

Aus dem Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Langzeitüberleben von Kindern mit Neuroblastom als Erst- oder Zweittumor in Deutschland
sowie mögliche Einflussfaktoren

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Felix Hub
aus München

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion: 13.12.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Ziel der Dissertation.....	4
2 Literaturdiskussion	6
2.1 Langzeitüberleben bei Krebs im Kindesalter.....	6
2.1.1 Geschlechtsspezifisches Überleben	7
2.1.2 Alter bei Diagnose	7
2.1.3 Diagnoseperiode.....	8
2.2 Langzeitüberleben nach Neuroblastom	9
2.2.1 Stadien 1 bis 3.....	12
2.2.2 Stadium 4S.....	12
2.2.3 Stadium 4	13
2.2.4 Screeningprojekt in Deutschland	13
3 Material und Methoden	15
3.1 Datensammlung	15
3.1.1 Datengrundlage/ ICCC.....	16
3.1.2 Patientendaten aus dem Deutschen Kinderkrebsregister.....	17
3.1.3 Bevölkerungsdaten aus der Human Mortality Database (HMD)	18
3.2 Statistische Methoden	19
3.2.1 Bildung von Subgruppen.....	19
3.2.2 Kumulierte Mortalitätsfunktion mittels Kaplan-Meier-Kurven	21
3.2.3 Cox-Regression	21
3.2.4 Standardisierte Mortalitätsratio (SMR) und absolute Exzessrate (AER)	22
4 Ergebnisse	24
4.1 Patientenkollektiv.....	24
4.2 Überlebenszeitanalyse	30
4.2.1 Geschlecht.....	30
4.2.2 Regionen	32
4.2.3 Erkrankungsalter.....	36
4.2.4 Stadiengruppen	39
4.2.5 Diagnosedekade.....	43
4.3 Cox-Regression möglicher Einflussfaktoren	46
4.3.1 Geschlecht.....	46
4.3.2 Regionen	46
4.3.3 Erkrankungsalter.....	47
4.3.4 Erkrankungsstadien	48
4.3.5 Diagnosedekade.....	48

4.3.6	Multivariable Analyse	49
4.4	Populationsbezogene Mortalität aller Langzeitüberlebenden	50
5	Diskussion.....	52
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	52
5.1.1	Kohortenbezogene Mortalität aller Neuroblastompatienten	52
5.1.2	Kohortenbezogene Mortalität aller 5-Jahres-Überlebenden	54
5.1.3	Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben.....	55
5.1.4	Populationsbezogene Mortalität aller Langzeitüberlebenden	56
5.2	Stärken und Schwächen.....	57
5.3	Vergleich mit der Literatur.....	58
5.3.1	Kohortenbezogene Mortalität aller Neuroblastompatienten	58
5.3.2	Kohortenbezogene Mortalität aller 5-Jahres-Überlebenden	59
5.3.3	Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben.....	60
5.3.4	Populationsbezogene Mortalität aller Langzeitüberlebenden	61
5.4	Schlussfolgerungen	63
5.4.1	Kohortenbezogene Mortalität aller Neuroblastompatienten	63
5.4.2	Kohortenbezogene Mortalität aller 5-Jahres-Überlebenden und mögliche Einflussfaktoren	65
5.4.3	Populationsbezogene Mortalität aller Langzeitüberlebenden	67
5.5	Ausblick.....	68
6	Zusammenfassung.....	69
7	Literaturverzeichnis	70
8	Danksagung.....	76
9	Tabellarischer Lebenslauf	77

Abkürzungsverzeichnis

ACCIS	European Automated Childhood Cancer Information System
AER	absolute Exzessrate
BCCSS	British Childhood Cancer Survivor Study
bzw.	beziehungsweise
CCSS	Childhood Cancer Survivor Study
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
et al.	et alii
etc.	et cetera
ff.	fortfolgende
HMD	Human Mortality Database
HR	Hazard Ratio
ICCC	International Classification of Childhood Cancer
IDRF	Image Defined Risk Factors
INRGSS	International Neuroblastoma Risk Group Staging System
INSS	International Neuroblastoma Staging System
MKI	Mitose-Karyorrhexis-Index
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
NCR	Netherlands Cancer Registry
NCC	Nordic Childhood Cancer
NSE	neuronen-spezifische Enolase
SMR	Standardisierte Mortalitätsrate
USA	United States of America
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleich des Überlebens zwischen MYCN-Amplifikation und fehlender MYCN-Amplifikation. Entnommen aus (17)	3
Abbildung 2: Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5, 10 und 15 Jahren (durch eine kombinierten Kohorten- und Perioden-Analyse geschätzt) getrennt nach Altersgruppen aller Neuroblastompatienten, welche zwischen 1980 und 1994 in Deutschland diagnostiziert und durch das Register erfasst wurden. Angegeben sind die geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeiten in Prozent mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen. Entnommen aus (7), ^a prognostizierte Ergebnisse der gemischten Kohortenanalyse.....	9
Abbildung 3: altersstandardisierte Inzidenzraten pro 1 Million Einwohner pro Jahr zwischen 1988 und 1997 in Europa, die Graphen sind nach Region getrennt dargestellt. Entnommen aus (32).....	11
Abbildung 4: Ablaufschema der Nachbeobachtung aller Kinderkrebsfälle durch das DKKR. Entnommen aus (22).....	16
Abbildung 5: Darstellung der absoluten Anzahl aller 4511 Neuroblastomfälle pro Altersgruppe in Deutschland zwischen 1981 und 2018 laut dem DKKR, getrennt nach Geschlechtern dargestellt.....	25
Abbildung 6: geschlechtergetrennte Verteilung aller 4511 Neuroblastomfälle aus dem DKKR nach null bis vier Jahren (n=1783) und ab fünf Jahren Nachbeobachtungszeit (n=2728) seit dem Diagnosedatum.	29
Abbildung 7: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven getrennt nach Geschlechtern, erfasst wurden alle 4511 Neuroblastomfälle aus dem DKKR in Deutschland zwischen 1981 und 2018.	30
Abbildung 8: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle aus dem DKKR in Deutschland zwischen 1981 und 2018 (n=2728). Die Darstellung erfolgt geschlechtergetrennt.	31
Abbildung 9: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven getrennt nach Regionen, erfasst wurden alle 4511 Neuroblastomfälle aus dem DKKR in Deutschland zwischen 1981 und 2018. Das Screeningprogramm fand von 1995 bis 2000 in Deutschland bei Kindern im Alter von einem Jahr in den Bundesländern Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein statt. Diese Bundesländer wurden zu einer Gruppe zusammengefasst (vgl. Kapitel 4.1).....	33
Abbildung 10: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven getrennt nach Regionen, Geschlecht und Diagnosedekade, erfasst wurden alle 4511 Neuroblastomfälle in Deutschland zwischen 1981-2018. Ab 1991 wurde Berlin insgesamt erfasst, davor aus historischen Gründen nur Westberlin. 34 Fälle, die zu keinem Bundesland zugeordnet werden konnten,	

wurden der Übersichtlichkeit halber nicht grafisch dargestellt. Überwiegend sind die 34 Fälle aus 1981-1990.	34
Abbildung 11: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle in Deutschland zwischen 1981 und 2018 (n=2728). Die Darstellung erfolgt nach Regionen getrennt. 17 Fälle konnten keinem Bundesland zugeordnet werden, davon verstarb 1 Fall im Beobachtungszeitraum. Der Übersichtlichkeit halber wurden diese Fälle hier nicht grafisch dargestellt	36
Abbildung 12: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven getrennt nach Altersgruppen, erfasst wurden alle 4511 Neuroblastomfälle aus dem DKKR in Deutschland zwischen 1981 und 2018. Das maximale Einschlussalter lag bis 2008 bei 14 Jahren, danach bei 17 Jahren.	37
Abbildung 13: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle aus dem DKKR in Deutschland zwischen 1981 und 2018 (n=2728). Die Darstellung erfolgt nach Altersgruppen getrennt. Das maximale Einschlussalter lag bis 2008 bei 14 Jahren, danach bei 17 Jahren.....	39
Abbildung 14: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven getrennt nach Stadiengruppen und Geschlechtern, erfasst wurden alle 4511 Neuroblastomfälle aus dem DKKR in Deutschland zwischen 1981 und 2018. Die 865 Fälle ohne Stadienzuteilung stammen überwiegend aus den Jahren 1981-1990 (721 Fälle), die restlichen Fälle teilen sich wie folgt auf: 1991-2000=13 Fälle, 2001-2010=5 Fälle, 2011-2018=126 Fälle.....	40
Abbildung 15: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle in Deutschland zwischen 1981-2018 (n=2728). Die Darstellung erfolgt nach Stadiengruppen getrennt.	42
Abbildung 16: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven getrennt nach Diagnosedekaden und Geschlechtern, erfasst wurden alle 4511 Neuroblastomfälle in Deutschland zwischen 1981-2018.	43
Abbildung 17: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle in Deutschland zwischen 1981 und 2018 (n=2728). Die Darstellung erfolgt nach Diagnosedekade getrennt.	45
Abbildung 18: standardisierte Mortalitätsratios und absolute Exzessraten für alle 5-Jahres-Überlebenden NeuroblastompatientInnen aus Deutschland, die zwischen 1981 und 2018 diagnostiziert wurden im Vergleich zu Allgemeinbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland. Die untere und die obere Grenze der SMRs und AERs beziehen sich jeweils auf die dazugehörigen 95%- Konfidenzintervalle. Die AERs wurden pro 1000 Personenjahre berechnet. ¹ Anzahl der Patienten, deren Nachbeobachtungszeitraum in genau diesem Zeitraum endet.	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: INSS-Klassifikation. modifiziert nach (5)	1
Tabelle 2: INRGSS-Klassifikation des Neuroblastoms, modifiziert aus (3).....	2
Tabelle 3: Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5, 10 und 15 Jahren, in Klammern das jeweilige 95%- Konfidenzintervall, modifiziert nach (1) S.24.....	8
Tabelle 4: regionale Verteilung (absolut und relativ) aller 4511 Neuroblastomfälle in Deutschland laut DKKR. *dies umfasst die Bundesländer Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein **das Gebiet der ehemaligen DDR, erfasst wurden Patienten im DKKR erst nach der Wiedervereinigung.....	24
Tabelle 5: gruppierte Altersverteilung (<6, 6-18 und >18 Monate) aller 4511 Neuroblastompatienten zwischen 1981 und 2018 aus dem Datensatz des DKKR. *bis 2009 wurden alle Patienten unter 15 Jahren, ab 2009 Patienten bis unter 18 Jahren eingeschlossen.....	25
Tabelle 6: Stadienverteilung nach INSS-Klassifikation in Gruppen bei Diagnose zwischen 1981 und 2018 laut dem DKKR, Verdachtsstadien wurden als endgültig bewertet und diesen zugeordnet. Stadien 1,2,2A,2B,3 und 1-3 lokalisiert bzw. lokalisiert, multilokulär werden als Stadien 1-3 zusammengefasst. Innerhalb der Stadiengruppen wurden die Fälle geschlechtergetrennt dargestellt. Angegeben sind immer die absoluten, wie die relativen Anteile für männlich und weiblich. Für 865 lag keine Stadieninformation vor, dies betrifft vor allem Fälle zwischen 1981 und 1990.....	26
Tabelle 7: Aufteilung aller 4511 Neuroblastomfälle auf die verschiedenen Dekaden zwischen 1981-2018. *erfasst wurden nur Fälle aus Westdeutschland und Westberlin **Durchführung des Screeningprogramms in Deutschland ***erfasst wurden nur Fälle bis einschließlich 2018 als Diagnosejahr, dadurch ergibt sich ein kürzerer Zeitraum im Vergleich	27
Tabelle 8: Darstellung der erhobenen Variablen aus dem Datensatz des DKKR. Hier wurden alle 4511 Erstneoplasiefälle in die Kategorien Geschlecht, Diagnosedekade, Screening, Alter, Region, Stadium und Status zum Ende der Untersuchung eingeteilt. ¹ Screeningprogramm von 1995 bis 2000 in Deutschland bei Kindern im Alter von einem Jahr in den Bundesländern Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein ² erfasst wurden nur Fälle aus Westdeutschland und Westberlin ³ Durchführung des Screeningprogramms in Deutschland (vgl. *) ⁴ erfasst wurden nur Fälle bis einschließlich 2018 als Diagnosejahr, dadurch ergibt sich ein kürzerer Zeitraum im Vergleich ⁵ dies umfasst die Bundesländer Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein ⁶ das Gebiet der ehemaligen DDR, erfasst wurden Patienten im DKKR erst nach der Wiedervereinigung	28

Tabelle 9: Überlebenswahrscheinlichkeit für fünf, zehn, 15, 20, 25 und 30 Jahre; Jahreszeiträume mit 95%-Konfidenzintervall, getrennt nach Geschlechtern der Neuroblastompatienten.	31
Tabelle 10: Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf, zehn, 15, 20, 25 und 30 Jahren; Jahreszeiträume mit 95%-Konfidenzintervall, getrennt nach Regionen.	35
Tabelle 11: Überlebenswahrscheinlichkeit für fünf, zehn, 15, 20, 25 und 30 Jahren; Jahreszeiträume mit 95%-Konfidenzintervall, getrennt nach Altersgruppen.....	38
Tabelle 12: Überlebenswahrscheinlichkeit für fünf, zehn, 15, 20, 25 und 30 Jahren; Jahreszeiträume mit 95%-Konfidenzintervall, getrennt nach Stadien. Felder in denen die jeweilige Nachbeobachtungszeit keine Änderung der vorher angegebenen Überlebenswahrscheinlichkeit ergeben hat, wurden der Übersichtlichkeit halber frei gelassen.	41
Tabelle 13: Überlebenswahrscheinlichkeit für fünf, zehn, 15, 20, 25 und 30 Jahren; Jahreszeiträume mit 95%-Konfidenzintervall, getrennt nach Diagnosedekaden. Darüber hinaus gibt es Nachbeobachtungszeiten, die nicht abgebildet werden konnten.	44
Tabelle 14: Hazard Ratio Geschlecht mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle aus dem DKKR. Die Referenzgruppe steht in der ersten Zeile mit einem HR von 1.	46
Tabelle 15: Hazard Ratio nach Regionen; mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle aus dem DKKR. Die Referenzgruppe steht in der ersten Zeile mit einem HR von 1. *dies umfasst die Bundesländer Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein, in diesen Ländern fand das Screeningprogramm zwischen 1995 und 2000 bei Kindern im Alter von einem Jahr in Deutschland statt.	47
Tabelle 16: Hazard Ratio nach Altersgruppe; mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle aus dem DKKR. Die Referenzgruppe steht in der ersten Zeile mit einem HR von 1.....	47
Tabelle 17: Hazard Ratio nach Erkrankungsstadium; mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle aus dem DKKR. Die Referenzgruppe steht in der ersten Zeile mit einem HR von 1.	48
Tabelle 18: Hazard Ratio nach Diagnosedekade mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle aus dem DKKR. Die Referenzgruppe steht in der ersten Zeile mit einem HR von 1.....	48
Tabelle 19: Hazard Ratio der multivariablen Analyse zwischen Geschlecht, Stadien, Diagnosedekade und Regionen; mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle aus dem DKKR. Die Referenzgruppe steht in der ersten Zeile mit einem HR von 1. Die gemeinsamen p-Werte stehen jeweils unter der	

Variablenbezeichnung in Klammern. ¹dies umfasst die Bundesländer Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein, in diesen Ländern fand das Screeningprogramm zwischen 1995 und 2000 bei Kindern im Alter von einem Jahr in Deutschland statt. ²das Gebiet der ehemaligen DDR, erfasst wurden Patienten im DKKR erst nach der Wiedervereinigung ³fehlende Bundesländerzuordnung oder Diagnosezeitpunkt vor 1991.49

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Das Neuroblastom ist ein neuroektodermaler embryonaler Tumor; zusammen mit dem Wilms-Tumor der häufigste extrakranielle solide Tumor (ca. 5,5 % (1)) in der Kindheit. (2) Die meisten Tumore werden bis zum Vorschulalter diagnostiziert, sehr selten erkranken Patienten erst im Erwachsenenalter. (3) Diese maligne Erkrankung entsteht während der kindlichen Entwicklung im Mutterleib. (4) Beim Neuroblastom handelt sich um eine Fehlentwicklung des sympathischen Nervensystems mit auftretenden so genannten Neuroblastomzellen. Das sind Vorläufer der Zellen des sympathischen Nervensystems. Dieses befindet sich an vielen Stellen im Körper, z.B. in den Nebennieren oder im Verdauungstrakt. Somit kann sich der Tumor an verschiedenen Organen manifestieren, häufig sind die Paraganglien, der sympathische Grenzstrang sowie die Nebennieren betroffen.

INSS-Klassifikation	
1	Vollständig entfernter Tumor
2a	Nicht vollständig entfernter Tumor, Befall nur auf einer Seite der Wirbelsäule, kein Lymphknotenbefall in der Umgebung des Tumors
2b	Vollständig oder unvollständig entfernter Tumor, Befall nur auf einer Seite der Wirbelsäule, benachbarte Lymphknoten auf der gleichen Körperseite sind befallen
3	Nicht vollständig entfernter Tumor mit Wirbelsäulenüberschreitung oder Befall von Lymphknoten auf der dem Tumor gegenüberliegenden Körperseite
4	Vorliegen von Fernmetastasen (zum Beispiel in Knochenmark, Knochen, Leber, Haut, entfernten Lymphknoten und anderen Organen)
4S	Nur im Säuglingsalter (Altersgrenze nach neueren Kriterien 18 Monate, ursprünglich 12 Monate), Metastasen nur in Haut, Leber und/oder, in minimalem Ausmaß, im Knochenmark

Tabelle 1: INSS-Klassifikation. modifiziert nach (5)

Nach den lymphatischen Leukämien und Astrozytomen ist das Neuroblastom der dritthäufigste Tumor bei Kindern (unter 15 Jahren) in Deutschland. (6) Bei Kindern im ersten Lebensjahr liegt die Inzidenz bei 6,4 pro 100.000 pro Jahr. (7)

Das Staging eines neudiagnostizierten Neuroblastom erfolgt anhand des International Neuroblastoma Staging System (INSS). (5)

Dabei wird die Ausbreitung des Tumors in die Stadien 1-4 sowie 4S unterteilt. Wie bei allen Stadiensystemen für maligne Neubildungen enthält das Stadium 4 Fälle mit (Fern-)metastasen bei Diagnose.

Von 1979-2004 fielen circa 11 % aller Neuerkrankungen in die Kategorie 4S. Dieses nimmt eine Sonderrolle ein (8)

Dieses Stadium beschreibt einen Primärtumor bei Säuglingen vor dem ersten Geburtstag, der nur in die Haut, die Leber und/oder bis zu einer Zellzahl von unter 10 % ins Knochenmark metastasiert ist. Die Prognose ist besser als im Stadium 4 (vgl. Kapitel 2.2), und es kann zu einer spontanen Regression kommen. (4) (9)

INRGSS-Klassifikation	
L1	Lokalisierter Tumor ohne Nachweis von IDRF und begrenzt auf eine Körperhöhle
L2	Lokalisierter Tumor mit Nachweis von einem oder mehreren IDRF
M	Nachweis von Fernmetastasen (außer Stadium MS)
MS	Metastatische Erkrankung bei Kindern im Alter <18 Monate mit Metastasen begrenzt auf Haut, Leber und Knochenmark.

Tabelle 2: INRGSS-Klassifikation des Neuroblastoms, modifiziert aus (3)

Seit 2009 existiert eine weitere Einteilung des Neuroblastoms. Sie wurde aufgrund der stark chirurgischen Therapieausrichtung der INSS notwendig. Die neue Einteilung, das so genannte International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS), soll eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Neuroblastompatienten weltweit ermöglichen. Die Kriterien zur Zuordnung zu einzelnen Stadien sind bei der neuen Einteilung nur minimal verschoben und teilweise identisch mit der INSS- Klassifikation.

Dabei entspricht Stadium L1 den Stadien 1 und 2A und teilweise Stadium 2B der INSS-Klassifikation. L2 ist praktisch identisch zu Stadium 2B. Stadium M entspricht Stadium 4, und das Stadium MS entspricht dem Stadium 4S wobei hier die Altersgrenze bei 18 Monaten liegt. Darüber hinaus wurden zur Risikostratifizierung radiologische Kriterien entwickelt, die so genannten Image Defined Risk Factors (IDRF). (3)

Die Diagnostik erfolgt meist nach zufälligem Befund im Rahmen einer allgemeinen Vorsorgeuntersuchung, eines Bagateltraumas oder Infekts. (3) Zur genaueren Einteilung und zur Sicherung der Diagnose sollten die Katecholamine im Urin, NSE (neuronen-spezifische Enolase) im Serum bestimmt werden. Es sollte ebenfalls eine Tumorbiopsie beziehungsweise Knochenmarkpunktion durchgeführt werden.

Den Grad der Metastasierung kann man mittels bildgebender Verfahren bestimmen (z.B. craniales MRT, sonographische Untersuchung des Abdomens).

Wie bei anderen Krebserkrankungen auch, sollte die Therapie beim Neuroblastom abhängig vom Erkrankungsstadium sowie vom Allgemeinzustand des Patienten erfolgen.

Eine Bestimmung der MYCN-Amplifikation sollte ebenfalls durchgeführt werden. Der Nachweis einer MYCN-Amplifikation ist dabei mit einer schlechteren Prognose verbunden. (8)

MYCN ist ein Onkogen und ist kodiert für einen Transkriptionsfaktor für spezielle Wachstumsfaktoren auf dem kurzen Arm von Chromosom 2. (10) Die Amplifikation von MYCN tritt bei bis zu 20 % aller Fälle auf. (11) Damit stellt die MYCN-Amplifikation die häufigste molekular-genetische Veränderung bei Neuroblastomen da. (12) Durch das vermehrte Ablesen des Onkogens kommt es im weiteren Verlauf zu einer schnelleren Metastasierung. (13-15)

Somit ist eine MYCN-Amplifikation ein prognostischer Faktor im weiteren Krankheitsverlauf. (16) Den Zusammenhang zwischen MYCN-Amplifikation und einer schlechteren Prognose haben ebenfalls Nakagawara et al. an 343 japanischen Patienten untersucht und 2017 veröffentlicht. Bei allen Patienten aus den Stadien 3, 4S und 4 wurde die Anzahl an MYCN-Kopien bestimmt. Dabei war eine signifikante Reduktion der Überlebenszeit festzustellen. (vgl. Kapitel 2.2) (17) Zu ähnlichen Ergebnissen waren Tomioka et al. bereits 2008 gekommen. (16)

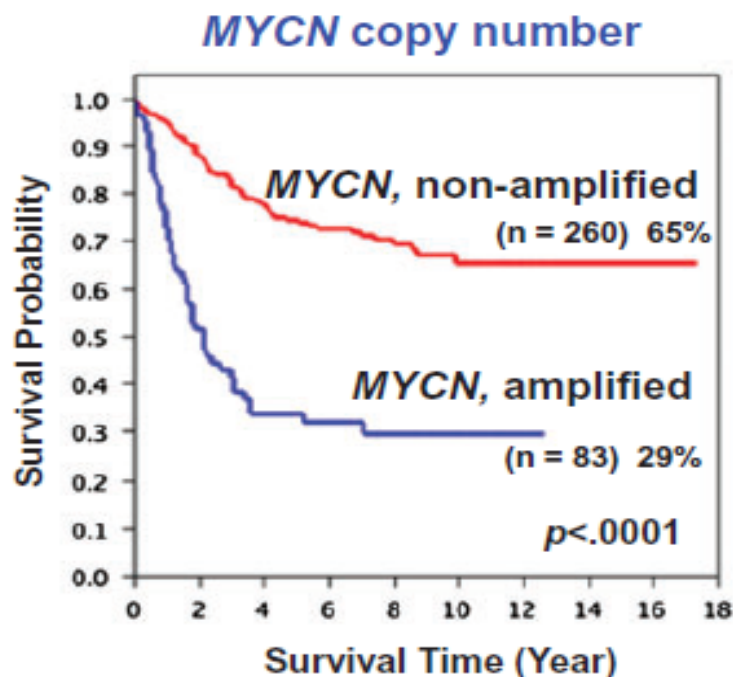


Abbildung 1: Vergleich des Überlebens zwischen MYCN-Amplifikation und fehlender MYCN-Amplifikation. Entnommen aus (17)

Das Sonderstadium 4S spielt bei der Therapie des Neuroblastoms eine besondere Rolle, da eine Heilung sogar ohne Intervention möglich ist. Dieser Umstand sollte beim Abwägen der Nebenwirkungen einer Therapie berücksichtigt werden. (4, 9)

Generell wird für die Stadien 1 bis 3, innerhalb derer von 1979 bis 2004 circa 51 % aller Neuerkrankungen in Deutschland lagen (8), eine Kombination aus Chemotherapie und chirurgischer Intervention mit Entfernung des entarteten Gewebes empfohlen.

Gleichzeitig erfolgt eine Einteilung des Patienten in niedriges, mittleres und hohes Risikoprofil mit dementsprechender Therapieanpassung. Eine spontane Rückbildung, ausgelöst durch eine Induktionstherapie (z.B. mittels Immuntherapie) des Neuroblastoms ist bis zum 2. Lebensjahr möglich, dies findet sich vor allem im Stadium 4S aber auch bei den Stadien 1-3 und einem niedrigen Risikoprofil. (9) Die genaue Häufigkeit ist in der Literatur nicht beschrieben und schwer zu erfassen. (18)

Stadium 4S sollte nur bei symptomatischem Verlauf chemotherapeutisch behandelt werden, weil eine spontane Regression möglich ist. (4) Die meisten Neuroblastompatienten werden im Rahmen von klinischen Studien therapiert und erhalten somit verschiedene Therapieregime. (3)

Im Jahr 2017 wurde eine umfassende Studie von Berthold et al. (8) zur Inzidenz, zum Überleben und der Behandlung von Neuroblastomen anhand von Daten aus dem deutschen Kinderkrebsregister und klinischer Studien veröffentlicht. Diese Studie beschreibt zudem das Langzeitüberleben von Neuroblastompatienten bis zu 20 Jahre nach Diagnosestellung. Eine 2002 erschienene Studie von Burkhardt-Hammer und Spix beschrieb das Überleben von Kindern, bei denen ein Neuroblastom vor dem Screeningprojekt in Deutschland diagnostiziert wurde mit den Kindern, bei denen die Diagnose im Screeningzeitraum gestellt wurde. Die Studie empfahl zur besseren Beurteilung das Überleben nach Perioden der Diagnose heranzuziehen. Dieser Ansatz wird in meiner Arbeit ebenfalls durchgeführt. (6)

Die oben genannte Studie beschreibt die Notwendigkeit einer Analyse des Langzeitüberlebens, insbesondere zur Detektion von Spätfolgen bei Patienten in Stadium 4 und 4S. Der Beobachtungszeitraum von zehn bzw. 15 Jahren reicht womöglich nicht zur abschließenden Beurteilung des Überlebens aus, insbesondere bei „high-risk“ Patienten im Vergleich zu den Stadien 1-3 und zur Allgemeinbevölkerung. (8)

1.2 Ziel der Dissertation

Mit meiner Arbeit möchte ich die oben genannten Analysen von Berthold et al. (8) sowie von Burkhardt-Hammer und Spix (7) fortführen und das Langzeitüberleben von Neuroblastompatienten nach mehr als 15 Jahren absolut und nun auch relativ zur Allgemeinbevölkerung betrachten.

Dabei werden in meiner Arbeit folgende Fragestellungen untersucht:

1. Wie verändert sich die Mortalität im Laufe der Nachbeobachtungszeit für alle im Deutschen Kinderkrebsregister dokumentierten Neuroblastomfälle? Die Deskription erfolgt aufgeteilt nach Subgruppen:
 - a. Geschlecht
 - b. Historische Gebiete (Deutschland Ost/West) und Screeninggebiete (ja/nein) zu Regionen zusammengefasst
 - c. Altersgruppen bei Diagnosestellung
 - d. Erkrankungsstadium bei Diagnose nach der INRGSS-Klassifikation
 - e. Diagnosejahr, wobei einzelne Jahre zu Dekaden zusammengefasst werden

2. Wie verändert sich die Mortalität ab dem 5. Jahrestag der Diagnose für alle Fälle, die mindestens diese fünf Jahre seit der Diagnose überlebt haben (5-Jahres-Überlebende)? Die Deskription erfolgt aufgeteilt nach möglichen Einflussfaktoren in Subgruppen:
 - a. Geschlecht
 - b. Historische Gebiete (Deutschland Ost/West) und Screeninggebiete (ja/nein) zu Regionen zusammengefasst
 - c. Altersgruppen bei Diagnosestellung
 - d. Erkrankungsstadium bei Diagnose nach der INRGSS-Klassifikation
 - e. Diagnosejahr, wobei einzelne Jahre zu Dekaden zusammengefasst werden

3. Wie ist der gemeinsame Einfluss der oben genannten Faktoren auf das weitere Überleben aller Fälle, die mindestens fünf Jahre überlebt haben? Die Untersuchung erfolgt mittels einer Cox-Regression.

