

Kapitel 13

Neuroblastom**Stadium IV****Prävalenz/Inzidenz**

Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz von Neuroblastomrezidiven im Stadium IV in Deutschland?

Die jährliche Neuroblastomhäufigkeit in den USA wird mit 8 bis 8,7 pro Million bis zum 15. Lebensjahr angegeben (weiße respektive schwarze Kinder, Castleberry 1997). In verschiedenen neueren Studien liegen die Häufigkeiten um 11,5 pro Million bei Kleinkindern (1.-4. Lebensjahr, GAO 1997), 58 pro Million bei Säuglingen (< 1 Jahr, Guernsey 1997) und 229 (Chauvin 1997) bis 248 (Woods 1996) Fälle pro Million in Screeningprogrammen des frühen Säuglingsalters. Es werden ansteigende Trends von 1 bis 3,4 % pro Jahr beschrieben (Pollan 1997, Guernsey 1996, Guernsey 1997). Jungen sind im Verhältnis von 1,2 : 1 etwas häufiger als Mädchen betroffen. Das Neuroblastom stellt mit bis zu 10 % den häufigsten Tumor des Kindesalters und gleichzeitig die häufigste tödliche Tumorerkrankung des Kleinkindes dar

(4,4 pro Million, Gao 1997). Die 5-Jahres-Überlebens- bzw. 10-Jahres-Überlebensquoten im 1.-13. Lebensjahr betragen 30 respektive 23%, im 13.-18. Lebensjahr hingegen nur noch 7 respektive 4% (Franks 1997).

Da 90 – 95% der Neuroblastome Katecholamine sezernieren, wurde untersucht, ob ein Screening auf Katecholaminmetaboliten (Homovanillinsäure und Vanillinmandelsäure) im Urin die Früherkennung der Tumoren und die Langzeitprognose verbessert. Die Ergebnisse der mit bis zu 500.000 Probanden durchgeführten Screeningprogramme in Kanada (Quebec Neuroblastoma Screening Project, Woods 1996) und Frankreich (Chauvin 1997) zeigten jedoch, daß ein Screening auf Neuroblastome die Inzidenz im Säuglingsalter vervierfacht ohne die Inzidenz unvorteilhafter, fortgeschrittener Stadien im Kindesalter zu reduzieren. Es gilt somit zur Zeit als unwahr-

scheinlich, daß ein Screening im frühen Säuglingsalter die Mortalität der Erkrankung im weiteren Kindesalter reduzieren kann. Möglicherweise werden sich Screeningprogramme bei älteren Säuglingen als sinnvoller erweisen (Kerbl 1996).

In das niederländische Studienprotokoll von Voute et al. (1995) und v.d.Kleij et al. (1996) wurden in einem Zeitraum von 12 Jahren (1984 bis 1996) 71 Patienten

aufgenommen. Dies mag annähernd repräsentativ für einen Staat der demographischen Struktur der Niederlande sein.

Zahlenmaterial aus Deutschland ist uns nicht bekannt. Nach einer Hochrechnung unter Adaptation der Zahlen aus der niederländischen Studie ergibt sich ein Patientenaufkommen von etwa 30 Kindern pro Jahr.

Diagnostik, Spontanverlauf und Behandlungsziele

Allgemeines

Anhand welcher diagnostischer Parameter wird ein Neuroblastomrezidiv im Stadium IV eindeutig festgelegt und abgegrenzt?

Neuroblastische Tumoren leiten sich von primordialen Zellen des Neuroektoderms der Neuralrinne ab, die auswandern und die sympathischen Ganglien und das Nebenrindenmark bilden. Abhängig vom Ausreifungsgrad der Tumorzellen werden das benigne Ganglioneurom, das Ganglioneuroblastom und das potentiell äußerst maligne Neuroblastom unterschieden. Das Neuroblastom ist das häufigste solide Malignom der Kindheit. Es bietet in mehrerer Hinsicht verschiedene Außergewöhnlichkeiten. Während es einerseits die höchste Spontanremissionsrate aller menschlicher Malignome aufweist und sich selbst bei großer Ausdehnung beim Säugling zurückbilden oder zum Ganglioneurom umdifferenzieren kann, hat es doch bei ausgedehnter Dissemination im Kindesalter eine der schlechtesten Prognosen aller Tumoren. Breitere Einblicke in die Tumorbiologie führten zu einem besseren Management

der Erkrankung mit gezielterem Staging und besser angepaßter Differentialtherapie. Leider führte dies nur zu Fortschritten der Behandlungsergebnisse beim Säugling (< 1 Lebensjahr) und bei lokalisierter und regionaler Tumorausbreitung des Kindes. Die Heilungsaussichten bei der disseminierten Erkrankung im Kindesalter blieben in den letzten Jahrzehnten unverändert schlecht (Castlebery 1997, Katzenstein 1998).

Grading, Staging, Tumorbiologie und Prognose

Über Therapieplanung und Prognose entscheiden das Lebensalter, das klinische Stadium sowie die Histopathologie, Biologie und Biochemie des Tumors (s. Tab. 2 und 3).

Gemäß International Neuroblastoma Study Group System (INSS) ist folgende Minimaldiagnostik der Tumorausbreitung vorzunehmen (Castlebery 1997):

Primärtumor

- Computertomographie und/oder Kernspintomographie einschließlich dreidimensionaler Rekonstruktion
- MIBG – Szintigraphie

- Tc ^{99m}- od. MIBG-Knochenszintigraphie

- Computertomographie und/oder Kernspintomographie von Abdomen und Leber einschließlich dreidimensionaler Rekonstruktion

Metastasen

- beidseitige iliakale Knochenmarkspunktion einschließlich Knochenstanze (mindestens 1 cm KM)
- konventionelle Knochenradiologie

- Röntgen-Thorax in 2 Ebenen

- Computertomographie und/oder Kernspintomographie des Thorax nur bei Hinweisen auf entsprechende Tumorausdehnung

Tabelle 1: Anhand der Ergebnisse der o.g. Diagnostik gemäß INSS erfolgt die Stadieneinteilung des Neuroblastoms wie folgt:

Stadium 1	Tumor auf Struktur des Ursprungs begrenzt, komplette makroskopische Resektion, Lymphknoten negativ
Stadium 2A	Mittellinie nicht überschritten, aber inkomplette makroskopische Resektion. Lymphknoten negativ.
Stadium 2B	Mittellinie nicht überschritten, komplette oder inkomplette makroskopische Resektion, aber regionale Lymphknotenmetastasen auf der homolateralen Seite. In dieses Stadium gehören auch Tumoren von Mittellinienorganen, die die Kapsel durchbrechen und Lymphknotenmetastasen höchstens auf einer Körperseite haben
Stadium 3	Mittellinie überschritten mit oder ohne Lymphknotenmetastasen, oder einseitiger Tumor mit kontralateralen Lymphknotenmetastasen, oder Mittellinientumor mit beidseitigen Lymphknotenmetastasen.
Stadium 4	Fernmetastasen in Lymphknoten, Knochenmark, Leber oder anderen Organen mit Ausnahme der Definition nach 4S
Stadium 4S	Primärtumor begrenzt nach den Kriterien der Stadien 1 oder 2, aber Metastasen, beschränkt auf Leber, Haut oder Knochenmark (Befall < 10% der nukleären Knochenmarkzellen)

Neuroblastom

Tabelle 2: Histopathologisches Grading nach Shimada und Joshi

Prognose	Histologie/ Alter
Vorteilhaft <ul style="list-style-type: none"> • Shimada: <ul style="list-style-type: none"> - viel Stroma, jedes Alter, kein noduläres Muster - wenig Stroma, 1,5 bis 5 J., differenziert, MKI < 100 - wenig Stroma, <1,5 J., MKI < 200 • Joshi: <ul style="list-style-type: none"> - Grad 1: <10 Mitosen/10 Felder + Kalk, jedes Alter - Grad 2: niedrige Mitoserate oder Kalk, <1 J. 	
Unvorteilhaft <ul style="list-style-type: none"> • Shimada: <ul style="list-style-type: none"> - viel Stroma, jedes Alter, noduläres Muster - wenig Stroma, >5 J. - wenig Stroma, 1,5 bis 5 J., undifferenziert - wenig Stroma, 1,5 bis 5 J., differenziert, MKI >100 - wenig Stroma, <1,5 J., MKI > 200 • Joshi: <ul style="list-style-type: none"> - Grad 2: >1J. - Grad 3: weder niedrige Mitoserate, noch Kalk, jedes Alter 	

MKI: Mitose-Karyorrhexis-Index (pro 5000 Zellen)

Tabelle 3: Prognose des Neuroblastoms

Prognosefaktor	vorteilhaft	intermediär	unvorteilhaft
Klinik: Stadium Alter	1, 2A, 2B, 4S n.INSS < 1 J	3, 4 n. INSS > 1 J	3, 4 n. INSS 1 bis 5 J
Tumormarker: Ferritin LDH NSE	< 142 ng/ml < 1500 IU/l < 100 ng/ml		> 142 ng/ml > 1500 IU/l > 100 ng/ml
Tumorbiologie: N- <i>myc</i> Onkogen Ploidie/ Karyotyp Shimada-Histologie Joshi-Histologie Chromosom 1p <i>trkA</i> -Expression MRP CD 44-Expression Vaskularisation	Normal > 1,0 (hyperdiploid, triploid) vorteilhaft Grad 1 normal hoch niedrig hoch gering	normal ca. 1 (diploid, tetraploid) Grad 2 Deletion variabel (niedrig)	Vermehrt ca. 1 (diploid, tetraploid) unvorteilhaft Grad 3 Deletion niedrig bis nicht hoch niedrig ausgeprägt
3 Jahres – Überlebenszeit	95 %	25 bis 50 %	5 %

NSE: neuronspezifische Enolase

Trka: Neurotrophinrezeptor des nerv growth factor (NGF)

MRP: multidrug resistance-associated protein

Wie ist der Spontanverlauf bei einem Neuroblastomrezidiv im Stadium IV?

Zur Prognose des rezidivierenden Neuroblastoms im Stadium IV des Kindes mit einem Alter von > 1 Jahr sind keine Statistiken verfügbar. Nach Ausschöpfung der konventionellen Therapiemöglichkeiten bis zur myeloablativen Hochdosis - Chemo- oder Radiochemothera-

pie mit anschließender autologer Stammzellentransplantation sind keine 3-Jahres-Überlebenszeiten berichtet. Die Erkrankung gilt in diesem Stadium als infaust und führt in kürzester Zeit zum Tode.

Neuroblastom

Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung bei Neuroblastomrezidiv im Stadium IV?

Erreichen einer Teil- oder Vollremission mit Verlängerung der Überlebenszeit.

Mit welcher Diagnostik (z.B. Untersuchungstechniken, Apparaten, Gesundheitsskalen) werden die therapeutischen Ergebnisse (Zielgrößen) gemessen?

Mit der gemäß International Neuroblastoma Study Group System (INSS) vorzunehmenden Minimaldiagnostik der Tumorausbreitung (siehe Punkt 1.2) kann eine Teil- oder Vollremission beurteilt werden. Daneben dient die Überlebenszeit des Patienten als einfach meß-

bare, harte Zielgröße zur Beurteilung des therapeutischen Ergebnisses.

Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Diagnostik belegt?

Diese Diagnostik stellt den durch die International Neuroblastoma Study Group (INSS) festgelegten Standard dar. Ausreichende Validität, Reliabilität, Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der verwendeten Methoden (konventionelle Radiologie, Computertomographie, Kernspintomographie, Szintigraphie, Knochenmarks-diagnostik und Histologie) liegen vor, sie sind als diagnostisch sehr etablierte Techniken anzusehen.

Behandlungsmethoden, Notwendigkeit der HBO und erreichbare Ziele

Welche dieser Ziele sind (ggfs. teilweise) bei Neuroblastomrezidiv im Stadium IV mit der HBO zu erreichen?

Der Antrag bezieht sich nur auf das rezidivierende Neuroblastom im Stadium IV.

Die Hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) soll zur Strahlensensibilisierung eines trotz konventionell, gegebenenfalls nach Hochdosis – Chemo- oder Radiochemotherapie und Stammzellentransplantation rezidivierten Neuroblastoms mit einer Tumorausbreitung des Stadiums 4 nach INSS zusammen mit ¹³¹Jod-Metaiodobenzylguanidin (¹³¹J-MIBG) eingesetzt werden.

