geatti O, Shapiro B, Sisson JC, et al. Iodine-131 Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy for the Location of Neuroblastoma: Preliminary Experience in Ten Cases. *J Nucl Med* 1985; **26**(7): 736-42.
88. McEwan AJ, Shapiro B, Sisson JC, Beierwaltes WH, Ackery DM. Radioiodobenzylguanidine for the Scintigraphic Location and Therapy of Adrenergic Tumors. *Semin Nucl Med* 1985; **15**(2): 132-53.
89. Kimmig B, Brandeis WE, Eisenhut M, Bubeck B, Herrmann HJ, zum Winkel K. Scintigraphy of a Neuroblastoma with I-131 Meta-Iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1984; **25**(7): 773-5.
90. Matthay KK, Shulkin B, Ladenstein R, et al. Criteria for evaluation of disease extent by (123)I-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *Br J Cancer* 2010; **102**(9): 1319-26.
91. Yang J, Codreanu I, Servaes S, Zhuang H. I-131 MIBG post-therapy scan is more sensitive than I-123 MIBG pretherapy scan in the evaluation of metastatic neuroblastoma. *Nucl Med Commun* 2012; **33**(11): 1134-7.
92. Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G, Eanm. EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-mIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; **35**(5): 1039-47.
93. Olecki E, Grant CN. MIBG in neuroblastoma diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Surg* 2019; **28**(6): 150859.
94. Scholte AJ. The future of cardiac 123-I MIBG imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; **43**(13): 2381-2.
95. Soman P, Travin MI, Gerson M, Cullom SJ, Thompson R. I-123 MIBG Cardiac Imaging. *J Nucl Cardiol* 2015; **22**(4): 677-85.
96. Nakajima K, Okuda K, Matsuo S, Agostini D. The time has come to standardize (123)I-MIBG heart-to-mediastinum ratios including planar and SPECT methods. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; **43**(2): 386-8.
97. Travin MI. Clinical Applications of Myocardial Innervation Imaging. *Cardiol Clin* 2016; **34**(1): 133-47.
98. Choudhary G, Bhambhani P. Myocardial Sympathetic Innervation Imaging with MIBG in Dementia with Lewy Bodies. *J Nucl Cardiol* 2020.
99. Chung EJ, Kim SJ. (123)I-Metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Lewy Body-Related Disorders: A Literature Review. *J Mov Disord* 2015; **8**(2): 55-66.

100. Nakajima K, Yamada M. (123)I-Meta-iodobenzylguanidine Sympathetic Imaging: Standardization and Application to Neurological Diseases. *Chonnam Med J* 2016; **52**(3): 145-50.
101. Hutchinson R, Sisson JC, Shapiro B, et al. 131-I-Metaiodobenzylguanidine Treatment in Patients with Refractory Advanced Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1992; **15**(3): 226-32.
102. Lashford LS, Clarke J, Kemshead J. Systemic Administration of Radionuclides in Neuroblastoma as Planned Radiotherapeutic Intervention. *Med Pediatr Oncol* 1990; **18**(1): 30-6.
103. Matthay K, DeSantes K, Hasegawa B, et al. Phase I Dose Escalation of 31 1-Metaiodobenzylguanidine With Autologous Bone Marrow Support in Refractory Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998; **16**(1): 229-36.
104. Schmidt M, Hero B, Pfluger T, Hahn K, Franzius C. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) mIBG-Szintigraphie bei Kindern. *Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin eV* 2013.
105. Wilson JS, Gains JE, Moroz V, Wheatley K, Gaze MN. A systematic review of 131I-meta iodobenzylguanidine molecular radiotherapy for neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2014; **50**(4): 801-15.
106. Miano M, Garaventa A, Pizzitola M, et al. Megatherapy combining I131 metaiodobenzylguanidine and high-dose chemotherapy with haematopoietic progenitor cell rescue for neuroblastoma *Bone Marrow Transplantation* 2001; **27**: 571-4.
107. de Kraker J, Hoefnagel KA, Verschuur AC, van Eck B, van Santen HM, Caron HN. Iodine-131-metaiodobenzylguanidine as initial induction therapy in stage 4 neuroblastoma patients over 1 year of age. *Eur J Cancer* 2008; **44**(4): 551-6.
108. Johnson K, McGlynn B, Saggio J, et al. Safety and efficacy of tandem 131I-metaiodobenzylguanidine infusions in relapsed/refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; **57**(7): 1124-9.
109. Rubio PM, Galan V, Rodado S, Plaza D, Martinez L. MIBG Therapy for Neuroblastoma: Precision Achieved With Dosimetry, and Concern for False Responders. *Front Med (Lausanne)* 2020; **7**: 173.
110. French S, DuBois SG, Horn B, et al. 131I-MIBG followed by consolidation with busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation for refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; **60**(5): 879-84.
111. Kraal K, Timmerman I, Kansen HM, et al. Peripheral Stem Cell Apheresis is Feasible Post (131)Iodine-Metaiodobenzylguanidine-Therapy in High-Risk Neuroblastoma, but Results in Delayed Platelet Reconstitution. *Clin Cancer Res* 2019; **25**(3): 1012-21.
112. Kraal KC, Tytgat GA, van Eck-Smit BL, Kam B, Caron HN, van Noesel M. Upfront treatment of high-risk neuroblastoma with a combination of 131I-MIBG and topotecan. *Pediatr Blood Cancer* 2015; **62**(11): 1886-91.
113. Cougnenc O, Defachelles AS, Carpentier P, et al. High-Dose 131I-Mibg Therapies in Children: Feasibility, Patient Dosimetry and Radiation Exposure to Workers and Family Caregivers. *Radiat Prot Dosimetry* 2017; **173**(4): 395-404.
114. Ferry I, Kolesnikov-Gauthier H, Oudoux A, et al. Feasibility of Busulfan Melphalan and Stem Cell Rescue After 131I-MIBG and Topotecan Therapy for Refractory or Relapsed Metastatic Neuroblastoma: The French Experience. *Pediatr Hematol Oncol* 2018; **40**: 426-32.
115. Caron HN, van Eijkelenburg N, Simon T, et al. Research Protocol: Phase II trial of the addition of gemcitabine to 131I- MIBG therapy in paediatric patients with relapsed or progressive neuroblastoma. *EudraCT number 2007-007974-45* <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-007974-45>, (zuletzt aufgerufen am 20-04-2024) 2012.