4. Inwieweit unterscheidet sich die beobachtete Sterblichkeit der Neuroblastompatienten von der Sterblichkeit der Allgemeinbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland? Die Untersuchung erfolgt mittels standardisierte Mortalitätsratio (SMR) und den absoluten Exzessraten (AER).

Dieses Vorgehen schließt alle Fälle eines Neuroblastoms ein, die an das Register gemeldet wurden, auch wenn es sich um eine Folgeneoplasie handelt.

Fokus dieser Arbeit ist die Analyse der Sterblichkeit der 5-Jahres-Überlebenden, bei denen ein Neuroblastom als Erstneoplasie (4511 Fälle) diagnostiziert wurde, und das Identifizieren möglicher Faktoren, die dabei eine Rolle spielen könnten. In dieser Arbeit wird zwischen der bevölkerungsbezogenen Mortalität und der kohortenbezogenen Mortalität (äquivalent zur Letalität) unterschieden. Dies ist an den angloamerikanischen Sprachgebrauch angelehnt.

2 Literaturdiskussion

2.1 Langzeitüberleben bei Krebs im Kindesalter

Die Langzeitnachbeobachtung von Patienten mit Tumoren im Kindesalter hat in den letzten Jahrzehnten eine immer stärkere Rolle eingenommen. In der Literatur wird ab einem Überleben von länger als fünf Jahren nach Diagnosestellung von einem Langzeitüberleben gesprochen.

Kinder, die in frühen Jahren von einer Tumorerkrankung betroffen sind, haben theoretisch eine deutlich längere Lebensspanne vor sich als Patienten, die in höherem Alter einen Tumor entwickeln. Aufgrund dieses Unterschiedes kommt dem Monitoring und der Analyse von Spätfolgen (beispielweise durch die Therapie) eine besondere Rolle zu.

In den letzten Jahren haben sich die Möglichkeiten der Behandlung der einzelnen Tumore im Kindesalter zunehmend verbessert. Dies ist auch durch multimodale Therapiekonzepte wie kombinierte Radio- und Chemotherapien gelungen. Solche Therapien selbst sind nicht ohne Nebenwirkungen. Insbesondere Radio- oder Chemotherapien können selbst auch die Entstehung von Tumoren begünstigen. Die daraus resultierende Notwendigkeit einer systematischen Nachbeobachtung wurde bereits in einigen Studien beschrieben. (19, 20)

In den USA beispielsweise existiert für diese systematische Nachsorge die Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). Sie führt seit den 1970er Jahren regelmäßige Nachbeobachtungen durch. Armstrong et al. konnten durch die gesammelten Daten der Patienten, die eine Krebserkrankung mindestens fünf Jahre überlebt hatten, zeigen, dass 746 von 3958 Todesfällen, bei denen im Kindesalter von 1970 bis 1999 in den USA eine Tumorerkrankung diagnostiziert wurde und mindestens fünf Jahre überlebt hatten (sog. Langzeitüberleben), aufgrund einer weiteren Neoplasie verstarben. Die SMR lag 15 Jahre nach Diagnose bei diesen Langzeitüberlebenden bei 25 (95%-Konfidenzintervall 22,6–27,7). Die kumulative Mortalität für die Todesursache Rezidiv bzw. an einer Progredienz der Erkrankung in den folgenden 15 Jahren betrug 7,1 % bei den in den 1970er Jahren diagnostizierten und 4,9 % bei den Patienten aus den 1980er Jahren verstarben. Darüber hinaus konnte ein positiver Effekt auf das Überleben durch eine gezieltere Therapie - z.B. eine reduzierte Rate an Schädelbestrahlungen oder eine verringerte Anthrazyclingabe - gezeigt werden. (21)

In Deutschland hat das deutsche Kinderkrebsregister in Mainz die Langzeitnachbeobachtung übernommen. Dadurch wird eine regelmäßige Nachbeobachtung zu ehemaligen Patienten gewährleistet.

Laut Deutschen Kinderkrebs-Register (DKKR) überleben 82 % aller Krebspatienten unter 18 Jahren, bei denen zwischen 1981 und 2018 eine Tumorerkrankung diagnostiziert wurde, mindestens 15 Jahre nach Diagnosestellung.

Von diesen entwickelten 6,8 % eine Zweitneoplasie im Rahmen eines Nachbeobachtungszeitraumes von 30 Jahren. (1) Inwieweit die einzelnen Therapiekomponenten dafür ursächlich sind, ist Gegenstand aktueller Forschung.

Ältere Daten zum Outcome von Neuroblastompatienten können aufgrund der Umstellung vieler Therapien im Verlauf der letzten Jahrzehnte nur bedingt zum Vergleich herangezogen werden, um eine direkte Wirkung auf das Überleben zu zeigen. (22) Die Daten aus dem DKKR zu Langzeitfolgen haben bereits neue Erkenntnisse hervorgebracht und tragen zur Entwicklung neuer Therapiekonzepte bei. (23)

2.1.1 Geschlechtsspezifisches Überleben

Die Langzeitfolgen sind auch geschlechtsabhängig. (24) Garwicz et al. beschrieben für die nordischen Länder (Norwegen, Finnland, Dänemark, Schweden und Island) ein 1,28-faches höheres Risiko für Jungen im Vergleich zu Mädchen (95%-Konfidenzintervall 1.18–1.39, $p < 0.001$) zwischen 1960 und 1999. (25) Cardous-Ubbink et al. wiederum konnten keinen signifikanten Unterschied bei den Geschlechtern für die niederländische Kinderkrebskohorte zwischen 1966 und 1996 nachweisen. (23)

2.1.2 Alter bei Diagnose

Armstrong et al. zeigten, dass die Überlebenschancen von Patienten auch abhängig sind vom Alter bei der Diagnosestellung. Die Patienten wurden dabei zwischen 1970 und 1999 in den USA diagnostiziert. Zum einem überleben Kinder zwischen null und vier Jahren eine Krebserkrankung häufiger als ältere Kinder, darüber hinaus haben sie auch bessere Chancen für ein ereignisfreies Gesamtüberleben (Event-free rate). (25, 26) In der Studie von Armstrong et al. wird ein Fünf-Jahres-Überleben für die Langzeitüberlebenden in der Patientengruppe zwischen 0 bis 4 Jahren von 91,5 % angegeben. In der Altersgruppe von 15 bis 20 Jahren überleben nur 82,5 % diese ersten fünf Jahre. (21) Fidler-Benaoudia et al. konnten 2021 jedoch in einer vergleichenden Analyse des amerikanischen Kinderkrebsregisters (CCSS) mit dem britischen Kinderkrebsregister (BCCSS) zeigen, dass sich die kumulative 10-Jahres Mortalität der Langzeitüberlebenden wesentlich unterscheiden. (CCSS 4,7% vs. BCCSS 6,9%) Dieser Vorteil im Überleben beim amerikanischen Kinderkrebsregister im Vergleich zum britischen Register gleicht sich jedoch 35 bis 40 Jahre nach Diagnose an. (27)

2.1.3 Diagnoseperiode

Enormen Einfluss auf das Langzeitüberleben hat der jeweilige Diagnosezeitraum. Hier werden häufig Dekaden angegeben (z.B. 1970-1979). In diversen Studien wurde festgestellt, dass Patienten aus frühen Behandlungsdekaden ein deutlich schlechterer Outcome haben als Patienten, die in späteren Dekaden behandelt wurden. (1, 21, 25, 26, 28) Naheliegender ist es, einen Zusammenhang mit einer ständigen Verbesserung der Therapie und einem besseren Verständnis der Erkrankung anzunehmen. (21)

Die 5-, 10- und 15- Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten ab Diagnose sind in der nachfolgenden Tabelle für Deutschland dargestellt:

Dekade	5- Jahre	10-Jahre	15-Jahre
1981-1990	69 (69-70) %	66 (65-67) %	65 (64-66) %
1991-2000	78 (77-78) %	75 (75-76) %	74 (74-75) %
2001-2010	83 (82-83) %	80 (80-81) %	79 (79-80) %
2011-2016	87 (86-87) %	85 (84-85) %	84 (83-84) %

Tabelle 3: Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5, 10 und 15 Jahren, in Klammern das jeweilige 95%- Konfidenzintervall, modifiziert nach (1) S.24

Ähnliche Ergebnisse werden sowohl aus der multizentrischen longitudinalen amerikanischen Studie CCSS (21) als auch aus dem Kinderkrebsregister der nordischen Länder (28) und aus dem niederländischen Register berichtet. (29)

Zusammenfassend lässt sich aus den in der Literatur berichteten Daten eine gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhte Mortalität auch nach kurativer Behandlung der Patienten erkennen. Sie bleibt aber dauerhaft über dem Niveau der Allgemeinbevölkerung. Cardous-Ubbink et al. (29) geben für Patienten, die fünf Jahre lang ihre primäre Tumorerkrankung überstanden haben, eine 17-fach höhere Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung an. Diese Erhöhung errechnet sich auf Grundlage aller im Zeitraum von 1966 bis 1996 diagnostizierten Kinderkrebserkrankungen und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,1 Jahren.

Da diese Gruppe sehr verschiedene und unterschiedlich aggressive Neoplasien sowie unterschiedliche Alter bei Diagnose enthält, wird im Folgenden spezieller auf das Langzeitüberleben bei Neuroblastom eingegangen. (29)

2.2 Langzeitüberleben nach Neuroblastom

Die Prognose bei Kindern mit Neuroblastomen ist sehr heterogen. Europaweit ist die Überlebenschance seit Ende der 70er Jahre bis 1992 gestiegen. (6) Das Überleben wird stark beeinflusst durch das Erkrankungsalter, das Stadium, den Karyotyp und molekularebiologische Risikomerkmale wie eine MYCN-Amplifikation oder eine 11q-Aberration. Generell gehen solche molekularebiologischen Veränderungen mit einem höheren Letalitätsrisiko einher. (30)

Das Patientenalter wird für die Bestimmung des Erkrankungsstadiums herangezogen, da das Alter zur Zeit der Diagnosestellung eine wichtige Rolle spielt.

Diesen Zusammenhang haben Burkhardt-Hammer et al. 2002 in einer umfassenden Auswertung dargestellt und analysiert. In dieser Studie wurde unter anderem das Überleben der zwischen 1980 und 1994 diagnostizierten Neuroblastompatienten untersucht. Hier zeigte sich eine Steigerung des zehnjährigen Gesamtüberlebens zwischen den Fällen von 1980-1982 und den Fällen zwischen 1992-1994 in den Stadium 1-3 von 78,8 auf 84,8 % und für das Stadium 4 von 14,1 auf 29 %. (7)

Years of diagnosis	5-year survival	10-year survival	15-year survival
Cases aged < 1 year at diagnosis			
1980-1982	74.7 (64.9-84.6)	74.7 (64.9-84.6)	74.7 (64.9-84.6)
1983-1985	82.9 (75.1-90.8)	81.7 (73.6-89.8)	81.7 (73.6-89.8)
1986-1988	87.9 (81.7-94.1)	86.8 (80.4-93.3)	86.8 (80.4-93.3)
1989-1991	81.9 (75.4-88.3)	81.9 (75.4-88.3) ^a	79.9 (72.6-87.3)
1992-1994	86.7 (81.4-92.0)	85.7 (80.1-91.3) ^a	83.7 (77.0-90.4)
Cases aged 1-14 years at diagnosis			
1980-1982	37.5 (29.4-45.5)	33.6 (25.7-41.5)	33.6 (25.7-41.5)
1983-1985	41.5 (33.7-49.2)	39.4 (31.7-47.1)	38.5 (30.8-46.3)
1986-1988	35.6 (28.4-42.9)	33.6 (26.4-40.8)	32.7 (25.5-39.9)
1989-1991	45.2 (37.9-52.4)	39.9 (32.6-47.2) ^a	39.9 (32.6-47.2)
1992-1994	51.3 (44.9-57.6)	44.0 (37.0-51.1) ^a	44.0 (37.0-51.1)

Abbildung 2: Überlebenschance nach 5, 10 und 15 Jahren (durch eine kombinierten Kohorten- und Perioden-Analyse geschätzt) getrennt nach Altersgruppen aller Neuroblastompatienten, welche zwischen 1980 und 1994 in Deutschland diagnostiziert und durch das Register erfasst wurden. Angegeben sind die geschätzten Überlebenschancen in Prozent mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen. Entnommen aus (7), ^a prognostizierte Ergebnisse der gemischten Kohortenanalyse.

Das DKKR gab die Inzidenzraten pro 1 Million Einwohner für das Neuroblastom im Jahr 2019 bei den unter Einjährigen mit 76,4, bei den Ein- bis Vierjährigen mit 18,6, bei den Fünf- bis Neunjährigen mit 2,4 und bei den über Zehnjährigen mit weniger als eins an. (1) Die Daten aus 15 europäischen Ländern verdeutlichen damit die seit 1970 bestehende Tendenz steigender Inzidenzraten bei Kindern.

Sie wurde vor allem bei aggressiven Tumoren beobachtet und zum Teil mit verbesserten Diagnosetechniken erklärt. (31) Andererseits wurden in diesen Zeiträumen auch verschiedene Screeningprojekte (z.B. das Neuroblastomscreening in Deutschland zwischen 1995 und 2000) durchgeführt. (vgl. Kapitel 2.2.4)

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass das Erkrankungsalter des Patienten ein eigenständiger Risikofaktor ist. (3) Dies spiegelt sich auch in den verschiedenen Klassifikationssystemen wie beispielsweise dem INGRSS wider. Ein besseres Überleben ist vermutlich mit einer frühen Diagnose und Therapie vergesellschaftet, wobei vor allem im Rahmen eines Screeningsprogrammes die Gefahr einer Überdiagnose besteht. (vgl. Kapitel 2.2.4)

Den Zusammenhang zwischen Inzidenz und Überleben stellte Spix et al. 2006 bereits in einer Arbeit dar. Die Überdiagnose im Rahmen des Screeningprogramms beeinflusst die Zusammensetzung der Gruppe der Betroffenen und somit die beobachtete Überlebenschance.

Spix et al. (32) untersuchten 2006 die einzelnen Inzidenzraten für jedes Lebensalter differenziert nach verschiedenen europäischen Regionen.

Der embryonale Ursprung des Neuroblastoms spiegelte sich auch in den Daten wider. Um den ersten Geburtstag nahm die Inzidenzrate rapide ab und sank im weiteren Verlauf weiter.

Die Inzidenzraten bis zum 12. Lebensmonat zeigten ein starkes Nord-Süd- sowie West-Ost-Gefälle. Die Raten lagen in Südeuropa und Westeuropa deutlich höher im Vergleich zu Nord- und Osteuropa. (32)

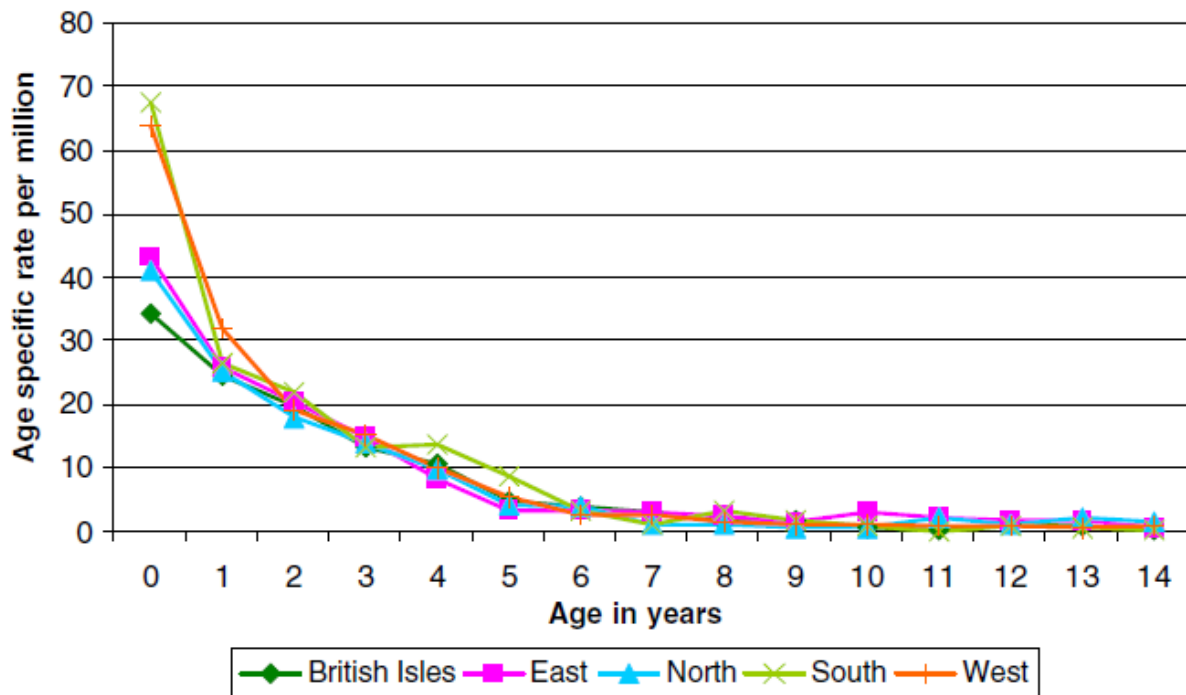


Abbildung 3: altersstandardisierte Inzidenzraten pro 1 Million Einwohner pro Jahr zwischen 1988 und 1997 in Europa, die Graphen sind nach Region getrennt dargestellt. Entnommen aus (32)

Die altersstandardisierte Inzidenzrate in Europa (Altersstandard: die 1966 veröffentlichte standardisierte Weltbevölkerung) ist von 8,4 pro 1 Million im Zeitraum 1978-1982 auf 11,6 pro 1 Million Einwohner im Zeitraum 1993- 1997 angestiegen. Dieser Anstieg wurde in allen Regionen Europas mit Ausnahme der Länder Dänemark, Finnland, Island und Norwegen festgestellt. (32)

Dieses Phänomen wurde im niederländischen Krebsregister (NCR) bis in das Jahr 2014 weiterverfolgt. Hier wurde zwischen 1990 und 2014 eine Inzidenzsteigerung von 6,4 auf 9,1 pro 1 Million Einwohner registriert. (33)

Seit dem Jahr 2009 lag die standardisierte Inzidenzrate bei Kindern unter 18 Jahre des Neuroblastoms in Deutschland laut dem DKKR zwischen 9 und 12 pro 1 Million Einwohner. (1)

Steliarova-Foucher et al. gaben im Jahr 2017 eine weltweite altersstandardisierte Inzidenzrate für Tumore des sympathischen Nervensystems (diese sind hauptsächlich Neuroblastome) in den Jahren 2001 bis 2010 von 10,4 pro 1 Million Einwohner bei Kindern zwischen 0 bis 14 Jahren an. (34)

Die Inzidenzraten in Europa zwischen 1978 und 1997 weisen dabei eine positive Korrelation zum Gesamtüberleben auf, was bei anderen Diagnosen im gleichen Zeitraum nicht beobachtet

werden konnte. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag zwischen 1988 und 1997 bei den 0-14 Jahre alten Kindern bei 59 % über alle Stadien hinweg. (32)

Säuglinge hatten dabei die höchste 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit (84 %). Mit zunehmendem Alter bei Diagnose sinken die Inzidenzrate und ebenfalls die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. Kinder zwischen 10 und 14 Jahren hatten nur noch eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 38 %. (32)

Das bereits bei den Inzidenzraten beobachtete Nord-Süd- und West-Ost-Gefälle setzt sich bei den Überlebenswahrscheinlichkeiten fort. Hier zeigt sich für alle Altersgruppen kombiniert eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 57 % (Nord) zu 62 % (Süd) bzw. von 67 % in Westeuropa zu 47 % in Osteuropa. (32)

Nachfolgend wird noch einmal auf das 5- bzw. 10-Jahres Überleben abhängig vom jeweiligen Stadium eingegangen. Zusätzlich wird die Auswirkung des Screeningprojekts in Deutschland näher erläutert.

2.2.1 Stadien 1 bis 3

Die lokal begrenzten Tumorstadien (Stadien 1 bis 3) zeigen eine gute Prognose.

Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag in dieser Gruppe (Diagnose zwischen 1992-1994) in Deutschland bei 88 %. Nach 15 Jahren lag die Überlebenswahrscheinlichkeit von 1980 bis 1994 immer noch bei 84,8 %. (7)

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Stadien 1 bis 3 ist seit 1980 bis 2014 kontinuierlich angestiegen. Im gleichen Zeitraum konnte das ereignisfreie Überleben jedoch nicht signifikant beeinflusst werden. (8)

2.2.2 Stadium 4S

Kinder mit dem Stadium 4S bzw. MS wiesen zwischen 1979 und 2014 ein 10-Jahres-Überleben von 85 % auf. Das 10 Jahre ereignisfreie liegt im gleichen Zeitraum bei 74 %. (8)

Campbell et al. unterschieden zwischen MYCN-Amplifikation -positiven und -negativen Neuroblastomen. Bei Patienten unter 18 Monaten zeigte eine vorhandene MYCN-Amplifikation einen stark negativen prognostischen Effekt. (35)

Bei Patienten, die bei Diagnosestellung unter 18 Monaten alt waren, einen hohen Mitose-Karyorrhexis-Index (MKI, Anzahl der Mitosen und Karyorrhexis pro 5000 Zellen) und einen niedrigen Ferritinwert aufwiesen, ist der negative Effekt eines positiven MYCN-Amplifikationsstatus auf die Überlebenswahrscheinlichkeit am größten. (35)

Säuglinge und Kinder in den Stadien 1-3 sowie im Stadium 4s haben die beste Prognose; diese liegt über 85 % in den ersten fünf Jahren (Diagnosezeitraum 1990-1997). (38)

2.2.3 Stadium 4

Das Stadium 4 bei Kindern, die bei der Entdeckung des Tumors über 12 Monate alt waren, hat bei fehlender MYCN-Amplifikation eine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu einer nachgewiesenen MYCN-Amplifikation (47 % vs. 34 % in Deutschland). Auch hier senkt das Auftreten der Amplifikation die Überlebenschancen. Das 10-Jahres-Überleben lag in der Gruppe aus den Jahren 1979 bis 2015 bei 38 %. (8)

2.2.4 Screeningprojekt in Deutschland

Früherkennungsprogramme existierten in den vergangenen Jahrzehnten in diversen Ländern, auch in Deutschland im Rahmen eines Projektes.

Das Screeningprojekt in der Bundesrepublik wurde von 1995 bis 2000 durchgeführt.

In sechs der 16 Bundesländer wurden das Screening Kindern im Alter zwischen 9 und 18 Monaten angeboten. Die anderen zehn Bundesländer dienten als Kontrolle. Kontroll- und Screening-Gebiete waren so gewählt, dass die Geburtskohorten ähnliche Größe hatten.

Das Design war ähnlich einer prospektiven Cluster-randomisierte Studie. (39)

Ca. 2,58 Millionen Kindern wurden in den Bundesländern Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein das Screeningprojekt angeboten. Dabei wurden im Alter von einem Jahr im Rahmen der U6-Untersuchung die Katecholaminabbauprodukte im Urin (wie Vanillinmandelsäure) gemessen. Bei einem positiven Testergebnis wurden die Daten mittels eines zweiten Testes validiert. Obwohl das Screening am Ende des ersten Lebensjahres durchgeführt wurde, kam es zu keiner signifikanten Reduktion der Gesamtsterblichkeit. (40) Schilling et al. (39) haben bereits 2002 eine ausführliche Analyse hierzu veröffentlicht.

Diese Analyse kam zu dem Schluss, dass ein Screening auf Neuroblastome zwar das Erkrankungsalter nach vorne verlege, jedoch keinen Einfluss auf das Outcome des Patienten habe. Aus der Studie konnte auch die Zusammensetzung der Überdiagnostizierten abgeleitet werden. Es handelte sich überwiegend um sonst spontan regredierte Tumore, vor allem im Stadium 1. Eine Reduktion der Inzidenzraten im Stadium 4 konnte dabei nicht beobachtet werden. (39)

Berthold et al. veröffentlichten (41) 2021 die Ergebnisse des Screeningprogramms in Deutschland nach 20 Jahren Nachbeobachtung.

Diese Studie bestätigte ebenfalls, dass ein Screening-Programm für Neuroblastome bei einjährigen Kindern die Inzidenz von metastasierten Neuroblastomen (Stadium 4) nicht reduziert und keinen Einfluss auf die Mortalität hat.

Eine kleine Gruppe von Patienten mit im Screening entdecktem Stadium 4 hatte überraschend gute Überlebensraten, was möglicherweise auf eine günstigere Tumorbiologie oder frühere Erkennung zurückzuführen ist. Die Ergebnisse dieser Langzeitstudie zeigen, dass Neuroblastom-Screening zu Überdiagnosen führt und die Mortalität nicht senkt, weshalb auf ein Screening-Programm verzichtet werden sollte. Ähnliche Ergebnisse konnten auch in Kanada im Rahmen eines Screeningprogramms festgestellt werden.

3 Material und Methoden

3.1 Datensammlung

Die Erfassung von Tumorerkrankungen bei Kindern (anfangs in der alten Bundesrepublik und ab 1991 auch in den neuen Bundesländern) erfolgt seit 1980 im Deutschen Kinderkrebsregister (DKKR) an der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz - mittlerweile eines der größten Kinderkrebsregister weltweit. Dort findet auch die sowohl passive als auch aktive Nachbeobachtung statt. (1)

Das Register sammelt nicht nur bevölkerungsbezogene, sondern nach Möglichkeit auch klinische Daten wie das Stadium oder den immunologischen Subtyp. (42) Diese umfangreiche Datensammlung wird regelmäßig nach verschiedenen Aspekten ausgewertet und publiziert.

Die registrierten Patientinnen und Patienten waren bei Erstdiagnose mit einer malignen Erkrankung unter 15 Jahren bzw. ab 2009 unter 18 Jahren alt und hatten ihren Wohnsitz in Deutschland. (1) Die Nachbeobachtung erfolgt aktiv und passiv durch das Register und speist sich aus verschiedenen Quellen, vor allem dem Einwohnermeldeamt, der behandelnden Klinik und den Patient*innen und ihren Familien. Dabei endet die Nachbeobachtung mit dem Versterben der Person, mit der Emigration oder mit dem Zurückziehen der Einwilligung. Für Patienten unter 18 Jahren sind die Einwilligung und die Mithilfe der Sorgeberechtigten erforderlich. Der maximale dokumentierte Nachbeobachtungszeitraum lag bis zum Jahre 2020 bei 39 Jahren. (1) Sollten die letzten Daten eines noch lebenden Patienten älter als anfangs drei, später fünf Jahre sein, wird dieser bzw. die Familie vom DKKR angeschrieben. Zum Zweck der Nachbeobachtung gibt es im DKKR eine eigene Arbeitsgruppe „Langzeitnachbeobachtung“. Sie ist für das Erfassen unterschiedlicher Parameter (wie z.B. Rezidivfreiheit etc.) bei über 33000 Kindern und Jugendlichen zuständig. (Stand 2019) (1)

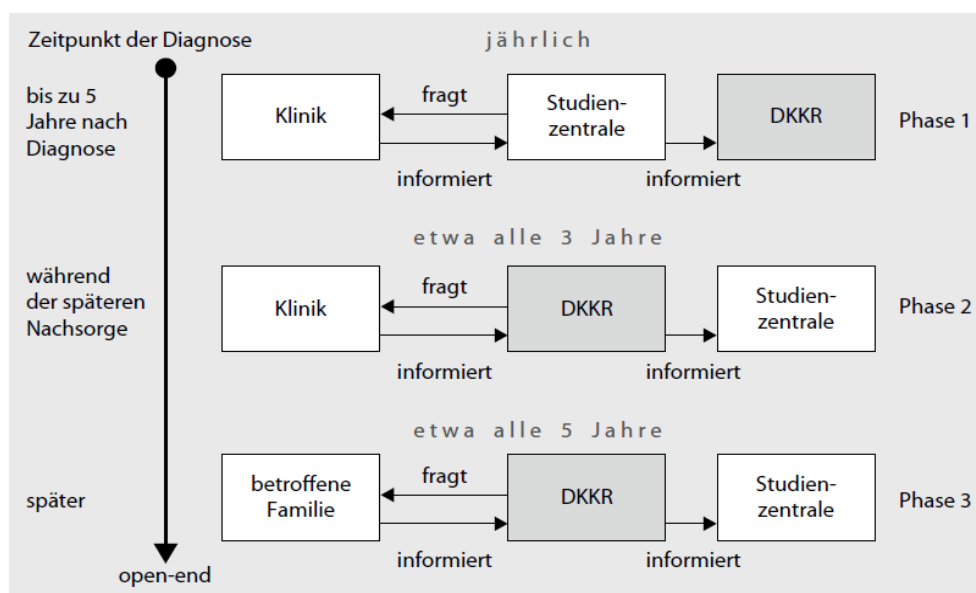


Abbildung 4: Ablaufschema der Nachbeobachtung aller Kinderkrebsfälle durch das DKKR. Entnommen aus (22)

3.1.1 Datengrundlage/ ICCC

Die Datengrundlage dieser Arbeit entstammt dem oben genannten Register, das die Daten im Rahmen einer Kooperation bereitstellte. Die Studie ist als deskriptive retrospektive Längsschnittstudie angelegt. Der primäre Endpunkt ist dabei das Gesamtüberleben nach mehr als 15 Jahren.