Nach Blockierung der Schilddrüse mit Lugol'scher Lösung oder Natriumjodid werden initial 200 mCu ¹³¹J-MIBG intra-

venös appliziert. 2 bis 4 Tage später erfolgt die parallele Tumorsensibilisierung mittels HBO nach weiteren 100 mCu ¹³¹J-MIBG. Die HBO wird unter Beachtung der Strahlenschutzvorschriften sofort nach Applikation des Radiotherapeutikums bei 300 kPa über 75 Minuten durchgeführt. Dieses Vorgehen wird konsekutiv an 4 bis 5 Tagen wiederholt (Voute 1995, v.d. Kleij 1996).

Für Patienten mit Neuroblastom im Stadium IV wird allgemein eine 5 Jahres-Überlebensrate von max. 20% angegeben. Bei Rezidiven im Stadium IV sind Überlebensraten nicht berichtet. Die Ergebnisse der Strahlentherapie sind variabel. Ein wesentlicher Faktor ist die Strahlenresistenz hypoxischer Tumoreareale. Durch Kombination der Applikation von lokalen Strahlern (¹³¹J-MIBG) mit

HBO kann die Strahlensensibilität der Tumorzellen erhöht werden. Die durchschnittliche Überlebenszeit in einer seit > 6 Jahren laufenden Studie beträgt mit HBO 3 Jahre, von primär 35 Patienten leben zum Zeitpunkt der Publikation (v.d.Kleij 1996) noch 15 Patienten. Im Vergleich hierzu betrug die Überlebenszeit einer Vergleichsgruppe ohne HBO 15,4 Monate (keine Überlebenden nach 4,5 Jahren) ($p = 0,0326$) (Voute 1995, v.d.Kleij 1996).

Welche Methoden stehen zur Behandlung eines Neuroblastomrezidivs im Stadium IV grundsätzlich zur Verfügung?

Differentialtherapie des Neuroblastoms

(alle Stadien, nicht antragsbezogen)

Mit der zunehmenden Kenntnis über die Relevanz prognostisch klinischer, histologischer und biologischer Parameter ist eine effektivere Differentialtherapie möglich geworden. Eckpfeiler hierfür stellt eine ausgiebige prätherapeutische Diagnostik zum Staging der Tumorausbreitung (s. Punkt 1.2) und zum Grading anhand der Tumorbiologie (s. Punkt 1.2, Tab. 2) dar (Castlebery 1997, Katzenstein 1998).

Hierzu gehören bei allen Patienten Primary-Look und gegebenenfalls Second-Look-Operationen mit Exploration der Lymphknotenstationen. Während im Stadium I die alleinige Operation ausreichend ist (Kushner 1996), wird bei fortgeschrittenerem Tumor ein risiko- und stadienadaptierter (s. Tab. 6) interdisziplinärer Ansatz von Chirurgie, Strahlentherapie und Polychemotherapie erforderlich. Die myeloablativ Hochdosis-Chemo- oder Radiochemotherapie mit anschließender autologer Stammzellen-

transplantation stellt eine Option im fortgeschrittenen Stadium bei hohem Risiko dar. Es werden rezidivfreie Zeiträume von bis zu 4 Jahren bei etwa einem Drittel der Patienten erreicht (Stram 1996, Matthay 1996, Chan 1997, Katzenstein 1998).

Systemische Rezidive werden als Folge eines therapierefraktären oder remittierenden Neuroblastoms im Stadium IV sehr häufig, jedoch auch nach stadiengerechter Therapie der Stadien I bis III, hier in 4 bis 13% der Fälle beobachtet (Berthold 1996). Nach Ausschöpfung des beschriebenen konventionellen Therapiespektrums ist die Prognose infaust.

Therapie beim Neuroblastomrezidiv im Stadium IV

(antragsbezogen)

Der vorliegende Antrag bezieht sich auf das Neuroblastomrezidiv des Stadium IV, die konventionelle Therapie wurde stadienadaptiert lege artis gegebenenfalls bis zur Hochdosis-Chemo- oder Radiochemotherapie mit autologer Stammzellentransplantation durchgeführt. Es existieren keine therapeutischen Alternativen.

Meta-Jodbenzylguanidin (MIBG) wird erfolgreich in der Diagnostik und Therapie der Phaeochromozytome eingesetzt. Auch andere Tumoren der Neuralrinne können MIBG speichern (Hoefnagel 1987). Beim Neuroblastom findet sich eine große diagnostische Sensitivität (90 – 95%) und Spezifität (bis 100%), ebenso für dessen Metastasen (90%, Suc 1996, Franks 1997). Durch aktiven Membrantransport wird MIBG in den neurosekretorischen Granula angereichert und gespeichert. Das Speicherverhalten ist therapeutisch nutzbar durch

Applikation des radiojodierten Isotops ^{131}I -MIBG (Hoefnagel 1987, Voute 1996, v.d.Kleij 1996). Es kann somit nach Blockierung der Schilddrüse eine gezielte Radioisotopenbestrahlung von Tumorgewebe unter weitgehender Ausparung normalen Gewebes erfolgen.

Dieses Therapieprinzip wurde zunächst ohne flankierende HBO beim Neuroblastomrezidiv im Stadium IV eingesetzt, erwies sich jedoch der kombinierten Anwendung signifikant unterlegen (Voute 1996, v.d.Kleij 1996), weshalb es nicht als echte therapeutische Alternative anzusehen ist.

Experimentelle Ansätze mit monoklonalen Antikörpern gegen Ganglioside der Zellmembran (anti-GD2), Interleukin 2, Retinoiden und Topoisomerase – Inhibitoren sind klinisch bisher nicht ausreichend evaluiert. Die eventuelle Entwicklung einer Gentherapie setzt zunächst die bisher nicht gelungene Lokalisation eines entsprechenden Defektes voraus (Castleberry 1997, Katzenstein 1998).

Ist angesichts der Behandlungsalternativen die HBO erforderlich und wenn ja, warum?

Ja, die additive HBO führt zu einer signifikanten Überlebenszeitverlängerung.

Spezifische Wirkmechanismen der HBO

Hypoxische Areale werden bei experimentell erzeugten (Müller-Klieser 1983, Thews 1996) und menschlichen Malignomen (Gatenby 1988, Höckel 1991, Vaupel 1991, Nordmark 1996) vorgefunden. Zweifelsfrei bewiesen wurden solche Hypoxien beim Menschen in Tumoren der Kopf- und Halsregion und in gynäkologischen Tumoren der Cervix sowie der Brustdrüse (Gatenby 1988, Höckel 1991, Vaupel 1991, Nordmark 1996). Hypoxische Tumorbereiche wechseln in ihrer Ausprägung stark und sind abhängig von Tumurvaskularisation und momentaner Perfusion (Denekamp 1996, Brizel 1997 und 1997, Hartmann 1997).