116. Candelaria M, de la Cruz-Hernandez E, Perez-Cardenas E, Trejo-Becerril C, Gutierrez-Hernandez O, Duenas-Gonzalez A. Pharmacogenetics and pharmacoepigenetics of gemcitabine. *Med Oncol* 2010; **27**(4): 1133-43.
117. Besancon OG, Tytgat GA, Meinsma R, et al. Synergistic interaction between cisplatin and gemcitabine in neuroblastoma cell lines and multicellular tumor spheroids. *Cancer Lett* 2012; **319**(1): 23-30.
118. DuBois SG, Granger M, Groshen S, et al. Randomized Phase II Trial of MIBG Versus MIBG, Vincristine, and Irinotecan Versus MIBG and Vorinostat for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma: A Report From NANT Consortium. *ASCO* 2021; **39**(31).
119. Ussowicz M, Wieczorek A, Dluzniewska A, et al. Factors Modifying Outcome After MIBG Therapy in Children With Neuroblastoma-A National Retrospective Study. *Front Oncol* 2021; **11**: 647361.
120. Schmidt M, Simon T, Hero B, et al. Is there a benefit of 131I-MIBG therapy in the treatment of children with stage 4 neuroblastoma? *Nuklearmedizin* 2006; **04/2006**: 145-51.
121. Valteau-Couanet D. Evaluation of 2 Intensification Treatment Strategies for Neuroblastoma Patients With a Poor Response to Induction (VERITAS) Identifier: NCT03165292. *ClinicalTrials.gov* 2017 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03165292> (Zuletzt aufgerufen am 20-01-2023).
122. DuBois SG. ANBL1531: A Phase 3 Study of 131I- Metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) or Crizotinib Added to Standard Thera[cy for Children with Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma. 2018.
123. Valteau-Couanet D, Attalah H. High-Risk Neuroblastoma Study 2 of SIOP-Europa-Neuroblastoma (SIOPEN) (HR-NBL2). *ClinicalTrials.gov* 2019 <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221035?cond=Neuroblastoma%20high%20risk&rank=1&tab=table> (Zuletzt aufgerufen am 08-09-2023).
124. Schmidt M, Decarolis B, Franzius C, et al. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) Durchführung und Befundung der 123I-mIBG-Szintigraphie bei Kindern und Jugendlichen. 2020.
125. Rogasch JMM, Amthauer H, Furth C, Hundsdoerfer P, Wedel F, Schatka I. I-123-MIBG scintigraphy in patients with neuroblastoma - Do we need the early planar image 4 hours post-injection? *Nuklearmedizin* 2018; **57**(1): 35-9.
126. Bar-Sever Z, Biassoni L, Shulkin B, et al. Guidelines on nuclear medicine imaging in neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; **45**(11): 2009-24.
127. Franzius C, Schmidt M, Hero B, Pfluger T, Hahn K. Procedure guidelines for MIBG-scintigraphy in children. *Nuklearmedizin* 2018; **47**(03): 132-8.
128. Diagnostische Referenzwerte in der Nuklearmedizin Empfehlungen der Strahlenschutzkommission. Verabschiedet in der 162. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 6./7. Juli 2020. *Nuklearmedizin* 2000; **39**(8).
129. Solanki KK, Bomanji J, Moyes J, Mather SJ, Trainer PJ, Britton KE. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun* 1992: 513-21.
130. Bleeker G, Schoot RA, Caron HN, et al. Toxicity of upfront (1)(3)(1)I-metaiodobenzylguanidine ((1)(3)(1)I-MIBG) therapy in newly diagnosed neuroblastoma patients: a retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; **40**(11): 1711-7.
131. Quach A, Ji L, Mishra V, et al. Thyroid and hepatic function after high-dose 131 I-metaiodobenzylguanidine (131 I-MIBG) therapy for neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; **56**(2): 191-201.
132. Kayano D, Kinuya S. Current Consensus on I-131 MIBG Therapy. *Nucl Med Mol Imaging* 2018; **52**(4): 254-65.

