

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

**Vergleich der operativen Zugangswege und des Resektionsausmaßes  
zwischen Patienten mit erster Remission und Patienten mit Rezidiv eines  
abdominellen Hochrisiko-Neuroblastoms**

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

vorgelegt von  
Eleni Vrynioti  
aus Athen, Griechenland

promoviert am 08. Oktober 2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität 2025

Dekanin/Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. Th. Simon
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. W. Ahmad

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.<sup>1</sup>

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

Frau Dr. med. Barbara Hero: Auswahl der Patientenakten aus dem Archiv des Klinisches Studienzentrums Pädiatrie  
Frau Iwona Slawik: Kooperation bei der Auswertung der Daten im Rahmen deren Dissertation über abdominale Folge-Operationen beim metastasierten Neuroblastoms  
Herr Priv.-Doz. Dr. med. Grigore Cernaianu, Schwerpunkt Kinderchirurgie und Frau Angela Johanna Ernst, Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln: Mithilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.  
Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.  
Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Studienakten wurden ohne meine Mitarbeit in dem Klinischen Studienzentrum Pädiatrie von Frau Dr. Barbara Hero zur Verfügung gestellt.

Die in dieser Arbeit angegebenen Auswertungen der Daten aus den Studienakten sind nach entsprechender Anleitung durch Frau Dr. Hero und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Grigore Cernaianu von mir selbst ausgeführt worden.

Ich habe selbstständig die erhobenen Parameter in einer Access®-Datenbank eingepflegt. Darüber hinaus habe ich selbst den Behandlungsverlauf jedes einzelnen von mir dokumentierten Patienten wissenschaftlich interpretiert und in einer Epikrise in der Access®-Datenbank eingegeben.  
Die statistische Auswertung der erhobenen Daten haben Herr Priv.-Doz. Dr. med. Grigore Cernaianu und Frau Angela Johanna Ernst mittels der SPSS®-Software gemeinsam mit vorgenommen.

## Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte

mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 20.10.2022

Unterschrift: .....

<sup>1</sup>Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Datenerfassung und Verfassung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Grigore Cernaianu für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Umsetzung der Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Thorsten Simon bedanken, der mich während der gesamten Dissertation mit produktiver Kritik und Anregungen begleitet hat.

Des Weiteren muss ich Frau Dr. Barbara Hero für den Zugang zu der großen Datenbank danken.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>6</b>
<b>1 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>9</b>
<b>2 EINLEITUNG .....</b>	<b>10</b>
2.1 Definition und Hintergrund.....	10
2.2 Ätiologie und Pathogenese .....	10
2.3 Epidemiologie.....	10
2.4 Klinik.....	10
2.5 Diagnostik .....	11
2.6 Labordiagnostik .....	11
2.7 Bildgebende Verfahren .....	12
2.8 Knochenmarkdiagnostik .....	12
2.9 Molekulargenetik.....	13
2.10 Stadieneinteilung .....	13
2.11 Therapiekonzept der Hochrisikogruppe.....	15
2.11.1 Induktionstherapie.....	15
2.11.2 Chirurgie.....	15
2.12 Zielsetzung.....	17
<b>3 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>17</b>
3.1 Patientenkollektiv.....	17
3.2 Systemische Therapie .....	18
3.3 Tumorausdehnung und Image-defined risk factors (IDRF).....	18
3.4 Operative Techniken .....	19
3.4.1 Tumorgruppen .....	19
3.5 Empfohlenes Standardvorgehen zur Definition der intraoperativen Expositionstechniken auf Basis der präoperativen Bildgebung .....	21
3.6 Definition des Resektionsausmaßes.....	22
3.7 Statistische Analyse .....	23
<b>4 ERGEBNISSE.....</b>	<b>25</b>
4.1 Patienten .....	25

4.2	Verwendete operative Zugangswege und Anpassung an die präoperative Tumorausdehnung .....	29
4.3	Vergleich der operativen Zugangswege zwischen Patienten mit 1. Remission und Patienten mit Event .....	32
4.4	Vergleich des Resektionsausmaßes zwischen Patienten mit 1. Remission und Patienten mit Event.....	37
4.5	Unterschiede zwischen der Einschätzung der kompletten Resektion intraoperativ und unter Einbezug der postoperativen Bildgebung .....	42
5	DISKUSSION.....	42
6	LITERATURVERZEICHNIS .....	53
7	ANHANG .....	56
7.1	Abbildungsverzeichnis .....	56
7.2	Tabellenverzeichnis .....	57

## Abkürzungsverzeichnis

95% CI	.....	95%
<i>Konfidenzintervall</i>		
ALK	.....	<i>Anaplastic-Lymphoma-Kinase</i>
AMI	.....	<i>Arteria mesenterica inferior</i>
AMS	.....	<i>Arteria mesenterica superior</i>
anti-GD2	.....	<i>anti-disialogangliosid-2</i>
AS-	..... <i>keine übereinstimmende Exposition mit der präoperativ ermittelten Tumorausdehnung</i>	
AS+	..... <i>übereinstimmende Exposition mit der präoperativ ermittelten Tumorausdehnung angenommen, übereinstimmende Exposition mit der präoperativ ermittelten Tumorausdehnung</i>	
CILP	.....	<i>cumulative incidence of local progression</i>
COG	.....	<i>Children's Oncology Group</i>
CR-	.....	<i>sicher inkomplette Resektion</i>
CR+	.....	<i>sicher komplette Resektion</i>
CRx	.....	<i>Tumorreste unklarer Dignität</i>
CT	.....	
<i>Computertomographie</i>		
FISH	.....	<i>Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung</i>
GD2	.....	
<i>Disialogangliosid2</i>		
GPOH	..... <i>Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie</i>	
ICR	.....	
<i>Intercostalraum</i>		
IDRF	.....	<i>Image-defined risk factor</i>
INPC	..... <i>International Neuroblastoma Pathology Classification</i>	
INRG	..... <i>International Neuroblastoma Risk Group</i>	

INRGSS ..... *International Neuroblastoma Risk Grouping Staging System*  
 INSS ..... *International Neuroblastoma Staging System*  
 LDH .....  
 Laktatdehydrogenase mIBG .....  
 MetalodBenzylGuanidin MRT .....  
 Magnetresonanztomographie  
 NB .....  
 Neuroblastom  
 NCAM..... *Neural cell adhesion molecules*  
 NSE ..... *Neuronspezifische Enolase*  
 OS .....*Overall Survival*  
 PCR ..... *Polymerase chain reaction*  
 PET .....  
 Positronenemissionstomographie ..... SCR-  
 ..... *vermutete inkomplette Resektion*  
 SE .....  
 Standardfehler  
 SRF ..... *Surgical risk factors*  
 SurgCR- ..... *nicht intraoperativ makroskopisch komplett reseziert*  
 SurgCR+ ..... *intraoperativ makroskopisch komplett reseziert*  
 TC ..... *Truncus coeliacus*

# 1 Zusammenfassung

In dieser Dissertation wurde erstmalig untersucht, ob für Patienten mit einem metastasierten abdominalen Neuroblastom, die in der Neuroblastom (NB) 97 Studie eine Hochdosis-Chemotherapie erhalten hatten, ein Zusammenhang zwischen operativen Zugangswegen, Resektionsausmaß und anhaltender 1. Remission bestand.

OP-Berichte wurden retrospektiv dahingehend analysiert, ob ein etabliertes, standardisiertes System der operativen Zugangswege angewendet oder nicht angewendet worden war. Für lateral der Vena cava gelegene Tumore war hierzu die Mobilisation des rechten Kolons, für lateral der Aorta gelegene Tumore die Mobilisation des linken Kolons und von Milz/Pankreas empfohlen. Bei Ausdehnung in den interaortokavalen Raum sollte der Zugang zur Bursa omentalis durchgeführt werden. In der Analyse wurde zwischen einer gesichert kompletten und dem Verdacht auf eine inkomplette Resektion unterschieden und das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben verglichen.

Nicht standardisierte Zugangswege wurden in 75,5% der OP-Berichte ermittelt. Sie waren häufiger mit dem Verdacht einer inkompletten Resektion als standardisierte Zugangswege assoziiert (35,1% vs. 66,7%,  $P=0,015$ ). Darüber hinaus führten sie zu einem geringeren ereignisfreien Überleben ( $33,8\% \pm 5,5\%$  vs.  $62,5\% \pm 9,9\%$ ,  $P=0,014$ ), beeinflussten aber nicht signifikant das Gesamt-Überleben ( $51,4\% \pm 5,8\%$  vs.  $70,8\% \pm 9,3\%$ ,  $P=0,066$ ).

In dieser Arbeit konnte erstmalig gezeigt werden, dass das Fehlen von standardisierten operativen Zugangswegen sehr häufig gefunden wurde, jedoch nachteilig für das Erreichen einer kompletten Resektion und der Verlängerung des ereignisfreien Überlebens war.

Die Anwendung eines standardisierten chirurgischen Vorgehens für die Planung und Anpassung der operativen Zugangswege an die präoperativ in der Bildgebung festgestellte Tumorausdehnung erscheint vorteilhafter als eine chirurgische Strategie, die auf intraoperative Sicht und Palpation basiert.

Damit eröffnet diese Arbeit den Weg für eine prospektive, multizentrische Studie zur Standardisierung der Dokumentation der operativen Zugangswege für Patienten mit metastasiertem abdominalem Neuroblastom.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Definition und Hintergrund**

Das Neuroblastom gehört zu den häufigsten, extrakraniellen, malignen Neoplasien des Kindesalters<sup>1-4</sup>. Die Erstbeschreibung des Tumors erfolgte 1864 durch Rudolf Virchow, der den Tumor als abdominelles Gliom bezeichnete<sup>5-8</sup>. Es ist ein embryonaler Tumor, der von Neuroblasten ausgeht und im Nebennierenmark und dem sympathischen Grenzstrang seinen Ursprung hat. Dementsprechend tritt der Tumor am häufigsten im Abdomen auf. Insgesamt entfallen 48% der Primärtumoren auf die Nebenniere und 25% auf den retroperitonealen sympathischen Grenzstrang<sup>4,9</sup>. Die Lokalisationen der übrigen Primärtumoren verteilen sich auf Thorax- (16-20%), Hals- (3%) und Beckenbereich (3%)<sup>4,9</sup>.