Hypoxische Tumorzellen erwiesen sich als relativ resistent gegenüber Strahlentherapie (Gatenby 1988, Vaupel 1989, Stone 1993, Nordmark 1996 u. 1996). Niedrige pO_2 -Werte wurden als unab-

hängiger prognostischer Faktor für ein schlechtes Ansprechen der Tumoren auf Radiatio und eine geringere Überlebenszeit der Patienten erkannt (Gatenby 1988, Höckel 1993, Stone 1993, Höckel 1996, Nordmark 1996). In Patientengruppen mit guter Reaktion auf Radiatio wurden signifikant höhere pO_2 Werte gemessen (Gatenby 1988). Hypoxische Zellpopulationen haben also im Therapieverlauf wegen ihrer Strahlenresistenz einen Selektionsvorteil (Brizel 1995 und 1997, Denekamp 1996).

Die HBO verbessert die Tumoroxygenation (Müller-Klieser 1983, Brizel 1995, Thews 1996) und damit die Empfindlichkeit hypoxischer Tumorzellen auf ionisierende Strahlen. In kontrolliert randomisierten, experimentellen Untersuchungen erwies sich HBO gegenüber Carbogen/Nikotinamid als der wirksamere Radiosensitizer (Brizel 1997). Kon-

trollierte und randomisierte klinische Studien bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-/Halsbereichs, der Cervix und des Bronchus zeigten bei kombinierter Anwendung von Radiatio und HBO eine verbesserte Effektivität der Therapie im Hinblick auf die lokale Tumorkontrolle und auf das Überleben (Henk 1977 u. 1977, Dische 1979).

Eine Metaanalyse von 28 randomisierten Studien bei verschiedenen Malignomen bestätigt diesen positiven Effekt der HBO (Overgaard 1996). Plattenepithelkarzinome im Kopf- und Halsbereich sprechen besonders gut an.

Hyperbare Hyperoxygenierung scheint jedoch auch die Strahlenempfindlichkeit normalen Gewebes zu steigern (HARTMANN 1996). Die Strahlentherapie eines Malignoms mit einem Teilchenbeschleuniger durch die Druckkammerwand bleibt neben technischen Schwierigkeiten auch aus diesem Grunde problematisch.

Durch die Applikation eines parenteral applizierbaren, selektiv im Tumor anreichernden Strahlers werden unerwünschte Nebenwirkungen auf normales Gewebe vermieden. Der bestrahlungssensibilisierende Effekt der HBO kann optimal ausgenutzt werden.

Spezifische Effekte der HBO bei der Behandlung des Neuroblastoms

Strahlensensibilisierung durch Tumoroxygenierung - etwa durch die HBO - wurde sowohl in experimentellen Untersuchungen (Brizel 1997), als auch in algorithmischen Modellen als nicht völlig ausreichende Erklärung der resultierenden positiven Wirkung erkannt (Denekamp 1996). Ein eigenständiger zytostatischer Effekt konnte an Neuroblastomzellkulturen demonstriert werden (Gendimenico 1984). Bei der Behandlung des Neuroblastoms mittels ¹³¹I-MIBG + HBO sind folgende weitere Wirkmechanismen bekannt:

Eine HBO führt zu vermehrter Bildung reaktiver Sauerstoffradikale. Biochemische Aspekte des Stoffwechsels der Neuroblastomzellen bedingen eine verminderte Scavengeraktivität gegenüber freien Radikalen. Harnsäure, N-Acetylcystein und die schwefelhaltigen Redoxsysteme (Thioredoxin und Glutathionssystem) fungieren als kleinmole-

kulare Radikalfänger. Die antioxidativen Enzymssysteme der Neuroblastomzellen - insbesondere die H₂O₂-entgiftenden Enzyme (Katalase, Glutathionperoxidase) - sind deutlich beeinträchtigt (Steinkühler 1988). Dies bewirkt einen Anstieg der intrazellulären H₂O₂-Konzentration. Ferritin wird bei der schlechten Prognose eines Rezidivs (Prognoseparameter, s. Tab. 2) erhöht gefunden. Unter Reduktion des proteingebundenen Fe⁺⁺⁺ durch Superoxidradikale (s.u.) entstehen durch Reaktion von Fe⁺⁺ mit H₂O₂ die sehr reaktiven Hydroxylradikale, die ihrerseits die Kaskade der Peroxidation von Lipiden, DNS und Proteinen in Gang setzen.

Eine gesteigerte Lipidperoxidation durch kombinierte Anwendung von MIBG + HBO wurde in vitro bewiesen (Cornelissen 1997). MIBG hemmt mit dem Inhibitor-Komplex I der mitochondrialen Atmungskette den Elektronentransport

(Voute 1995). Hierdurch werden Superoxidradikale generiert, die einerseits das proteingebunden vermehrte Fe^{+++} zu Fe^{++} reduzieren (s.o.), andererseits von der Superoxiddismutase zu H_2O_2 umgewandelt werden. Dieser Mechanismus generiert wegen der reduzierten Katalaseaktivität wiederum vermehrt Hydroxylradikale. Verminderter Energiemetabolismus und verminderte Zellproliferation der kombinierten Gabe von MIBG + HBO wurden in vitro bewiesen (Cornelissen 1997).

Durch aktiven Membrantransport wird MIBG in den neurosekretorischen Granula der Neuroblastomzellen angereichert und gespeichert. Das Speicherver-

halten ist radiotherapeutisch nutzbar durch Applikation des radiojodierten Isotops ^{131}J -MIBG (Hoefnagel 1987, Voute 1995, v.d.Kleij 1996). Es kann somit nach Blockierung der Schilddrüse eine gezielte Radioisotopenbestrahlung des durch die HBO oxygenierten und sensibilisierten Tumorgewebes unter weitgehender Aussparung normalen Gewebes erfolgen.

Aufnahme und Retention von MIBG in die Tumorzelle und in die Thrombozyten werden durch den oxidativen Streß einer HBO nicht vermindert, so daß kein Wirkverlust des Radioisotops, aber auch keine verringerte Thrombopeniewahrscheinlichkeit resultiert (Tytgat 1997).

Studien zur Beeinflussung pathophysiologisch relevanter Größen

Brizel, D.M.; Hage, W.D.; Dodge, R.K.; Munley, M.T.; Piantadosi, C.A.; Dewhirst, M.W.: hyperbaric oxygen improves tumor radiation response significantly more than carbogen/nicotinamide. Rad Res 147 (1997): 715 – 720.