Im Jahr 2018 ist von einer nahezu 100 %igen Erfassung der Neuroblastom- und Ganglioneuroblastomfälle von Seiten des DKKR ausgegangen worden. (8) Der Datensatz aus dem Kinderkrebsregister enthält 53534 Meldungen von Erst- und Zweittumorpatienten jeweils mit Diagnose und Nachbeobachtungszeit und Vitalstatus am Ende der Nachbeobachtungszeit. Zwischen 1980 und 2017 wurden 4490 Neuroblastomfälle bei Patienten unter 15 Jahren an das Register gemeldet. (8) Für diese Arbeit standen 4524 Neuroblastomfälle zwischen 1981 bis 2018 zur Verfügung. Im Rahmen der Erfassung durch das DKKR wird als Zweittumor ein Auftreten einer weiteren Neoplasie im Verlauf der Beobachtung definiert. Da in den hier vorliegenden Daten nur 13 Fälle eines Neuroblastoms als Folgeneoplasie registriert sind, werden diese bei den nachfolgenden Analysen nicht eingeschlossen. Damit gehen 4511 Fälle in die Auswertung ein.

In die hier berichtete Auswertung werden Patienten eingeschlossen, die folgenden Kriterien erfüllen:

1. Patientenalter zum Diagnosezeitpunkt des Neuroblastoms bis 2008 unter 15 Jahren, danach unter 18 Jahre alt. Im Datensatz dieser Arbeit war das maximale Erkrankungsalter 14 Jahre.

2. Zwischen 1981 und 1990 aus dem Gebiet der ehemaligen Bundesrepublik sowie Westberlin
3. ab 1991 alle Patienten aus der Bundesrepublik einschließlich des Gebietes der ehemaligen DDR
4. Neuroblastom als Ersttumor, ICCC-3 Klasse IV(a)

Die International Classification of Childhood Cancer (ICCC) gibt es derzeit in der dritten Ausgabe von 2000. Sie unterteilt die Neoplasien in insgesamt 12 Gruppen mit 47 Untergruppen. Dies erfolgt einerseits anhand der Morphologie, andererseits ebenfalls anhand der Topographie. (43)

Durch diese Einteilung und durch internationale Konventionen ist festgelegt, welche Erkrankungen in einem Kinderkrebsregister erfasst und berichtet werden sollten. (1)

3.1.2 Patientendaten aus dem Deutschen Kinderkrebsregister

Zur Bestimmung der Nachbeobachtungszeit wird das im Register angegebene letzte Informationsdatum (Kontakt- bzw. Todesdatum) verwendet. Die letzten Informationen stammen aus dem Jahre 2020, überwiegend sind die Daten jedoch auf dem Stand des Jahres 2019.

Die 4511 Fälle, in denen das Neuroblastom zwischen 1981 bis 2018 als Erstneoplasie diagnostiziert wurde, sind u. a. folgende Merkmale im Register hinterlegt:

- Geschlecht
- Bundesland
- historische Regionen (Bundesrepublik+Westberlin bis 1990, westdeutsche Bundesländer mit Screeningteilnahme ab 1991, westdeutsche Bundesländer+Berlin ohne Screeningteilnahme ab 1991, ostdeutsche Bundesländer)
- Datum der letzten Information (entspricht bei Patienten, bei denen eine Sterbeinformation vorliegt, dem Todesdatum)
- Todesdatum sofern verstorben. Es werden alle Todesfälle berücksichtigt, eine Ursacheninformation liegt nicht vor
- Überleben in Tagen bzw. Jahren ab Diagnosedatum
- Alter bei Diagnosestellung
- Erkrankungsstadium bei Diagnose anhand der INSS-Klassifikation
- Diagnosejahr

Der Zeitraum zwischen Diagnosedatum und letzter Nachbeobachtungsinformation im Register wird im Folgenden als „Zeit unter Risiko“ bezeichnet.

3.1.3 Bevölkerungsdaten aus der Human Mortality Database (HMD)

Alle hier benötigten Vergleichsdaten zur Allgemeinbevölkerung in Deutschland werden durch die Human Mortality Database bereitgestellt.

Die Human Mortality Database ist ein gemeinschaftliches Projekt der University of California in Berkeley und des Max-Planck-Instituts für demographische Forschung in Rostock. In der Datenbank sind Sterbetafeln aus 40 Ländern der Welt verfügbar. (44)

In Deutschland arbeitet das Projekt eng mit dem Bundesamt für Statistik und den statistischen Landesämtern zusammen. Von dort bezieht es seine Daten. Die Sterbetafeln gehen dabei bis in das Jahr 1956 zurück.

Aus historischen Gründen wurden die Geburts-, die Sterbedaten und die Daten zur Bevölkerungsgröße separat erfasst, einerseits für Westdeutschland, das Gebiet der Bundesrepublik Deutschland (einschließlich Westberlin), und Ostdeutschland, welches dem Gebiet der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik (DDR) entspricht.

Ab 1990 wurde zusätzlich zu den Sterbetafeln „Ost-Deutschland“ und „West-Deutschland“ eine weitere für das gesamte deutsche Bundesgebiet erstellt. (45)

Die Daten zur Bevölkerungsgröße unterscheiden sich zwischen der ehemaligen Bundesrepublik und der DDR. Dies kommt durch verschiedene gesetzliche Bestimmungen zustande. Beispielweise wurden in der DDR nur Personen zur Bevölkerung gezählt, die mindestens sechs Monate im Gebiet der DDR gelebt hatten. Daten aus dem Gebiet der DDR stehen dem DKKR nicht zur Verfügung und fließen nicht in die Auswertung mit ein.

In der Bundesrepublik werden alle Personen unabhängig von der Dauer des Wohnsitzes erfasst. Dies regelte in beiden Staaten das Personenstandsgesetz. (46)

Die genaue Erstellung der Sterbetafeln erfolgt in sechs Schritten: (44)

1. Erfassung aller lebend geborenen Personen: Hierbei gibt es durch unterschiedliche Definitionen von Lebendgeburten Abweichungen zwischen der Bundesrepublik und der ehemaligen DDR. Diese Abweichungen wurden erst in den Jahren nach der Wiedervereinigung angeglichen und beeinflussen in der Auswertung somit vor allem die Jahre 1991-1993.
2. Todesfälle: Hier werden alle offiziell registrierten Todesfälle einbezogen. Die Meldung über Geburt, Heirat und Tod einer Person ist in Deutschland gesetzlich verpflichtend.
3. Bevölkerungsgröße: In Deutschland werden regelmäßig Volkszählungen durchgeführt. Zwischen diesen Zählungen schätzt das statistische Bundesamt zum 31.12 des jeweiligen Jahres die Bevölkerungsgröße.

4. Risikoexpositionsschätzung: Schätzungen der Bevölkerung, die während eines Jahres dem Todesrisiko ausgesetzt war. Perioden-Expositionsabschätzungen basieren dabei auf der Annahme, dass es eine Gleichmäßigkeit bei der Verteilung der Ereignisse über das Jahr gibt.
5. Mittlere Sterberate: Für das Kalenderjahr ist der Quotient aus den Todesfällen und der Risikoexpositionsschätzung in abgestimmten Zeit- und Altersintervallen berechnet worden.
6. Sterbetafeln: Alle Sterbetafeln wurden unter Verwendung eines modifizierten Methodenprotokolls (Version 6) berechnet.
Sterberaten in höherem Alter werden dabei mittels einer logistischen Funktion geglättet und anschließend zur Berechnung herangezogen. Die Vergleichbarkeit zwischen den Perioden- und den Kohortensterbetafeln ist gegeben.

Todesursachen für die jeweiligen Länder und die einzelnen Zeiträume werden in der Human Mortality Database nicht erfasst.

3.2 Statistische Methoden

3.2.1 Bildung von Subgruppen

Zur statistischen Auswertung wurden die Merkmalsausprägungen einiger Variablen zu Gruppen zusammengefasst, da es sonst zu sehr geringen Anzahlen von Fällen in den nicht oder wenig aggregierten Gruppen gekommen wäre.

Die Geschlechtereinteilung erfolgt nach männlich und weiblich für alle 4511 Neuroblastomfälle.

Regionen

Zusätzlich wurde allen Fällen, die in den Jahren 1995 bis 2000 in den Bundesländern Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein um den 1. Geburtstag ein Screeningprogramm angeboten.

In dieser Arbeit wurde aus den 16 Bundesländern vier Gruppen (Regionen unter Berücksichtigung der Screeningteilnahme) gebildet, um eine möglichst aussagekräftige Stichprobengröße zu erhalten. Diese Einteilung erfolgt auch unter den historischen Gegebenheiten:

- Bundesrepublik und Westberlin bis 1990
- westdeutsche Bundesländer und Berlin ohne Teilnahme am Screeningprogramm ab 1991
- westdeutsche Bundesländer mit Teilnahme am Screeningprogramm ab 1991 – dies umfasst die Bundesländer Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein

- ostdeutsche Bundesländer ab 1991 – dies umfasst das Gebiet der ehemaligen DDR

Im Rahmen der Mortalitätsanalyse wurde der Zeitraum 1995 bis 2000 bei den Kindern im ersten Lebensjahr gesondert betrachtet. Das ist durch das zu jener Zeit in Deutschland durchgeführte Screeningprogramm begründet.

Alter

Dies betrifft das Patientenalter zum Zeitpunkt der Diagnose, welches zur Darstellung mittels kumulierter Inzidenzfunktion in drei Altersgruppen zusammengefasst wurden:

- unter 6 Monate
- 6-18 Monate
- über 18 Monate

Der Grund für diese Einteilung sind die geringen Fallzahlen in den älteren Lebensjahren. Zur Auswertung mittels Cox-Regression wurde die Alterseinteilung dahingehend verändert, dass es nur noch zwei Gruppen (älter und jünger als 18 Monate) gibt.

Stadien

Weiter wurden die Erkrankungsstadien - wie in der Literatur zu diesem Thema üblich - in vier Subgruppen zusammengefasst, wobei Fälle, bei denen die Zuordnung als Verdacht auf gekennzeichnet war, miteingeschlossen sind. Die Verdachtsfälle machen ca. 1 % aller Fälle im Datensatz aus:

- Stadien 1-3 (lokalisiert)
- Stadium 4S (Sonderfall des Stadium 4, nur definiert für Kinder bis zum 12. bzw. 18. Monat)
- Stadium 4 (Fernmetastasen)

Perioden

Die Diagnosejahre wurden zu einzelnen Dekaden (orientiert am Jahresbericht des DKKR) zusammengefasst. (1) Die Grenzen der Dekaden wurden entsprechend wichtiger Ereignisse (z.B. der Wiedervereinigung oder der Einführung des Screeningprogramms in Deutschland) festgelegt. Daraus ergaben sich vier Dekaden:

- 1981 bis 1990
- 1991 bis 2000
- 2001 bis 2010
- 2011 bis 2018

3.2.2 Kumulierte Mortalitätsfunktion mittels Kaplan-Meier-Kurven

Die kohortenbezogene Mortalitätsdarstellung wurde, wie in der Literatur üblich, mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Dabei wurden einerseits alle Patienten seit Diagnosestellung dargestellt und in einem weiteren Schritt nur Fälle aufgenommen und analysiert, die mindestens fünf Jahre nach Diagnose überlebt haben (Langzeitüberleben). Dabei sind in dieser Arbeit alle Patienten als Überlebende gezählt bis zum Ende ihrer individuellen Nachbeobachtungszeit. Die individuelle Beobachtungszeit wurden bei nicht verstorbenen Patienten zum letzten individuellen Informationsdatum zensiert. Die maximale beobachtete Nachbeobachtungszeitraum liegt dabei bei 39 Jahren nach Diagnosestellung.

Mit der Kaplan-Meier Methode lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, dass ein bestimmtes Ereignis (in diesem Fall der Tod des Patienten) bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintrat. (47)

Alle Todesfälle werden eingeschlossen, da keine Informationen über die Todesursache vorliegen.

Die Ergebnisse aus der Kaplan-Meier-Methode werden als kumulative Mortalitätsfunktion (= 1 – Überlebensfunktion), getrennt nach den oben definierten Gruppen sowie geschlechterspezifisch, präsentiert.

3.2.3 Cox-Regression

Darüber hinaus wurden bei der Analyse möglicher Einflussfaktoren das Alter, das Geschlecht, die Region, das Erkrankungsstadium und der Diagnosezeitraum bei Erstdiagnose eines Tumors berücksichtigt.

Diese Einflussfaktoren werden mittels Cox-Proportional-Hazard-Modelle analysiert, zunächst als univariable und in einem weiteren Schritt als multivariable Analyse.

Voraussetzung ist die Annahme so genannter „proportional hazards“ (über die Zeit konstantes Hazard Ratio). (48)

Dies war bei allen untersuchten Einflussfaktoren erfüllt. Die multivariable Cox-Regression ermöglicht es, den gleichzeitigen Einfluss von mehreren Variablen auf die Überlebenszeit zu analysieren und zu quantifizieren.

Da der Beobachtungszeitraum der im Cox-Regressionsmodell betrachtet werden soll erst ab fünf Jahren nach der Diagnose beginnt, wurde die Hazard-Annahme erst ab diesem Zeitpunkt überprüft.

Zur Überprüfung der Proportional-Hazard-Annahme der Cox-Modelle werden die Schoenfeld-Residuen verwendet. Die Proportional-Hazard-Annahme ist erfüllt, wenn die Residuen nicht mit der Zeit korreliert sind. (49) Die Genauigkeit der Schätzung des Hazard Ratio wird mit dem 95%-Konfidenzintervall beschrieben.

Ein p-Wert unter fünf Prozent wird im Folgenden als signifikant gewertet. In meiner deskriptiven epidemiologischen Arbeit werden die p-Werte vor allem zur deskriptiven Einschätzungshilfe der Zusammenhangsstärke angegeben.

3.2.4 Standardisierte Mortalitätsratio (SMR) und absolute Exzessrate (AER)

Zur Analyse des Langzeitüberlebens im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung wird die standardisierte Mortalitätsratio und die absolute Exzessrate berechnet. Als Referenz für die Allgemeinbevölkerung in Deutschland werden Daten zu den entsprechenden Perioden, (Ein-Jahres-Abschnitte) aus der Human Mortality Database genutzt.

Da es in dieser Arbeit um die Langzeitnachbeobachtung geht, werden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens fünf Jahre nach Diagnosestellung überlebt haben.

Um SMRs zu berechnen, wurde die beobachtete Anzahl der Todesfälle unter den Patienten 5 Jahre nach Diagnose eines Neuroblastoms durch die erwartete Anzahl der Todesfälle in der Gesamtbevölkerung geteilt. Die erwarteten Todesfälle wurden für den gleichen Zeitraum und mit gleicher Verteilung von Alter und Geschlecht bestimmt.

Die erwartete Anzahl an Todesfällen für ein Geschlecht in einem Zeitraum ist dabei die Summe der Produkte der Zahl der Personen in der jeweiligen Altersgruppe der Indexpopulation mit der Mortalitätsrate der jeweiligen Altersgruppe der Vergleichspopulation. (50)

$$SMR = \frac{\text{beobachteteTodesfälle}}{\text{erwarteteTodesfälle}}$$

Die AER wurde als die Differenz zwischen der Anzahl der beobachteten und der erwarteten Todesfälle geteilt durch die Personenjahre unter Risiko multipliziert mit 1000 definiert.

$$AER = \frac{(\text{beobachteteTodesfälle} - \text{erwarteteTodesfälle})}{\text{PersonenjahreunterRisiko} \times 1000}$$

SMR werden stratifiziert nach Stadium und Alter bei Diagnose bestimmt, wobei zu beachten ist, dass das Stadium 4S bzw. MS (INRGSS) per Definition nur bei Patienten unter 18 Monaten auftreten und somit in die Analyse einfließen kann. Die AERs werden in dieser Arbeit pro 1000 Personenjahre angegeben.

Die Mortalität, auch Sterblichkeitsrate genannt, ist definiert als Quotient aus der Anzahl der verstorbenen Neuroblastompatienten und der mittleren Gesamtbevölkerung in Deutschland in einem bestimmten Zeitraum, hier einem Jahr. (51)

$$\text{Mortalität} = \frac{\text{alle verstorbenen Neuroblastompatienten}}{\text{mittlere Bevölkerungsgröße}}$$

Abzugrenzen ist davon die Letalität, welche innerhalb des Kollektivs aller Erkrankten berechnet wird. Sie ist definiert als Quotient aus der Anzahl aller verstorbenen Fälle und der Anzahl aller an der Erkrankung klinisch auffälligen Personen in einem bestimmten Zeitraum, hier wieder einem Jahr. In der vorliegenden Studie bedeutet das: (51)

$$\text{Letalität} = \frac{\text{alle verstorbenen Neuroblastompatienten}}{\text{Anzahl aller erkrankten Neuroblastompersonen aus dem DKKR}}$$

Alle Analysen wurden mit SAS 9.4 durchgeführt. Proc Lifetest und Proc Phreg wurden angewandt. Außerdem wurde das Lexis-Macro von Bendix Carstensen und Paul Dickman verwendet, um das Langzeitüberleben zu bestimmen. Das Macro liest pro Patienten eine Zeile ein und berechnet anschließend die Personenjahre unter Risiko nach Alter und Jahr. (52, 53)

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Für diese Arbeit wurden die Daten von 4511 Patientinnen und Patienten ausgewertet, deren Neuroblastomdiagnose in den Jahren 1981 bis 2018 gestellt wurde. Dies entspricht nahezu allen Neuroblastomfällen in Deutschland zwischen 1981 und 2018. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit dem ICCC-3 Code IV(a). Der älteste Patient war bei Diagnosestellung 14 Jahre alt.

4511 Patienten erlitten ein Neuroblastom als Ersttumor Erkrankung, 13 weitere Fälle waren Neuroblastome als Zweittumore unabhängig von der Entität der vorangegangenen Malignom Erkrankung.

Im analysierten Datensatz waren 2496 männliche und 2015 weibliche Personen aufgeführt (55,33 % vs. 44,67 %).

Aus jedem Bundesland bzw. jeder Region in Deutschland wurden Fälle an das Register gemeldet. Die Verteilung der Fallzahlen auf die Regionen entspricht der Gesamtbevölkerung des jeweiligen Bundeslandes bzw. der jeweiligen Region. 34 Fälle (0,75 %) konnten nicht klar einem Bundesland bzw. einer Region zugeordnet werden. Eine Zuteilung zum Gebiet der Bundesrepublik bzw. zum Gebiet der ehemaligen DDR war jedoch möglich, weswegen diese Fälle dort miterfasst wurden. Anhand der Daten wurden vier Regionen gebildet. Sie sind in Tabelle 4 aufgeführt. 34 Fälle konnten keinem Bundesland zugeordnet werden und sind separat aufgeführt.

Neuroblastomfälle zwischen 1981 und 2018 (n=4511)		Anzahl	Prozent gerundet
Region in Deutschland	Bundesrepublik und Westberlin bis 1990	845	18,73 %
	westdeutsche Bundesländer mit Screeningteilnahme ab 1991*	1945	43,12 %
	westdeutsche Bundesländer und Berlin ohne Screeningteilnahme ab 1991	1218	27,00 %
	ostdeutsche Bundesländer ab 1991**	469	10,40 %
	fehlende Bundesländerzuordnung	34	0,75 %

*Tabelle 4: regionale Verteilung (absolut und relativ) aller 4511 Neuroblastomfälle in Deutschland laut DKKR. *dies umfasst die Bundesländer Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein **das Gebiet der ehemaligen DDR, erfasst wurden Patienten im DKKR erst nach der Wiedervereinigung*

70,8 % (3194 Fälle) aller Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraumes, dementsprechend waren 29,2 % aller Fälle (1317 Fälle) bis 2020 noch unter Beobachtung.

Die Altersverteilung bei Diagnose im Patientenkollektiv spiegelt die Neuroblastomerkrankung als kindlichen embryonalen Tumor wider. Fast 42 % aller Patienten hatten zum Zeitpunkt der Diagnose das erste Lebensjahr noch nicht vollendet. Weitere fast 20 % waren zwischen einem und zwei Jahre alt. Ab dem 6. Lebensjahr sind nicht einmal 100 Fälle pro Lebensjahr registriert.

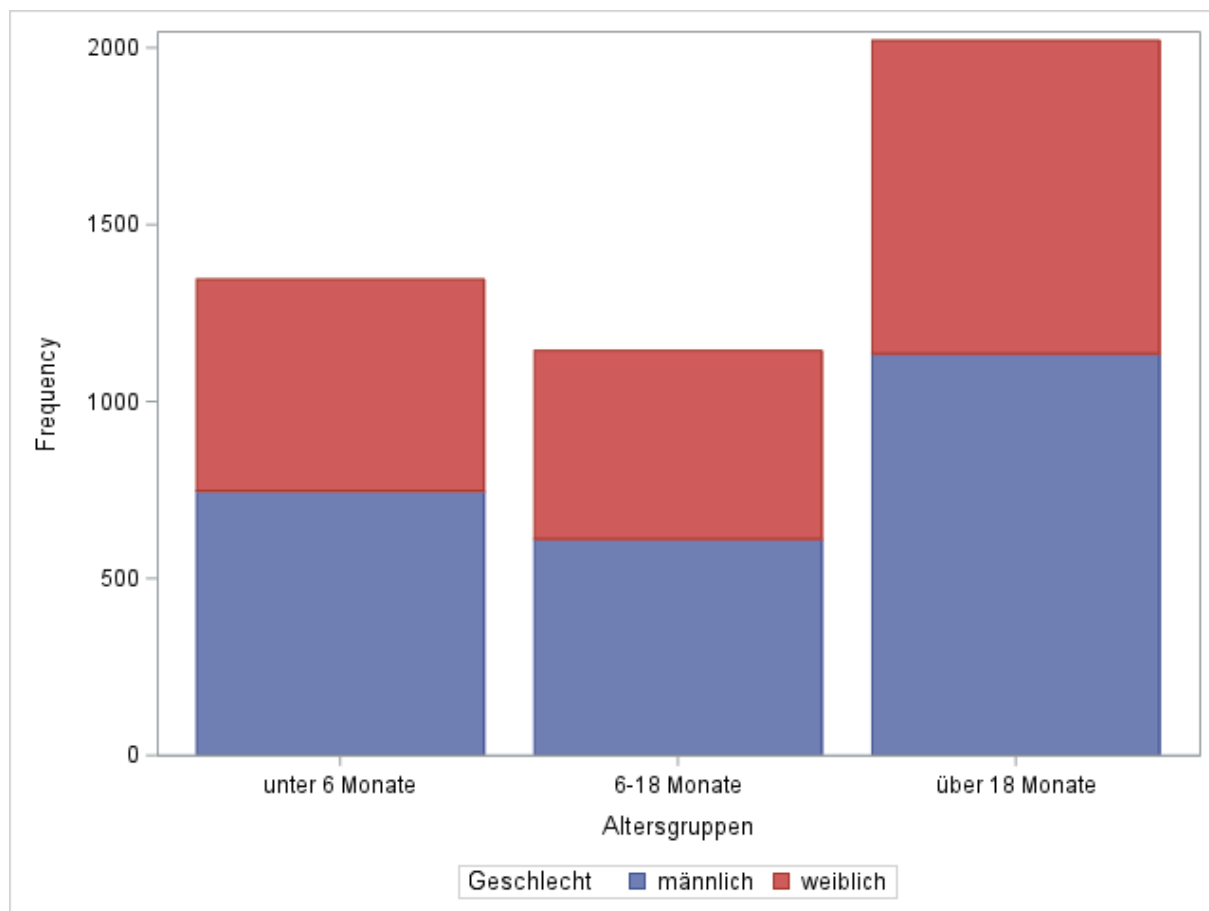


Abbildung 5: Darstellung der absoluten Anzahl aller 4511 Neuroblastomfälle pro Altersgruppe in Deutschland zwischen 1981 und 2018 laut dem DKKR, getrennt nach Geschlechtern dargestellt.

Neuroblastomfälle 1981-2018 (n=4511)		Anzahl	Prozent gerundet
Alter bei Diagnose	Unter 6 Monate	1346	29,84 %
	6-18 Monate	1144	25,36 %
	Über 18 Monate*	2021	44,80 %

Tabelle 5: gruppierte Altersverteilung (<6, 6-18 und >18 Monate) aller 4511 Neuroblastompatienten zwischen 1981 und 2018 aus dem Datensatz des DKKR.

*bis 2009 wurden alle Patienten unter 15 Jahren, ab 2009 Patienten bis unter 18 Jahren eingeschlossen.

Das Stadium der Erkrankung liegt nicht für jeden Patienten vor. 865 Fälle sind ohne ein Stadium registriert worden, bei weiteren 28 Fällen wurde nur ein vermutliches Stadium erfasst. Diese wurden in die Stadien jeweils miteingeschlossen (vgl. Kapitel 3.2.1).

Im Folgenden sind alle verbliebenen 3646 Fälle sowie die 28 Fälle von oben tabellarisch aufgeführt.

Stadienverteilung der Neuroblastomfälle	Geschlecht		
	männlich	weiblich	Insgesamt
1-3	1003 40,18 %	873 43,32 %	1876 41,59 %
4S	225 9,01 %	192 9,53 %	417 9,24 %
4	791 31,69 %	562 27,89 %	1353 29,99 %
fehlendes Stadium	477 19,11 %	388 19,26 %	865 19,18 %
Insgesamt	2496 55,33 %	2015 44,67 %	4511 100 %

Tabelle 6: Stadienverteilung nach INSS-Klassifikation in Gruppen bei Diagnose zwischen 1981 und 2018 laut dem DKKR, Verdachtsstadien wurden als endgültig bewertet und diesen zugeordnet. Stadien 1,2,2A,2B,3 und 1-3 lokalisiert bzw. lokalisiert, multilokulär werden als Stadien 1-3 zusammengefasst. Innerhalb der Stadiengruppen wurden die Fälle geschlechtergetrennt dargestellt. Angegeben sind immer die absoluten, wie die relativen Anteile für männlich und weiblich. Für 865 lag keine Stadieninformation vor, dies betrifft vor allem Fälle zwischen 1981 und 1990.

Die einzelnen Diagnosejahre wurden, wie bereits oben beschrieben, in Dekaden zusammengefasst.

Neuroblastomfälle zwischen 1981 und 2018 **Anzahl** **Prozent gerundet**
(n=4511)

Aufteilung auf Dekaden			
	1981-1990*	854	18,92 %
	1991-2000**	1498	33,21 %
	2001-2010	1220	27,05 %
	2011-2018***	939	20,82 %

*Tabelle 7: Aufteilung aller 4511 Neuroblastomfälle auf die verschiedenen Dekaden zwischen 1981-2018. *erfasst wurden nur Fälle aus Westdeutschland und Westberlin **Durchführung des Screeningprogramms in Deutschland ***erfasst wurden nur Fälle bis einschließlich 2018 als Diagnosejahr, dadurch ergibt sich ein kürzerer Zeitraum im Vergleich*

Besonders hervorzuheben ist das Screeningprogramm von 1995 bis 2000 für Kinder im Alter von einem Jahr in bestimmten Bundesländern in Deutschland. (vgl. Kapitel 3.2.1) Alle Fälle, insgesamt 203, wurden im Register gesondert markiert. Dieser Wert entspricht 4,5 % von 4511 Neuroblastomfällen.