### **2.2 Ätiologie und Pathogenese**

Die genaue Ätiologie für die Entstehung des Neuroblastoms ist weitestgehend unbekannt<sup>10-12</sup>. Assoziationen aus älteren Berichten mit der mütterlichen Einnahme von Sexualhormonen, beziehungsweise Kontrazeptiva, vaginalen antiinflammatorischen Medikamenten, Diuretika, Analgetika, Beruhigungsmitteln und Neuroleptika konnten nicht bestätigt werden<sup>11</sup>. Das Neuroblastom tritt hauptsächlich sporadisch auf. Autosomal-dominante Erbgänge kommen selten vor<sup>13-16</sup> und machen ca. 1-2% aller Neuroblastome aus<sup>17</sup>. Die Hauptursache für diese familiären Fälle sind aktivierende Keimbahnmutationen in der Tyrosinkinase-Domäne des Anaplastic-Lymphoma-Kinase-Onkogens (ALK-Onkogen)<sup>13</sup>.

### **2.3 Epidemiologie**

Epidemiologische Daten aus Europa von 1978 bis 1997 zeigen, dass die mittlere Inzidenzrate für diesen Zeitraum bei 10,9 Fälle pro eine Million Kinder lag<sup>2</sup>. Aktuell ist eines von 6000 Kindern betroffen<sup>18</sup>. Jungen erkranken 40% häufiger als Mädchen<sup>18</sup>. Zwischen 1978 und 1982 lag die 5-Jahres-Überlebensrate aller Neuroblastomstadien für Europa bei 37% der Betroffenen. Dieser Wert erfuhr zwischen 1993 und 1997 in Europa einen Anstieg auf bis zu 66%<sup>2</sup>.

### **2.4 Klinik**

Die jeweils unterschiedlichen Lokalisationen des Tumors führen dementsprechend zu unterschiedlichen Symptomen<sup>3</sup>. Zervikale oder thorakale Primärtumore können durch Befall des Ganglion stellatum ein Horner Syndrom (Ptosis, Miosis, Anhydrosis und Enophthalmus) auslösen<sup>3</sup>. Tumore entlang des Spinalkanals können durch Einwachsen

in die intervertebralen Foramina und Kompression des Rückenmarks zu einer Querschnittslähmung führen<sup>3,19</sup>. Dies ist in ca. 5% bis 15% der Fälle nachweisbar<sup>19</sup>. Ein weiterer häufiger Metastasierungsweg verläuft in die regionalen Lymphknoten und in das Knochenmark. Im letzteren Fall kommt es häufig zu einer Anämie und Thrombozytopenie. Tumore, welche in das Knochenmark metastasiert haben, können zudem die Kortikalis des Knochens destruieren und entsprechende Knochenschmerzen auslösen<sup>3</sup>. Bei 40% der Betroffenen wird der Tumor zufällig entdeckt<sup>20,21</sup>. Dies kann entweder während einer Vorsorgeuntersuchung, nach Bagateltraumen oder im Rahmen von Infekten erfolgen. In der Regel gehören kleinere Neuroblastome zu dieser Gruppe. Im Gegensatz dazu können größere Tumore im Abdomen entweder durch sichtbare Volumenzunahme oder durch eine kompressionsbedingte Beeinträchtigung benachbarter Organe auffallen<sup>21</sup>. Patienten mit großen bzw. metastasierten Tumoren präsentieren sich zudem mit unspezifischen Symptomen wie Abgeschlagenheit, Fieber, Knochenschmerzen<sup>21</sup>. Weitere Organe, die befallen werden können, sind die Leber, die Haut, tumorferne Lymphknoten und das Zentralnervensystem<sup>21</sup>. Etwa 2% der Patienten mit Neuroblastom präsentieren sich mit dem Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom (Dancing-Eyes-Syndrom oder Kinsbourne-Syndrom)<sup>22,23</sup>. Das Syndrom entwickelt sich beim Neuroblastom im Rahmen eines paraneoplastischen, immunologischen Geschehens<sup>22,23</sup>.

## **2.5 Diagnostik**

Der Goldstandard zur Sicherung der Diagnose eines Neuroblastoms ist die histopathologische Untersuchung anhand einer Tumorbiopsie (offen-chirurgisch oder minimalinvasiv)<sup>24</sup>. Nur bei zytologisch eindeutigem Nachweis von Neuroblastomzellen im Knochenmark kann auf eine Tumorbiopsie verzichtet werden. Bei Nachweis eines Neuroblastoms sind in der Regel umfassende ergänzende diagnostische Verfahren erforderlich. Neben der klinischen Untersuchung spielen Labordiagnostik, bildgebende Verfahren, Knochenmarksdiagnostik und Molekulargenetik eine entscheidende Rolle.

## **2.6 Labordiagnostik**

Hauptprodukte der Neuroblastome sind Katecholamine und deren Metaboliten. Insofern hat sich in der Labordiagnostik die Bestimmung von Vanillinmandelsäure, Homovanillinsäure und Dopamin als Tumormarker im Serum und/oder im Urin bewährt. Eine Erhöhung dieser Metabolite gilt erst ab >3.0 Standardabweichungen des Altersmittelwertes<sup>24</sup>. Eine geringere Spezifität zeigt die neuronspezifische Enolase (NSE). Eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase (LDH) und des Ferritins ist nicht für das Neuroblastom spezifisch. Die Höhe dieser Werte korreliert jedoch mit der Tumormasse<sup>25</sup>.

## 2.7 Bildgebende Verfahren

Initial wird bei dem Verdacht auf eine abdominelle Tumorerkrankung in der Regel eine Sonographie des Abdomens durchgeführt<sup>26</sup>. Ein Neuroblastom erscheint hier als heterogene Masse, die nicht selten Kalzifikationen enthält<sup>26</sup>. Bereits bei der Sonographie können dann Lymphknotenmetastasen detektiert werden.

Zur Darstellung des Primärtumors und Evaluation des Ausmaßes der Erkrankung eignen sich die Magnetresonanz- (MRT) und/oder Computertomographie (CT)<sup>24,26</sup>. Es wird dabei empfohlen, das Volumen vom Primärtumor und von großen Metastasen durch dreidimensionale Messungen zu erfassen<sup>24</sup>. Das Ansprechen des Tumors auf die gesamte Therapie kann in den Verlaufskontrollen so evaluiert werden<sup>24</sup>. Die Sonographie spielt hier aufgrund der fehlenden dreidimensionalen Rekonstruktion der Strukturen eine untergeordnete Rolle<sup>24</sup>. Die Schnittbildgebung erfolgt dabei aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung bevorzugt mittels MRT<sup>25</sup>. Diese eignet sich besser zur Evaluation eines spinalen Befalls. Die CT-Angiographie wird seltener durchgeführt. Sie ist bei Verdacht auf Vorliegen aberrierender Gefäße hilfreich. Beide Schnittbildgebungsverfahren können den Tumor und seine Relation zu den großen Gefäßen adäquat darstellen sowie Metastasen zur Leber, zum lymphatischen System, zum Knochen und zur Haut detektieren. Bezüglich der Darstellung von Metastasen und insbesondere von Knochenmetastasen zeigt die MRT eine höhere Sensitivität<sup>25,26</sup>. Zur spezifischen Suche neuroendokriner Tumoren, des Primärtumors und von Metastasen eines Neuroblastoms eignet sich die  $^{123}\text{I}$  Metalloiodbenzylguanidin (mIBG) Szintigraphie<sup>26</sup>. mIBG stellt ein Noradrenalin-Analogon dar, welches in ca. 90% aller Neuroblastomen angereichert wird<sup>37</sup>. Eine Unterscheidung zwischen Knochenmark- und

Knochenmetastasen ist hiermit nicht möglich<sup>25,26</sup>. Eine  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Technetium-Skelettszintigraphie ist für diese Fälle und für mIBG-negative Neuroblastome indiziert<sup>25</sup>. Alternativ kann bei mIBG-negativen Neuroblastomen ein  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET (Positronenemissionstomographie)-CT oder PET-MRT angewendet werden, um eine Darstellung des Tumors im Körper zu erreichen.<sup>25</sup>

## 2.8 Knochenmarkdiagnostik

Die Knochenmarkpunktion zählt zur Erstdiagnostik des Neuroblastoms. Laut internationalem Standard ist die Abnahme von Aspiraten aus mindestens vier Punktionsstellen oder Stanzbiopsien und Aspiraten von je zwei Punktionsstellen notwendig<sup>36,38</sup>. Grund hierfür ist das inhomogene Befallsmuster der Erkrankung. Immunohistochemische und durchflusszytometrische Verfahren mit Verwendung von

Antikörpern wie das Disialogangliosid2 (GD2) oder Neural cell adhesion molecules (NCAMs) erhöhen die Sensitivität der Knochenmarkspunktion und erlauben eine genauere Aussage über die Zahl der infiltrierenden Tumorzellen<sup>36,38</sup>.

## **2.9 Molekulargenetik**

Die MYCN-Amplifikation und die 1p-Deletion sind mit einer reduzierten Gesamtüberlebensrate assoziiert. Aufgrund dessen sind molekulargenetische Untersuchungen bezüglich der MYCN-Amplifikation und 1p-Deletion unerlässlich und dienen zur Risikostratifizierung der Patienten<sup>25</sup>. Zur Diagnosesicherung sollten beide Marker jeweils mit zwei der nachfolgenden unabhängigen Methoden untersucht werden (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, FISH, Southern Blot, Polymerase chain reaction, PCR)<sup>25</sup>.