Brizel et al. untersuchten im Tierversuch bei Ratten in einer randomisierten und kontrollierten Studie den strahlensensibilisierenden Effekt von HBO, HBO + Nikotinamid, Carbogen, Carbogen + Nikotinamid sowie von Nikotinamid anhand der Wachstumsgeschwindigkeit von Mammakarzinomzellen nach einzeitiger Radiatio mit 20 Gy. Als Kontrollgruppen dienten sowohl nichtbestrahlte, als auch in Raumluft bestrahlte Ratten. Alle bestrahlten Tiere zeigten ein gegenüber der nicht behandelten Kontrollgruppe verzögertes Tumorwachstum. Tiere, die gleichzeitig unter hyperbaren Bedingungen oder mit Carbogen + Nikotina-

mid bestrahlt wurden, hatten gegenüber den Tieren, die in Raumluft bestrahlt wurden ein signifikant verzögertes Tumorwachstum ($p < 0,001$, $p < 0,001$ respektive $p = 0,003$).

Gleichzeitige Behandlung mit Carbogen oder Nikotinamid alleine unter normobaren Bedingungen erbrachte keine zusätzlichen Änderungen gegenüber der Kontrollgruppe. HBO erwies sich zudem als hochsignifikant wirksamer als Carbogen + Nikotinamid ($p = 0,001$).

Polarigraphisch wurden vor der Behandlung in allen Tumoren pO_2 -Werte gemessen. Der wachstumsverzögernde Effekt wird zum Teil auf eine Radiosensibilisierung durch bessere Oxygenierung von hypoxischen Tumoranteilen im Rahmen der HBO zurückgeführt. In früheren Untersuchungen des Autors wurde ein diesbezüglicher Anstieg um das Zehnfache festgestellt (Brizel et al. 1995). Bei der jetzigen Untersuchung ist

jedoch ein unabhängiger weiterer radiosensibilisierender Effekt der HBO zu vermuten, da die Wachstumszeiten der hypoxischen, hyperbar behandelten Tumoren signifikant länger waren als diejenigen einer gepoolten Gruppe gut oxygenierter, nicht hyperbar behandelter Tumoren.

Cornelissen, J.; Van Kuilenburg, A.B.; Elzinga, L.; v.d.Kleij, A.D.; Voûte, P.A.; Van Gennip, A.H.: hyperbaric oxygen enhances the effect of metaiodobenzylguanidin (MIBG) on energy metabolism and lipid peroxidation in the human neuroblastoma cell line sk-n-be(2C). *Anticancer Res* 17:1A (1997): 259–264.

Cornelissen et al. untersuchten an einer Zellkultur der menschlichen Neuroblastomzelllinie SK-N-BE(2c) in vitro die Effekte einer zusätzlichen Anwendung hyperbaren Sauerstoffs (HBO) neben Metajodbenzylguanidin (MIBG) auf Zellproliferation, Lipidperoxidation und Energiemetabolismus. Die Kombination verstärkte die Wirkungen von MIBG und führte zu einer weiteren Abnahme von Zellproliferation und Energiestoffwechsel, sowie einer gesteigerten Lipidperoxidation in der Zelllinie. Diese intrazellulären Effekte werden von den Autoren als Erklärung für die positiven Wirkungen einer gleichzeitigen HBO auf die kumulative Überlebenskurve von Patienten gewertet, die nach Rezidiv eines Neuroblastom im Stadium IV mit ¹³¹Jod-MIBG behandelt werden.

Tytgat, G.A.; Cornelissen, J.; v.d. Brug, M.; Van Kuilenburg, A.B.; Voûte, P.A.; v.d.Kleij, A.D.; Van Gennip, A.H.: HBO and the uptake and retention of [125 I]-MIBG in human platelets and two neuroendocrine cell lines. *Anticancer Res* 17:2A (1997): 1209–1212.

Tytgat et al. untersuchten an menschlichen Thrombozyten und zwei menschlichen neuroendokrinen Zelllinien die Effekte hyperbaren Sauerstoffs (HBO) auf Aufnahme und Retention von Metajodbenzylguanidin (MIBG). Durch Menandion induzierter oxidativer Streß vermindert sowohl Aufnahme als auch Retention von MIBG. Da HBO oxidativen Streß verursacht, könnten diese Vorgänge bei der Behandlung des Neuroblastoms im Stadium IV mittels ¹³¹Jod-MIBG + HBO beeinflusst sein. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie beweisen jedoch, daß HBO weder Aufnahme noch Retention von MIBG verändert. Die Autoren leiten aus diesen Ergebnissen ab, daß der positive Effekt von ¹³¹Jod-MIBG + HBO bei der Neuroblastombehandlung nicht auf eine bessere Aufnahme oder Retention von MIBG zurückzuführen ist. Desweiteren ist auch keine reduzierte Zytotoxizität bezüglich Thrombozytopenien bei dieser Therapie aufgrund reduzierter Aufnahme oder Retention von MIBG in Thrombozyten oder deren Vorläuferzellen zu erwarten.

Klinische Studien

Durch Kombination der Applikation von lokalen Strahlern (^{131}J -MIBG) mit HBO kann die Strahlensensibilität der Tumorzellen erhöht werden. Die durchschnittliche Überlebenszeit in einer seit > 6 Jahren laufenden Studie beträgt mit HBO 3 Jahre, von primär 35 Patienten leben zum Zeitpunkt der Publikation (v.d.Kleij 1996) noch 15 Patienten. Im Vergleich hierzu betrug die Überlebenszeit einer Vergleichsgruppe ohne HBO 15,4 Monate (keine Überlebenden nach 4,5 Jahren), $p = 0,0326$ (Voute 1995, v.d.Kleij 1996).

Kohorten - Studie

Realistisch läßt sich eine Untersucher-Bias zwar ausschließen (studienführende Klinik weiß nicht um die Studiengruppe des untersuchten Patienten), eine Patienten-Bias wird aber immer bestehen bleiben.