Die nachfolgende Übersicht stellt die Verteilung der demographischen und diagnostischen Merkmale dar. Die beiden rechten Spalten zeigen die absolute Anzahl sowie die relative Häufigkeit.

Neuroblastomfälle zwischen 1981 und 2018 (n=4511)		Anzahl	Prozent gerundet
Geschlecht	Männlich	2496	55,33 %
	Weiblich	2015	44,67 %
Alter bei Diagnose	Unter 6 Monate	1346	29,84 %
	6-18 Monate	1144	25,36 %
	Über 18 Monate	2021	44,80 %
Stadienverteilung	1-3	1876	41,58 %
	4S	417	9,24 %
	4	1353	29,99 %
	keine Angabe zum Stadium	865	19,18 %
Aufteilung nach Dekaden	1981-1990 ²	854	18,92 %
	1991-2000 ³	1498	33,21 %
	2001-2010	1220	27,05 %
	2011-2018 ⁴	939	20,82 %
Region in Deutschland	Bundesrepublik und Westberlin bis 1990	845	18,73 %
	westdeutsche Bundesländer mit Screeningteilnahme ab 1991 ⁵	1945	43,12 %
	westdeutsche Bundesländer und Berlin ohne Screeningteilnahme ab 1991	1218	27,00 %
	ostdeutsche Bundesländer ab 1991 ⁶	469	10,40 %
	fehlende Bundesländerzuordnung	34	0,75 %
Status zum Ende der Nachbeobachtung	verstorben	3194	70,80 %
	lebend	1317	29,20 %

*Tabelle 8: Darstellung der erhobenen Variablen aus dem Datensatz des DKKR. Hier wurden alle 4511 Erstneoplasiefälle in die Kategorien Geschlecht, Diagnosedekade, Screening, Alter, Region, Stadium und Status zum Ende der Untersuchung eingeteilt. ¹Screeningprogramm von 1995 bis 2000 in Deutschland bei Kindern im Alter von einem Jahr in den Bundesländern Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein ²erfasst wurden nur Fälle aus Westdeutschland und Westberlin ³Durchführung des Screeningprogramms in Deutschland (vgl. *) ⁴erfasst wurden nur Fälle bis einschließlich 2018 als Diagnosejahr, dadurch ergibt sich ein kürzerer Zeitraum im Vergleich ⁵dies umfasst die Bundesländer Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein ⁶das Gebiet der ehemaligen DDR, erfasst wurden Patienten im DKKR erst nach der Wiedervereinigung*

Von den insgesamt 4511 Neuroblastomfällen verstarben in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung 1783 bzw. 39,53 % aller Patienten. Dementsprechend wurden zur Analyse und Auswertung der 5-Jahres-Überlebenden die verbliebenen 2728 Neuroblastomfälle herangezogen.

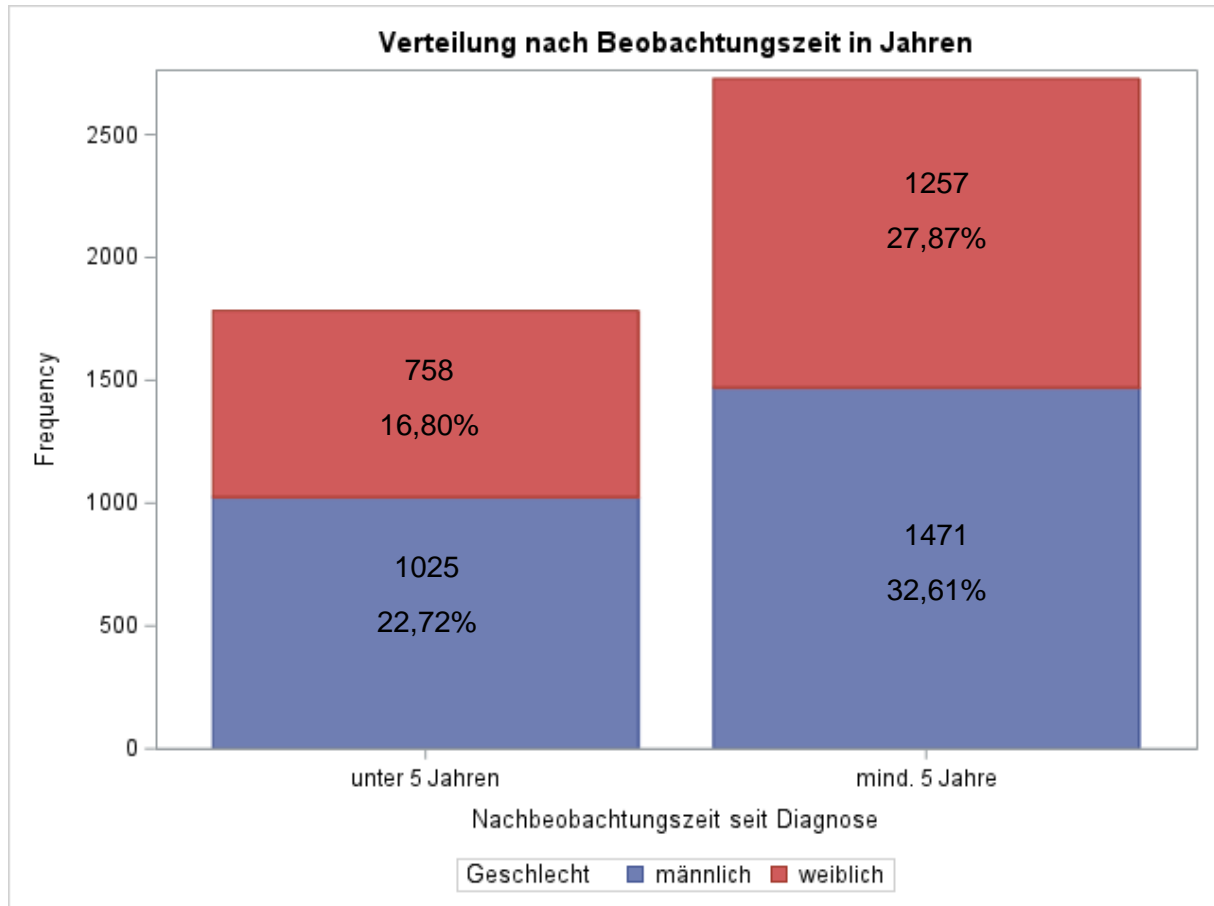


Abbildung 6: geschlechtergetrennte Verteilung aller 4511 Neuroblastomfälle aus dem DKKR nach null bis vier Jahren ($n=1783$) und ab fünf Jahren Nachbeobachtungszeit ($n=2728$) seit dem Diagnosedatum.

Die nachfolgende Überlebenszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode wurde sowohl für alle 4511 Erstneoplasiefälle als auch für die 2728 Fälle, die mindestens fünf Jahre nach Diagnose überlebt haben, durchgeführt.

4.2 Überlebenszeitanalyse

4.2.1 Geschlecht

Anfangs standen 2496 männliche und 2015 weibliche Patienten unter Beobachtung. Die Kurven beider Geschlechter verliefen bis zum dritten Jahr nach Diagnose nahezu identisch.

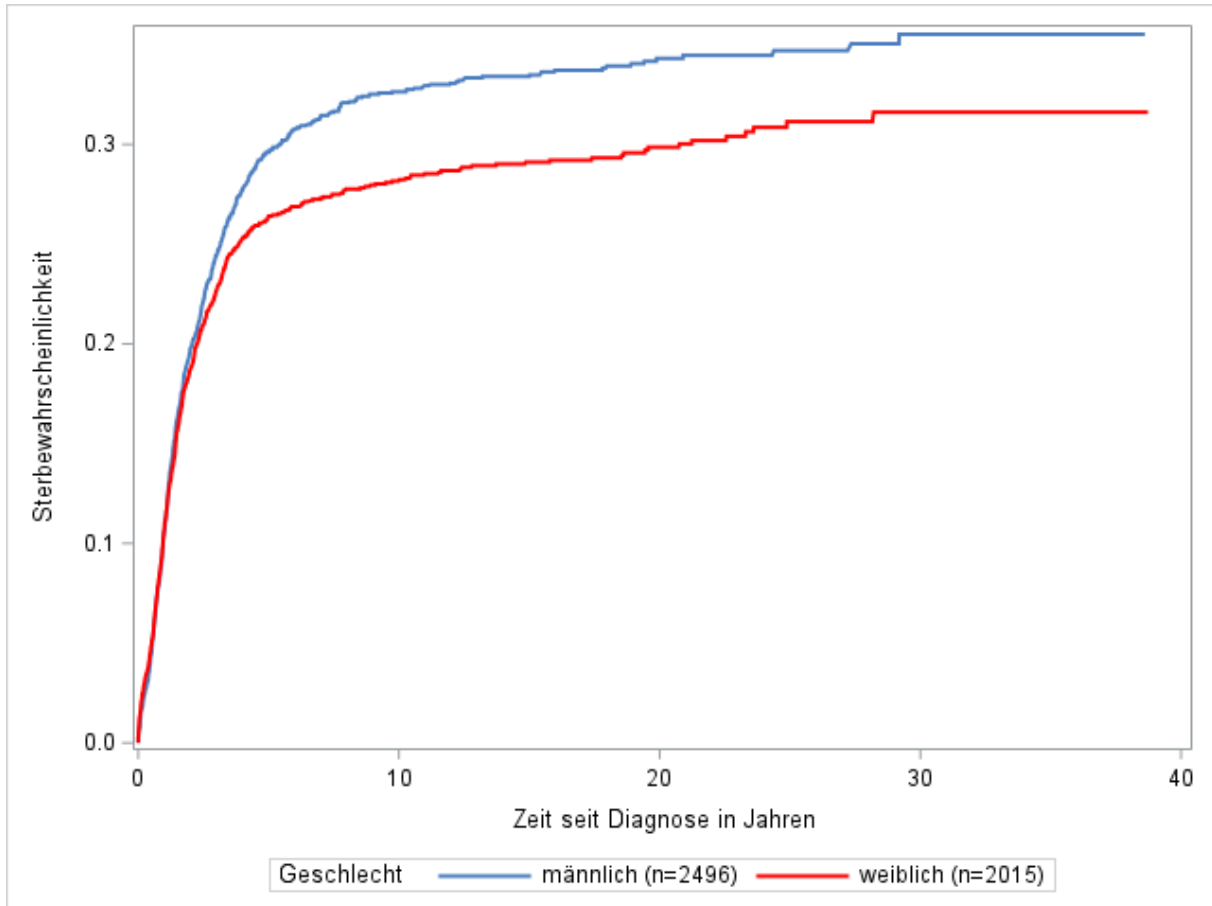


Abbildung 7: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven getrennt nach Geschlechtern, erfasst wurden alle 4511 Neuroblastomfälle aus dem DKKR in Deutschland zwischen 1981 und 2018.

Die meisten Todesfälle wurden dabei in beiden Gruppen bis zum 4. Jahr nach der Diagnose festgestellt.

Nach 10 Jahren haben 67,37 % der Jungen und 71,84 % der Mädchen überlebt. Nach 20 Jahren (65,7 % vs. 70,14 %) und nach 25 Jahren (65,3 % vs. 68,86 %)

Ab dem 30. Jahr nach der Diagnose wurde keine wesentliche Änderung der Überlebenskurven mehr beobachtet. Nur wenige Fälle konnten so lange beobachtet werden, auch fehlen hier möglicherweise Todesfallangaben. Dabei überlebten Mädchen zu 68,4 %, Jungen zu 64,5 % die Zeitspanne von 30 Jahren.

Geschlecht

Zeit seit Diagnose	männlich	weiblich
5 Jahre	70,40 % [72,24%; 68,50%]	73,66 % [75,64%; 71,64%]
10 Jahre	67,37 % [69,30%; 65,42%]	71,84 % [73,88%; 69,76%]
15 Jahre	66,60 % [68,56%; 64,63%]	70,89 % [72,98%; 68,78%]
20 Jahre	65,70 % [67,72%; 63,67%]	70,14 % [72,29%; 67,96%]
25 Jahre	65,30 % [67,39%; 63,20%]	68,86 % [71,21%; 66,48%]
30 Jahre	64,48 % [66,84%; 62,12%]	68,39 % [70,89%; 65,85%]

Tabelle 9: Überlebenswahrscheinlichkeit für fünf, zehn, 15, 20, 25 und 30 Jahre; Jahreszeiträume mit 95%-Konfidenzintervall, getrennt nach Geschlechtern der Neuroblastompatienten.

In der nachfolgenden kumulativen Inzidenzfunktion sind alle Langzeitüberlebenden dargestellt.

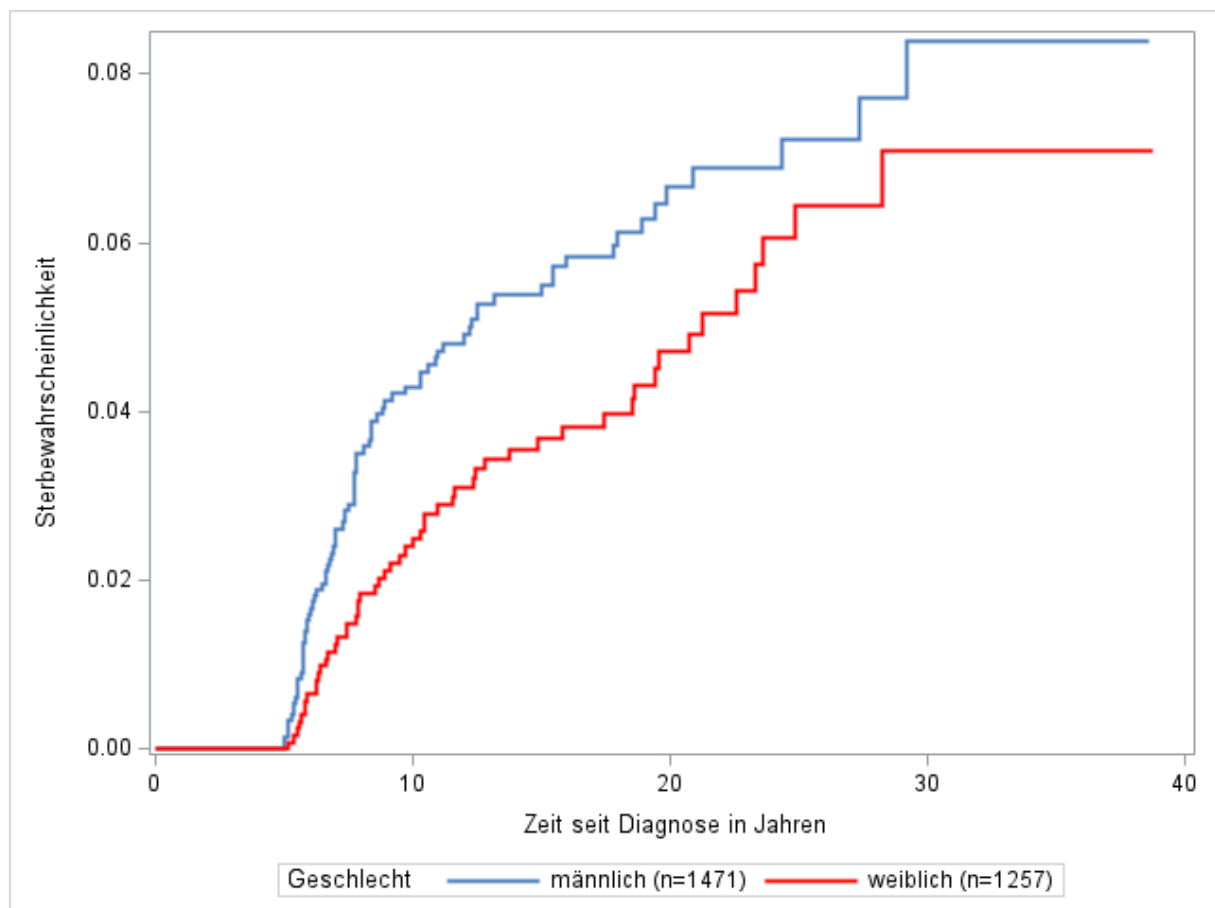


Abbildung 8: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle aus dem DKKR in Deutschland zwischen 1981 und 2018 (n=2728). Die Darstellung erfolgt geschlechtergetrennt.

In Tabelle 9: Überlebenswahrscheinlichkeit für fünf, zehn, 15, 20, 25 und 30 Jahre; Jahreszeiträume mit 95%-Konfidenzintervall, getrennt nach Geschlechtern der Neuroblastompatienten. sind die Überlebenswahrscheinlichkeit für fünf, zehn, 15, 20, 25 und 30 Jahre dargestellt und nach Geschlechtern aufgeteilt.

4.2.2 Regionen

Die kumulierte Mortalität stratifiziert nach den vier Regionen (Genauerer siehe Kapitel 4.1) ist in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

Patienten, die aus der ehemaligen Bundesrepublik gemeldet wurden, zeigen dabei einen leichten Überlebensvorteil im Vergleich zu den Fällen aus der ehemaligen DDR. Westberlin (bis 1991, ab 1991 Gesamtberlin) ist in den folgenden Grafiken zusammen mit der Bundesrepublik bis 1990 bzw. mit den westdeutschen Bundesländern ab 1991 aufgeführt, da hier nur geringe Fallzahlen vorliegen, insgesamt 162 Fälle, wovon 84 Fälle Mädchen und 78 Fälle Jungen sind.

Abbildung 9 zeigt alle Fälle seit Diagnosestellung. Dargestellt sind Neuroblastomfälle seit 1981 für die Bundesrepublik und seit 1991 für die ostdeutschen Bundesländer. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen westdeutschen Bundesländern mit Screeningteilnahme und westdeutschen Bundesländern ohne Screeningteilnahme ab 1991 sind nahezu identisch.

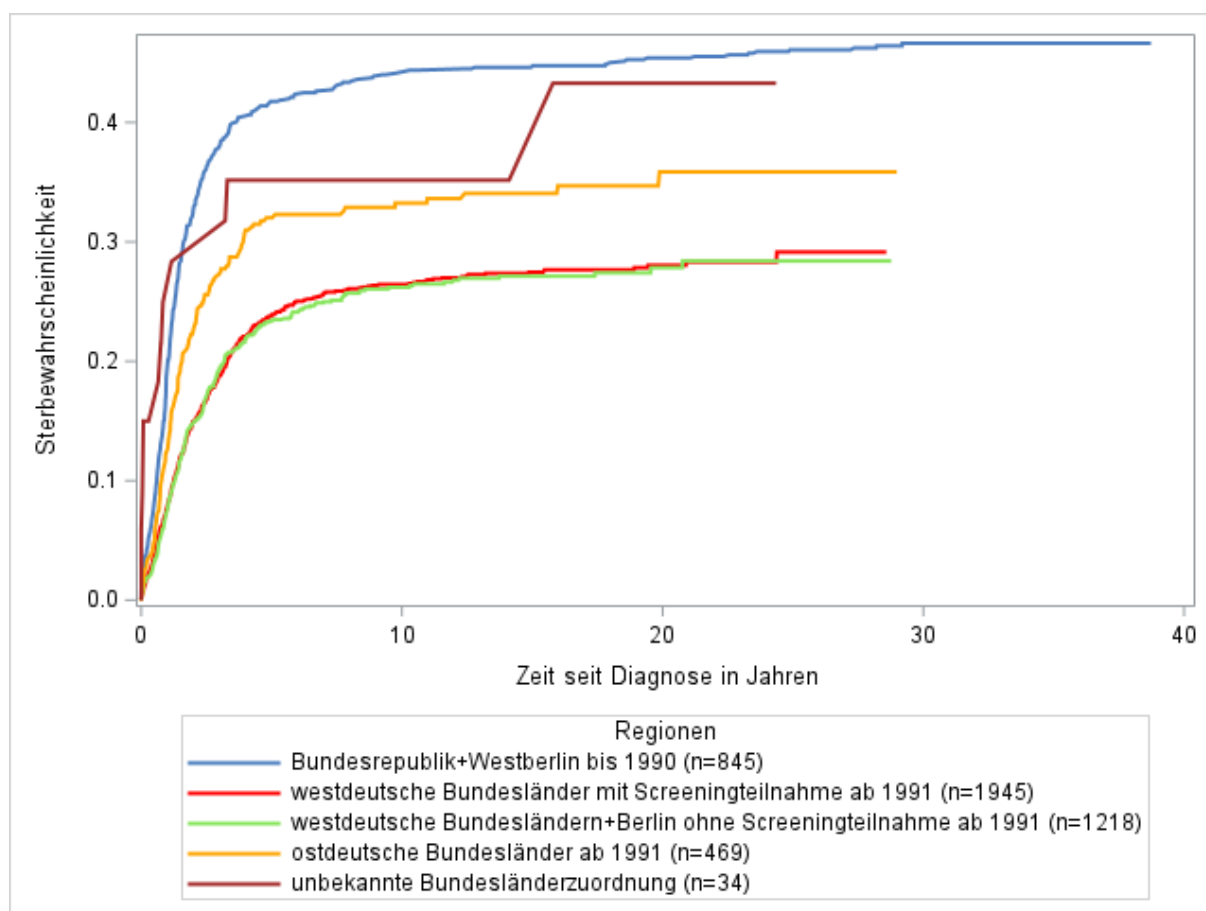


Abbildung 9: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven getrennt nach Regionen, erfasst wurden alle 4511 Neuroblastomfälle aus dem DKKR in Deutschland zwischen 1981 und 2018.

Das Screeningprogramm fand von 1995 bis 2000 in Deutschland bei Kindern im Alter von einem Jahr in den Bundesländern Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein statt. Diese Bundesländer wurden zu einer Gruppe zusammengefasst (vgl. Kapitel 4.1)

In Abbildung 10 werden die kumulativen Mortalitätskurven getrennt nach Region, Diagnosedekade und Geschlecht dargestellt. Die Dekade 1981-1990 für die Bundesrepublik plus Westberlin ist nur der Vollständigkeit wegen mit aufgeführt. Hier zeigt sich im Vergleich zu 1991-2000 eine höhere Mortalität bei Mädchen wie auch bei Jungen.

Mädchen aus der ehemaligen DDR haben ein gleich gutes Langzeitüberleben wie Mädchen aus der ehemaligen Bundesrepublik in der Zeit zwischen 1991 und 2000. Im gleichen Zeitraum zeigt sich jedoch eine deutlich höhere Mortalität bei Jungen aus den ostdeutschen Bundesländern im Vergleich zu den westdeutschen, weiterhin besteht ein größerer Mortalitätsunterschied zwischen den Geschlechtern im Osten.

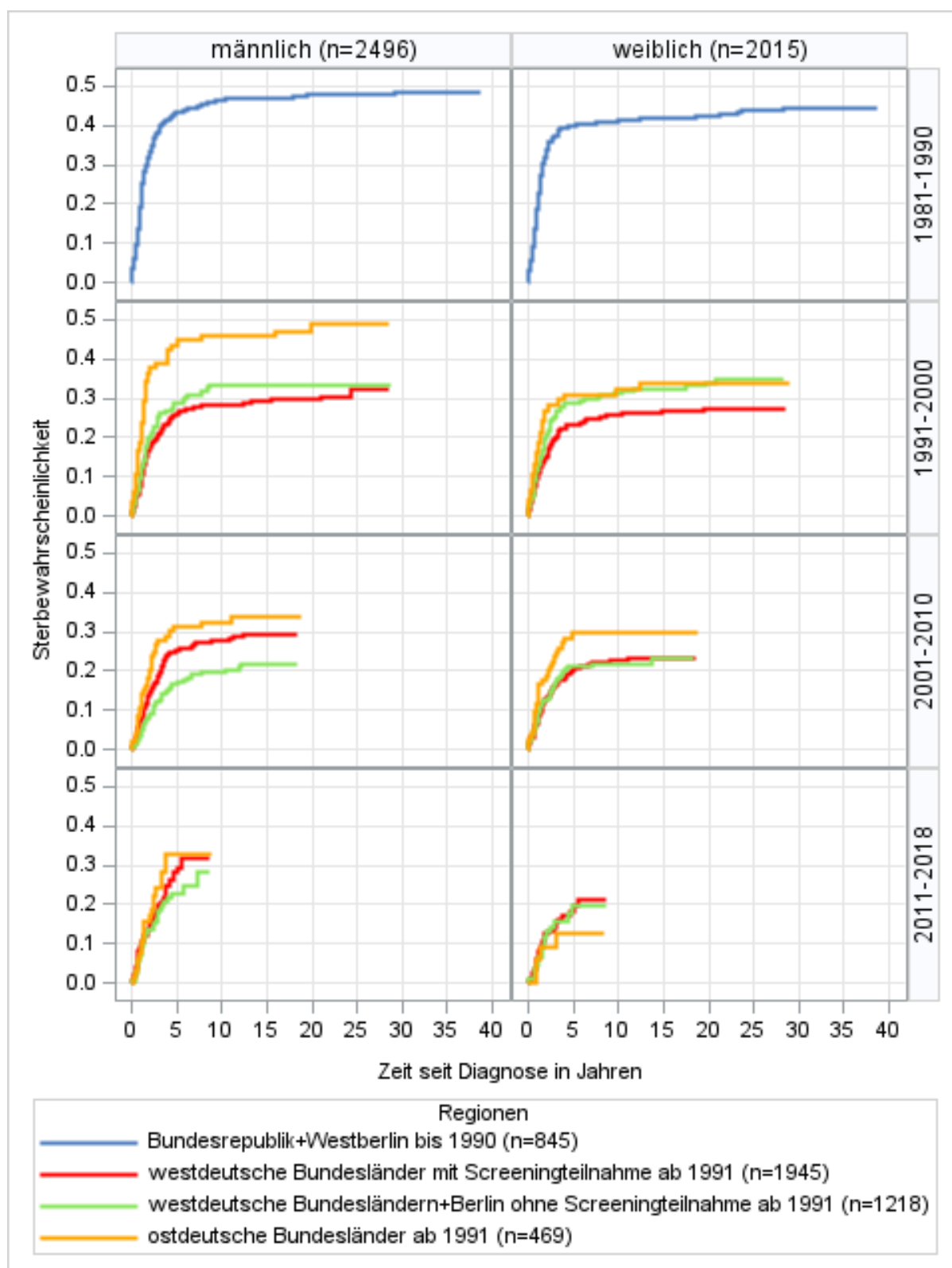


Abbildung 10: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven getrennt nach Regionen, Geschlecht und Diagnosedekade, erfasst wurden alle 4511 Neuroblastomfälle in Deutschland zwischen 1981-2018. Ab 1991 wurde Berlin insgesamt erfasst, davor aus historischen Gründen nur Westberlin. 34 Fälle, die zu keinem Bundesland zugeordnet werden konnten, wurden der Übersichtlichkeit halber nicht grafisch dargestellt. Überwiegend sind die 34 Fälle aus 1981-1990.

In der Zeit zwischen 2001 und 2010 zeigt sich eine höhere kohortenbezogene Mortalität innerhalb der Geschlechter zwischen den ostdeutschen Bundesländern im Vergleich zu den westdeutschen Bundesländern. In der darauffolgenden Dekade gleichen sich die Kurven der Jungen aus den westdeutschen und ostdeutschen Bundesländern an, jedoch bleibt ein Mortalitätsunterschied zwischen den einzelnen Regionen zugunsten der Mädchen zwischen den Diagnosdekaden 1991-2000 und 2001-2010 bestehen. In den Jahren 2011 bis 2018 liegt die Mortalität im Osten bei den Mädchen unter der Mortalität bei den Mädchen im Westen.

Zeit seit Diagnose	Region			
	Bundesrepublik+ Westberlin bis 1990	westdeutsche Bundesländer mit Screening- teilnahme ab 1991	westdeutsche Bundesländer+ Berlin ohne Screening- teilnahme ab 1991	ostdeutsche Bundesländer ab 1991
5-Jahre	58,25 % [61,62%; 54,91%]	76,11 % [78,07%; 74,11%]	76,62 % [79,09%; 74,07%]	67,98 % [72,38%; 63,51%]
10-Jahre	55,88 % [59,29%; 52,53%]	73,57 % [75,61%; 71,48%]	73,80 % [76,42%; 71,12%]	66,76 % [71,25%; 62,22%]
15-Jahre	55,38 % [58,80%; 52,02%]	72,54 % [74,64%; 70,40%]	72,88 % [75,56%; 70,13%]	65,93 % [70,51%; 61,31%]
20-Jahre	54,60 % [58,03%; 51,24%]	71,94 % [74,13%; 69,76%]	72,16 % [75,00%; 69,25%]	64,14 % [69,29%; 58,97%]
25-Jahre	53,92 % [57,36%; 50,54%]	70,85 % [73,58%; 68,08%]		
30-Jahre	53,36 % [56,83%; 49,97%]			

Tabelle 10: Überlebenswahrscheinlichkeit nach fünf, zehn, 15, 20, 25 und 30 Jahren; Jahreszeiträume mit 95%-Konfidenzintervall, getrennt nach Regionen.