133. Weiss B, Vora A, Huberty J, Hawkins R, Matthay K. Secondary Myelodysplastic Syndrome and Leukemia Following 131I-Metaiodobenzylguanidine Therapy for Relapsed Neuroblastoma . *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; **25**(7): 543-7.
134. Huibregtse KE, Vo KT, DuBois SG, et al. Incidence and risk factors for secondary malignancy in patients with neuroblastoma after treatment with (131)I-metaiodobenzylguanidine. *Eur J Cancer* 2016; **66**: 144-52.
135. Garaventa A, Gambini C, Villavecchia G, et al. Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with 131I-metaiodobenzylguanidine. *Cancer* 2003; **97**(5): 1332-8.
136. Veiga LH, Curtis RE, Morton LM, et al. Association of Breast Cancer Risk After Childhood Cancer With Radiation Dose to the Breast and Anthracycline Use: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA Pediatr* 2019; **173**(12): 1171-9.
137. Henderson TO, Rajaraman P, Stovall M, et al. Risk factors associated with secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; **84**(1): 224-30.
138. Katzenstein HM, Cohn SL, Shore RM, et al. Scintigraphic response by 123I-metaiodobenzylguanidine scan correlates with event-free survival in high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2004; **22**(19): 3909-15.
139. Matthay KK, Edeline V, Lumbroso J, et al. Correlation of early metastatic response by 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy with overall response and event-free survival in stage IV neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2003; **21**(13): 2486-91.
140. Suc A, Lumbrose J, Rubie H, et al. Metastatic Neuroblastoma in Children Older than One Year *Cancer* 1996; **77**.
141. Frappaz D, Bonneau A, Chauvot P, et al. Metaiodobenzylguanidine Assessment of Metastatic Neuroblastoma: Observer Dependency and Chemosensitivity Evaluation. *Med Pediatr Oncol* 2000; **34**: 237-41.
142. Ady N, Zucker JM, Asselain B, et al. A New 123I-MIBG Whole Body Scan Scoring Method-Application to the Prediction of the Response of Metastases to Induction Chemotherapy in Stage IV Neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1995; **31A**(2): 256-61.
143. Lewington V, Bar-Sever Z, Lynch T, et al. Development of a semi-quantitative mIBG Reporting Method. *Pediatr Blood Cancer* 2009; **53**: 808.
144. Perel Y, Conway J, Kletzel M, et al. Clinical Impact and Prognostic Value of Metaiodobenzylguanidine Imaging in Children With Metastatic Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; **21**(1): 13-8.
145. Lewington V, Lambert B, Poetschger U, et al. 123I-mIBG scintigraphy in neuroblastoma: development of a SIOOPEN semi-quantitative reporting method by an international panel. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; **44**(2): 234-41.
146. Messina JA, Cheng SC, Franc BL, et al. Evaluation of semi-quantitative scoring system for metaiodobenzylguanidine (mIBG) scans in patients with relapsed neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006; **47**(7): 865-74.
147. Yanik GA, Parisi MT, Shulkin BL, et al. Semiquantitative mIBG scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma: a report from the Children's oncology group. *J Nucl Med* 2013; **54**(4): 541-8.
148. Schmidt M, Simon T, Hero B, Schicha H, Berthold F. The prognostic impact of functional imaging with (123)I-mIBG in patients with stage 4 neuroblastoma >1 year of age on a high-risk treatment protocol: results of the German Neuroblastoma Trial NB97. *Eur J Cancer* 2008; **44**(11): 1552-8.
149. Radovic B, Artiko V, Sobic-Saranovic D, et al. Evaluation of the SIOOPEN semi-quantitative scoring system in planar simpatico-adrenal MIBG scintigraphy in children with neuroblastoma. *Neoplasma* 2015; **62**(3): 449-55.
150. Ladenstein R, Poetschger U, Boubaker A, et al. THE PROGNOSTIC VALUE OF SEMI-QUANTITATIVE I-123 MIBG SCINTIGRAPHY AT DIAGNOSIS IN HIGH