Unseres Erachtens sind die folgenden Studien in Evidenzklasse IIb (gut geplante Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studie, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe) einzuordnen:

Voûte, P.A.; v.d.Kleij, A.J.; De Kraker, J.; Hoefnagel, C.A.; Tiel-van Buul, M.M.C.; Van Gennip, H.: clinical experience with radiation enhancement by hyperbaric oxygen in children with recurrent neuroblastoma stage IV. *Eu J Cancer* 31A (1995): 596 - 600.
Voûte et al. behandelten seit 1984 Hochrisikopatienten mit einem rezidivierenden Neuroblastom im Stadium IV unter Verwendung des in 90 - 95% der Patienten spezifisch in den Tumorzellen anreichernden Radiotherapeutikum ^{131}J od –

Metaiodobenzylguanidin (^{131}J -MIBG). Seit 1989 wurde bei allen folgenden Patienten zur Radiosensibilisierung zusätzlich die hyperbare Sauerstofftherapie (HBO) eingesetzt. Die Ergebnisse der beiden Patientengruppen wurden verglichen durch Erstellung der kumulativen univariablen Überlebenskurve und Kalkulation der kumulativen Überlebens-Wahrscheinlichkeit 28 Monate nach Therapiebeginn.

Es wurden 36 Patienten ohne HBO und 27 Patienten mit HBO behandelt. Das mittlere Lebensalter betrug 6,7 (1,6 bis 27,2) Jahre respektive 7,1 (1,8 bis 15,3) Jahre. Während bei Kindern nach Ablauf des ersten Lebensjahres für das Neuroblastom des Stadiums IV maximal 5-Jahres-Überlebensraten von 20 % angegeben werden, gelten Rezidive eines Neuroblastoms im Stadium IV als infaust. Somit war das Patientenkollektiv als konventionell austerapiert anzusehen, zum Teil nach Hochdosis-Radiochemotherapie mit Knochenmarkstransplantation.

Nach Blockade der Schilddrüse mit LUGOL'scher Lösung oder Natriumjodid wurden initial 200 mCu ^{131}J -MIBG intravenös appliziert. 2 bis 4 Tage später erfolgte in der HBO-Gruppe die parallele Tumorsensibilisierung mittels HBO nach weiteren 100 mCu ^{131}J -MIBG. Die HBO wurde unter Beachtung der Strahlenschutzvorschriften sobald wie möglich nach Applikation des Radiotherapeutikums vorgenommen. Es erfolgte eine hyperbare, durch transkutane Gewebs-sauerstoffmessung kontrollierte Oxygenation bei 300 kPa über 75 Minuten.

In der Patientengruppe ohne HBO wurden 2 bis 12 Applikationen von ^{131}J -MIBG vorgenommen. Alle Patienten

starben bis zum Zeitpunkt der Publikation. Die mittlere Überlebenszeit betrug 15,4 (2,3 – 54,1) Monate. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit bei 28 Monaten wurde mit 12 % berechnet.

Die Patientengruppe mit HBO profitierte hingegen deutlich. Es wurden 2 bis 7 Applikationen von ¹³¹J-MIBG vorgenommen. 14 Patienten lebten zum Zeitpunkt der Publikation noch. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit bei 28 Monaten wurde mit 32 % berechnet.

v.d.Kleij, A.J.; Voûte, P.A.: treatment of recurrent stage IV Neuroblastomas with ¹³¹I-MIBG and HBO. Six years follow-up. Strahlenther Onkol 172 Suppl. II (1996): 1 – 36.

v.d.Kleij und Voûte führten das in 1. angegebene Procedere fort und berichten

ihre aktualisierten Ergebnisse aus einer sechsjährigen Beobachtungszeit bei nunmehr 35 Patienten in der HBO-Gruppe.

In der Patientengruppe ohne HBO wurden 2 bis 12 Applikationen von ¹³¹J-MIBG vorgenommen. Alle Patienten starben bis zum Zeitpunkt der Publikation. Die mittlere Überlebenszeit betrug 15,4 (2,3 – 54,1) Monate.

Die Patientengruppe mit HBO profitierte weiter deutlich. Es wurden 2 bis 7 Applikationen von ¹³¹J-MIBG vorgenommen. 15 Patienten lebten zum Zeitpunkt der Publikation noch. Die mittlere Überlebenszeit bis dahin wurde bei 3 Jahren bestimmt.

Dieses Ergebnis ist bei einem $p=0,0326$ signifikant besser als in der Vergleichsgruppe.

Praktischer Einsatz der HBO

Ist die HBO alternativ oder additiv anzuwenden?

Die HBO-Therapie ist additiv zur Applikation des Radioisotopenpharmakons ¹³¹J-MIBG und zur allgemeinen Basisversorgung anzuwenden.

Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?

Nein, das Neuroblastom im beantragten Stadium ist konventionell austerapiert. Es stehen keine kausal wirksamen Behandlungsalternativen mehr zur Verfügung.

Welches Therapieschema muß bei Neuroblastomrezidiv im Stadium IV eingehalten werden und wie ist dieses belegt?

Das Therapieschema wurde von Voute et al. 1995 in ihrer Originalarbeit beschrieben und sollte eingehalten werden. Die Therapie erfolgt bei 300 kPa mit 75 Minuten Sauerstoffatmung.

Ist die Behandlung eines Neuroblastomrezidivs im Stadium IV mittels HBO stationär durchzuführen oder kann sie auch ambulant erfolgen?

Die Behandlung des Patienten mit Neuroblastomrezidiv im Stadium IV muß aus Strahlenschutzgründen im beantragten Rahmen stationär in einer Strahlenklinik erfolgen. Eine Behandlung in räumlich angebundenen, mit ambulanten Status arbeitenden Druckkammerzentren ist jedoch i.d.R. problemlos möglich.

Wirtschaftlichkeit

Wie hoch sind die Kosten der Behandlung eines Patienten mit der HBO, gegebenenfalls in Abhängigkeit von der apparativen Ausstattung und Auslastung der Druckkammer (je Anwendung/je Therapiezyklus/je Kalenderjahr)?

Der Patient muß bei der Seltenheit dieser Indikation und aus Strahlenschutzgründen prinzipiell alleine in der Druckkammer behandelt werden, weshalb auslastungsbedingte Kostenminderungen nicht zum Tragen kommen können. Im Übrigen s. Punkt 20.

Wie sind die Kosten der HBO im Vergleich zu etablierten Methoden?

Die Kosten einer zusätzlichen HBO bei durchschnittlich fünf (Spannweite 2 bis 7) anfallenden Behandlungen (Voute 1995, v.d.Kleij 1996) sind im Verhältnis zu denjenigen der im Vorfeld eingesetzten konventionellen Therapiemaßnahmen (Radiatio, Hochdosis-Chemotherapie, Knochenmark-Rescue) und zu denjenigen der Hospitalisationen bei Tumorkomplikationen gering.