## **2.10 Stadieneinteilung**

Die Stadieneinteilung zur Therapieplanung erfolgt gemäß dem International Neuroblastoma Staging System (INSS)<sup>24</sup> und dem International Neuroblastoma Risk Grouping Staging System (INRGSS)<sup>7,9</sup>. Für die NB97 Studie war die Einteilung nach dem International Neuroblastoma Staging System (INSS) relevant. Tumoren des Stadiums 1 sind dabei auf einer Seite des Retroperitonealraums lokalisiert und weisen maximal nur am Tumor anhängende Lymphknoten auf. Sie überschreiten die Mittellinie nicht, die als Wirbelkörperkante der Gegenseite definiert ist, und können makroskopisch komplett entfernt werden. Im Stadium 2 sind zusätzlich ipsilaterale Lymphknoten befallen, die nicht am Tumor anhängend sind und/oder es konnte keine makroskopische Resektion erreicht werden. Tumore, die die Mittellinie überschreiten, oder in der Mittellinie lokalisiert sind definieren das Stadium 3. Das Stadium 4 wird durch metastasierte Tumore bei Patienten, die älter als 18 Monate alt bei Diagnosestellung sind, definiert. Eine Besonderheit stellen Patienten, die jünger als 18 Monate bei Diagnosestellung sind, dar. Sollten sie lediglich Metastasen in der Haut, der Leber, histologisch zu maximal 5% im Knochenmark und eine negative MIBG-Szintigraphie aufweisen, werden diese dem Stadium 4S gerechnet. Die Unterscheidung zwischen den Stadien 4 und 4S ist aufgrund der unterschiedlichen 5-Jahres Überlebensraten relevant. Multifokale Tumore, wie beispielsweise beidseitige Nebennierentumore, werden nach der Ausdehnung des größten Tumors und der Zusatzbezeichnung M klassifiziert (z.B. 3M). Eine Einschränkung der INSS-Klassifikation ist, dass sie von der Resektion des Tumors beeinflusst wird. Diese ist stark von der Einstellung des Operateurs beeinflusst<sup>27</sup>.

Nachteilig ist dabei einerseits, dass auch kleinere Tumore inkomplett reseziert werden<sup>20</sup> und andererseits operative Komplikationen auftreten können, wenn eine ausgedehnte

Resektion in einer inadäquaten Situation erfolgte<sup>27</sup>. Aus diesem Grund wurde die Definition von einheitlichen, objektiven Kriterien angestrebt, die zur Entscheidung der primären Resektabilität des Tumors beitragen sollten. Erstmals wurden solche Kriterien als Surgical Risk Factors (SRF) in der LNESG1 Studie im Jahr 2005 beschrieben<sup>27</sup>. Diese Studie definierte objektive radiologische Befunde, welche die Relation des Tumors zu vitalen Strukturen und Gefäßen des Situs bei lokalisierten Neuroblastomen demonstrierten<sup>27</sup>. Das Konzept der SRF wurde im Jahr 2005 von der International Neuroblastoma Risk Group (INRG) in das INRG Staging System inkorporiert und als image-defined risk factor (IDRF) bezeichnet<sup>28,29</sup>. Als Leitlinien für das Staging des Neuroblastoms international wurden die IDRFs dann im Jahr 2011 aktualisiert und publiziert<sup>29</sup>. Für die retroperitonealen Tumore stellen der Kontakt mit Nierengefäßen, Tumorkontakt mit mehr als der Hälfte des Umfangs von großen Gefäßen und das Vorliegen von retroperitonealen Tumoren, die sich bis in den Thorax oder das Becken ausdehnen solche IDRFs dar<sup>27</sup>.

Auf die IDRFs basiert die INRG-Klassifikation<sup>27</sup>. Diese unterscheidet zwischen lokoregionalen Tumoren ohne IDRFs (Stadium L1), lokoregionalen Tumoren mit IDRFs (Stadium L2) und Tumoren mit Fernmetastasen (Stadium M). Dabei entspricht das Stadium M einem INSS Stadium 4 und das Stadium MS dem INSS Stadium 4S, lediglich die Altersgrenze für Stadium MS wurde abweichend vom Stadium 4S auf 18 Monate festgelegt. Bei der Präsenz von IDRFs wurde eine ausgedehnte primäre Resektion des Tumors nicht bevorzugt<sup>27</sup>. Das Vorhandensein von einem oder mehreren IDRFs ist bedeutsam für die Risikostratifizierung, bedeutet jedoch nicht, dass der Tumor grundsätzlich nicht resektabel ist<sup>21</sup>. Eine Übersetzung der beiden Systeme ineinander ist nicht ohne weiteres möglich. Aufgrund dessen werden momentan im Rahmen klinischer Studien beide Systeme erfasst<sup>21</sup>.

Neuroblastom Patienten haben je nach Stadium der Erkrankung einen sehr unterschiedlichen Verlauf. Kinder mit einem INSS Stadium 4 Neuroblastom haben nur eine 40- bis 45%ige Heilungschance, diejenigen mit zusätzlicher MYCN-Onkogenamplifikation des Tumors nur von maximal 35–40%<sup>30</sup>. Im Gegensatz hierzu überleben 84% der Kinder im 4S Stadium<sup>31</sup>.

Die Therapie muss dementsprechend anhand des Risikoprofils des jeweiligen Patienten gewählt werden, damit Patienten einer niedrigen Risikogruppe nicht übertherapiert werden und Patienten einer Hochrisikogruppe nicht untertherapiert werden. Aufgrund dessen wurden von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) Leitlinien entwickelt, die die Patienten in Risikogruppen einteilen und die

Therapie der Gruppen bestimmen. Diese Leitlinien werden im deutschsprachigen Raum angewendet<sup>25</sup>.

## **2.11 Therapiekonzept der Hochrisikogruppe**

Eine Biopsie des Primärtumors ist für diese Gruppe nicht standardisiert vorgesehen<sup>30</sup>. Diese erfolgt im Falle einer unzureichenden Diagnosemöglichkeit aus dem Knochenmark. Eine komplette Resektion des Primärtumors war während der NB97 Studie als primäre Operation nur gerechtfertigt, wenn das damit verbundene OP-Risiko vertretbar war<sup>30</sup>. Gemäß der aktuellen Leitlinie ist eine initiale komplette Resektion möglich, falls keine IDRFs vorlagen. Nach Diagnosestellung aus dem Knochenmark oder nach operativer Biopsie im Rahmen der multimodalen Therapie erhalten die Patienten eine Induktionstherapie, anschließend die Resektion des Tumors<sup>20</sup>. An dieser schließt sich eine konsolidierende Hochdosischemotherapie kombiniert mit einer autologen Stammzelltransplantation und eine Post-Konsolidierungs-Therapie an. Eine <sup>131</sup>I-mIBG-Therapie sollte nur im Falle <sup>131</sup>I-mIBG positiver Läsionen stattfinden. Die Strahlentherapie der Primärtumorregion und einzelner aktiver Metastasen erfolgt in der Regel nach der konsolidierenden Hochdosischemotherapie.

### **2.11.1 Induktionstherapie**

Die Induktionstherapie hat sich mittlerweile vor der Resektion eines metastasierten Neuroblastoms durchgesetzt und wird in den Protokollen der pädiatrisch-onkologischen Fachgesellschaften empfohlen<sup>32-35</sup>.

### **2.11.2 Chirurgie**

Die Rolle und insbesondere das Ausmaß der operativen Komponente der multimodalen Therapie beim Hochrisiko-Neuroblastom wird international kontrovers diskutiert und wurde bisher nur limitiert untersucht. Fragestellungen bezüglich der Chirurgie des Hochrisikoneuroblastoms sind das Ausmaß der Resektion des Primärtumors, der Zeitpunkt der Operation innerhalb der multimodalen Therapie sowie die chirurgische Technik der Eingriffe. Die folgenden Verfahren zur Exposition solider abdominalen Tumore dienen als Grundlage der OP-Techniken.

Am häufigsten wird eine quere Laparotomie als Zugang zum Retroperitoneum verwendet. Eine erweiterte Sicht kann durch einen thorakoabdominalen Zugang erreicht werden<sup>36,37</sup>. Dieser deutlich invasivere Zugang ist durch eine Inzision zwischen dem achten und dem neunten Intercostalraum (ICR)<sup>36,37</sup> der Thoraxwand und des Diaphragma charakterisiert, gefolgt von einer medianen Laparotomie<sup>38</sup>. Er eignet sich gut für Tumore, welche sich auf beiden Seiten des Diaphragmas liegen<sup>38</sup>. Eine weniger

invasive Alternative stellt die Durchführung einer alleinigen Inzision des 8. ICR mit anschließender Inzision des Diaphragmas dar. Bezüglich kleinerer Tumore oder zur Kontrolle der intrathorakalen Aorta kann nach Laparotomie eine longitudinale Inzision des Hiatus aorticus als Zugang zum Thorax gewählt werden.