Die Mortalitätskurven der Langzeitüberlebenden ab dem 5. Jahr nach Diagnose sind unten aufgeführt. In Abbildung 11 zeigt sich eine geringere Mortalität bei den ostdeutschen Patienten im Vergleich zu den westdeutschen Bundesländern mit oder ohne Screeningprogrammteilnahme. Zu beachten sind jedoch die zum Teil geringen Anzahlen an Patienten unter Risiko.

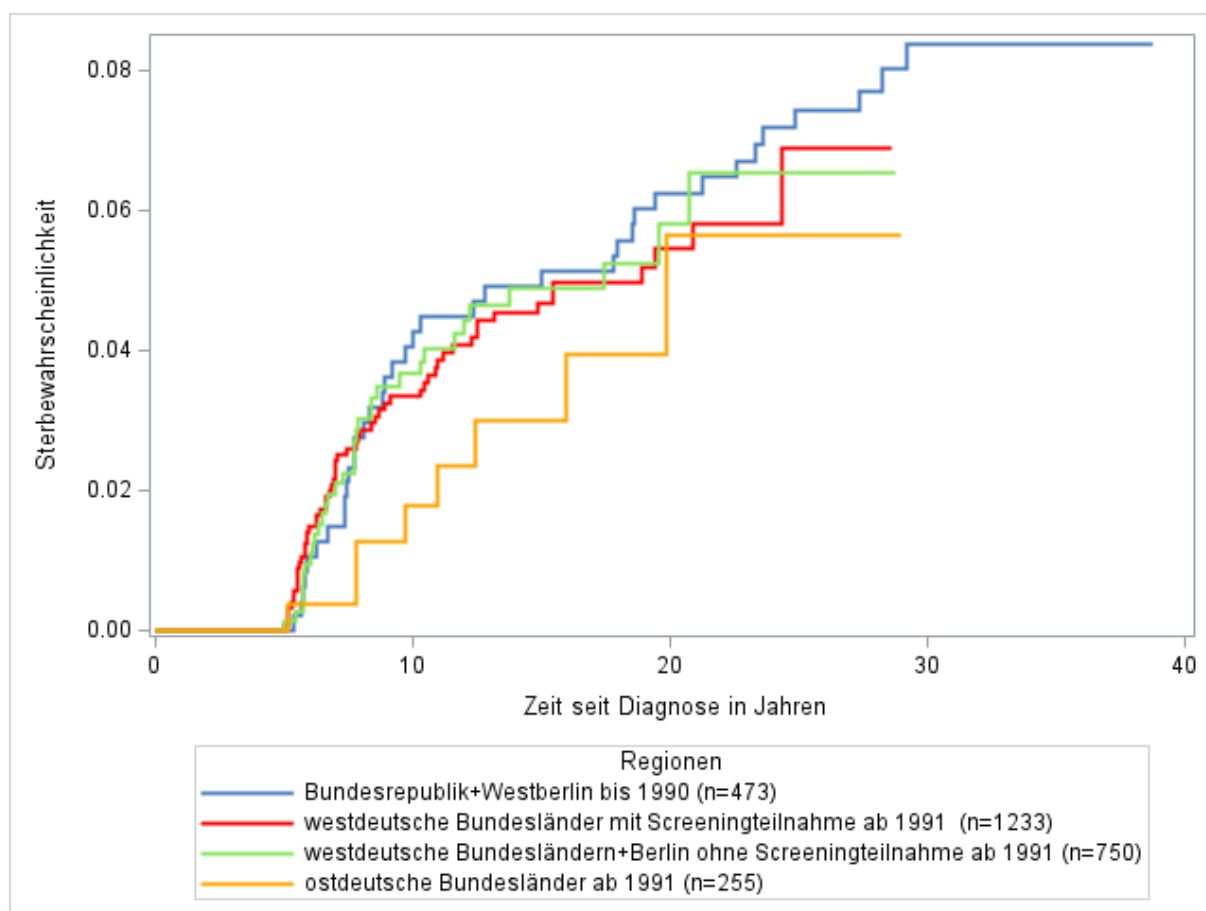


Abbildung 11: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle in Deutschland zwischen 1981 und 2018 (n=2728). Die Darstellung erfolgt nach Regionen getrennt. 17 Fälle konnten keinem Bundesland zugeordnet werden, davon verstarb 1 Fall im Beobachtungszeitraum. Der Übersichtlichkeit halber wurden diese Fälle hier nicht grafisch dargestellt

Die 5-Jahres-Nachbeobachtungszeit wurde in der Tabelle 10 bis 30 Jahre nach Diagnosestellung zusammengetragen.

4.2.3 Erkrankungsalter

In Abbildung 12 ist zu erkennen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter des Patienten abnimmt. (91,66 % in der Altersgruppe unter 6 Monate vs. 53,75 % in der Altersgruppe über 18 Monate von 1981 bis 2020).

Die Altersgruppe über 18 Lebensmonate stellt die größte Gruppe der Patienten dar (44,8 % aller untersuchten Fälle). Die beiden anderen Altersgruppen weisen eine ähnliche Fallzahl auf, auch hier zeigt sich der Überlebensvorteil der bei Diagnosestellung jüngeren Patienten.

Die Altersgruppe zwischen sechs bis 18 Lebensmonaten beinhaltet definitionsgemäß die meisten Patienten des Stadium 4S, welches mit einer spontanen Regression (ähnlich zu den Stadien 1-3) einhergehen kann. (vgl. Kapitel 2.1)

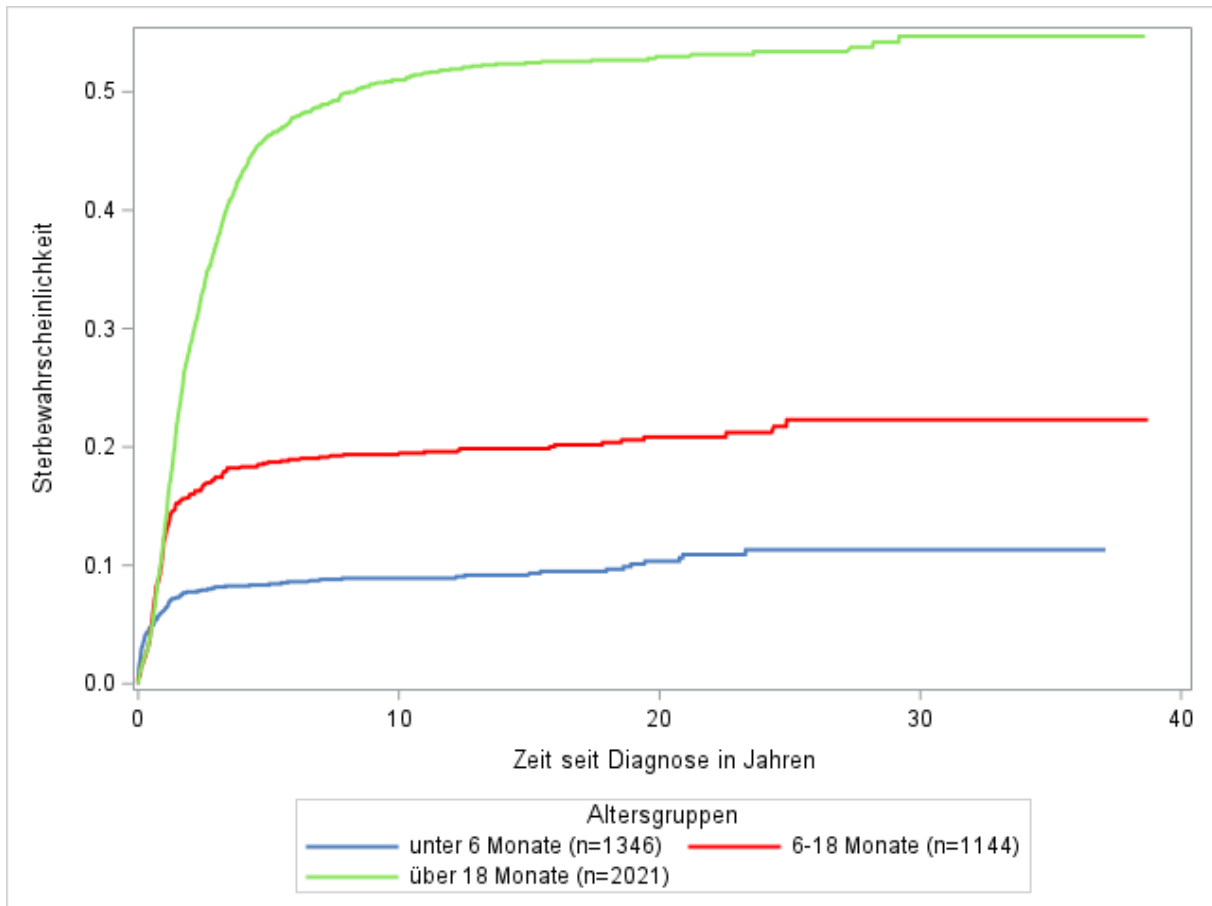


Abbildung 12: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven getrennt nach Altersgruppen, erfasst wurden alle 4511 Neuroblastomfälle aus dem DKKR in Deutschland zwischen 1981 und 2018. Das maximale Einschlussalter lag bis 2008 bei 14 Jahren, danach bei 17 Jahren.

Zeit seit Diagnose	Altersgruppe		
	Unter 6 Monate	6-18 Monate	Über 18 Monate
5 Jahre	91,66 % [93,11%; 90,05%]	81,28 % [83,56%; 78,89%]	53,75 % [56,02%; 51,50%]
10 Jahre	91,09 % [92,59%; 89,42%]	80,64 % [82,95%; 78,21%]	49,00 % [51,33%; 46,73%]
15 Jahre	90,83 % [92,37%; 89,12%]	80,14 % [82,49%; 77,67%]	47,55 % [49,91%; 45,25%]
20 Jahre	89,65 % [91,42%; 87,69%]	79,17 % [81,64%; 76,59%]	47,02 % [49,41%; 44,68%]
25 Jahre	88,69 % [90,72%; 86,44%]	77,70 % [80,63%; 74,65%]	46,60 % [49,05%; 44,22%]
30 Jahre	keine weitere Beobachtung	keine weitere Beobachtung	45,30 % [48,11%; 42,58%]

Tabelle 11: Überlebenswahrscheinlichkeit für fünf, zehn, 15, 20, 25 und 30 Jahren; Jahreszeiträume mit 95%-Konfidenzintervall, getrennt nach Altersgruppen.

Im zweiten Schritt werden wieder – wie bei den anderen potenziellen Einflussgrößen - die Langzeitüberlebenden ab 5 Jahre nach Diagnose separat betrachtet. Die Einteilung der Altersgruppen wurde beibehalten.

Ab fünf Jahren nach Diagnosestellung wird eine deutliche Diskrepanz zwischen Patienten über 18 Monaten und Patienten unter 18 Monaten sichtbar. Die Mortalitätskurven steigen bei Patienten, die bei Diagnose über 18 Monate alt waren, steil an.

Im Gegensatz dazu verzeichnen die beiden anderen Kurven einen eher langsameren Anstieg der Mortalitätskurven. Ab 31 Jahren Nachbeobachtungszeit wurde keine Todesfälle mehr verzeichnet.

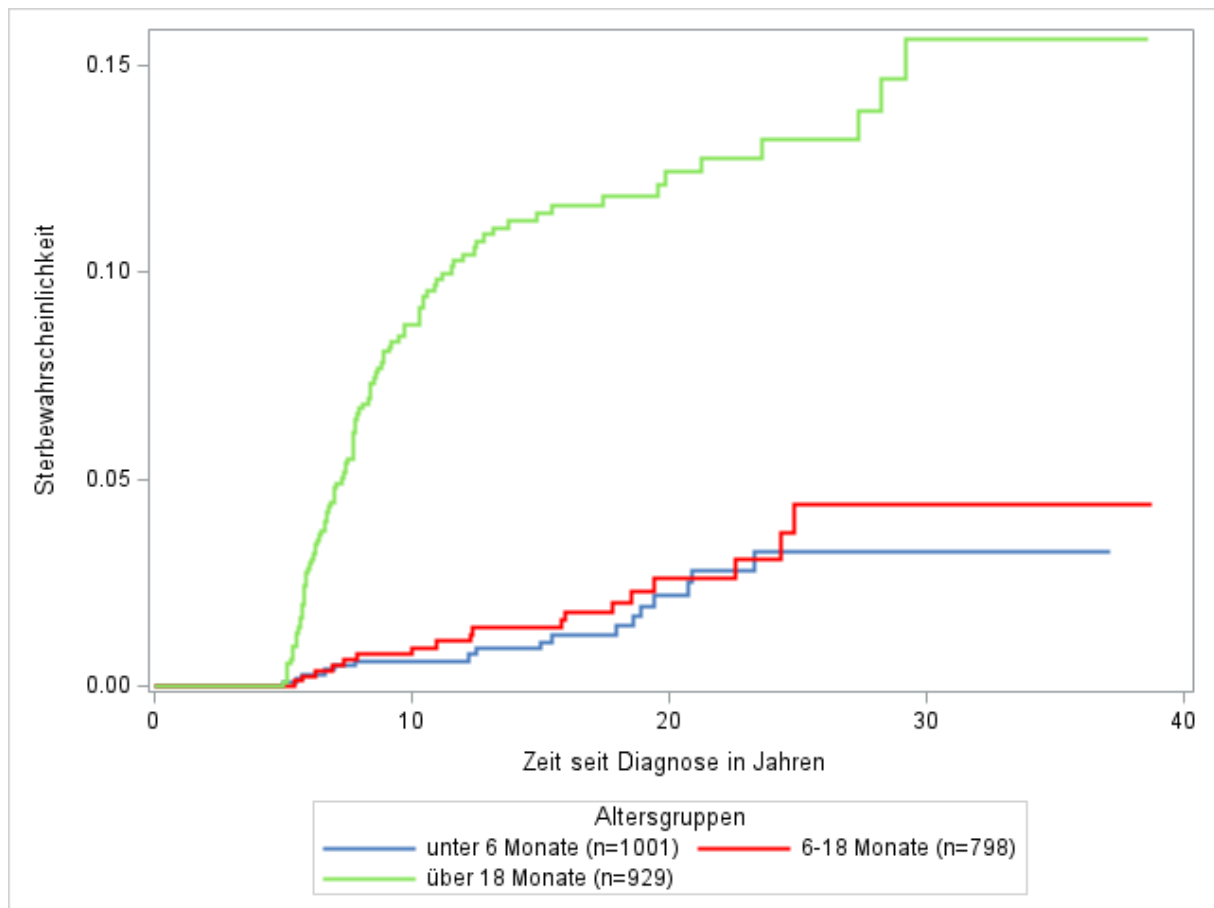


Abbildung 13: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle aus dem DKKR in Deutschland zwischen 1981 und 2018 (n=2728). Die Darstellung erfolgt nach Altersgruppen getrennt. Das maximale Einschlussalter lag bis 2008 bei 14 Jahren, danach bei 17 Jahren.

Die genauen Überlebenswahrscheinlichkeiten inklusive der 95%-Konfidenzintervalle sind in Tabelle 11 aufgelistet. Die Daten zeigen über alle Beobachtungszeiträume hinweg eine deutlich schlechtere Prognose für Patienten, die bei der Diagnose den 18. Lebensmonat vollendet hatten.

4.2.4 Stadiengruppen

Die Analyse der Mortalität verteilt nach den Stadien 1-3, 4S und 4 ist ebenfalls nach bekanntem Schema (siehe Kapitel 3.2.1) gegliedert. Zuerst werden die Inzidenzfunktion der Sterbewahrscheinlichkeit aller Neuroblastompatienten, anschließend die tabellarische Darstellung der kumulativen Wahrscheinlichkeiten inklusive der Konfidenzintervalle dargestellt und zum Schluss die separate Betrachtung der Sterbewahrscheinlichkeiten aller Langzeitüberlebenden.

Zum Zeitpunkt der Analyse lagen nicht für alle 4511 Patienten Daten zum jeweiligen Stadium vor. (näheres siehe Kapitel 4.1)

Stadium 4 zeigt eine deutlich höhere Sterbewahrscheinlichkeit im Vergleich zu den Stadien 1-3 und 4S. (Abbildung 14) Zu beachten ist hier die unterschiedliche Verteilung der Altersgruppen innerhalb der Stadien.

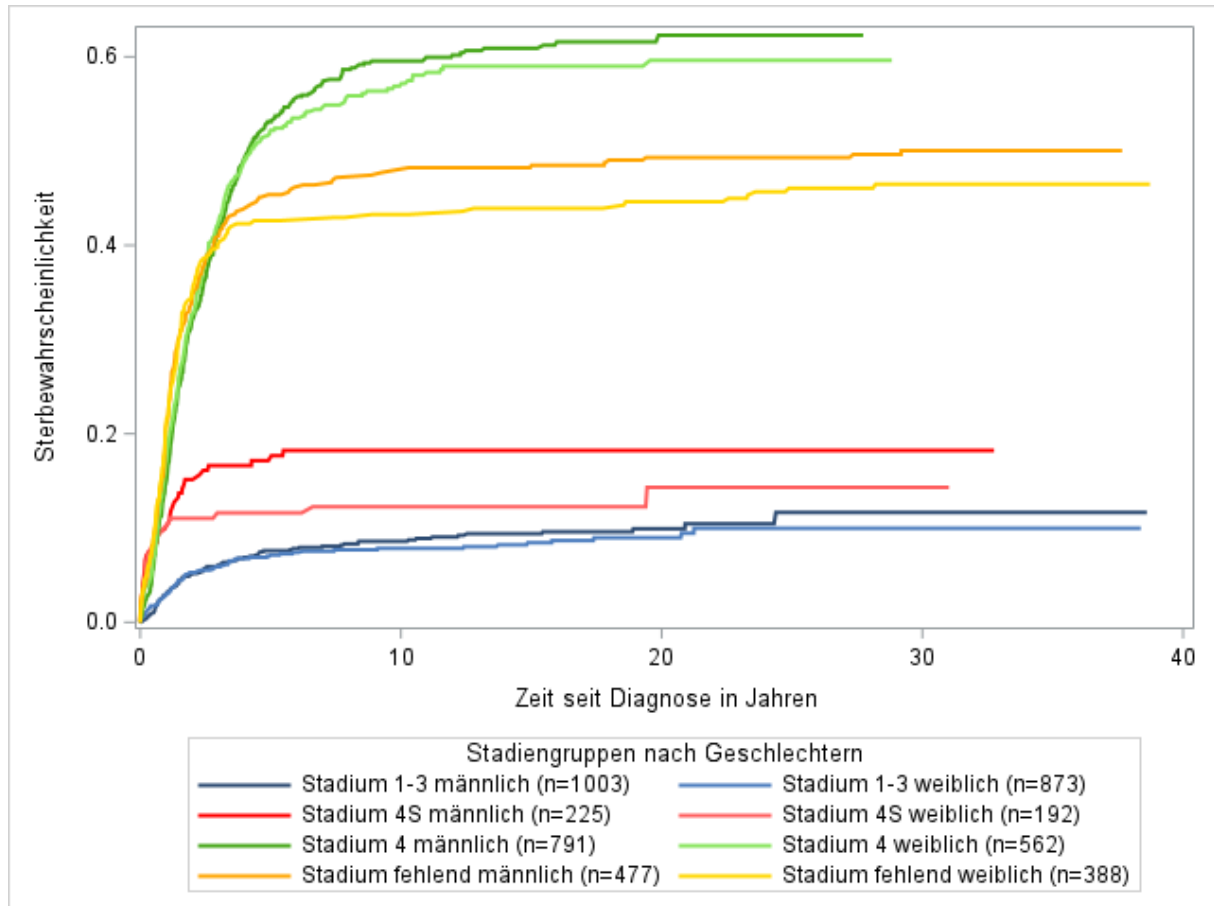


Abbildung 14: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven getrennt nach Stadiengruppen und Geschlechtern, erfasst wurden alle 4511 Neuroblastomfälle aus dem DKKR in Deutschland zwischen 1981 und 2018. Die 865 Fälle ohne Stadienzuteilung stammen überwiegend aus den Jahren 1981-1990 (721 Fälle), die restlichen Fälle teilen sich wie folgt auf: 1991-2000=13 Fälle, 2001-2010=5 Fälle, 2011-2018=126 Fälle.

Stadiengruppen				
Zeit seit Diagnose	Stadium 1-3	Stadium 4S	Stadium 4	Stadium fehlend
5 Jahre	92,62 % [93,77%; 91,36%]	85,43 % [88,72%; 81,73%]	47,33 % [50,15%; 44,60%]	55,86 % [59,50%; 52,28%]
10 Jahre	91,76 % [92,98%; 90,41%]	84,53 % [87,93%; 80,73%]	41,56 % [44,41%; 38,82%]	54,13 % [57,80%; 50,54%]
15 Jahre	91,06 % [92,36%; 89,63%]	83,53 % [87,36%; 79,26%]	39,88 % [42,77%; 37,12%]	53,70 % [57,37%; 50,11%]
20 Jahre	90,53 % [91,92%; 89,01%]	83,53 % [87,36%; 79,26%]	38,82 % [41,85%; 35,94%]	52,78 % [56,47%; 49,18%]
25 Jahre	89,16 % [91,10%; 87,00%]			52,13 % [55,83%; 48,53%]
30 Jahre				51,53 % [55,26%; 47,91%]

Tabelle 12: Überlebenswahrscheinlichkeit für fünf, zehn, 15, 20, 25 und 30 Jahren; Jahreszeiträume mit 95%-Konfidenzintervall, getrennt nach Stadien. Felder in denen die jeweilige Nachbeobachtungszeit keine Änderung der vorher angegebenen Überlebenswahrscheinlichkeit ergeben hat, wurden der Übersichtlichkeit halber frei gelassen.

Werden nun nur die Daten der Patienten ausgewertet, die ab fünf Jahre nach Diagnosestellung beobachtet wurden, zeigt sich noch immer ein steiler Anstieg der kumulierten Mortalität bei den Patienten in Stadium 4, wogegen die kumulierte Mortalität in Stadium 1-3 und 4S deutlich langsamer ansteigt.

Ab circa zehn Jahren Nachbeobachtungszeit deutet sich jedoch ein Überlebensvorteil der „Stadium 4S“- Patienten im Vergleich zur Gruppe der Stadien 1-3 an. Dies muss einschränkend vor dem Hintergrund einer deutlich geringeren Fallzahl in der Gruppe des Stadium 4S gesehen werden sowie die Altersbeschränkung des Stadium 4S auf 18 Monate am Diagnosedatum.

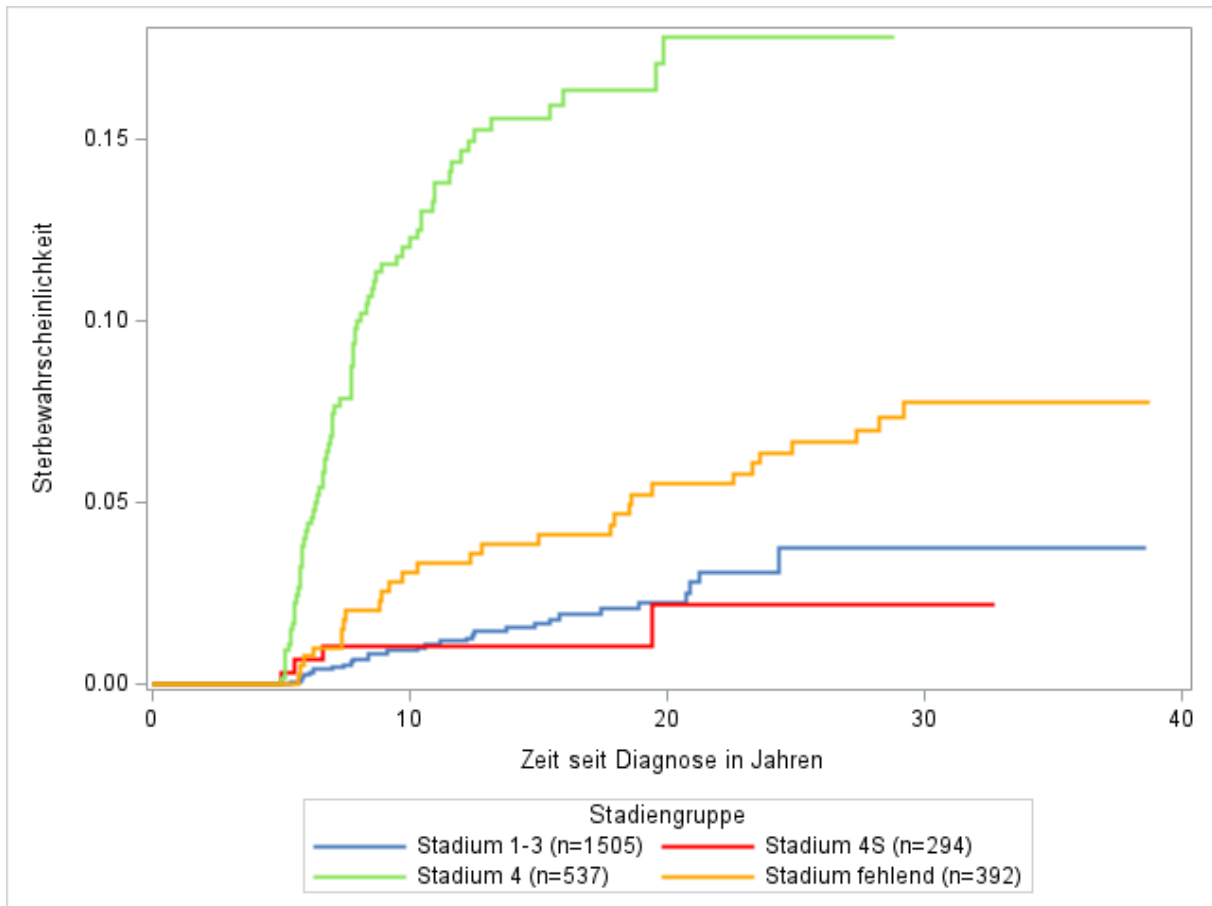


Abbildung 15: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle in Deutschland zwischen 1981-2018 (n=2728). Die Darstellung erfolgt nach Stadiengruppen getrennt.