Die Kosten werden beim einzelnen Patienten zwischen 3.500 und 12.000 DM (Mittelwert 8.500 DM) geschätzt, was im Jahr bei konsequenter Anwendung der Methode wie in den Niederlanden 30 x 8.500 DM entsprechend etwa 255.000

DM ausmachen würde. Es ist jedoch bis zur Entwicklung einer tragfähigen Infrastruktur für diese Patienten in Deutschland zunächst mit geringeren Kosten zu rechnen.

Das Kostenaufkommen für Transport und Strahlenschutzmaßnahmen muß hinzugerechnet werden.

Welche Kosten könnten durch den alternativen Einsatz der HBO vermieden werden?

Der signifikante Gewinn an Lebenszeit und Lebensqualität verbietet ethisch die Nutzenabwägung: Therapie gegen Therapieabstinenz als einzige Alternative.

Die Bewertung der Kosteneinsparung bei einer Therapieform, die bei einer sonst infausten Tumorerkrankung zu einer signifikanten Verlängerung der Lebenserwartung (bisher im Mittel drei Jahre, noch 43% der Patienten leben, v.d.Kleij 1996) führt, erscheint ethisch fragwürdig. Da zudem keine relevanten Behandlungsalternativen bestehen, ist bei vitaler Indikationsstellung eine Wirtschaftlichkeitsanalyse nicht möglich.

Dennoch ist die Einsparung kostenintensiver Hospitalisationen bei Tumorkomplikationen durch die HBO zu erwarten.

Literatur

1. Berthold, F.; Hero, B.; Breu, H.; Christiansen, H.; Erttmann, R.; Gnekow, A.; Herrmann, F.; Klingebiel, T.; Lampert, F.; Müller-Weihrich, S.; Weinel, P.: the recurrence patterns of stages i, ii and iii neuroblastoma: experience with 77 relapsing patients. *Ann Oncol* 7 (1996): 183 – 187.
2. Brizel, D. M.; Dewhirst, M. W.: Response to the letter of drs. Hartmann et al. *Rad Res* 148 (1997): 524 – 525.
3. Brizel, D. M.; Hage, W. D.; Dodge, R. K.; Munley, M. T.; Piantadosi, C. A.; Dewhirst, M. W.: hyperbaric oxygen improves tumor radiation response significantly more than carbogen/nicotinamide. *Rad Res* 147 (1997): 715 – 720.
4. Castleberry, R. P.: biology and treatment of Neuroblastoma. *Pediatr Clin North Am* 44 (1997): 919 – 937.
5. Chan, K. W.; Petropoulos, D.; Choroszy, M.; Herzog, C.; Jaffe, N.; Ater, J.; Korbling, M.: high-dose sequential chemotherapy and autologous stem cell reinfusion in advanced pediatric solid tumors. *Bone Marrow Transplant* 20 (1997): 1039 – 1043.
6. Chauvin, F.; Mathieu, P.; Frappaz, D.; Lasset, C.; Favrot, M. C.; Greffe, J.; Esteve, J.; Thiesse, P.; Combaret, V.; Chauvot, P.; Boschetti, R.; David, L.; Brunat Mentigny, M.; Philip, T.: Screening for neuroblastoma in france: methodological aspects and preliminary observations. *Med Pediatr Oncol* 28 (1997): 81 – 91.
7. Cornelissen, J.; Van Kuilenburg, A. B.; Elzinga, L.; v.d.Kleij, A. D.; Vouïte, P. A.; Van Gennip, A. H.: hyperbaric oxygen enhances the effect of meta-iodobenzylguanidin (MIBG) on energy metabolism and lipid peroxidation in the human neuroblastoma cell line sk-n-be(2C). *Anticancer Res* 17:1A (1997): 259 –264.
8. Denekamp, J.; Waites, A.: the potential for improving radiotherapy outcome by improving the oxygen supply to solid tumours. *Strahlenther Onkol* 172 Suppl II (1996): 22 – 23.
9. Dische, R.: hyperbaric oxygen: the medical research council trials and their clinical significance. *Br J Radiol* 51 (1979): 888 – 894.
10. Franks, L. M.; Bollen, A.; Seeger, R. C.; Stram, D. O.; Matthay, K. K.: neuroblastoma in adults and adolescents: an indolent course with poor survival. *Cancer* 79 (1997): 2028 – 2035.
11. Gao, R. N.; Levy, I. G.; Woods, W. G.; Coombs, B. A.; Gaudette, L. A.; Hill, G. B.: incidence and mortality of neuroblastoma in canada compared with other childhood cancers. *Cancer Causes Control* 8 (1997): 745 – 754.
12. Gatenby, R. A.; Kessler, H. B.; Rosenblum, J. S.; Coia, L. R.; Moldofsky, P. J.; Hartz, W. H.; Broder, G. J.: oxygen distribution in squamous cell carcinoma metastases and its relationship to outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14 (1988):831-838.
13. Gendimenico, G. J.; Schlesinger, H. R.; Ritter, M. A.; Haugaard, N.: inhibition of growth and decreased survival of B104 rat neuroblastoma cells after exposure to hyperbaric oxygen. *In Vitro* 20 (1984): 385 – 390.
14. Gurney, J. G.; Davis, S.; Severson, R. K.; Fang, J. Y.; Ross, J. A.; Robison, L. L.: Trends in cancer incidence among children in the u.s. *Cancer* 78 (1996): 532-541.
15. Gurney, J. G.; Ross, J. A.; Wall, D. A.; Bleyer, W. A.; Severson, R. K.; Robinson, L. L.: infant cancer in the U.s.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol* 19 (1997): 428 – 432.
16. Hartmann, K. A.; Carl, U. M.; Bahnsen, J.: what can we learn from the hyperbaric oxygen trials in head and neck cancer? *Strahlenther Onkol* 172 Suppl II (1996): 26 – 27.
17. Hartmann, K. A.; v.d.Kleij, A. J., Schneider, C. J.; Sminia, P.: Is hyperbaric oxygen more effective than carbogen/nicotinamide in Tumor radiation response? *Rad Res* 148 (1997): 523 – 524.