Das Kocher Manöver beschreibt die Mobilisation des rechten Colon und des Duodenums hin zur Mittellinie<sup>39</sup>. Erfasst wurde dies bei den Daten, sofern die Mobilisation des rechten Colons oder Duodenums dokumentiert wurde oder ein Tumor hinter dem Pankreaskopf beschrieben wurde. Eine Erweiterung des Kocher Manövers in die mediale, rechtsseitige viszerale Rotation (Manöver nach Cattell-Braasch) kann durch eine zusätzliche Mobilisation der Mesenterialwurzel von ihrer iliocaecalen Insertion bis zur Plica duodenalis inferior (Plica duodenesocolica) durchgeführt werden<sup>39,40</sup>. Die Mobilisation der Mesenterialwurzel wird im Bereich der avaskulären Schicht der Aufhängung durchgeführt<sup>40</sup> und bietet eine exzellente Sicht auf die renalen Gefäße<sup>39,40</sup>. Zur Freilegung der linken Niere und der Region links paraaortal bis hin zur linken adrenalen Region ist die Mobilisation des linken Colons entscheidend. Die Sicht oberhalb des Pankreasschwanzes und des Areales links des Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica superior bleibt bei alleiniger Verwendung der linksseitigen Kolonmobilisation sehr limitiert. Die Mobilisation von Milz und Pankreas (Wiley's Manöver) kann diese eingeschränkte Sicht erheblich verbessern<sup>39</sup>. Zur Durchführung dessen ist die Inzision des Ligamentum splenorenale und die stumpfe Mobilisation hinter den Gefäßen der Milz und des Pankreas erforderlich. Hierbei wird die Milz als Griff verwendet, um den Pankreasschwanz und -körper zur Mittellinie hin zu mobilisieren. Dies ermöglicht eine exzellente Sicht auf den linken Oberbauch bis hin zum Diaphragma. Die Kombination der linksseitigen Mobilisation des Colons sowie der Mobilisation der Milz, des Pankreas und des Magens ergeben die linksseitige, mediale viszerale Mobilisation. Dies wurde erfasst, sofern die Mobilisation der Milz aus ihrer Aufhängung dokumentiert wurde<sup>39</sup>. Der Zugang zu den links- und rechtsseitigen Regionen unterhalb des Diaphragma kann durch Durchtrennung des linken bzw. rechten Ligamentum triangulare der Leber erreicht werden. Die subdiaphragmalen und retrohepatischen Anteile der Vena cava inferior können durch Durchtrennung des Ligamentum falciforme und der diaphragmalen Faszie freigelegt werden. In den vorliegenden OP-Berichten wurde die Mobilisation der Leber nicht durchgehend dokumentiert, so dass sie keinen Eingang in die Wertung der chirurgischen Technik fand. Der Zugang über die Bursa omentalis wird entweder durch eine Inzision des Omentum minus oder des Ligamentum gastrocolicum erreicht. Dies wurde als durchgeführt dokumentiert, sofern die rechte

Seite des TC oder AMS oder Strukturen innerhalb der Bursa omentalis in den OP-Berichten als sichtbar dokumentiert wurden<sup>39</sup>.

## **2.12 Zielsetzung**

Bisherige Studien an Patienten mit einem Hochrisiko-Neuroblastom haben den Fokus auf das Ausmaß der Resektion<sup>41–43</sup> und der Optimierung der Induktions- und Hochdosis-Chemotherapie<sup>44–46</sup>. Die Auswirkung der operativen Zugangswege in der multimodalen

Therapie in Bezug auf das Gesamtüberleben von Patienten mit einem Hochrisiko-Neuroblastom ist nicht ausreichend untersucht<sup>47</sup>.

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, wie metastasierte abdominale Neuroblastome von pädiatrischen, urologischen und viszeralen Chirurgen operiert wurden. Beabsichtigt wurde die verwendeten OP-Techniken anhand von Operationsberichten standardisiert zu erfassen.

Ein weiteres Ziel war es, ein kinderchirurgisches Standardvorgehen anzuwenden<sup>48,49</sup>, mithilfe dessen der Operateur strukturiert OP-Techniken auswählen kann, um maximale Sicht auf den abdominalen Tumor zu erzielen. Die Operationsberichte sollten mit diesem Protokoll analysiert werden. Anschließend sollte überprüft werden, ob die Anwendung des Protokolls mit der Verhinderung eines lokalen abdominalen Progresses oder mit einer Verbesserung des 5-Jahres- ereignisfreien und Gesamt-Überlebens assoziiert ist.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Patientenkollektiv**

Eingeschlossen wurden alle Patienten der deutschen prospektiven Studie NB 97 mit einem Alter zwischen 18 Monaten und 18 Jahren bei Diagnosestellung, sofern die folgenden Kriterien erfüllt waren:

- Diagnosestellung eines INSS Stadium 4 nach den international anerkannten Kriterien<sup>24</sup>
- Ausschluss von Patienten mit einem Progress unter der Induktionstherapie<sup>30</sup>.
- Durchführung einer Hochdosis-Chemotherapie.
- Bekannter Verlauf in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung.
- Kein Versterben durch therapiebedingte Komplikationen.
- Zusätzlich mussten für die Patienten folgende Informationen verfügbar sein:
  - Befunde der Bildgebung
    - bei Diagnosestellung

- Nach der ersten abdominalen Resektion
- im Falle eines ersten postoperativen Rezidiv/Progression
- zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung
- OP-Bericht der ersten abdominalen Resektion.

Die Patienten wurden zwischen 05.03.1997 und 20.09.2004 in die NB97 Studie eingeschlossen. Die Datenanalyse fand zwischen 13.07.2016 und 13.12.2020 statt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität zu Köln und allen teilnehmenden Kliniken akzeptiert. Die Teilnahme der Patienten erfolgte freiwillig nach Einholung der Einwilligung der Erziehungsberechtigten. Das Studienprotokoll und die Ergebnisse der Studie NB97 wurden bereits an anderer Stelle veröffentlicht<sup>30,50,51</sup>. Eine initiale Tumorbiopsie war zur histopathologischen Untersuchung und Erfassung des MYCN-Amplifikationsstatus und der 1p-Deletion erforderlich, falls die Knochenmarksbiopsie keine ausreichende Analyse erlauben sollte. Bei diesen Patienten war keine histologische Diagnosesicherung aus dem Primärtumor erforderlich. Im Falle einer initialen Biopsie des Primärtumors ohne mindestens subtotale Resektion von Tumoranteilen wurde diese nicht als resezierende Operation gewertet.

### **3.2 Systemische Therapie**

Die Induktionschemotherapie bestand aus drei Zyklen von Cisplatin, Etoposid und Vindesin alternierend mit drei Zyklen von Vincristin, Dacarbazin, Ifosfamid und Doxorubicin. Bei Vorliegen residueller <sup>123</sup>I-mIBG-positiver Läsionen wurde postoperativ eine <sup>131</sup>I-mIBG Therapie durchgeführt. Im Anschluss an die Induktionschemotherapie erfolgte im Rahmen bei allen hier eingeschlossenen Patienten eine myeloablative Chemotherapie mit Melphalan, Carboplatin, Etoposid und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation.

Anschließend erhielten alle Patienten bis 2002 eine Immuntherapie mit dem antidisialogangliosid-2-(anti-GD2-) Antikörper ch14.18 und ab 2002 neun Zyklen von 13-cisRetinsäure<sup>50,51</sup>.

### **3.3 Tumorausdehnung und Image-defined risk factors (IDRF)**

Die Erfassung der Tumorausdehnung und der IDRF erfolgte im Rahmen der Arbeit retrospektiv anhand der radiologischen Befundberichte gemäß den publizierten Definitionen<sup>39-41</sup>. An den viszerale Arterien war dies der Fall, falls der Tumor über fünfzig Prozent der Zirkumferenz des Truncus coeliacus (TC) oder der Arteria mesenterica superior (AMS) einnahm oder jede Art eines Kontaktes zu den renalen Gefäßen

aufwies<sup>42</sup>. Die Ummauerung der Arteria mesenterica inferior (AMI) wurde nicht als IDRF gewertet, da keine Kontraindikation für die Resektion dieses Gefäßes vorlag

42.

Die in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten entsprechen der Hochrisikogruppe.

In dieser Risikogruppe werden Patienten mit einer MYCN-Amplifikation, sowie Patienten mit einem INSS Stadium 4/INRG Stadium M und einem Alter von  $\geq 18$  Monaten eingeteilt.

### **3.4 Operative Techniken**

Als Therapiemodalität ist die operative Resektion des Tumors für eine lokale Kontrolle der Erkrankung von großer Bedeutung<sup>38</sup>. Das invasive Wachstum des Neuroblastoms und somit auch die Ummauerung großer Gefäße und sonstiger vitaler Strukturen und Organe stellen nicht selten eine besondere Herausforderung dar<sup>38</sup>. Laut Protokoll der Studie NB97 wurde eine komplette Resektion des Tumors empfohlen, sofern keine vaskulären Strukturen oder angrenzenden Organe involviert waren. Der abdominelle resezierende Eingriff erfolgte entweder initial oder nach Durchführung der Induktionschemotherapie, falls keine Gefäße oder andere Organe durch den Tumor involviert waren. Bei allen anderen Patienten wurde die Resektion empfohlen, nachdem diese vier bis sechs Zyklen Induktionschemotherapie erhielten. Die Nephrektomie und die Einlage vaskulärer Prothesen wurden nicht empfohlen. Eine inkomplette Resektion des Tumors wurde zur Minimierung des Risikos akuter Komplikationen und langfristiger Organschäden toleriert.

#### **3.4.1 Tumorgruppen**

Die Gruppeneinteilung erfolgte anhand der präoperativen Schnittbildgebung. Hierbei wurden drei Gruppen unterteilt (Abbildung 1).

## Ausdehnung des abdominalen Tumors

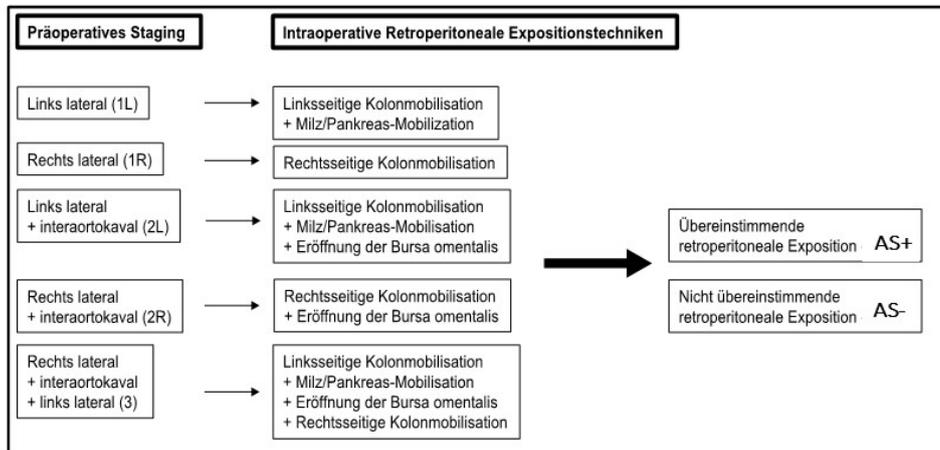
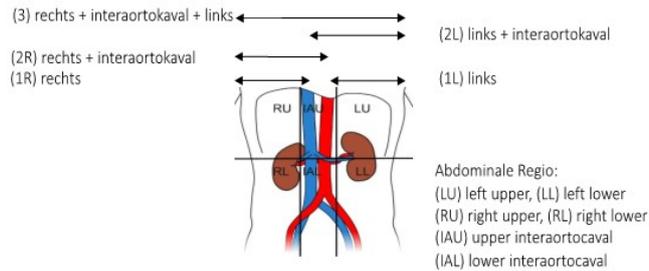


Abbildung 1 Protokoll für die Klassifikation der abdominalen Tumorausdehnung und der Anpassung der operativen Zugangswege.