4.2.5 Diagnosedekade

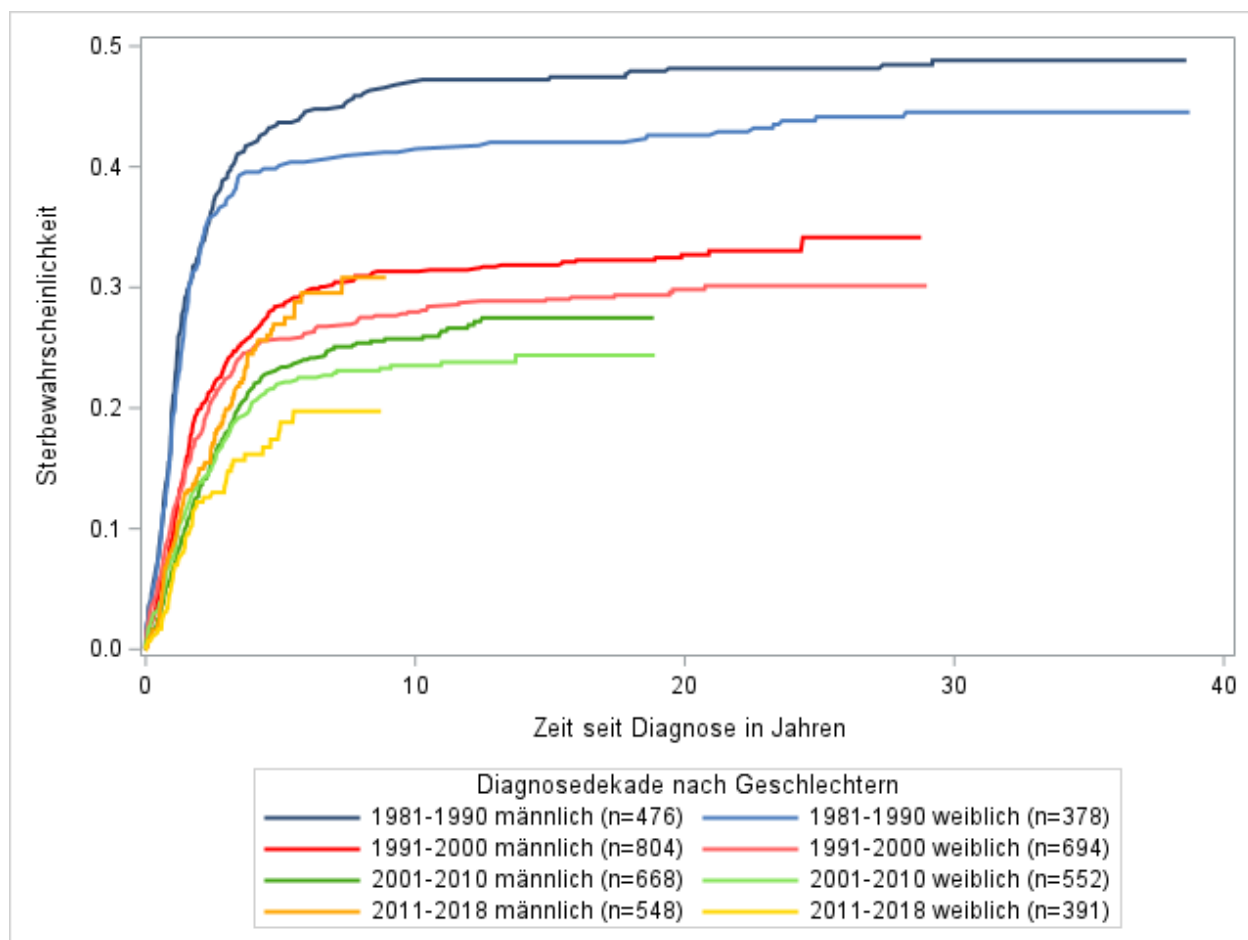


Abbildung 16: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven getrennt nach Diagnosedekaden und Geschlechtern, erfasst wurden alle 4511 Neuroblastomfälle in Deutschland zwischen 1981-2018.

Über die gesamte Beobachtungszeit von 39 Jahren sank die Mortalität kontinuierlich. Eine Besonderheit stellen dabei die Jungen, welche zwischen 2011 bis 2018 diagnostiziert wurden, dar. Hier zeigt sich eine leicht höhere Mortalität im Vergleich zu den Vordekaden.

Überlebten 1991-2000 ca. 70,23 % der Patienten die nächsten 15 Jahre, waren es in den Jahren 2001-2010 bereits 73,93 % der Patienten, die die ersten 15 Jahre überlebten. Der größte Sprung in der Mortalitätskurve erfolgt zwischen den Fällen aus den Jahren 1981-1990 und den Fällen aus den Jahren 1991-2000. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass es zu einer Änderung der Therapieprotokolle kam. (vgl. Abbildung 16)

Ab Jahren 2011-2018 wurden keine deutlichen weiteren Verbesserungen der Prognose mehr beobachtet. Zwar verläuft die Kurve in den ersten vier Jahren ähnlich zu den Fällen aus den Jahren 2001-2010, jedoch liegt die die Überlebenswahrscheinlichkeit von Jungen für die folgende Nachbeobachtungszeit niedriger als in der vorhergehenden Dekade.

Die Betrachtung der kumulativen Mortalität aufgeteilt nach Diagnosedekade und Geschlecht macht deutlich, dass Mädchen – in jeder Dekade und damit wie bereits in der Gesamtübersicht (vgl. Kapitel 4.2.1) gezeigt - eine bessere Überlebenschance haben als Jungen.

Der größte Unterschied zeigt sich dabei zwischen Mädchen und Jungen aus den Diagnosejahren 2011-2018. Hier lag die Mortalität der Mädchen (548 Fälle) im zu erwartenden Trend und damit unter der Kurve der vorangegangenen Dekade.

Die Mortalität von Jungen zeigte einen deutlichen Aufwärtstrend und verlief sechs Jahre nach der Diagnose annähernd gleich zu der Kurve der Fälle bei Jungen aus den Jahren 1991-2000. Hier wurden zu Beginn 391 Patienten eingeschlossen.

Tabelle 13 führt aufgespalten in einzelne Diagnosedekaden die Sterbewahrscheinlichkeiten bis zu 30 Jahre nach Diagnose auf.

Zeit seit Diagnose	Diagnosedekade			
	1981-1990	1991-2000	2001-2010	2011-2018
5 Jahre	57,92 % [61,28%; 54,60%]	72,83 % [75,07%; 70,55%]	77,33 % [79,65%; 74,93%]	76,63 % [79,96%; 73,15%]
10 Jahre	55,58 % [58,98%; 52,25%]	70,23 % [72,54%; 67,88%]	75,27 % [77,67%; 72,80%]	keine weitere Beobachtung
15 Jahre	55,09 % [58,49%; 51,75%]	69,45 % [71,78%; 67,09%]	73,93 % [76,45%; 71,34%]	keine weitere Beobachtung
20 Jahre	54,31 % [57,73%; 50,97%]	68,61 % [70,99%; 66,22%]	keine weitere Beobachtung	keine weitere Beobachtung
25 Jahre	53,63 % [57,06%; 50,28%]	67,83 % [70,39%; 65,25%]	keine weitere Beobachtung	keine weitere Beobachtung
30 Jahre	53,08 % [56,53%; 49,71%]	keine weitere Beobachtung	keine weitere Beobachtung	keine weitere Beobachtung

Tabelle 13: Überlebenswahrscheinlichkeit für fünf, zehn, 15, 20, 25 und 30 Jahren; Jahreszeiträume mit 95%-Konfidenzintervall, getrennt nach Diagnosedekaden. Darüber hinaus gibt es Nachbeobachtungszeiten, die nicht abgebildet werden konnten.

Die bereits oben beschriebene Besonderheit bei der Mortalität der PatientInnen aus den Jahren 2011-2018 setzt sich auch bei der Betrachtung der Langzeitüberlebenden fort. Über die Jahre 1981 bis 2010 sinkt die Sterbewahrscheinlichkeit bei Betrachtungen über zehn Jahre nach Diagnosestellung kontinuierlich.

Ab 2011 bis 2018 ist die Mortalität wieder höher als 1981 bis 2010, wobei für die Jahre 2011 bis 2018 rechnerisch nur eine maximale Nachbeobachtung von neun Jahren erreicht werden konnte.

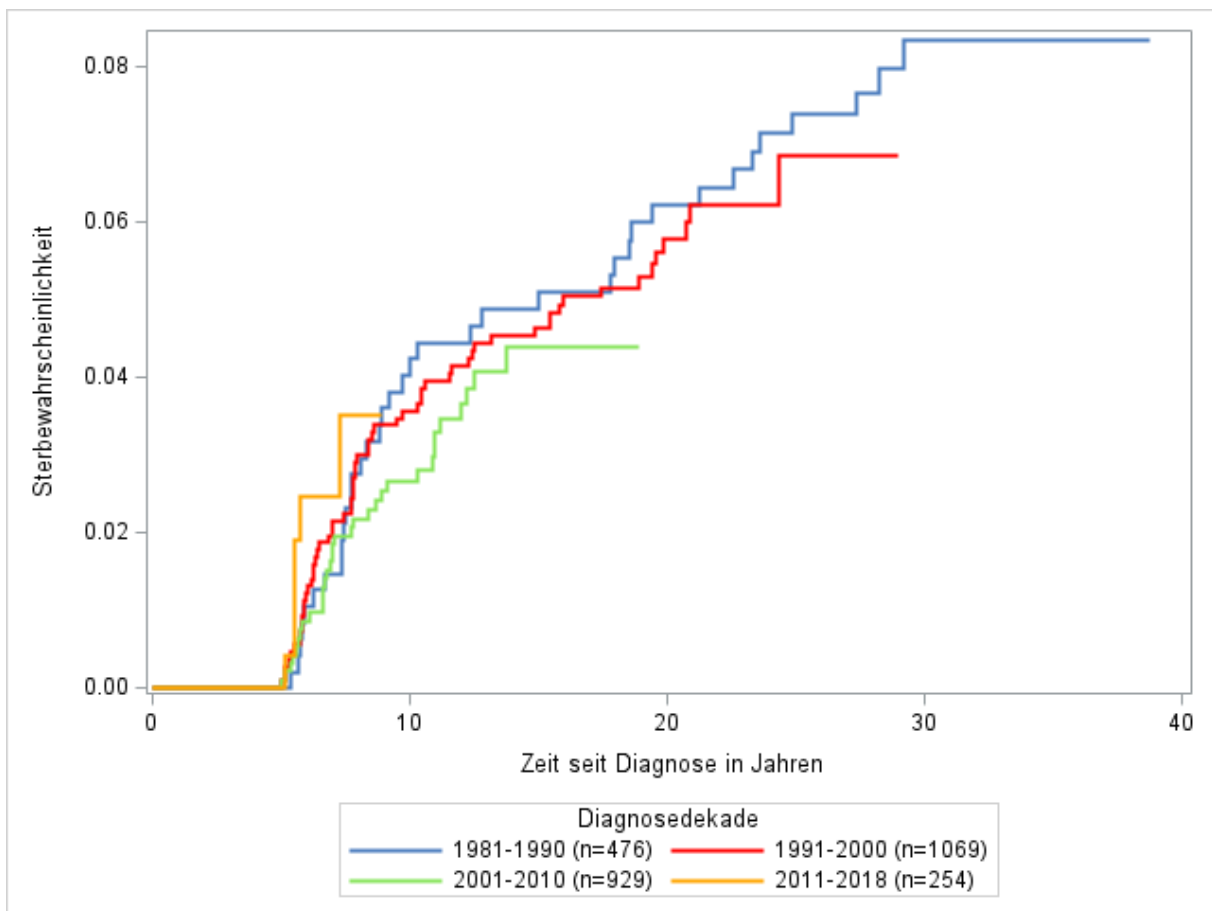


Abbildung 17: Darstellung der kumulierten Mortalitätskurven für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle in Deutschland zwischen 1981 und 2018 (n=2728). Die Darstellung erfolgt nach Diagnosedekade getrennt.

4.3 Cox-Regression möglicher Einflussfaktoren

Der Übersichtlichkeit halber werden zunächst die einzelnen Faktoren betrachtet, und zwar Geschlecht, Region, Erkrankungsalter, Erkrankungsstadien und Diagnosedekade. Anschließend erfolgt die multivariable Analyse die alle genannten Variablen simultan betrachtet. Alle Patienten, die mindestens 5 Jahre nach Diagnosestellung überlebt haben, wurden in den nachfolgenden Auswertungen berücksichtigt.

4.3.1 Geschlecht

Die männlichen Probanden wurden aufgrund ihrer Anzahl (55,33 %) als Referenz gewählt. Mit einem Hazard Ratio von 0,71 zeigt sich ein geringeres Sterberisiko für Mädchen als für Jungen. Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Geschlecht	Hazard Ratio (gerundet)	95%-Konfidenzintervall (gerundet)	p-Wert
männlich	1		
weiblich	0,71	[0,51; 1,01]	0,054

Tabelle 14: Hazard Ratio Geschlecht mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle aus dem DKKR. Die Referenzgruppe steht in der ersten Zeile mit einem HR von 1.

4.3.2 Regionen

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Regionen in ostdeutschen und westdeutschen Bundesländern sowie mit und ohne Screeningprogrammteilnahme unterteilt. Die Analyse erfolgte mit der gleichen Referenzgruppe wie im Rahmen der multivariablen Analyse.

Variable	Hazard Ratio (gerundet)	95%-Konfidenz- intervall (gerundet)	p- Wert
westdeutsche Bundesländer und Berlin ohne Screeningteilnahme 1991-1999	1		
westdeutsche Bundesländer und Berlin 1981-1990	0,86	[0,49; 1,50]	0.5902
westdeutsche Bundesländer mit Screeningteilnahme 1991-1999¹	0,70	[0,39; 1,23]	0.696
ostdeutsche Bundesländer 1991-1999²	0,92	[0,37; 2,30]	0,8608
westdeutschen Bundesländer ab 2000	0,78	[0,46; 1,35]	0,3786
ostdeutsche Bundesländer ab 2000²	0,26	[0,06; 1,10]	0,255

Tabelle 15: Hazard Ratio nach Regionen; mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle aus dem DKKR. Die Referenzgruppe steht in der ersten Zeile mit einem HR von 1. *dies umfasst die Bundesländer Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein, in diesen Ländern fand das Screeningprogramm zwischen 1995 und 2000 bei Kindern im Alter von einem Jahr in Deutschland statt.

4.3.3 Erkrankungsalter

In der Mortalitätsanalyse zeigte sich, dass die Altersgruppen unter sechs Monaten und zwischen 6-18 Monaten sehr ähnliche Sterbewahrscheinlichkeiten aufweisen. Im Rahmen der Cox-Regression wurden die Altersgruppen nur noch in zwei Gruppen eingeteilt - über und bis 18 Monate. Dies führt zu zahlenmäßig ähnlicheren Gruppen. Es wird deutlich, dass ein Erkrankungsalter über 18 Monate einem 6,12 mal so hohes Risiko eines Versterbens ausweist im Vergleich zu der Gruppe mit einem Erkrankungsalter unter 18 Monaten.

Variable	Hazard Ratio (gerundet)	95%-Konfidenzintervall (gerundet)	p-Wert
Alter bis 18 Monate	1		
Alter über 18 Monate	6,12	[4,17; 8,98]	<0,0001

Tabelle 16: Hazard Ratio nach Altersgruppe; mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle aus dem DKKR. Die Referenzgruppe steht in der ersten Zeile mit einem HR von 1.

4.3.4 Erkrankungsstadien

Als Referenz wurden die Stadien 1-3 gewählt und mit den anderen Stadiengruppen 4S und 4 verglichen. Hier zeigt sich ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben für das Stadium 4 im Vergleich zu den Stadien 1-3. Dieser Effekt konnte für das Stadium 4S nicht nachgewiesen werden.

Variable	Hazard Ratio (gerundet)	95%-Konfidenzintervall (gerundet)	p-Wert
Stadium 1-3	1		
Stadium 4S	0,73	[0,25; 2,07]	0,5539
Stadium 4	8,45	[5,51; 13,0]	<0,0001

Tabelle 17: Hazard Ratio nach Erkrankungsstadium; mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle aus dem DKKR. Die Referenzgruppe steht in der ersten Zeile mit einem HR von 1.

4.3.5 Diagnosedekade

Die Dekaden sind weiterhin wie oben beschrieben eingeteilt. Da das DKKR erst ab 1985 (7) von einer vollständigen Erfassung ausgeht, und nachdem zwischen 1995 und 2000 das Screeningprogramm in Deutschland stattfand, wurde die Dekade 2001 bis 2010 als Referenz angenommen. Der Test für den Effekt Dekade ergab einen p-Wert von 0,6101. In Tabelle 20 wird deutlich, dass ein Effekt der Diagnosedekade auf das Überleben nach 5 Jahren nicht signifikant nachgewiesen werden konnte.

Variable	Hazard Ratio (gerundet)	95%-Konfidenzintervall (gerundet)	p-Wert
1981-1990	1,25	[0,76; 2,06]	0,3854
1991-2000	1,16	[0,75; 1,78]	0,5135
2001-2010	1		
2011-2018	1,73	[0,72; 4,19]	0,2225

Tabelle 18: Hazard Ratio nach Diagnosedekade mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle aus dem DKKR. Die Referenzgruppe steht in der ersten Zeile mit einem HR von 1.

4.3.6 Multivariable Analyse

Zur Kontrolle möglicher Confounding Effekte und zur genaueren Analyse erfolgte eine multivariables Cox-Modell mit den Variablen Geschlecht, Stadiengruppe, Diagnosedekade und Region für alle Langzeitüberlebenden.

Signifikante Ergebnisse zeigte sich im Vergleich des Stadium 4 gegenüber Stadium 1-3 sowie bei einem Erkrankungsalter über 18 Monate im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Tabelle 19 veranschaulicht die Hazard Ratios mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen dieser Analyse.

Variable		p-Wert	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall
Geschlecht ($p=0,1132$)	männlich		1	
	weiblich	0.1132	0,76	[0,53; 1,07]
Alter ($p<0,0001$)	bis 18 Lebensmonate		1	
	über 18 Lebensmonate	<.0001	3,90	[2,56; 5,92]
Stadien ($p<0,0001$)	1-3		1	
	4S	0.6160	1,32	[0,45; 3,87]
	4	<.0001	5,72	[3,67; 8,94]
	fehlendes Stadium	0.4093	1,40	[0,63; 3,12]
Diagnosedekade ($p=0,5640$)	1991-2000	0.9629	0,98	[0,39; 2,45]
	2001-2010		1	
	2011-2018	0.3137	1,58	[0,65; 3,82]
Region ($p=0,3310$)	westdeutsche Bundesländer und Berlin ohne Screeningteilnahme 1991-1999		1	
	westdeutsche Bundesländer mit Screeningteilnahme 1991-1999¹	0.5146	0,83	[0,47; 1,46]
	ostdeutsche Bundesländer 1991-1999²	0.9075	1,06	[0,42; 2,63]
	westdeutschen Bundesländer ab 2000	0.4944	0,72	[0,27; 1,87]
	ostdeutsche Bundesländer ab 2000²	0.0789	0,23	[0,04; 1,19]
	fehlende Bundesländerzuordnung³	0.1928	3,86	[0,51; 29,5]

Tabelle 19: Hazard Ratio der multivariablen Analyse zwischen Geschlecht, Stadien, Diagnosedekade und Regionen; mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert für alle 5-Jahres-Überlebenden der Neuroblastomfälle aus dem DKKR. Die Referenzgruppe steht in der ersten Zeile mit einem HR von 1. Die gemeinsamen p-Werte stehen jeweils unter der Variablenbezeichnung in Klammern. ¹dies umfasst die Bundesländer Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein, in diesen Ländern fand das Screeningprogramm zwischen 1995 und 2000 bei Kindern im Alter von einem Jahr in Deutschland statt. ²das Gebiet der ehemaligen DDR, erfasst wurden Patienten im DKKR erst nach der Wiedervereinigung ³fehlende Bundesländerzuordnung oder Diagnosezeitpunkt vor 1991.

4.4 Populationsbezogene Mortalität aller Langzeitüberlebenden

Abschließend wurden unter Verwendung der Daten aus der Human Mortality Database die standardisierten Mortalitätsratios (SMR) und die absolute Exzessraten (AER) für alle 5-Jahres-Überlebenden aus Deutschland berechnet. In Abb. 20 sind die Ergebnisse für die SMRs und AERs aufgelistet. Die SMR lag über alle 2728 Patienten bei 7,95 (95%-Konfidenzintervall 6,68-9,40). Die Zeit seit Diagnosestellung sowie die erreichten Lebensjahre wurden zu sieben 5-Jahres-Abschnitten zusammengefasst. Die Bevölkerungsdaten lagen getrennt für Westdeutschland und Ostdeutschland vor, weswegen diese Einteilung auch in den Daten aus dem DKKR für diese Analyse gewählt wurde. Insgesamt waren 47568 Personenjahre unter Risiko. Die längste Nachbeobachtungszeit lag bei 39 Jahren nach Diagnosestellung.

Über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum zeigte sich eine konstant erhöhte Mortalitätsrate im Vergleich zu Allgemeinbevölkerung. Auch nach 25 Jahren liegt die populationsbezogene Mortalitätsrate der Langzeitüberlebenden (mindestens 5 Jahre) noch über der entsprechenden Vergleichs-Mortalitätsrate in Deutschland. Insgesamt wurden 137 Todesfälle in der Gruppe der Langzeitüberlebenden bei 17,2 erwarteten Fällen registriert. Wie bereits aus Abbildung 8 zu entnehmen, sinken die Todesfallzahlen zunehmend mit der Zeit seit Diagnose. Die höchste AER mit 7,01 pro 1000 Personenjahre mit einem 95%-Konfidenzintervall 5,59 bis 8,67 zeigt sich fünf bis neun Jahre nach Diagnose.

		Anzahl	Personen- jahre unter Risiko	beobachtete Todesfälle	erwartete Todesfälle	SMR	untere Grenze	obere Grenze	AER	untere Grenze	obere Grenze
Total		2728	47568	137	17.2	7.95	6.68	9.40	2.52	2.06	3.04
Geschlecht	männlich	1471	25228	84	10.8	7.77	6.20	9.62	2.90	2.23	3.69
	weiblich	1257	22341	53	6.4	8.26	6.19	10.81	2.09	1.49	2.82
Diagnose- dekade	1981-1990	476	13192	37	5.6	6.66	4.69	9.18	2.38	1.55	3.44
	1991-2000	1069	21052	61	5.3	11.46	8.77	14.73	2.64	1.96	3.47
	2001-2010	929	11508	33	1.6	20.43	14.06	28.69	2.73	1.83	3.89
	2011-2018	254	1703	6	0.1	41.40	15.19	90.11	3.44	1.21	7.58
erreichtes Alter (Jahre)¹	5-9	406	12304	34	1.4	24.46	16.94	34.17	2.65	1.80	3.75
	10-14	517	10193	55	1.1	49.85	37.55	64.88	5.29	3.96	6.92
	15-19	677	7345	29	2.1	13.96	9.35	20.05	3.67	2.36	5.39
	20-24	528	4159	15	1.6	9.54	5.34	15.73	3.23	1.64	5.57
	25-29	326	2135	1	0.8	1.18	0.03	6.60	0.07	-0.38	2.21
	30+	274	1059	3	0.6	5.24	1.08	15.33	2.29	0.04	7.74
Region	West-D	2473	43714	129	11.8	10.93	9.12	12.98	2.68	2.19	3.24
	Ost-D	255	3742	8	0.8	9.60	4.14	18.91	1.92	0.70	3.99
Zeit seit Diagnose- datum (Jahre)¹	5-9	574	12219	87	1.4	62.91	50.39	77.60	7.01	5.59	8.67
	10-14	523	9389	24	1.3	18.03	11.55	26.82	2.41	1.50	3.66
	15-19	678	6476	15	2.0	7.38	4.13	12.16	2.00	0.98	3.51
	20-24	466	3505	8	1.3	6.05	2.61	11.93	1.91	0.61	4.12
	25-29	274	1744	3	0.7	4.11	0.85	12.00	1.30	-0.06	4.61
	30-34	186	555	0	0.3	0.00	0.00	12.30	-0.54	-0.54	6.11
	35-39	27	40	0	0.0	0.00	0.00	136.01	-0.67	-0.67	90.73

Abbildung 18: standardisierte Mortalitätsratios und absolute Exzessraten für alle 5-Jahres-Überlebenden NeuroblastompatientInnen aus Deutschland, die zwischen 1981 und 2018 diagnostiziert wurden im Vergleich zu Allgemeinbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland. Die untere und die obere Grenze der SMRs und AERs beziehen sich jeweils auf die dazugehörigen 95%- Konfidenzintervalle. Die AERs wurden pro 1000 Personenjahre berechnet. ¹Anzahl der Patienten, deren Nachbeobachtungszeitraum in genau diesem Zeitraum endet.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Studie wurde als deskriptive retrospektive Längsschnittstudie durchgeführt. Eingeschlossen wurden zunächst alle 4511 Neuroblastomfälle, welche dem deutschen Kinderkrebsregister mit einem Diagnosedatum zwischen dem 15.01.1981 und dem 31.12.2019 gemeldet wurden.

Die Analyse erfolgte anhand der in Kapitel 1.2 formulierten Fragestellungen.

Zunächst wurde die kohortenbezogene Mortalität für alle Neuroblastomfälle und in einem weiteren Schritt für alle 5-Jahres-Überlebenden anhand von fünf Subgruppen (Geschlecht, Altersgruppe bei Diagnosestellung, Erkrankungsstadium nach der INSS-Klassifikation, Diagnosejahr und verschiedenen Regionen) analysiert. Die Ergebnisse wurden mittels Kaplan-Meier-Methode als kumulative Mortalitätsfunktion dargestellt. Ein möglicher gemeinsamer Einfluss der oben genannten Faktoren wurde mittels Cox-Regression untersucht.

Als weiteres Ziel der Arbeit wurde die beobachtete Sterblichkeit der Neuroblastompatienten mittels SMR und AER pro 1000 Personenjahre der populationsbezogenen Mortalität in der Allgemeinbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland gegenübergestellt.

5.1.1 Kohortenbezogene Mortalität aller Neuroblastompatienten

Die Betrachtung der geschlechterspezifischen Mortalitätskurven aller Neuroblastomfälle (vgl. Kapitel 4.2.1) zeigt einen Mortalitätsunterschied zugunsten der Mädchen. Dieser Unterschied entsteht durch eine höhere Mortalität der männlichen Patienten zwischen dem dritten und zehnten Jahr nach Diagnosestellung. Dabei wurden mehr Jungen als Mädchen in dieser Studie betrachtet. (vgl. Kapitel 4.1)

Die in Abbildung 10 dargestellten Mortalitätskurven aller 4511 Neuroblastompatienten - getrennt nach Geschlechtern, Region und Diagnosezeitraum – beschreiben die bereits oben dargestellte erhöhte Mortalität bei männlichen Patienten. Ein Unterschied in den Mortalitätskurven konnte ab dem Diagnosejahr 2011 für die verschiedenen Regionen nicht mehr beobachtet werden. Von 1991 bis 2010 waren die Mortalitätskurven für beide Geschlechter in den ostdeutschen Bundesländern weiterhin ungünstiger als in den westdeutschen Bundesländern. (vgl. Abbildung 10)

Bei der Betrachtung aller Neuroblastomfälle getrennt nach Regionen (vgl. Kapitel 4.2.2), konnte eine höhere Mortalität bei Patienten aus den westdeutschen Bundesländern bis 1990 und Westberlin im Vergleich zu den Patienten, welche nach 1991 diagnostiziert wurden, gezeigt werden.

Ein Mortalitätsunterschied zwischen Regionen, die am Screeningprogramm teilnahmen, und Regionen ohne Teilnahme ergab für die ersten beiden Jahre nach Diagnose einen wesentlichen Vorteil für die Regionen mit Screeningprogramm.

Ab 1991 liegt die Mortalität bei Patienten aus den ostdeutschen Bundesländern höher im Vergleich zu den westdeutschen Bundesländern. Innerhalb der einzelnen Regionen präsentierten sich ebenfalls die bereits genannten geschlechterspezifischen Unterschiede in den Mortalitätskurven. Gründe hierfür liegen vor allem in einer Diskrepanz der medizinischen Versorgung, der sozioökonomischen Verhältnisse sowie einer unterschiedlichen Verbreitung von weiteren Risikofaktoren im Langzeitverlauf. (54)

Nach 30 Jahren liegt die Sterbewahrscheinlichkeit bei Patienten unter 6 Monaten bei Diagnose bei 10 %, bei Patienten zwischen 6-18 Monate bei 20 % und bei Patienten, die über 18 Monate alt waren bei Diagnosestellung, deutlich über 50 %. (vgl. Abbildung 13)

Auch bei der Betrachtung der Erkrankungsstadien aller Neuroblastomfälle (vgl. Kapitel 4.2.4) wird ein Unterschied in der Mortalität sichtbar; hier bildet sich ebenfalls der geschlechterspezifische Unterschied sowie ein Zusammenhang mit den Erkrankungsstadien ab. Besonders die ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung sind prognostisch bedeutsam.

Die kohortenbezogene Mortalität liegt innerhalb der einzelnen Stadien für die Jungen durchgehend höher im Vergleich zu den Mädchen. Der Unterschied der geschlechterspezifischen Mortalität im Stadium 4S ist dabei mit bis zu 9 % am größten. (vgl. Abbildung 14)

Die kohortenbezogene Mortalität aller Neuroblastomfälle verbesserte sich über die Diagnosedekaden hinweg (vgl. Kapitel 4.3.5), es zeigt sich eine durchgehend niedrige Mortalität für die Mädchen im Vergleich zu den Jungen. Die Mortalität sank im Vergleich von 1981-1990 zu 2001-2010 deutlich. Jungen aus den Diagnosejahren 2011-2018 zeigen jedoch eine erhöhte Mortalität, die über der Mortalität aus den Jahren 2001-2010 liegt. Dies könnte an einer deutlich geringeren Fallzahl in dieser Gruppe liegen.