- RISK NEUROBLASTOMA: VALIDATION OF THE SIOPEN SCORE METHOD, *Pediatr Blood Cancer* 2011; **57**: 732-3.
151. Decarolis B, Schneider C, Hero B, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: results of the Cologne interscore comparison study. *J Clin Oncol* 2013; **31**(7): 944-51.
 152. Sokol EA, Engelmann R, Kang W, et al. Computer-assisted Curie scoring for metaiodobenzylguanidine (MIBG) scans in patients with neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2018; **65**(12): e27417.
 153. Yanishevski D, McCarville MB, Doubrovin M, et al. Impact of MYCN status on response of high-risk neuroblastoma to neoadjuvant chemotherapy. *J Pediatr Surg* 2020; **55**(1): 130-4.
 154. Martinez-Diaz R, Balaguer J, Sanchez Ruiz LM, et al. Quantitative Approach to Assist Neuroblastoma Assessment by Measuring I-123-mIBG Uptake in Scintigraphic Images *Image Anal Stereol* 2015; **34**(2): 135-44.
 155. Fukuoka M, Taki J, Mochizuki T, Kinuya S. Comparison of Diagnostic Value of I-123 MIBG and High-Dose I-131 MIBG Scintigraphy Including Incremental Value of SPECT/ CT Over Planar Image in Patients With Malignant Pheochromocytoma/Paraganglioma and Neuroblastoma. *Clin Nucl Med* 2011; **36**(1): 1-7.
 156. Wakabayashi H, Kayano D, Inaki A, et al. Diagnostic Use of Post-therapy 131I-Meta-Iodobenzylguanidine Scintigraphy in Consolidation Therapy for Children with High-Risk Neuroblastoma. *Diagnostics* 2020; **10**(9): 663.
 157. Simon T, Hero B, Eggert A, et al. S1-Leitlinie 025-008 Neuroblastom. 2019.
 158. Ladenstein R, Lambert B, Potschger U, et al. Validation of the mIBG skeletal SIOPEN scoring method in two independent high-risk neuroblastoma populations: the SIOPEN/HR-NBL1 and COG-A3973 trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; **45**(2): 292-305.
 159. Frappaz D, Boneu A, Chauvot P, et al. Metaiodobenzylguanidine Assessment of Metastatic Neuroblastoma: Observer Dependency and Chemosensitivity Evaluation. *Med Pediatr Oncol* 2000; **34**: 237-41.
 160. Krom AJ, Wickham F, Hall ML, Navalkisoor S, McCool D, Burniston M. Evaluation of image enhancement software as a method of performing half-count bone scans *Nucl Med Commun* 2013; **34**: 78-85.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Einteilung der Risikogruppen nach GPOH Guidance 2017 ⁵⁴	18
Abbildung 2 Therapie in der Hochrisikogruppe nach GPOH Guidance 2017 ⁵⁴	19
Abbildung 3 mod. Curie (A) und SIOPEN Score (B) ¹⁵¹	28
Abbildung 4 Zeitlicher Ablauf und Abstände der Szintigraphien	33
Abbildung 5 Beispielbild Score vor, unter und nach ¹³¹ I-mIBG Therapie	34
Abbildung 6 Eingeschlossene Patient*innen	36
Abbildung 7 SIOPEN Scoreverläufe Ersterkrankng	45
Abbildung 8 SIOPEN Scoreverläufe Rezidivsituation	45
Abbildung 9 SIOPEN Score t1,t2,t3	46