Definition der Tumorguppen basierend auf der präoperativen Tumorausdehnung (A): 1R, Tumor limitiert in der rechten lateralen abdominalen Region und die ventrale Zirkumferenz der VCI nicht überschreitend. 1L, Tumor limitiert in der linken lateralen abdominalen Region und die ventrale Zirkumferenz der abdominalen Aorta nicht überschreitend. 2, Tumor, der die Interaortocavalregion von der rechten Seite (Gruppe 2R) oder von der linken Seite (Gruppe 2L) überschreitet. 3, Tumor, der sich von der linken zur rechten lateralen abdominalen Region ausdehnt.

- Gruppe 1: Zur Gruppe 1 zählten Tumore, die sich nur im Bereich der lateralen abdominalen Region befanden und die ventrale Zirkumferenz der V. cava inferior oder der Aorta abdominalis nicht überschritten. Für die Gruppen 1 und 2 wurden rechtsseitige Tumore zur Untergruppe R und linksseitige Tumore zur Untergruppe L eingeteilt (z.B. 1R/1L oder 2R/2L).
- Gruppe 2: Wir zählten Tumore, welche bis in die Interaortocavalregion reichten zur Gruppe 2. Für die Gruppen 1 und 2 wurden rechtsseitige Tumore zur Untergruppe R und linksseitige Tumore zur Untergruppe L eingeteilt (z.B. 1R/1L oder 2R/2L).

- Gruppe 3: Zur Gruppe 3 gehörend wurden Tumore definiert, welche von dem rechten bis zum linken lateralen Abdomen reichten. Die Ummauerung des TC oder der AMS führte zur Einteilung des Tumors in die Gruppe 2L, sofern die rechte laterale Abdominalregion nicht involviert war. In allen anderen Fällen erfolgte die Einteilung des Tumors in die Gruppe 3, sofern eine Ummauerung des TC oder der AMS dokumentiert wurde.

### **3.5 Empfohlenes Standardvorgehen zur Definition der intraoperativen Expositionstechniken auf Basis der präoperativen Bildgebung**

Die optimalen Expositionstechniken wurden für jede Gruppe definiert (Abbildung 1). Bei Vorliegen der Techniken wurden eine maximale Sicht des Operateurs auf den Tumor und somit eine übereinstimmende Exposition mit der präoperativ ermittelten Tumorausdehnung angenommen (AS+). Waren nicht alle definierten

Expositionstechniken dokumentiert, klassifizierten wir die OP als ohne übereinstimmende Exposition mit der präoperativen Tumorausdehnung (AS-).

- Für Patienten der Gruppe 1R war eine alleinige Mobilisation des rechtsseitigen Kolons ausreichend.
- Im Falle der Gruppe 1L waren die Mobilisation des linksseitigen Kolons und die Milz/Pankreas Mobilisation erforderlich.
- Analog war auch für die operativen Prozeduren der Gruppen 2R und 2L eine Mobilisation des ipsilateralen Kolons erforderlich.
- Für Tumore der Gruppe 2L waren neben der linksseitigen Mobilisation des Colons zusätzlich eine Milz/Pankreas Mobilisation und der Zugang über die Bursa omentalis gefordert.
- Für Tumore der Gruppe 2R waren eine Mobilisation des rechten Colons und der Zugang über die Bursa omentalis erforderlich.
- Für Tumore der Gruppe 3 waren eine bilaterale Kolonmobilisation, eine Milz/Pankreas-Mobilisation und der Zugang zur Bursa omentalis gefordert.

Ein postoperatives abdominelles Event (Ereignis) wurde definiert, sofern entweder der Patient verstarb, eine Progression verbliebener abdomineller Tumorreste entdeckt oder ein Rezidiv eines bereits komplett resezierten Tumors festgestellt wurden.

### **3.6 Definition des Resektionsausmaßes**

Hinsichtlich des postoperativen Resektionsausmaßes legten wir folgende Kriterien fest.

Eine sicher komplette Resektion (CR+) wurde angenommen, wenn der Operateur im OP-Bericht keine sichtbaren oder palpierbaren Tumorreste dokumentierte und in der postoperativen Bildgebung ebenfalls keine Tumorreste oder unklaren Befunde beschrieben worden waren.

Im Gegensatz dazu wurde eine sicher inkomplette Resektion (CR-) angenommen, wenn der Operateur im OP-Bericht sichtbare oder palpable Tumorreste dokumentierte oder in der postoperativen Bildgebung Tumorreste dokumentiert worden waren.

Reste unklarer Dignität (CRx) wurden klassifiziert, wenn in der postoperativen Bildgebung Reste dokumentiert worden waren, die nicht eindeutig als Tumorreste bewertet wurden. Dies umfasst beispielweise fragliche Hämatome, Flüssigkeitskolektionen oder bildmorphologisch narbig imponierende Strukturen. Die Kategorien CR- und CRx wurden in die Kategorie vermutete inkomplette Resektion (SCR-) zusammengefasst.

Zusätzlich wurde in einer zweiten Klassifikation nur die intraoperative Einschätzung des Chirurgen herangezogen. Falls der Chirurg intraoperativ eine makroskopische komplette Resektion angab, wurden diese Patienten als intraoperativ makroskopisch reseziert klassifiziert (SurgCR+), andernfalls als nicht intraoperativ makroskopisch reseziert (SurgCR-).

Das Ausmaß der Resektion wurde retrospektiv festgelegt anhand der OP-Berichte und der Befundberichte der postoperativen Bildgebung. Die Bewertung der Dokumente erfolgten gemeinsam durch die Autorin der Dissertation und einen weiteren Facharzt für Kinderchirurgie. Die Daten wurden anschließend validiert durch einen Facharzt für Kinderheilkunde mit Schwerpunktbezeichnung Kinderonkologie und einen Facharzt für Kinderchirurgie.

### **3.7 Statistische Analyse**

Für die statistische Auswertung wurde die Software IBM SPSS® (Version 28; SPSS, Chicago, USA) verwendet. Kategoriale Variablen wurden mit dem two-tailed Chi square test oder mit dem Fischer's exact test verglichen. Vor Auswahl der statistischen Tests erfolgte die Prüfung des Parameters Alter bei Diagnose auf Normalverteilung mittels des Shapiro-Wilk Tests. Im Falle einer nicht vorhandenen Normalverteilung ( $P < 0,05$ ) erfolgte die weitere Analyse mittels des robusteren Mann-Whitney U-Tests. Für den Vergleich des Alters bei Diagnosestellung wurden der Median und das 95% Konfidenzintervall (95% CI) angegeben und der Mann-Whitney Test zur statistischen Auswertung durchgeführt. Der Log-Rank-Test wurde für den Vergleich von Überlebenswahrscheinlichkeiten verwendet. Für die Auswertung wurde der Mittelwert  $\pm$  Standardfehler (SE) der verglichenen Patientengruppen angegeben. Als statistisch signifikant wurden die Differenzen mit einem  $p$ -Wert kleiner als 0,05 angenommen.

Zur Analyse der initialen Primärtumor-Histologie gemäß International Neuroblastoma Pathology Classification<sup>52,53</sup> (INPC) wurde einerseits zwischen einem undifferenzierten Neuroblastom oder einem initial nekrotischen Tumor und andererseits einer vorhandenen Differenzierung zum Ganglioneuroblastom unterschieden. Angegeben wurde auch der Anteil der Patienten, bei denen initial keine Biopsie des abdominalen Primärtumors durchgeführt worden war.

Die Gesamt-Überlebensrate in Monaten (Overall Survival, OS) wurde vom Zeitpunkt der initialen Diagnose bis zum Exitus oder bis zum Zeitpunkt der letzten bekannten Information zum Überleben des Patienten gemessen. Das ereignisfreie Überleben in

Monaten (EFS) wurde vom Zeitpunkt der initialen Diagnose bis zum Auftreten des ersten Events oder bis zur letzten Nachbeobachtung gemessen, falls kein Event eingetreten war. Therapiebedingte Todesfälle wurden ausgeschlossen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patienten

In der NB97 Studie wurden 203 Patienten mit einem abdominalen neuroblastischen Tumor mit Fernmetastasen (INSS 4), die älter als 18 Monate alt waren, identifiziert. Ausgeschlossen wurden 7 Patienten ohne abdominale Resektion, 2 Patienten, die eine abdominale Resektion trotz Progress des abdominalen Primärtumors unter der Induktionschemotherapie aufwiesen, 39 Patienten ohne eindeutige Informationen zur Tumorausdehnung nach der Induktionschemotherapie und vor der 1. abdominalen Resektion, 18 Patienten aufgrund fehlender Befunde zur intra- oder postoperativen Tumorausdehnung, sowie 34 Patienten aufgrund fehlender Hochdosis-Chemotherapie und 5 Patienten wegen nicht tumorbedingtem Exitus (Abbildung 2).