5.1.2 Kohortenbezogene Mortalität aller 5-Jahres-Überlebenden

Der Geschlechterunterschied setzte sich bei der Betrachtung der 5-Jahres-Überlebenden fort. Hier hatten vor allem die Jahre 6 und 7 nach Diagnose einen höheren Einfluss auf die Mortalität. (vgl. Abbildung 8)

Abbildung 11 beschreibt die Mortalitätskurven für alle 5-Jahres-Überlebende nach den einzelnen Regionen getrennt. Die Mortalitätskurven der Neuroblastomfälle aus den westdeutschen Bundesländern mit und ohne Teilnahme am Screeningprogramm unterscheiden sich nicht voneinander und laufen teilweise überlappend. Hier konnte kein regionaler Unterschied in der Mortalität der 5-Jahres-Überlebenden beobachtet werden. Nur die Langzeitüberlebenden aus den ostdeutschen Bundesländern bis ins 20. Jahr nach Diagnosestellung wiesen bei geringerer Fallzahl eine niedrigere kohortenbezogene Mortalität im Vergleich zu den westdeutschen Bundesländern auf.

Bei der altersspezifischen Auswertung zeigte sich eine deutlich erhöhte Mortalität aller 5-Jahres-Überlebenden über 18 Monate im Vergleich zu den Altersgruppen unter 18 Monate. Die Altersgruppen unter 6 Monate und 6-18 Monate zeigten dabei eine ähnliche kohortenbezogene Mortalität. (vgl. Abbildung 13)

Diese Beobachtung findet sich auch bei den 5-Jahres-Überlebenden der einzelnen Stadien. Stadium 4, vornehmlich über 18 Monate alte Patienten (vgl. Kapitel 1.1), zeigen eine höhere Mortalität im Vergleich zu den Stadien 1-3 und 4S. Nach 20 Jahren liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei den Stadien 1-3 weiterhin bei 90 % wohingegen in den ersten zehn Jahren nach Diagnosestellung 61% aller Patienten im Stadium 4 verstarben. Die Sonderrolle des Stadium 4S wird auch hier wieder einmal deutlich. Das Langzeitüberleben liegt auf ähnlichem Niveau wie bei den Stadien 1-3 bei einer Gesamtnachbeobachtungszeit von maximal 39 Jahren. (vgl. Abbildung 15)

Die kohortenbezogene Mortalität aller 5-Jahres-Überlebenden aufgeteilt nach den einzelnen Diagnosedekaden verbesserte sich über die Diagnosedekaden hinweg nicht (vgl. Kapitel 4.3.5). Die Langzeitprognose konnte seit den 1980er Jahren im Vergleich zu den 2000er Jahren nicht nennenswert verbessert werden. Nach 15 Jahren verstarben aus den Diagnosejahren 1981 bis 1990 5,1 % aller Langzeitüberlebenden. Diese Zahl sank kontinuierlich bis in die Jahre 2001 bis 2010 auf 4,4 %. Ein direkter Vergleich über eine längere Zeitspanne ist dabei wegen der unterschiedlich langen Nachbeobachtungszeit nur bedingt möglich.

5.1.3 Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben

Bei der Betrachtung möglicher Einflussfaktoren in der univariablen Analyse zeigte sich der bereits oben geschriebene und in den Mortalitätskurven darstellbare Geschlechterunterschied als nicht signifikant. In der univariablen Analyse hatten Mädchen zwar eine circa 30 %-ige niedriger kohortenbezogene Mortalität als Jungen, jedoch wurde das Signifikanzniveau knapp nicht erreicht (HR 0,71 (95%-Konfidenzintervall 0,51-1,01, p-Wert 0,054). Auch in der durchgeführten multivariablen Analyse zeigte sich das Geschlecht nicht als signifikanter Einflussfaktor. (vgl. Tabelle 14)

Ein regionaler signifikanter Einfluss auf die kohortenbezogene Mortalität aller Langzeitüberlebenden konnte weder in der univariablen noch in der multivariablen Analyse gezeigt werden. (vgl. Tabelle 15-17) Tendenziell zeigt sich eine sinkende Mortalität in der univariablen sowie multivariablen Analyse mit zunehmendem Diagnosezeitraum in die 2000er Jahre. Ab 2000 liegt das HR für die ostdeutschen Bundesländer deutlich niedriger als für die westdeutschen Bundesländer im gleichen Zeitraum. (HR 0,78 vs. 0,26 in der univariablen Analyse). Es zeigt sich außerdem ein niedrigeres Hazard Ratio für die westdeutschen Bundesländer mit Screeningteilnahme im direkten Vergleich mit den westdeutschen Bundesländern ohne Screeningteilnahme in der univariablen Analyse. (HR 0,7 [95%-Konfidenzintervall 0,39-1,23])

Im Gegensatz dazu konnte deutlich gezeigt werden, dass ein Erkrankungsalter bei Diagnose über 18 Monate in der univariablen Analyse mit einer 6-fach höheren Mortalität verbunden ist (p-Wert <0,0001). (vgl. Tabelle 16)

Im Rahmen der multivariablen Analyse wurde der Alterseffekt, auch nach Berücksichtigung des Erkrankungsstadiums, weiterhin nachgewiesen. (vgl. Tabelle 19) Unabhängig vom Erkrankungsstadium haben Patienten, welche älter als 18 Monate sind, eine 3,9-fache höhere kohortenbezogene Mortalität. Umgekehrt zeigen Patienten im Stadium 4 unabhängig des Lebensalters eine 5,7-fach erhöhte Mortalität im Rahmen der multivariablen Analyse. Dies ist vor dem Hintergrund der Altersverteilung zwischen den Erkrankungsstadien erstaunlich. (vgl. Kapitel 1.1) Da im Stadium 4 überwiegend Patienten im Alter von über 18 Monate diagnostiziert wurden.

In der univariablen Cox-Regression ergibt sich ebenfalls ein schlechteres Gesamtüberleben für das Stadium 4 im Vergleich zu den Stadien 1-3 (HR 8,45, p-Wert <0,0001).

Der direkte Vergleich der einzelnen Diagnosedekaden untereinander erbrachten keinen signifikanten Effekt auf die kohortenbezogene Mortalität. Auch in der multivariablen Analyse konnte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus der Überlebenszeitanalyse aller 5-Jahres-Überlebenden, auch dort konnte keine Veränderung der kohortenbezogenen Mortalität nachgewiesen werden. (vgl. Kapitel 4.2.5)

5.1.4 Populationsbezogene Mortalität aller Langzeitüberlebenden

In der bevölkerungsbezogenen Auswertung zeigte sich eine Gesamt-SMR von 7,95 für alle 2728 Langzeitüberlebenden eines Neuroblastoms in Deutschland. 137 Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes, das ist 8-mal höher als die erwarteten 17,2 Todesfälle in der deutschen Vergleichsbevölkerung. Die Gesamt-AER lag bei 2,52 pro 1000 Personenjahre.

Die SMR lag im Zeitraum fünf bis neun Jahre nach Diagnose für alle Langzeitüberlebenden am höchsten; 87 der 137 Todesfälle in diesem Datensatz wurden ebenfalls innerhalb von fünf bis neun Jahren nach der Diagnose beobachtet. Die Mortalitätsrate liegt dabei in diesem Zeitraum ebenfalls höher (ca. 0,7 %) als im Vergleich zu den anderen Zeiträumen (ca. 0,2 %). Für diesen Zeitraum liegen für die Auswertung am meisten Daten zur Verfügung.

In dieser Studie wurde der älteste Patient bis zu einem Lebensalter von 54 Jahre nachbeobachtet.

Die SMRs liegen bei allen Patienten, die 30 Jahre oder älter geworden sind, weiterhin über eins (SMR 5,2).

Am größten waren die SMR und AER bei den Patienten, die fünf bis neun Jahre nach Diagnose unter Beobachtung standen. (Abb. 20)

Die SMR in dieser Kohorte war für Frauen höher als für Männer (8,26 bei Frauen zu 7,77 bei Männern), wobei die AERs als gleich zu bewerten sind (2,9 bei Männern, 2,1 bei Frauen).

Ein Vergleich zwischen den Langzeitüberlebenden aus westdeutschen Bundesländern und aus ostdeutschen Bundesländern zeigte keine wesentlichen Unterschiede in den SMRs. Diese lag in den westdeutschen Bundesländern bei 10,93 und in den ostdeutschen Bundesländern bei 9,60. Die AER der 5-Jahres-Überlebenden sind in den westdeutschen Bundesländern im Vergleich zu den ostdeutschen Bundesländern leicht höher, bei überlappenden 95%-Konfidenzintervallen. In den ostdeutschen Bundesländern wurden jedoch zwischen 1991 und 2019 nur acht Todesfälle von Langzeitüberlebenden mit Neuroblastom registriert, wodurch die Aussagekraft eingeschränkt ist.

Ein Unterschied im Langzeitüberleben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zwischen den westdeutschen und ostdeutschen Bundesländern konnte in der vorliegenden Studie somit nicht gezeigt werden.

5.2 Stärken und Schwächen

Die Daten aus dem deutschen Kinderkrebsregister sind aufgrund ihrer Vollzähligkeit und der Größe der erfassten Population in Deutschland einzigartig. Die Daten aus dem DKKR sind seit 1987 für die ehemalige Bundesrepublik und Westberlin und nach der deutschen Wiedervereinigung auch für die ehemals ostdeutschen Bundesländer nahezu vollzählig, damit sind die Daten repräsentativ für Deutschland.

In den Jahren 1995 bis 2000 fand ein Screeningprogramm in den Bundesländern Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein statt. Dies führte zu einer höheren Inzidenzrate im Vergleich zu anderen Jahren. Etwa 65% aller Kinder um den 1. Geburtstag nahmen dort an dem Screeningprogramm teil. (vgl. Kapitel 3.2.1)

Fortschritte in der Diagnostik sowie die steigende Teilnahme an den seit den 1970er Jahren flächendeckend eingeführten Früherkennungsuntersuchungen bei Kindern (U1-U9) führten zu Veränderungen in den gemeldeten Inzidenzen. Zudem wurden die U-Untersuchungen in Bayern, Baden-Württemberg und Hessen seit den 2000er Jahren gesetzlich verpflichtend; in weiteren Bundesländern sind teilweise bestimmte Leistungen an die Teilnahme an diesen Untersuchungen gebunden. (55)

Mit der hier vorliegenden Studie stehen erstmals Daten zum Überleben für alle seit 1981 bis 2018 diagnostizierten Neuroblastompatienten in Deutschland zu Verfügung. Durch die indirekte Altersstandardisierung auf die Bevölkerung Deutschlands wird ein Confounding-Effekt des Alters, des Geschlechtes, der Diagnoseregion sowie Diagnosedekade kontrolliert. (51) Die Patienten konnten teilweise bis zu 39 Jahre nachbeobachtet und in die Auswertung eingebunden werden.

Der Beobachtungszeitraum endet am 15.05.2020. Dabei fehlen aus den letzten Jahren noch Todesfallangaben aufgrund von teilweise verzögerter Meldung von Sterbefällen an das DKKR. Eingeschlossen werden Daten nur bis zum letzten im DKKR hinterlegten Kontakt bzw. zur letzten Statusrecherche, wobei auch Einwohnermeldeämter Sterbeangaben teilweise erst mit Verzögerung erhalten.

Das Screeningprogramm führte zu zusätzlichen Diagnosen von Neuroblastomen in den Stadien 1-3. Es kann also sein, dass in den Bundesländern Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein in der Zeit zwischen 1995 und 2000 insgesamt bessere Überlebenschancen beobachtet werden. (39)

Hinsichtlich der Stadieneinteilung konnten nicht für alle Patienten Aussagen getroffen werden. Dies liegt daran, dass diese Angaben zum Teil nicht vorlagen.

Darüber hinaus wurden die Stadien bis Anfang der 90er Jahre nach Evans und später im Rahmen des INSS-Systems gemeldet. Die Kriterien sind ähnlich, vor allem wenn auf Stadiengruppen 1-3, 4 und 4S vergrößert, jedoch nicht vollständig deckungsgleich, was eine Vergleichbarkeit erschwert.

Eine Auswertung aller Patienten, bei denen ein Neuroblastom als zweite Neoplasie auftrat, konnte aufgrund der geringen Fallzahl (13 Fälle) nicht adäquat durchgeführt werden. Diese Patienten wurden deswegen in dieser Analyse nicht berücksichtigt.

Mögliche Unterschiede im Überleben bzw. der Mortalität für alle Patienten sowie für die 5-Jahres-Überlebenden konnten ausgewertet werden nach Geschlecht, Region, Alter, Diagnosejahr, Stadium und Diagnose während der Zeit des Screeningprogramms.

Die Nachbeobachtungszeit für Patienten, die 2011 bis 2018 diagnostiziert wurden, ist noch relativ kurz. Nur für Patienten, die bis 2015 diagnostiziert wurden, gibt es überhaupt die Möglichkeit, mehr als 5 Jahre nachbeobachtet worden zu sein. An den großen Sprüngen in der kumulierten Mortalität kann man sehen, dass nur wenige Patienten in der Gruppe unter Risiko waren, so dass diese Schätzungen unsicher sind.

Darüber hinaus war die zugrundeliegende Population in den 90er Jahren durch die Wiedervereinigung größer als in den 10 Jahren zuvor, wohingegen die letzte einbezogene Dekade nur 8 gegenüber sonst 10 Jahre umfasst. Dies erklärt die dort vorhandenen niedrigeren Fallzahlen.

5.3 Vergleich mit der Literatur

5.3.1 Kohortenbezogene Mortalität aller Neuroblastompatienten

In der durchgeführten Auswertung zeigte sich wie bereits oben erwähnt ein Unterschied der kohortenbezogenen Mortalität zwischen den Geschlechtern.

Mertens et al. (56) und Garcia-Carbonero et al. (57) beschrieben diesen Geschlechterunterschied bereits 2008 für die Childhood Cancer Survivor Study und 2010 für gastropankreatische neuroendokrine Tumore bei Patienten aus dem spanischen Krebsregister. Mögliche Ursachen werden kontrovers in der Literatur diskutiert. Armstrong et al. (21) beschreiben ein etwas schlechteres Ansprechen auf die Krebstherapie und eine somit höhere Inzidenz von Rezidiven bei Männern. Frauen leiden im weiteren Verlauf eher an den Langzeitfolgen, da sie die Akutphase der Erkrankung häufiger überleben.

Ein deutlicher Mortalitätsunterschied nach Erkrankungsalter, wie in Kapitel 5.1.1 beschrieben, findet sich ebenfalls in der Literatur. Spix et al (58) beschrieben eine Abhängigkeit zwischen kohortenbezogener Mortalität und Erkrankungsalter 2001 für die EUROCORE II Studie. Ähnliche Ergebnisse publizierten Cohn et al. 2009 (59) im Rahmen des INRG-Task Force Berichtes für Patienten aus Nordamerika, Australien, Europa und Japan.

Ein Mortalitätsunterschied zwischen den einzelnen Stadien wurde bereits durch Berthold et al. 2017 (8) veröffentlicht. Für die Kohorte NB2004 wurde eine 10-Jahres Überleben von 38 % im Stadium 4 angegeben. Im Vergleich überlebten 54 % aller Neuroblastompatienten in dieser Studie im Stadium 4 die ersten zehn Jahre nach Diagnose. Der stadienspezifische Unterschied in der Mortalität, welcher bereits durch einige Studien publiziert wurde (4, 8, 60) zeigte sich ebenfalls in diese Studie. Die Stadien 1-3 und 4S hatten dabei durchgehend eine Mortalität unter 20 %, ähnlich zu den Ergebnissen von Berthold et al. 2017. (8)

Wie erwartet wurde und wie bereits 2010 von Kaatsch (61) für alle Tumore im Kindesalter in West- und Osteuropa beschrieben, verbesserte sich die kohortenbezogene Mortalität über die betrachteten Diagnosedekaden hinweg auch beim Neuroblastom. (vgl. Kapitel 4.3.5)

Eine Ausnahme bildet dabei die Gruppe aller männlichen Neuroblastompatienten aus der Dekade 2011-2018, welche im Vergleich zur Dekade 2001-2010 eine erhöhte Sterbewahrscheinlichkeit aufweisen.

5.3.2 Kohortenbezogene Mortalität aller 5-Jahres-Überlebenden

In der vorliegenden Population überlebten 60,47 % aller 4511 Neuroblastompatienten die ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung.

Sankila et al. (62) berichten für Tumore aus dem sympathischen Nervensystem aus dem europäischen Automated Childhood Cancer Information System (ACCIS) für die Jahre 1988 bis 1997 eine 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 59 %. Somit liegt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit im zu erwartenden Rahmen im internationalen Vergleich.

Bei Betrachtung der Langzeitüberlebenden in dieser Studie präsentiert sich ebenfalls der bereits für alle Neuroblastompatienten beschriebene Unterschied in der Mortalität der Geschlechter. Mädchen hatten dabei eine niedrigere kohortenbezogene Mortalität als Jungen (HR 0,68, p-Wert 0,0331). Wie aus Kapitel 4.4 ersichtlich zeigt sich jedoch eine generell niedrigere Hintergrundmortalität bei den Mädchen im betrachteten Zeitraum.

Dieser Effekt wurde bereits auch von Cardous-Ubbink et al. für die Niederlande und die skandinavischen Länder dargelegt, jedoch wurden dabei alle Kinderkrebserkrankungen zusammen betrachtet. (29)

Die kumulative Mortalität nach einzelnen Diagnosedekaden zeigt keine nennenswerten Unterschiede. Botta et al. (63) konnten 2022 in den EUROCare-6 Daten ebenfalls keine signifikante Verbesserung zwischen 2004 und 2014 zeigen. Im Vergleich zu den Daten von Berthold et al. 2017 (8), in denen sich das 10-Jahres Überleben zwischen den Kohorten NB79 und NB2004 deutlich gebessert zeigte (NB79 46 % vs. 72 % NB2004).

Mögliche Erklärungen für diese Diskrepanz könnten unterschiedliche diagnostische und therapeutische Möglichkeiten in der Vergangenheit sowie das um die 2000er Jahre durchgeführte Screeningprogramm mit seiner Überdiagnose von low-risk Neuroblastomfällen sein.

Bereits Schilling et al. (39) konnten beweisen, dass sich die Mortalitätskurven wesentlich von den Fällen außerhalb des Programmes unterscheiden. Der Unterschied wird vor allem im ersten und zweitem Jahr nach Diagnosestellung auffällig.

Schilling et al. (39) zeigten 2002, dass durch das Screeningprogramm vor allem Patienten in den Stadien 1-3 erfasst werden. Berthold et al. zeigten 2021 (41) einen fehlenden Effekt des Screeningprogramms in Deutschland auf die Gesamtmortalität des Neuroblastoms.

5.3.3 Einflussfaktoren auf das Langzeitüberleben

Coldman et al. (64) untersuchten bereits 1980 verschiedene prognostische Einflussfaktoren auf das Überleben bei Neuroblastompatienten. Das Geschlecht bei Diagnose zeigte sich damals nicht als signifikanter Marker. Auch aus den Daten des DKKR lässt sich das Geschlecht nicht als prognostischer signifikanter Einflussfaktor bestimmen.

Wie bereits oben ausführlich dargestellt (vgl. Kapitel 5.1.3) zeigten sich das Erkrankungsalter sowie das Stadium als einzige Einflussfaktoren signifikant.

Die von Burkhardt-Hammer et al. (7) und von Spix et al. (58) bereits beschriebene Abhängigkeit zwischen Mortalität und Alter bei Diagnosestellung, auch über verschiedenen Diagnosedekaden hinweg, konnte mit dieser Studie weithin bestätigt werden.

Insbesondere ein Erkrankungsalter über 18 Monate korreliert dabei mit einem deutlich schlechteren Langzeitüberleben. (vgl. Tabelle 16 und Tabelle 19)

Friedmann et al. (65) konnten ebenfalls 2024 eine steigende Mortalität im Zusammenhang mit einem steigenden Erkrankungsalter für das CCSS belegen.

Cohn et al. (59) führte im Jahr 2009 eine Analyse möglicher prognostischer Einflussfaktoren bei 8800 Neuroblastompatienten durch, welche zwischen 1990 und 2002 diagnostiziert wurden. Im Rahmen der multivariablen Cox-Regression zeigte sich dabei für ein Lebensalter über 18 Monate ein Hazard Ratio von 3,7 [95%-Konfidenzintervall 3,4-4,0], im Vergleich lag die Hazard Ratio in den vorliegenden Daten bei 3,9.

Auch bei Cohn et al. (59) zeigte sich nach Berücksichtigung des Erkrankungsstadiums ein Alterseffekt, ähnlich zu den oben gezeigten Daten. Cohn et al. führten die Cox-Regression für alle Neuroblastompatienten, die im oben genannten Zeitraum diagnostiziert wurden, durch. Eine alleinige Analyse der Langzeitüberlebenden fand nicht statt, somit ist ein Vergleich nur limitiert möglich.

Die multivariable Analyse zeigt in beiden Studien, dass der Einfluss von Erkrankungsalter und Stadium auf das Überleben möglicherweise geringer ist, wenn die gegenseitige Beeinflussung der Variablen berücksichtigt wird.

Die Diagnosedekade hatte hingegen bei den Langzeitüberleben keinen signifikanten Einfluss auf die kohortenbezogene Mortalität. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Garwicz et al. (28) aus dem Jahr 2012. Dort konnte für die Nordic Childhood Cancer (NCC) cohort ebenfalls kein Unterschied zwischen den einzelnen Diagnosedekaden hinsichtlich eines verbesserten Überlebens der Neuroblastompatienten, welche mindestens fünf Jahre nach Diagnose überlebt haben, nachgewiesen werden. Der in Abbildung 16 gezeigte und auch von Kaatsch et al. 2019 (42) und Burkhardt-Hammer et al. 2002 (7) beschriebene Unterschied in der kohortenbezogenen Mortalität aller Neuroblastompatienten setzt sich bei den 5-Jahres-Überlebenden nicht fort.

5.3.4 Populationsbezogene Mortalität aller Langzeitüberlebenden

In dieser Arbeit wurde eine Gesamt-SMR von 7,95 über 47568 Personenjahre unter Risiko für Langzeitüberlebenden eines Neuroblastoms in Deutschland gemessen. Schindler et al. (67) berichteten 2016 über Langzeitüberlebende eines Neuroblastoms in der Schweiz mit einer höheren Gesamt-SMR von 11 bei 49704 Personenjahren unter Risiko über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 36 Jahre bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 16,5 Jahren.

Im weiteren internationalen Vergleich lag die gemessene Gesamt-SMR für Langzeitüberlebende eines Neuroblastoms höher als in Schottland und den USA jedoch niedriger im Vergleich zur britischen Kohorte. Brewster et al. (68) beschreiben 2013 eine Gesamt-SMR beim Neuroblastom von 6,1 bei 58358 Personenjahren für Schottland bei einer Nachbeobachtungszeit bis zu 28 Jahre nach Diagnose. Im CCSS aus den USA lag die Gesamt-SMR bei einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 32 Jahren beim Neuroblastom im Jahre 2007 bei 8,4 (20483 Personenjahre unter Risiko). (56) Die in den Studien beschriebene Nachbeobachtungszeit dürfte tendenziell durchschnittlich kürzer sein.

In Großbritannien lag die Gesamt-SMR 2010 laut Reulen et al. (66) bei 9,3 (16970 Personenjahre unter Risiko über eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 24 Jahre) und 2016 laut Fidler et al. (26) bei 8,5 (1535 Fälle über eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 74 Jahre bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 15 Jahre).

Betrachtet man darüber hinaus die AERs, zeigt sich eine deutliche Diskrepanz.

Die oben genannten Studien berichten von AERs zwischen durchschnittlich 51 pro 10.000 Personenjahre aus Schottland (68) und durchschnittlich 45 pro 10.000 Personenjahre aus der Schweiz (67). Die Gesamt-AER für alle Langzeitüberlebenden in Deutschland liegt wesentlich niedriger bei 2,61 pro 1.000 Personenjahre.

2021 berichteten Byrne et al. von einer ähnlichen SMR von 11,29 bei 70654 Personenjahren unter Risiko und einer AER von 4,85 pro 1.000 Personenjahre für Langzeitüberlebende eines Neuroblastoms in Europa bis durchschnittlich 21 Jahre nach Diagnose. (25)

In der Beobachtungszeit danach sanken die Todesfälle zum Ende der Nachbeobachtungszeit kontinuierlich, dies ist im Hinblick auf das Alter der Patienten erwartbar.

In dieser Studie wurde der älteste Patient bis zu einem Lebensalter von 54 Jahren nachbeobachtet. Die Mortalitätsrate liegt auch noch bei ehemaligen Patienten, die bereits 30 Jahre oder älter geworden sind, weiterhin gut fünfmal so hoch im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (SMR 5,24).

Die geschlechterspezifische SMR für alle Langzeitüberlebenden Neuroblastompatienten in Deutschland liegt für die Mädchen höher als für die Jungen. Dieser SMR-Unterschied dokumentiert sich genauso in den amerikanischen CCSS-Daten.

Friedman et al. berichten für Langzeitüberlebende eines Neuroblastom über eine Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 25 Jahren eine SMR für Jungen von 7,6 und für Mädchen von 13,9 ohne Überlappung der Konfidenzintervalle. (65) Eine höhere SMR für Mädchen als für Jungen berichten Schindler et al. ebenfalls für die schweizerischen Langzeitüberlebenden. (67)

Die SMRs stiegen von Dekade zu Dekade ähnlich zu den Daten von Byrne et al. aller 5-Jahres-Kinderkrebsüberlebenden in Europa (25) weiter an, wobei die einzelnen AERs nahezu konstant blieben. Fidler et al. (26) beschrieben 2016 eine nahezu konstante SMR über die einzelnen Diagnosedekaden bis 2006; hier lag der p-Wert jedoch in der multivariablen Analyse (von Geschlecht, Alter bei Diagnose, Behandlungsdauer und erreichtes Alter) bei 0,33.

Die zunehmenden SMRs über die Dekade hinweg sind einerseits einer steigenden Lebenserwartung in der Allgemeinbevölkerung als auch einer, vor allem in den Jahren 2011 bis 2018, geringen Anzahl an Patienten und kurzen Nachbeobachtungszeit im Vergleich geschuldet.

Ein Vergleich zwischen den Langzeitüberlebenden aus westdeutschen Bundesländern und aus ostdeutschen Bundesländern zeigt keine wesentlichen Unterschiede in den SMRs. Diese lag in den westdeutschen Bundesländern bei 10,93 und in den ostdeutschen Bundesländern bei 9,60.

Ein Ost-West-Gefälle in Europa wurde von einigen beschrieben, beispielsweise von Spix et al. 2006. (32) Die AER der 5-Jahres-Überlebenden sind in den westdeutschen Bundesländern im Vergleich leicht höher als in den ostdeutschen Bundesländern bei überlappenden 95%-Konfidenzintervallen. In den ostdeutschen Bundesländern wurden jedoch zwischen 1991 und 2019 nur acht Todesfälle von Langzeitüberlebenden mit Neuroblastom registriert, zu wenig für eine belastbare Aussage. Ein Unterschied im Langzeitüberleben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zwischen den westdeutschen und ostdeutschen Bundesländern konnte in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden.

5.4 Schlussfolgerungen

In dieser Studie stellte sich heraus, dass die Mortalität über alle Subgruppen und Neuroblastomfälle (4511 Fälle) hinweg sehr heterogen ist. Es zeigte sich im Vergleich zu früheren Studien (7, 8) eine insgesamt höhere Überlebenswahrscheinlichkeit der Langzeitüberleben. In früheren Studien wurden auch Neuroblastompatienten vor 1981 eingeschlossen und Daten zu Patienten, welche nach 2000 diagnostiziert wurden, lagen noch nicht bzw. erst wenige vor.

5.4.1 Kohortenbezogene Mortalität aller Neuroblastompatienten

Eine Diagnose in den 1980er bzw. 1990er Jahren oder in den ostdeutschen Bundesländern bis 2010 korreliert ebenfalls mit einer höheren kohortenbezogenen Mortalität bei allen Neuroblastompatienten.

Die potenzielle Teilnahme am Screeningprogramm zeigt auch in dieser Studie eine geringere Sterbewahrscheinlichkeit. Dieser Effekt ist vor allem auf eine Überdiagnose zurückzuführen. Die Patienten wurden im Alter von einem Jahr untersucht. Das führt zum Detektieren von zusätzlichen Fällen mit lokalisierten Stadien mit guter Prognose. (39)

Eine geschlechtsspezifische Mortalität konnte in der Vergangenheit bereits für einige Tumorerkrankungen in der Kindheit und auch für diese Studie nachgewiesen werden. Über alle Neuroblastompatienten hinweg haben Mädchen eine niedrigere kohortenbezogene Mortalität.