18. Henk, J. M.; Kunkler, P. B.; Smith, C. W.: radiotherapy and hyperbaric oxygen in head and neck cancer. final report of first controlled clinical trial. *Lancet* 2 (1977): 101 – 103.
19. Henk, J. M.; Smith, C. W.: radiotherapy and hyperbaric oxygen in head and neck cancer. interim report of second clinical trial. *Lancet* 2 (1977): 104 – 105.
20. Höckel, M.; Knoop, C.; Schlenger, K.; Vorndran, B.; Bausmann, E.; Mitze, M.; Knapstein, P. G.; Vaupel, P.: intratumoral pO_2 predicts survival in advanced cancer of the uterine cervix. *Radiother Oncol* 26 (1993): 45 – 50.
21. Höckel, M.; Schlenger, K.; Aral, B.; Mitze, M.; Schaffer, U.; Vaupel, P.: association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Res* 19 (1996): 4509 – 4515.
22. Höckel, M.; Schlenger, K.; Knoop, C.; Vaupel, P.: Oxygenation of carcinomas of the uterine cervix: evaluation by computerized O_2 tension measurements. *Cancer Res* 51 (1991): 6098 – 6102.
23. Hoefnagel, C. A.; Voûte, P. A.; de Kraker, J.; Marcuse, H. R.: radionuclide diagnosis and therapy of neural crest tumors using iodine-131 metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 28 (1987): 308-314.
24. Katzenstein, H. M.; Cohn, S. L.: advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. *Curr Opin Oncol* 10 (1998): 43 – 51.
25. Kerbl, R.; Urban, C. E.; Ambros, P. F.; Lackner, H.; Ladenstein, R.; Spuller, E.; Mutz, I.; Ambros, I. M.; Amann, G.; Gadner, H.; Parker, L.: screening for neuroblastoma in late infancy by use of eia (enzyme-linked immunoassay) Method: 115 000 screened infants in austria. *Eur J Cancer* 32A (1996): 2298 – 2305.
26. Kushner, B. H.; Cheung, N. K.; LaQuaglia, M. P.; Ambros, P. F.; Ambros, I. M.; Bonilla, M. A.; Ladanyi, M.; Gerald, W. L.: international neuroblastoma staging system stage I neuroblastoma: a prospective study and literature review. *J Clin Oncol* 14 (1996): 2174 – 2180.
27. Matthay, K. K.: impact of myeloablative therapy with bone marrow transplantation in advanced neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 18:Suppl 3 (1996): S 21 – 24.
28. Mueller-Klieser, W.; Vaupel, P.; Manz, R.: tumour oxygenation under normobaric and hyperbaric conditions. *Br J Radiol* 56 (1983): 559-564.
29. Nordmark, M.: direct measurements of tumor-tissue pO_2 . a way of selecting patients for hypoxic treatment. *Strahlenther Onkol* 172 Suppl II (1996): 8 –9.
30. Nordmark, M.; Overgaard, M.; Overgaard, J.: pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 41 (1996): 31 – 39.
31. Overgaard, J.; Horsman, M. R.: modification of hypoxia-induced radioresistance in tumors by the use of oxygen and sensitizers. *Sem Radiat Oncol* 6 (1996): 10 – 21.
32. Pollán, M.; López Abente, G.; Ardanaz, E.; Moreo, P.; Vergara, A.; Aragonés, N.: Childhood cancer incidence in zaragoza and navarre (spain): 1973 – 1987. *Eu J Cancer* 33 (1997): 616 – 623.
33. Steinkühler, C.; Mavelli, I.; Melino, G.; Piacentini, M.; Rossi, L.; Weser, U.; Rotilio, G.: antioxygenic enzyme activities in differentiating human neuroblastoma cells. *Ann NY Acad Sci* 551 (1988): 137 – 140.
34. Stone, H. B.; Brown, J. M.; Phillips, T. L.; Sutherland, R. M.: oxygen in human tumors: correlations between methods of measurement and response to therapy. *Radiat Res* 136 (1993): 422 – 434.

35. Stram, D. O.; Matthay, K. K.; O'Leary, M.; Reynolds, C. P.; Haase, G. M.; Atkinson, J. B.; Brodeur, G. M.; Seeger, R. C.: consolidation chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation versus continued chemotherapy for metastatic neuroblastoma. a report of two concurrent children's cancer group studies. *J Clin Oncol* 14 (1996): 2417 – 2426.
36. Suc, A.; Lumbroso, J.; Rubie, H.; Hattchouel, J. M.; Boneu, A.; Rodary, C.; Hartmann, O.: metastatic neuroblastoma in children older than one year: prognostic significance of the initial metaiodobenzylguanidine scan and proposal for a scoring system. *Cancer* 77 (1996): 805 – 811.
37. Thews, O.; Kelleher, D. K.; Vaupel, P.: hyperbaric oxygenation of experimental tumors. *Strahlenther Onkol* 172 Suppl II (1996): 24 – 25.
38. Tytgat, G. A.; Cornelissen, J.; v.d. Brug, M.; Van Kuilenburg, A. B.; Voûte, P. A.; v.d.Kleij, A. D.; Van Gennip, A. H.: HBO and the uptake and retention of [125 I] MIBG in human platelets and two neuroendocrine cell lines. *Anticancer Res* 17:2A (1997): 1209 – 1212.
39. v.d.Kleij, A. J.; Voûte, P. A.: treatment of recurrent stage IV Neuroblastomas with 131I-MIBG and HBO. Six years follow-up. *Strahlenther Onkol* 172 Suppl. II (1996): 28 -29.
40. Vaupel, P., Schlenger, K.; Knoop, C.; Hockel, M.: oxygenation of human tumors: evaluation of tissue oxygen distribution in breast cancers by computerized o2 tension measurements. *Cancer Res* 51 (1991): 3316 – 3322.
41. Vaupel, P.; Kallinowski, F.; Okunieff, P.: Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review. *Cancer Res* 49 (1989): 6449 – 6465.
42. Voûte, P. A.; v.d.Kleij, A. J.; De Kraker, J.; Hoefnagel, C. A.; Tiel-van Buul, M. M. C.; Van Gennip, H.: clinical experience with radiation enhancement by hyperbaric oxygen in children with recurrent neuroblastoma stage IV. *Eu J Cancer* 31A (1995): 596 - 600.
43. Woods, W. G.; Tuchman, M.; Robison, L. L.; Bernstein, M.; Leclerc, J. M.; Brisson, J.; Hill, G.; Shuster, J.; Luepker, R.; Byrne, T.; Weitzman, S.; Bunin, G.; Lemieux, B.: A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. *Lancet* 348 (1996): 1682 – 1687.