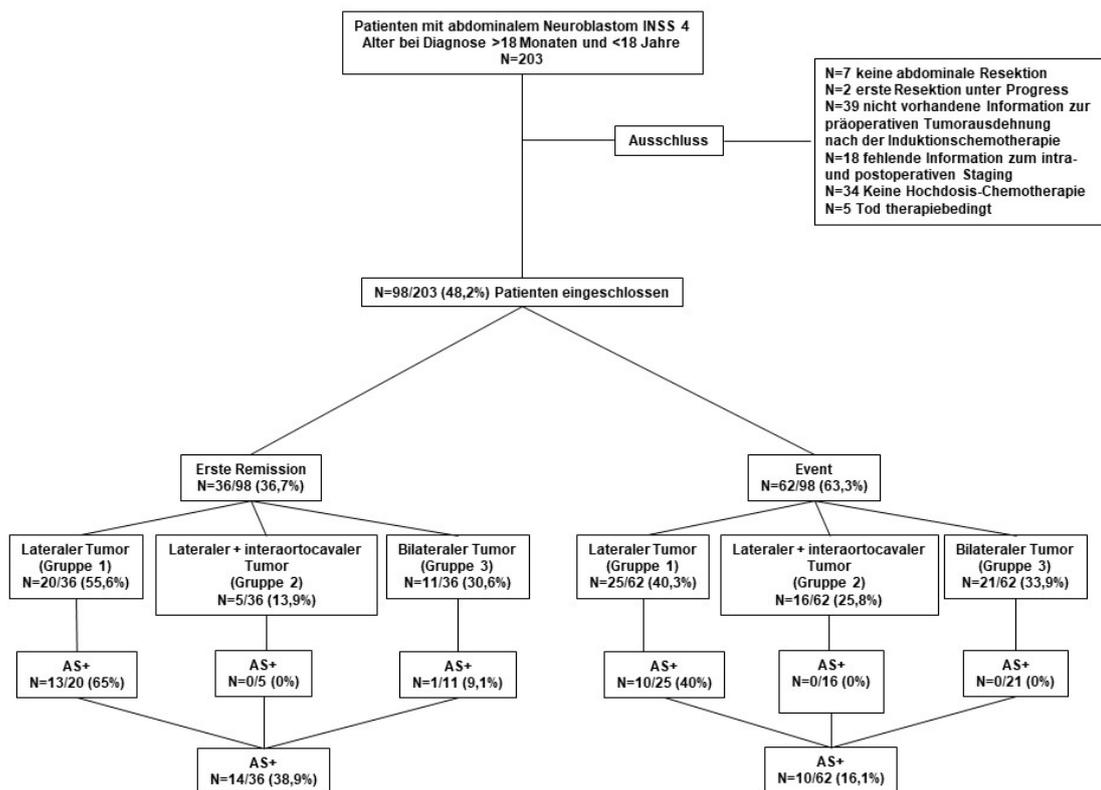


Abbildung 2 Flussdiagramm der Verteilung der operativen Techniken zwischen Patienten mit 1. Remission und mit Event

AS+ dokumentierte Anpassung der OP-Techniken an die präoperative Tumorausdehnung  
Insgesamt wurden 98/203 (48,2%) der Patienten eingeschlossen. 36/98 (36,7%) dieser

Patienten erreichten eine anhaltende 1. Remission und 62/98 (63,3%) entwickelten ein Event. Die Größe der präoperativen Tumorausdehnung (Tabelle 1) unterschied sich nicht zwischen Patienten mit 1. Remission und denen mit Event ( $P=0,632$ ). Bilaterale Tumore traten in 55,6% der Patienten mit 1. Remission und 56,5% der Patienten mit Event auf. Die Ausdehnung erreichte nur den interaortokavalen Raum bei 19,4% der Patienten mit Remission und bei 25,8% der Patienten mit Event. Laterale Tumore waren in 25% der Patienten mit 1. Remission und in 17,7% der Patienten mit Event vorhanden.

	Patienten N (%)			
Parameter N, (%)	Alle 98 (100)	1. Remission 36/98 (36,7)	Event 62/98 (63,3)	<i>P</i> (1. Remission vs. Rezidiv)
<b>Geschlecht weiblich</b>	35/98 (35,7)	9/36 (25)	26/62 (35,7)	0,126
<b>Medianes Alter in Monaten (95% CI)</b>	39 (20-120)	35 (19-101)	42 (21-151)	0,189
<b>MYCN+</b>	25/98 (25,5)	11/36 (30,6)	14/62 (22,6)	0,472
<b>Tumorausdehnung vor 1. Resektion</b>				
Lateral	20/98 (20,4)	9/36 (25)	11/62 (17,7)	0,632
Interaortokaval	23/98 (23,5)	7/36 (19,4)	16/62 (25,8)	
Bilateral	55/98 (56,1)	20/36 (55,6)	35/62 (56,5)	
<b>Primäre Resektion</b>	13/98 (13,3)	6/36 (16,7)	7/62 (11,3)	0,540
<b>Initiale Histologie Primärtumor</b>				
Neuroblastom	54/98 (55,1)	25/36 (69,4)	29/62 (46,8)	0,112
Ganglioneuroblastom	8/98 (8,2)	2/36 (5,6)	6/62 (9,7)	
Nicht verfügbar	36/98 (36,7)	9/36 (25)	27/62 (43,5)	
<b>AS+</b>	24/98 (24,5)	14/36 (38,9)	10/62 (16,1)	<b>0,015</b>
<b>Ausmaß 1. Resektion</b>				
CR+	42/98 (42,9)	22/36 (61,1)	20/62 (32,3)	<b>0,022</b>
CR-	37/98 (37,8)	10/36 (27,8)	27/62 (43,5)	
CRx	19/98 (19,4)	4/36 (11,1)	15/62 (24,2)	
SCR- (CR- und CRx)	56/98 (57,1)	14/36 (38,9)	42/62 (67,7)	0,006
<b>Radiotherapie</b>	18/98 (18,4)	6/36 (16,7)	12/62 (19,4)	0,794
<b>mIBG-Therapie</b>	34/98 (34,7)	9/36 (25)	25/62 (40,3)	0,186

*Tabelle 1 Verteilung von prognostischen Faktoren für Patienten mit 1. Remission und Event nach der 1. abdominalen Resektion*

*Verteilung des weiblichen Geschlechts, des Alters bei Diagnose, der MYCN-Amplifikation (MYCN+), der Tumorausdehnung vor der 1. Resektion, des Anteils primärer Resektionen (vor Chemotherapie), der initialen histologischen Diagnose des abdominalen Tumors, des Anteils von OP-Techniken, die an die präoperative Tumorausdehnung angepasst waren (AS+), sowie des Resektionsausmasses. Hierbei wurde zwischen Patienten mit einer gesichert kompletten Resektion (CR+), Patienten mit einer gesichert inkompletten Resektion (CR-) und Patienten mit einem unklaren Resektionsstatus (CRx) unterschieden. Die Gruppen CR- und CRx wurden in die Gruppe mit Verdacht auf inkompletter Resektion (SCR-) zusammengefasst. Des Weiteren wurde der Anteil der Patienten, die eine mIBG-Therapie oder Bestrahlung erhielten erfasst. Das Alter bei der Diagnose in Monaten wurde mit dem Mann-Whitney-Test und kategoriale Variablen mit dem zweiseitigen Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test nach Fisher verglichen. Statistische Tests wurden bei  $P < 0,05$  als signifikant angesehen.*

Zwischen den Patienten mit 1. Remission und denen mit Event zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der Faktoren Geschlecht bei Diagnosestellung, Anteil der Patienten mit MYCN-Amplifikation oder des initialen histologischen Differenzierungsgrads des abdominalen Primärtumors (Tabelle 1). So betrug der Anteil der Patienten mit MYCN-Amplifikation in der Gruppe mit 1. Remission 30,6% im Vergleich zu 22,6% in der Gruppe mit Event ( $P=0,472$ ).

Die Überprüfung und Verteilung des Alters bei Diagnose mittels des Shapiro-Wilk Tests ergab, dass keine Normalverteilung vorlag ( $P < 0,001$ ). Die weitere statistische Analyse dieses Parameters erfolgte daher mit dem Mann-Whitney U-Test.

Die häufigste histologische Diagnose aus dem abdominalen Primärtumor war in beiden Gruppen die eines Neuroblastoms ohne Differenzierungszeichen zum Ganglioneuroblastom (69,4% vs. 46,8%,  $P=0,112$ ). Tendenziell hatten mehr Patienten mit einem Event initial keine abdominale Primärtumorbiopsie erhalten als die Patienten mit 1. Remission, dies war jedoch nicht statistisch signifikant (43,5% vs. 25%,  $P=0,112$ ).

Die Rate an primären Resektionen vor Durchführung der Chemotherapie betrug 13,3% in allen eingeschlossenen Patienten. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Patienten mit 1. Remission und denen mit Event (16,7% vs. 11,3%,  $P=0,540$ ). Ebenfalls kein Unterschied zwischen den Gruppen mit 1. Remission vs. Event zeigte sich für die Häufigkeit der Durchführung einer Radiotherapie (16,7% vs. 19,4%,  $P=0,794$ ) oder einer mIBG-Therapie (25% vs. 40,3%,  $P=0,186$ ).

## **4.2 Verwendete operative Zugangswege und Anpassung an die präoperative Tumorausdehnung**

Insgesamt stellten wir fest, dass eine Milz-Pankreas-Mobilisation nur in 21,3% der laut Standardvorgehen empfohlenen Fälle dokumentiert worden war (Tabelle 2). Im Einzelnen waren es 31,3% der Tumore der Gruppe 1L, 18,2% der Tumore der Gruppe 2L und 12,5% der Tumore der Gruppe 3.

Die Eröffnung der Bursa omentalis war in 11,3% der im Standardvorgehen empfohlenen Fälle durchgeführt worden. Dies war der Fall in 9,1% der Patienten mit Tumoren der Gruppe 2L, 0% in der Gruppe 2R und 15,6% der Patienten in der Gruppe 3.

Die bilaterale Kolonmobilisation wurde ausschließlich für bilaterale Tumore der Gruppe 3 empfohlen. Dokumentiert war dies in 15,6% der empfohlenen Patienten.

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Techniken, wurden die einseitige Mobilisation des Kolons linksseitig in 72% der empfohlenen Fälle und rechtsseitig in 81,8% der Fälle dokumentiert.