Ab 1991 liegt die Mortalität bei Patienten aus den ostdeutschen Bundesländern höher im Vergleich zu den westdeutschen Bundesländern. Nebenbefundlich demonstrierte sich beim Vergleich der Mortalitätskurven der einzelnen Regionen mit den von Spix et al. (32) aufgezeichneten Inzidenzkurven (vgl. Abbildung 3) ein gegenläufiger Trend.

Eventuell wurden in ostdeutschen Bundesländern zunächst mehr „high risk“-Neuroblastome in späteren Stadien diagnostiziert und therapiert, die allgemein mit einem schlechteren Überleben einhergehen. Im Gegensatz hierzu führte zum Beispiel das Screeningprogramm zu einer höheren Inzidenzrate vor allem prognostisch günstigerer Stadien, jedoch aufgrund der bereits oben beschriebenen Effekte nicht zu einer Senkung der populationsbezogenen Mortalität. (41)

Die Mortalitätskurven der drei Altersgruppen unter 6 Monate, 6-18 Monate und über 18 Monate (vgl. Kapitel 4.2.3) verliefen - wie bereits in der Literatur beschrieben - mit zunehmendem Alter ansteigend. (vgl. Kapitel 2.1.2) Mit zunehmendem Alter bei Diagnosestellung verschlechtert sich die Prognose. Besonders die ersten fünf Jahre nach der Diagnose waren prognostisch relevant. Bereits nach einem Jahr nach Diagnose teilen sich die Mortalitätskurven zu Ungunsten der Fälle, die bei Diagnose über 18 Monate alt waren, auf. Eine Besonderheit stellen die Patienten im Alter unter 6 Monaten bei Diagnose dar, da diese eine geringere Mortalität aufweisen.

Ähnlich zu den Ergebnissen der Altersgruppenanalyse zeigte sich auch ein Unterschied in der Mortalität bei der Betrachtung der Erkrankungsstadien. (vgl. Kapitel 4.2.4) Die einzelnen Erkrankungsstadien des Neuroblastom werden teilweise anhand von Altersgrenzen mitdefiniert und eingeteilt.

Patienten im Stadium 4 weisen die höchste Mortalität im direkten Vergleich mit den Erkrankungsstadien 1-3 und 4S auf. Besonders die ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung sind prognostisch bedeutsam für das Gesamtüberleben der Neuroblastompatienten.

Die Ergebnisse dieser Analyse ähneln dabei sehr dem bereits in der S1-Leitlinie (3) beschriebenen Überleben der Neuroblastompatienten und unterstreichen nochmals die Bedeutung einer Nutzen-Risiko Abwägung während der Therapie.

Bei der Betrachtung der kohortenbezogenen Mortalität aller Neuroblastompatienten in Abhängigkeit von den Diagnosedekaden wird der oben beschriebene Zusammenhang zwischen sinkender Mortalität und fortschreitender Diagnosedekade aller Neuroblastompatienten deutlich. Die größte Senkung der Mortalität zwischen den Diagnosedekaden wird bei den Patienten, die zwischen 1981 und 1990 erfasst wurden, im Vergleich zu den Patienten, die im darauffolgenden Jahrzehnt zwischen 1991 und 2000 diagnostiziert wurden, beobachtet.

Jungen, die zwischen 2001 und 2018 diagnostiziert wurden, wiesen jedoch eine ähnliche Mortalität wie Jungen auf, die in den Jahren 1991 bis 2000 diagnostiziert wurden.

Im Gegensatz dazu konnte die Mortalität bei Mädchen im Vergleich zu den Vordekaden kontinuierlich gesenkt werden. Eine schlüssige Erklärung oder ein ähnlich beschriebener Unterschied hierfür findet sich bisher nicht in der Literatur. Möglicherweise beruht dieser Effekt auf der geringen Fallzahl sowie kurzen Nachbeobachtungszeit der Patienten.

5.4.2 Kohortenbezogene Mortalität aller 5-Jahres-Überlebenden und mögliche Einflussfaktoren

Die Mortalität ist vom Alter und Erkrankungsstadium abhängig. Ein höheres Alter und fortgeschrittenes Erkrankungsstadium wirken sich prognostisch schlechter auf das Langzeitüberleben aus. Im Gegensatz dazu zeigen die 5-Jahres Überlebenden keinen Unterschied in der kohortenbezogenen Mortalität nach Region oder Diagnosedekade. Beim Betrachten der 5-Jahres-Überlebenden aus Bundesländern mit Screeningteilnahme und ohne Screeningteilnahme gibt es jedoch keinen Unterschied in der kohortenbezogenen Mortalität

Der für alle Neuroblastompatienten beschriebene Geschlechterunterschied in den kumulativen Mortalitätskurven (vgl. Kapitel 4.2.1 und Kapitel 5.1) setzte sich bei der Betrachtung der 5-Jahres-Überlebenden fort.

Unterschiede zwischen den Geschlechtern beim Langzeitüberleben nach 5 Jahren der deutschen Neuroblastompatienten aus dem DKKR über eine so lange Zeit hinweg (max. 39 Jahre) konnten nun erstmals untersucht werden. Es zeigte sich, dass das Geschlecht in der univariablen und multivariablen Analyse keinen signifikanten Einfluss auf die kurzfristige sowie langfristige Mortalität aufweist. Ein Trend hinsichtlich eines Überlebensvorteils zugunsten der Mädchen ist erkennbar. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus den amerikanischen CCSS-Daten sowie der schweizerischen Neuroblastomkohorte. (65, 67) In der Zukunft sind zur Identifizierung möglicher Ursachen weitere Studien notwendig, um auch die Nachsorge anpassen zu können. In Bezug auf eine eventuell bessere DNA-Reparatur bei Frauen, wie von Armstrong et al. (21) diskutiert, kann keine Aussage getroffen werden.

Ein Unterschied in den kumulativen Mortalitätskurven zwischen ostdeutschen und westdeutschen Bundesländern im Langzeitüberleben konnte nicht nachgewiesen werden. Der zunächst für alle Neuroblastompatienten bestehende regionale Unterschied in der Mortalität setzte sich im Langzeitüberleben nicht fort. Im Rahmen des Langzeitüberleben konnte erstmals über einen so langen Zeitraum gezeigt werden, dass es in Deutschland keine regionalen Unterschiede im Vergleich der westdeutschen und ostdeutschen Bundesländer sowie im direkten Vergleich der Bundesländer bezüglich der Teilnahme am Screeningmodellprojekt auftreten.

Die zum Teil gravierenden Unterschiede in der Sterbewahrscheinlichkeit zwischen den Altersgruppen unter 6 Monaten, 6-18 Monaten und über 18 Monaten kommen überwiegend durch eine erhöhte Mortalität in den ersten fünf Jahren nach Diagnose in den verschiedenen Altersgruppen zustande, sowie einer Verschlechterung der Prognose mit steigendem Lebensalter bei Diagnose. Langzeitüberlebende, die zum Zeitpunkt der Diagnose über 18 Monate alt waren wiesen eine circa 3-fach höhere Mortalität im Vergleich zu den anderen Altersgruppen auf. Hierbei zeigte sich das Erkrankungsalter in der univariablen Analyse zwischen einem Alter „bis 18 Monate“ und „über 18 Monate“ als signifikanter prognostischer Marker für das Langzeitüberleben von Neuroblastompatienten ($p < 0,0001$) und bestätigt die Bedeutung für die Risikostratifizierung bei Neuroblastompatienten nicht nur in der Akutphase sondern auch im Langzeitüberleben.

Die Erkrankungsstadien hatten dabei in der univariablen und multivariablen Analyse einen signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben der Neuroblastompatienten. (vgl. Tabelle 17 und Tabelle 19), auch unter Berücksichtigung des Erkrankungsalter. Die Stadien 1-3 sowie 4S zeigen eine ähnlich niedrige kumulative Mortalität im Vergleich zum Stadium 4. Dies deckt sich mit in zahlreichen Studien publizierten Ergebnissen (3, 59, 63). Weitere Studien zur Untersuchung der therapiespezifischen Langzeitfolgen, insbesondere bei high-risk Neuroblastompatienten sind daher notwendig.

Im direkten Vergleich aller 5-Jahres-Überlebenden Neuroblastompatienten aufgeteilt nach den einzelnen Diagnosedekaden stellten sich keine signifikanten Unterschiede dar. Die Langzeitprognose konnte seit den 1980er Jahren nicht nennenswert verbessert werden.

Für die Patienten, die die ersten fünf Jahre überlebt haben, hat sich das „Restrisiko“ über die Zeit wenig geändert. Die kohortenbezogene Langzeitmortalität ab dem 6. Jahr nach Diagnose verbesserte sich auch beim Neuroblastom trotz besserer Akuttherapie nicht.

Viele therapeutische Verbesserungen (neue Medikamente etc.) unterstützen vor allem die akute Therapie der Patienten. Dadurch überleben mittlerweile mehr Patienten die ersten fünf Jahre im Vergleich zu früher. In der Nachsorge wurden seit den 1980er Jahren jedoch keine Fortschritte beim Neuroblastom erzielt.

Die zunehmenden SMRs über die Dekade hinweg sind einerseits einer steigenden Lebenserwartung in der Allgemeinbevölkerung als auch einer, vor allem in den Jahren 2011 bis 2018, geringen Anzahl an Patienten und einer vergleichsweise kurzen Nachbeobachtungszeit geschuldet.

5.4.3 Populationsbezogene Mortalität aller Langzeitüberlebenden

Ein direkter Vergleich der Gesamt-SMR sowie der Gesamt-AER mit Studien aus anderen Ländern ist aufgrund der bereits oben beschriebenen teils starken Unterschiede in den Beobachtungszeiträumen nur eingeschränkt möglich. Auch Unterschiede in der Mortalität der jeweiligen Allgemeinbevölkerung beeinflussen die SMR und AER. Hinsichtlich des Beobachtungszeitraumes sowie der Anzahl der Personenjahre unter Risiko am ähnlichsten ist die Studie von Schindler et al. (67)

In dieser Studie wurde für Neuroblastompatienten, welche zwischen 1976 bis 2007 diagnostiziert wurden und mindestens fünf Jahre überlebt haben, eine Gesamt-SMR von 11 und eine Gesamt-AER von 45 pro 10000 Personenjahre für das schweizerische Register bei einer ähnlichen Nachbeobachtungszeit von 36 Jahre (durchschnittlich 16,5 Jahre) und 49704 Personenjahren unter Risiko beschrieben. (67) Im Vergleich zeigte sich die Gesamt-SMR und Gesamt-AER bei den Langzeitüberlebenden in Deutschland geringer.

Ein direkter Vergleich könnte jedoch nur mittels gemeinsamen externen Standards (z.B. WHO World Standard Population) erfolgen und soll hier nur hinweisenden Charakter besitzen.

Im Hinblick auf die im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung höhere Mortalität (vgl. Kapitel 5.4) besteht in Deutschland Verbesserungsbedarf bei der Langzeitnachsorge von Neuroblastompatienten. Dieser Verbesserungsbedarf wird von Fidler-Benaoudia et al. auch für Großbritannien und für die USA beschrieben. (27)

Die SMR in dieser Kohorte war für Frauen höher als für Männer (13,28 bei Frauen zu 9,71 bei Männern), wobei die AERs als gleich bewertet wurden. Ein Grund hierfür dürfte die niedrigere Referenzmortalität in der Allgemeinbevölkerung der Frauen im Vergleich zu den Männern sein. Der Unterschied bei den SMRs ist dabei ähnlich groß wie bei den 5-Jahres-Überlebenden aller Kinderkrebserkrankungen in Europa. (25)

Innerhalb der ersten zehn Jahre nach Diagnose ist die Mortalität am höchsten. Eine Reduktion der Mortalität durch eine früher Erkennung und Behandlung konnte im Rahmen eines Screeningmodellprojektes in Deutschland nicht gezeigt werden.

Es zeigte sich keine erhoffte nennenswerte Reduktion der Mortalität und zusätzlich eine unerwartet große Anzahl Überdiagnostizierter mit prognostisch günstigen Neuroblastomstadien, bei denen auch schon früher vereinzelt spontane Regressionen beschrieben worden waren. (39)

Die populationsbezogene Mortalität unterscheidet sich in Deutschland je nach erreichtem Alter, dabei liegt diese unter dem 20. Lebensjahr zum Teil ca. 10-mal höher als die der Langzeitüberlebenden, die 30 oder älter geworden sind.

5-Jahres-Überlebende haben zwischen 10 und 14 Jahren dabei eine deutlich höhere Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Diese sinkt in den nachfolgenden Jahren kontinuierlich, erreicht aber auch nach dem 30. Lebensjahr nicht das Niveau der deutschen Allgemeinbevölkerung.

Die Daten zeigen auch 30 Jahre nach Diagnose eine weiterhin erhöhte Mortalität der Neuroblastompatienten. Hier besteht möglicherweise Handlungsbedarf zur Verbesserung der Nachsorge.

5.5 Ausblick

Anscheinend führen neue Therapieansätze zu keiner nennenswerten Verbesserung der Langzeitprognose der 5-Jahres-Überlebenden bei Neuroblastom. Womöglich gehen die in den letzten Jahren eingeführten Therapieansätze mit neuen – insbesondere – Langzeitkomplikationen einher. Dieser Ansatz wurde 2022 in der Arbeit von Byrne et al. (25) für alle Langzeitüberlebenden einer Kinderkrebserkrankung in Europa diskutiert.

Die Langzeitbetreuung der Neuroblastompatienten sollte stärker in den Mittelpunkt der Forschung rücken, um die verbesserten Therapien in der Akutbehandlung des Neuroblastoms zu unterstützen und die Prognose der Patienten nachhaltig zu verbessern.

6 Zusammenfassung

Das Neuroblastom ist einer der häufigsten extrakraniellen soliden Tumore. Auf Grund der embryonalen Genese dieser Erkrankung erfolgt die Diagnose und Therapie zumeist im Vorschulalter. Zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten befassen sich mit der Therapie und Diagnostik - insbesondere der Molekulardiagnostik - der Erkrankung.

Daten und Analysen zur Langzeitnachbeobachtung dieser Patienten sind in deutlich geringerer Anzahl derzeit publiziert. In Deutschland sind die Arbeiten von Berthold, Schilling, Kaatsch und Spix bedeutsam.

Diese Arbeit untersuchte das Langzeitüberleben von Neuroblastompatienten und mögliche Einflussfaktoren. Die Daten wurden zentral durch das Deutsche Kinderkrebsregister in Mainz zur Verfügung gestellt. Für die Analysen wurden alle verfügbaren Datensätze aus den Jahren 1981 bis 2018 herangezogen.

Die Auswertung erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtheit aller Neuroblastompatienten sowie für die 5-Jahres-Überlebenden. Die kohortenbezogene Mortalität aller Neuroblastompatienten ist dabei beim Stadium 4, einer Diagnose in den Jahren 1981 bis 1990 sowie bei einem Erkrankungsalter über 18 Monate am höchsten. Ein männliches Geschlecht hat ebenfalls negative Auswirkungen auf die kohortenbezogene Mortalität aller Neuroblastompatienten. Generell lag die kohortenbezogene Mortalität in den ersten zwei Jahren nach der Diagnose am höchsten. Einflussfaktoren auf die Mortalität aller 5-Jahres-Überlebenden wurden mittels Cox-Regression gemeinsam analysiert. Hier konnte in der multivariablen Analyse ein signifikanter Einfluss des Erkrankungsalter und -stadiums auf die kohortenbezogene Mortalität aller 5-Jahres-Überlebenden aufgezeigt werden. Überraschenderweise sank die kohortenbezogene Mortalität aller Langzeitüberlebenden im Laufe der letzten 39 Jahre nicht, obwohl die Akuttherapie und Diagnostik über die letzten 39 Jahre hinweg erhebliche Fortschritte gemacht haben. Ein Vergleich aller 2827 Langzeitüberlebenden mit der deutschen Allgemeinbevölkerung wurde durchgeführt und die entsprechenden SMRs und AERs berechnet.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Neuroblastompatienten 5 Jahre nach Diagnose auch nach fast 40 Jahren immer noch eine erhöhte Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aufweisen (SMR 5,24). Diese Arbeit soll einen Beitrag zur Verbesserung der Langzeitbetreuung von Neuroblastompatienten leisten. Weitere Forschung zur Senkung der Langzeit-Mortalität bei diesen Patienten ist in Zukunft notwendig. Ein Schwerpunkt dieser zukünftigen Studien sollte es sein, die Langzeitfolgen der Therapie zu analysieren und hieraus Handlungskonzepte zu erarbeiten.

7 Literaturverzeichnis

1. Erdmann F, Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry- Annual Report 2019 (1980-2018). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. Deutsches Kinderkrebsregister; 2020.
2. Xie L, Onysko J, Morrison H. Childhood cancer incidence in Canada: demographic and geographic variation of temporal trends (1992-2010). *Health Promot Chronic Dis Prev Can.* 2018;38(3):79-115.
3. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. S1-Leitlinie Neuroblastom AWMF online2019 [updated 06/2019. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-008l_S1_Neuroblastom_2019-07_01.pdf. (zuletzt aufgerufen am 24.05.2024)
4. Fischer M, Oberthür A, von Schweinitz D, Simon T. Das Neuroblastom. *Der Onkologe.* 2005;11(10):1054-64.
5. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NLT, Castel V, Castleberry RP, et al. Revisions of the International Criteria for Neuroblastoma Diagnosis, Staging, and Response to Treatment. *J Clin Oncol.* 1993;11(8):1466-77.
6. Zentrum für Krebsregisterdaten, e.V. GdeKiD. Krebs in Deutschland für 2015/2016. Robert-Koch Institut; 2020.
7. Burkhardt-Hammer T, Spix C, Brenner H, Kaatsch P, Berthold F, Hero B, et al. Long-term survival of children with neuroblastoma prior to the neuroblastoma screening project in Germany. *Med Pediatr Oncol.* 2002;39(3):156-62.
8. 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.
9. Hero B, Simon T, Spitz R, Ernestus K, Gnekow AK, Scheel-Walter HG, Schwabe D, Schilling FH, Benz-Bohm G, Berthold F. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol.* 2008;26(9):1504-10.
10. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(3):203-16.
11. Zhu S, Zhang X, Weichert-Leahey N, Dong Z, Zhang C, Lopez G, et al. LMO1 Synergizes with MYCN to Promote Neuroblastoma Initiation and Metastasis. *Cancer Cell.* 2017;32(3):310-23 e5.

12. Janoueix-Lerosey I, Lequin D, Brugieres L, Ribeiro A, de Pontual L, Combaret V, et al. Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. *Nature*. 2008;455(7215):967-70.
13. Ding Y, Yang J, Ma Y, Yao T, Chen X, Ge S, et al. MYCN and PRC1 cooperatively repress docosahexaenoic acid synthesis in neuroblastoma via ELOVL2. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1).
14. Breit S, Ashman K, Wilting J, Rössler J, Hatzi E, Fotsis T, et al. The N-myc Oncogene in Human Neuroblastoma Cells: Down-Regulation of an Angiogenesis Inhibitor Identified as Activin A. *Cancer Research*. 2000;60:4596-601.
15. Beierle EA. MYCN, Neuroblastoma and Focal Adhesion Kinase (FAK). *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012;3:421-33.
16. Tomioka N, Oba S, Ohira M, Misra A, Fridlyand J, Ishii S, et al. Novel risk stratification of patients with neuroblastoma by genomic signature, which is independent of molecular signature. *Oncogene*. 2008;27(4):441-9.
17. Nakagawara A, Li Y, Izumi H, Muramori K, Inada H, Nishi M. Neuroblastoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(3):214-41.
18. Brodeur GM. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell Tissue Res*. 2018;372(2):277-86.
19. Marwick C. Long-Term Effects of Childhood Cancer Need To Be Documented, Board Says. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(20):1506-7.
20. Robison LL. Cancer Survivorship: Unique Opportunities for Research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(7).
21. Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, Leisenring W, Gibson TM, Mertens AC, et al. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(9):833-42.
22. Kaatsch P, Grabow D. Die deutsche Kohorte Langzeitüberlebender nach Krebs im Kindesalter. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55(6-7):843-51.
23. Borgmann A, Zinn C, Hartmann R, Herold R, Kaatsch P, Escherich G, et al. Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Eur J Cancer*. 2008;44(2):257-68.
24. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *The new england journal of medicine*. 2006;355 No.15:1572-82.
25. Byrne J, Schmidtman I, Rashid H, Hagberg O, Bagnasco F, Bardi E, et al. Impact of era of diagnosis on cause-specific late mortality among 77 423 five-year European survivors

of childhood and adolescent cancer: The PanCareSurFup consortium. *Int J Cancer*. 2022;150(3):406-19.

26. Fidler MM, Reulen RC, Winter DL, Kelly J, Jenkinson HC, Skinner R, et al. Long term cause specific mortality among 34 489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: population based cohort study. *BMJ*. 2016;354:i4351.

27. Fidler-Benaoudia MM, Oeffinger KC, Yasui Y, Robison LL, Winter DL, Reulen RC, et al. A Comparison of Late Mortality Among Survivors of Childhood Cancer in the United States and United Kingdom. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(5):562-71.

28. Garwicz S, Anderson H, Olsen JH, Winther JF, Sankila R, Langmark F, et al. Late and very late mortality in 5-year survivors of childhood cancer: changing pattern over four decades -experience from the Nordic countries. *Int J Cancer*. 2012;131(7):1659-66.

29. Cardous-Ubbink MC, Heinen RC, Langeveld NE, Bakker PJ, Voute PA, Caron HN, et al. Long-term cause-specific mortality among five-year survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(7):563-73.

30. Niemeyer C. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer: Niemeyer, C. Eggert, A.; 2018.

31. Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E, Magnani C, Spix C, Zambon P. Time trends of cancer incidence in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006;42(13):1961-71.

32. 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.

33. Tas ML, Reedijk AMJ, Karim-Kos HE, Kremer LCM, van de Ven CP, Dierselhuis MP, et al. Neuroblastoma between 1990 and 2014 in the Netherlands: Increased incidence and improved survival of high-risk neuroblastoma. *Eur J Cancer*. 2020;124:47-55.

34. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):719-31.

35. Campbell K, Shyr D, Bagatell R, Fischer M, Nakagawara A, Nieto AC, et al. Comprehensive evaluation of context dependence of the prognostic impact of MYCN amplification in neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(8):e27819.

36. Berthold F, Ernst A, Hero B, Klingebiel T, Kremens B, Schilling FH, 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.

37. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenbom SL, Matthay KK, London WB, Ambros PF, et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):3008-17.
38. Koletzko B. *Kinder- und Jugendmedizin.* Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007.
39. Schilling FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Fehse N, Hero B, Klein G, Sander J, Schwarz K, Treuner J, Zorn U, Michaelis J. Neuroblastoma Screening at one year of age. *N Engl J Med.* 2002;346 No.14:1047-53.
40. Spix C, Berthold F, Hero B, Michaelis J, Schilling FH. Correction factors for self-selection when evaluating screening programmes. *J Med Screen.* 2016;23(1):44-9.
41. Berthold F, Spix, C, Erttmann R, Hero B, Michaelis J, Treuner J, Ernst A, Schilling FH. Neuroblastoma Screening at 1 Year of Age: The Final Results of a Controlled Trial. *JNCI Cancer Spectr* 2021; Vol. 5
42. Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry- Annual Report 2018 (1980-2017). *Deutsches Kinderkrebsregister;* 2019.
43. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer.* 2005;103(7):1457-67.
44. Wilmoth JR, Andreev K, Jdanov D, Glei DA, Riffe T, with the assistance of Boe C, Bubenheim M, Philipov D, Shkolnikov V, Vachon P, Winant C, Barbieri M. *Methods Protocol for the Human Mortality Database.* 2021.
45. Scholz R, Jdanov D, Kibele E, Grigoriev P, Klüsener S. *About Mortality Data for Germany.* 2018.
46. Scholz R, Jdanov D, Kibele E, Grigoriev P, Klüsener S. *About Mortality Data for East Germany.* 2018.
47. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association.* 1958;53 No.282:457-81.
48. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological).* 1972; Vol. 34, No. 2:187-220.
49. Krämer W, Schoffer O, Tschiersch L, Gerß J. *Datenanalyse mit SAS® Statistische Verfahren und ihre grafischen Aspekte:* Springer Gabler; 2018.
50. Prenzler A, Graf von der Schulenburg J-M, Zeidler J. *Übungen zu Public Health und Gesundheitsökonomie:* Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. 52 p.
51. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik:* Springer Verlag; 2019. 210 p.
52. Dickman PW, Adami HO. Interpreting trends in cancer patient survival. *J Intern Med.* 2006;260(2):103-17.
53. Carstensen B, Dickman P. Lexis-Macro 1999-2002 [updated 11/2003. Available from: <http://publicifsv.sund.ku.dk/~pka/epi05/Lexis.sas>. (zuletzt aufgerufen am 24.05.2024)

54. Grigoriev P, Pechholdova M, Muhlichen M, Scholz RD, Klusener S. 30 years of German unification: achievements and remaining differences in mortality trends by age and cause of death. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2021;64(4):481-90.
55. wissenschaftliche Dienste des Bundestages. Einführung verpflichtender Kindervorsorgeuntersuchungen? Überblick über die Verfassungs- und Rechtslage. 2014. Aktenzeichen: WD 3 - 3000 - 143/14
56. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(19):1368-79.
57. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Diaz-Perez JA, Martinez Del Prado MP, Alonso Orduna V, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol*. 2010;21(9):1794-803.
58. Spix C, Aareleid T, Stiller C, Magnani C, Kaatsch P, Michaelis J. Survival of children with neuroblastoma: time trends and regional differences in Europe, 1978-1992. *European Journal of Cancer*. 2001;37:722-9.
59. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, Faldum A, Hero B, Lehar T, Machin D, Mosseri V, Simon T, Garaventa A, Castel V, Matthay KK. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *Journal of clinical Oncology*. 2009;27:289-97
60. Simon T, Hero B, Schulte JH, Deubzer H, Hundsdoerfer P, von Schweinitz D, Fuchs J, Schmidt M, Prasad V, Krug B, Timmermann B, Leuschner I, Fischer M, Langer T, Astrahantseff K, Berthold F, Lode H, Eggert A. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klinische Pädiatrie*. 2017;229: 147-167
61. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2010;36(4):277-85.
62. Sankila R, Martos Jimenez MC, Miljus D, Pritchard-Jones K, Steliarova-Foucher E, Stiller C. Geographical comparison of cancer survival in European children (1988-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006;42(13):1972-80.
63. Botta L, Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Canete A, Dal Maso L, Innos K, Mihor A, Erdmann F, Spix C, Lacour B, Marcos-Gragera R, Murray D, Rossi S. Long-term survival and cure fraction estimates for childhood cancer in Europe (EUROCORE-6): results from a population-based study. *Lancet Oncol*. 2022;23:1525-1536

64. Coldman AJ, Fryer CJ, Elwood JM, Sonley MJ. Neuroblastoma: influence of age at diagnosis, stage, tumor site, and sex on prognosis. *Cancer*. 1980;46:1896-1901
65. Friedman DN, Goodman PJ, Leisenring WM, Diller LR, Cohn SL, Howell RM, Smith SA, Tonorezos ES, Wolden SL, Neglia JP, Ness KK, Gibson TM, Nathan PC, Turcotte LM, Weil BR, Robison LL, Oeffinger KC, Armstrong GT, Sklar CA, Henderson TO. Impact of risk-based therapy on late morbidity and mortality in neuroblastoma survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2024;00(0):1-10.
66. Reulen RC, Frobisher DLWC, Lancashire ER, Stiller CA, Jenney ME, Skinner R, et al. Long-term Cause-Specific Mortality Among Survivors of Childhood Cancer. *JAMA*. 2010;304, No 2:172-9.
67. Schindler M, Spycher BD, Ammann RA, Ansari M, Michel G, Kuehni CE, et al. Cause-specific long-term mortality in survivors of childhood cancer in Switzerland: A population-based study. *Int J Cancer*. 2016;139(2):322-33.
68. Brewster DH, Clark D, Hopkins L, Bauer J, Wild SH, Edgar AB, et al. Subsequent mortality experience in five-year survivors of childhood, adolescent and young adult cancer in Scotland: a population based, retrospective cohort study. *Eur J Cancer*. 2013;49(15):3274-83.

8 Danksagung

9 Tabellarischer Lebenslauf