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Stadieneinteilung nach INSS/INRGSS	15
Tabelle 2 Histologische Einteilung nach INPC	16
Tabelle 3 Punktwerte bei SIOPEN und modifiziertem Curie Score	28
Tabelle 4 Beispiel Intensitätsscore	30
Tabelle 5 Verteilung mIBG-Therapie initial/Rezidiv	37
Tabelle 6 Patientencharakteristik	38
Tabelle 7 Hochdosischemotherapie in Erst- und Rezidivbehandlung	39
Tabelle 8 Therapie zwischen t1 und t3	40
Tabelle 9 Mediane und Ranges der Scores zu t1 und t2	42
Tabelle 10 Mediane und Ranges der Scores zu t1 und t3	43
Tabelle 11 Mediane und Ranges der Scores zu t1, t2, t3	44
Tabelle 12 Beispiel Intensitätsmessungen	48

Score-Bogen MIBG Projekt (1/6)

Patient:	
Name:	Geburtsdatum:
ID:	Gewicht:

Untersuchung:	
Datum:	
Klinik:	
Zeitpunkt: <input checked="" type="checkbox"/> vor Therapie <input type="checkbox"/> nach Therapie	OP: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nach MIBG-Therapie erneut

Aufnahmen:	
Aufnahme nach: <input type="checkbox"/> 4h <input type="checkbox"/> 24h <input type="checkbox"/> 48h <input type="checkbox"/> _____h	
Art der vorliegenden Aufnahmen: <input type="checkbox"/> Spot views (Anzahl _____) <input type="checkbox"/> GK	
<input type="checkbox"/> SPECT von: <input type="checkbox"/> transversal <input type="checkbox"/> coronar <input type="checkbox"/> sagittal	
Vorliegendes Medium: <input type="checkbox"/> Hermes <input type="checkbox"/> CD <input type="checkbox"/> Originalauspielungen	
Qualität: <input type="checkbox"/> sehr gut <input type="checkbox"/> akzeptabel <input type="checkbox"/> schlecht <input type="checkbox"/> nicht zu bewerten	

Primärtumor:	
Lokalisation: <input type="checkbox"/> Nebenniere <input type="checkbox"/> Abdomen <input type="checkbox"/> Thorax <input type="checkbox"/> Cervikal <input type="checkbox"/> Becken <input type="checkbox"/> _____	
Seite: <input type="checkbox"/> re <input type="checkbox"/> li <input type="checkbox"/> Mittellinie	
Primärtumor MIBG-positiv: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar	
Intensität*: <input type="checkbox"/> negativ (=0) <input type="checkbox"/> < Leber (=1) <input type="checkbox"/> entspricht Leber (=2) <input type="checkbox"/> > Leber (=3)	
Anreicherung: <input type="checkbox"/> homogen <input type="checkbox"/> heterogen <input type="checkbox"/> cold lesions <input type="checkbox"/> ring enhancement	

Score-Bogen MIBG Projekt (2/6)

Patient:	Scorer:
Untersuchung vom:	Datum:

Ossäre Metastasen:			
	SIOPEN *	Mod. Curie **	Intensity
Head			
Cervico-thoracic spine			
Lumbo-sacral spine			
Chest			
Pelvis			
Right humerus			
Left humerus			
Right forearm			
Left forearm			
Right femur			
Left femur			
Right tibia/fibula			
Left tibia/fibula			
Soft tissue	-		
<small>Extension *: 0=no abnormality 4=diffuse <50% of bone or <3 focal lesions 1= 1 focal lesion 5=diffuse 50-90% of bone 2= 2 focal lesions 6=diffuse involving of whole bone 3= 3 focal lesions x=unevaluable</small>	<small>Extension *: 0=none=no site per segment 1=a single lesion=abnormal in one site per segment 2=more than one lesion or diffuse=abnormal in >1 site per segment, but >50% of the zone involved 3=massive involvement=abnormal in >=50% of the zone involved</small>	<small>Intensity: Measure the 3 strongest lesions and built the count ratio between lesion and normal bone uptake as background (skull, spine or pelvis)</small>	

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Vorläufige Auswertungen wurden auf dem Advances in Neuroblastoma Research Meeting 2018 in San Francisco und Advances in Neuroblastoma Research Meeting 2021 online im Abstractbook (geplant als ANR 2020 in Amsterdam) und dem DGN-Kongress 2019 in Bremen in Form eines Posters präsentiert.

https://www.anrmeeting.org/dl/ANR2018/ANR_Abstract_Book_5-3-18.pdf

https://www.anrmeeting.org/dl/ANR2021/ANR_Abstract_2021.pdf

https://www.nuklearmedizin.de/jahrestagungen/abstr_online2019/abstract_search.php?navId=227