Die Durchführung von Kombinationen der Techniken, die laut Standardvorgehen eine Anpassung der Exposition an die präoperative Tumorausdehnung ermöglicht hätte (AS+), wurde nur in 24/98 (24,5%) der Patienten dokumentiert (Tabelle 2). Die Häufigkeit der Anpassung der OP-Techniken war unterschiedlich in den einzelnen Tumorguppen 1R, 1L, 2R, 2L und 3 ( $P < 0,001$ ). Diese Anpassung erfolgte in 13/13 (100%) der Patienten der Gruppe 1R, bei denen nur die rechtsseitige Kolonmobilisation gefordert war. Sie betrug hingegen nur 31,3% bei den Patienten der Gruppe 1L, bei denen linksseitige Kolonmobilisation plus Mobilisation von Milz und Pankreas gefordert waren.

War zusätzlich der Zugang zur Bursa omentalis gefordert, wie in der Gruppe 2L, sank die AS+ Rate auf 0%. Die AS+ Rate betrug für rechtsseitige, bis in den interaortokavalen Raum reichende Tumore der Gruppe 2R aufgrund des fehlenden Zugangs zur Bursa omentalis ebenfalls 0%. Wenn für bilaterale Tumore der Gruppe 3 die Kombination aus bilateraler Kolonmobilisation, Zugang zur Bursa omentalis und Milz/Pankreas Mobilisation gefordert waren, stellten wir fest, dass all diese Techniken in Kombination nur bei einem von 32 (3,1%) Patienten durchgeführt worden waren. Einzeln waren die bilaterale Kolonmobilisation in 5/32 (15,6%) Patienten, die Milz-Pankreas Mobilisation in 4/32 (12,5%) und der Zugang zur Bursa omentalis in 5/32 (15,6%) der Fälle mit bilateralen Tumoren durchgeführt worden.

Patienten mit einem fortgeschrittenem Tumorstadium, bei präoperativer Ausdehnung des Tumors in den Interaortokavalraum, wiesen signifikant seltener eine Ausschöpfung aller

Expositionsmethoden auf als Patienten mit nicht fortgeschrittenem Stadium, bei lateral begrenzten Tumoren (1/53 /1,9%) vs. 23/45 (51,1%) Patienten,  $P<0,001$ ).

Gleichzeitig wiesen Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium signifikant seltener eine komplette Resektion auf, als Patienten mit nicht fortgeschrittenem Tumorstadium (16/53 (30,2%) vs. 26/45 (57,8%),  $P=0,008$ )

Operative Zugangstechniken	Technik durchgeführt /empfohlen N (%)	Präoperative Tumorgruppen N (%)				
		1L	1R	2L	2R	3
Patienten	98 (100)	32 (32,7)	13 (13,3)	11 (11,2)	10 (10,2)	32 (32,7)
Linksseitige KolonMobilisation	54/75 (72)	<b>32/32</b> <b>(100)</b>	0/13 (0)	<b>10/11</b> <b>(90,9)</b>	0/10 (0)	<b>12/32</b> <b>(37,5)</b>
Rechtsseitige Kolon-Mobilisation	45/55 (81,8)	1/32 (3,1)	<b>13/13</b> <b>(100)</b>	1/11 (9,1)	<b>10</b> <b>(100)</b>	<b>22/32</b> (68,8)
Bilaterale KolonMobilisation	5/32 (15,6)	1/32 (3,1)	0/13 (0)	0/11 (0)	0/10 (0)	<b>5/32</b> <b>(15,6)</b>
Milz-PankreasMobilisation	16/75 (21,3)	<b>10/32</b> <b>(31,3)</b>	0/13 (0)	<b>2/11</b> <b>(18,2)</b>	0/10 (0)	<b>4/32</b> <b>(12,5)</b>
Eröffnung der Bursa omentalis	6/53 (11,3)	4/32 (12,5)	0/13 (0)	<b>1/11</b> <b>(9,1)</b>	<b>0/10</b> <b>(0)</b>	<b>5/32</b> <b>(15,6)</b>
AS+	<b>24/98</b> <b>(24,5)</b>	<b>10/32</b> <b>(31,3)</b>	<b>13/13</b> <b>(100)</b>	<b>0/11</b> <b>(0)</b>	<b>0/10</b> <b>(0)</b>	<b>1/32</b> <b>(3,1)</b>
Postoperativer Verlauf		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
CR+	42/98 (42,9%)	14/32 (43,8%)	12/13 (92,3%)	4/11 (36,4%)	5/10 (50%)	7/32 (21,9%)
Abdominales Event	30/98 (30,6%)	8/32 (25%)	2/13 (15,4%)	5/11 (45,5%)	4/10 (40%)	11/32 (34,4%)
1. Remission	36/98 (36,7%)	10/32 (31,3%)	10/13 (76,9%)	3/11 (27,3%)	2/10 (20%)	11/32 (34,4%)

Tabelle 2 Anpassung der chirurgischen Expositionstechniken an die präoperative Tumorausdehnung.

*Chirurgische Expositionstechniken durchgeführt/empfohlen durch das Standardvorgehen. Chirurgische Expositionstechniken angepasst an die präoperative Tumorausdehnung (AS+), gesichert komplette Resektion (CR+), abdominales Event, anhaltende 1. Remission. Die Einteilung der Tumor Gruppen basiert auf der präoperativen Tumorgöße: 1R, Tumor limitiert im rechten lateralen Kompartiment und nicht die ventrale Zirkumferenz der V. cava inferior überschreitend. 1L, Tumor limitiert im linken lateralen Kompartiment und nicht die ventrale Zirkumferenz der abdominalen Aorta überschreitend. 2, Tumor nur bis in die InteraortocavalRegion von rechts reichend (Gruppe 2R) oder von links reichend (Gruppe 2L). 3, Tumor von der linken zur rechten lateralen Region reichend. Die chirurgischen Expositionstechniken, die für jede Tumorgruppe durch das Protokoll empfohlen werden, sind in der Tabelle fett markiert.*

### **4.3 Vergleich der operativen Zugangswege zwischen Patienten mit 1.**

#### **Remission und Patienten mit Event**

AS+ war mit 14/36 (38,9%) Patienten häufiger bei den Resektionen von Patienten mit anhaltender 1. Remission als mit 10/62 (16,1%) bei den Patienten mit Event ( $P=0,015$ ) dokumentiert (Abbildung 2, Tabelle 1).

Bei den Patienten mit anhaltender 1. Remission waren es 55,6% der Patienten der Gruppe 1 und 30,6% der Patienten der Gruppe 3 (Abbildung 2). Keine Patienten der Gruppe 2 hatten AS+ dokumentiert. Im Fall der Patienten mit Event war AS+ bei 40% der Patienten in der Gruppe 1 dokumentiert und bei 0% der Patienten der Gruppen 3 und 2 gefunden worden.

Betrachtet man die Verteilung der Tumorgruppen bei Patienten mit AS+ und AS- zeigt sich, dass die Anpassung der operativen Zugangswege AS+ bei Patienten mit lateral begrenzten Tumoren häufiger auftrat ( $P<0,001$ ) als bei den Kindern mit interaortokaval begrenzten oder bilateralen Tumoren (Tabelle 3). 95,8% der Patienten mit AS+ hatten laterale Tumore. Von den als 24 als AS+ klassifizierten Tumoren war keiner der bis in den interaortokavalen Raum reichenden Tumoren und nur einer (4,2%) bilateral Tumore.

Bei den 74 als AS- klassifizierten Tumoren zeigte sich hingegen ein größerer Anteil von Tumoren, die bis interaortokaval reichten (28,4%) oder sich bilateral ausdehnten (41,9%).

Patienten mit AS+ wiesen häufiger eine komplette Resektion als Patienten mit AS- auf (66,7% vs. 35,1%,  $P=0,015$ ). Im Gegensatz hierzu wiesen Patienten mit AS- häufiger als Patienten mit AS+ eine gesichert inkomplette Resektion CR- (40,5% vs. 29,2%) und einen unklaren Resektionsstatus CRx auf (24,3% vs. 4,2%).

Wenn die Patienten mit CR- und CRx in der Gruppe mit Verdacht auf inkompletter Resektion (SCR-) zusammengefasst wurden zeigte sich ebenfalls eine Häufung dieser Patienten im Falle von AS- im Vergleich zu den Patienten mit AS+ (64,9% vs. 33,3%,  $P=0,009$ , Tabelle 3).

Die Häufigkeit einer bestätigten kompletten makroskopischen Resektion (CR+) nahm mit der Anzahl der für AS+ geforderten Expositionstechniken signifikant ab ( $P<0,001$ ). Für eine Technik (Patienten der Gruppe 1R) betrug die CR+ Rate 12/13 (92,3%), für 2 Techniken (Gruppen 1L und 2R) betrug sie 19/42 (45,2%), für 3 Techniken (Patienten der Gruppe 2L) 4/11 (36,4%) und für 4 Techniken (Patienten der Gruppe 3) 7/32 (21,9%).

Patienten mit AS+ und diejenigen mit AS- unterschieden sich nicht hinsichtlich Geschlechtes, Alter bei Diagnose, Anteil der Kinder mit MYCN-Amplifikation, Grad der initialen histologischen Differenzierung des Primärtumors, Frequenz der initialen osteomedullären, zerviko-thorakalen und hepatischen Metastasen (Tabelle 3). Des Weiteren gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit einer Radiotherapie oder mIBG-Therapie.

Die Häufigkeit von späteren abdominalen Events betrug nach AS+ 16,7% und nach AS- 35,1%. Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $P=0,126$ ).

	Patienten N (%)			
Parameter N, (%)	Alle 98 (100)	AS+ 24 (24,5)	AS- 74 (75,5)	<i>P</i> (AS+ vs. AS-)
<b>Geschlecht weiblich</b>	35/98 (35,7)	8/24 (33,3)	27/74 (36,5)	1,000
<b>Medianes Alter in Monaten (95% CI)</b>	39 (20-120,7)	34 (20-173,5)	41 (19,7-111,7)	0,653
<b>MYCN+</b>	25/98 (25,5)	5/24 (20,8)	20/74 (27)	0,603
<b>Maximale Tumorausdehnung vor der 1. Resektion</b>				
Lateral	45/98 (45,9)	23/24 (95,8)	22/74 (29,7)	<b>&lt;0,001</b>
Interaortokaval	21/98 (21,4)	0/24 (0)	21/74 (28,4)	
Bilateral	32/98 (32,7)	1/24 (4,2)	31/74 (41,9)	
<b>Primäre Resektion</b>	13/98 (13,3)	2/24 (8,3)	11/74 (14,9)	0,511
<b>Initiale Histologie des abdominalen Primärtumors</b>				
Neuroblastom	54/98 (55,1)	11/24 (45,8)	43/74 (58,1)	0,362
Ganglioneuroblastom	8/98 (8,2)	1/24 (4,2)	7/74 (9,5)	
Nicht verfügbar	36/98 (36,7)	12/24 (50)	24/74 (32,4)	
<b>Osteomedulläre Metastasen initial</b>	95/98 (96,9)	23/24 (95,8)	72/74 (97,3)	1,000
<b>Zerviko-thorakale Metastasen initial</b>	34/98 (34,7)	8/24 (33,3)	26/74 (35,1)	1,000
<b>Hepatische Metastasen initial</b>	16/98 (16,3)	7/24 (29,2)	9/74 (12,2)	0,062
<b>Ausmaß 1. Resektion</b>				
CR+	42/98 (42,9)	16/24 (66,7)	26/74 (35,1)	<b>0,015</b>
CR-	37/98 (37,8)	7/24 (29,2)	30/74 (40,5)	

CRx	19/98 (19,4)	1/24 (4,2)	18/74 (24,3)	
SCR- (CR- und CRx)	56/98 (57,1)	8/24 (33,3)	48/74 (64,9)	<b>0,009</b>
<b>Radiotherapie</b>	18/98 (18,4)	5/24 (20,8)	13/74 (17,6)	0,764
<b>MIBG-Therapie</b>	34/98 (34,7)	8/24 (33,3)	26/74 (35,1)	1,000
<b>Abdominales Event</b>	30/98 (30,6)	4/24 (16,7)	26/74 (35,1)	0,126

*Tabelle 3 Verteilung von prognostischen Faktoren für Patienten mit Anpassung (AS+) und fehlender Anpassung (AS-) der operativen Zugangstechniken an die präoperative Tumorausdehnung*

*Verteilung des weiblichen Geschlechts, des Alters bei Diagnose, der MYCN-Amplifikation (MYCN+), der Tumorausdehnung vor der 1. Resektion, des Anteils primärer Resektionen (vor Chemotherapie), der initialen histologischen Diagnose des abdominalen Tumors, des Anteils von initialen osteomedullären, zerviko-thorakalen und hepatischen Metastasen, sowie des Resektionsausmasses. Hierbei wurde zwischen Patienten mit einer gesichert kompletten Resektion (CR+), Patienten mit einer gesichert inkompletten Resektion (CR-) und Patienten mit einem unklaren Resektionsstatus (CRx) unterschieden. Die Gruppen CR- und CRx wurden in die Gruppe mit Verdacht auf inkompletter Resektion (SCR-) zusammengefasst. Des Weiteren wurde der Anteil der Patienten, die eine mIBG-Therapie oder Bestrahlung erhielten und der Anteil der Patienten mit einem abdominalen Event erfasst. Das Alter bei der Diagnose in Monaten wurde mit dem Mann-Whitney-Test und die kategorischen Variablen wurden mit dem zweiseitigen ChiQuadrat-Test oder dem exakten Test nach Fisher verglichen. Statistische Tests wurden bei  $P < 0,05$  als signifikant angesehen.*

AS+ führte im Vergleich zu AS- zu einem längeren ereignisfreien Überleben ( $P=0,014$ , Abbildung 3). Die durchschnittliche 5-Jahres-EFS Rate für AS+ betrug  $62,5\% \pm 9,9\%$  und für AS-  $33,8\% \pm 5,5\%$ .

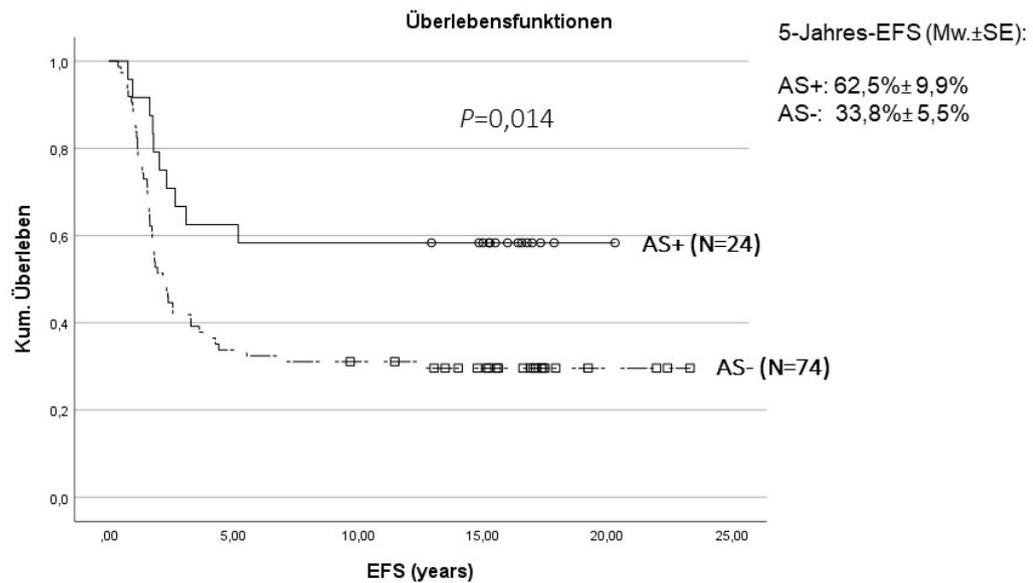
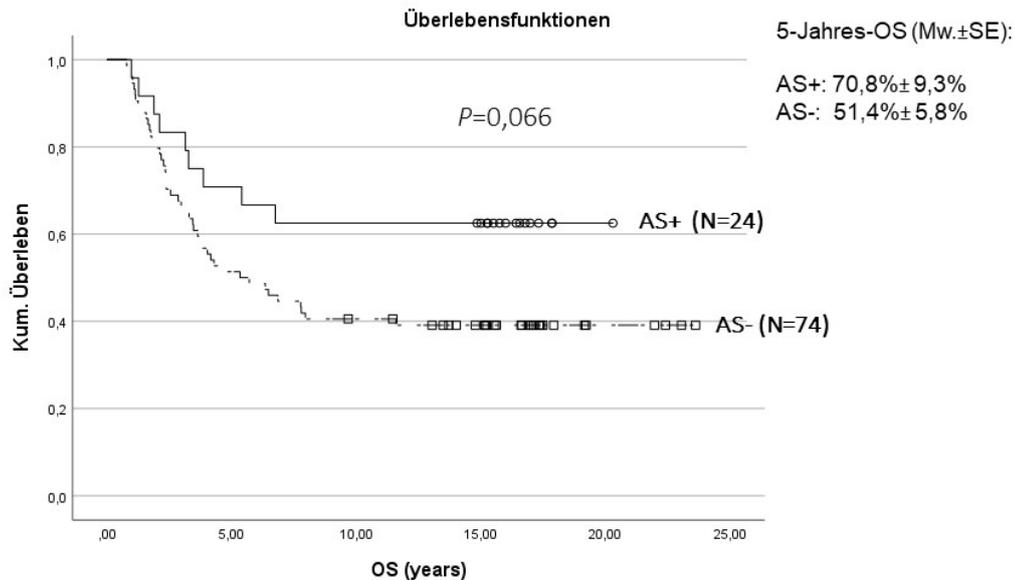


Abbildung 3 Kaplan-Meier Kurve mit Vergleich des EFS zwischen Patienten mit Anpassung (AS+) vs. fehlender Anpassung (AS-) der operativen Zugangstechniken an die präoperative Tumorausdehnung

Patienten mit AS+ hatten eine 5-Jahres Gesamt-Überlebensrate (5-Jahres-OS) von 70,8%±9,3% im Vergleich zu 51,4%±5,8% bei den Patienten mit AS- (Abbildung 4). Der Unterschied im Gesamt-Überleben erreichte keine statistische Signifikanz ( $P=0,066$ ).



Jahre	0	1	2	3	4	5	8	10
AS+								
Anzahl Patienten mit Risiko	24	23	21	20	17	17	15	15
Standardfehler		0,041	0,068	0,076	0,093	0,093	0,099	0,099
AS-								
Anzahl Patienten mit Risiko	74	72	59	49	42	38	30	29
Standardfehler		0,019	0,047	0,055	0,058	0,058	0,057	n.a.

Abbildung 4 Kaplan-Meier Kurve mit Vergleich des OS zwischen Patienten mit Anpassung (AS+) vs. fehlender Anpassung (AS-) der operativen Zugangstechniken an die präoperative Tumorausdehnung

#### 4.4 Vergleich des Resektionsausmaßes zwischen Patienten mit 1. Remission und Patienten mit Event

Eine komplette Resektion war signifikant häufiger bei Patienten mit anhaltender 1. Remission als bei Patienten mit Event (61,1% vs. 32,3%,  $P=0,022$ ) erzielt worden (Abbildung 5, Tabelle 1).

In der Gruppe der Patienten mit anhaltender 1. Remission, stellten wir fest, dass CR+ häufiger bei lateralen Tumoren und bei bis interaortokaval reichenden Tumoren als bei bilateralen Tumoren erreicht werden konnte (75% und 80% vs. 27,3%,  $P= 0,025$ , Abbildung 5).

Bei den Patienten mit Event war die CR+ Rate in allen Tumor-Gruppen ohne Unterschied untereinander reduziert (Gruppe 1: 44%, Gruppe 2: 31,3%, Gruppe 3: 19%,  $P=0,192$ , Abbildung 5).

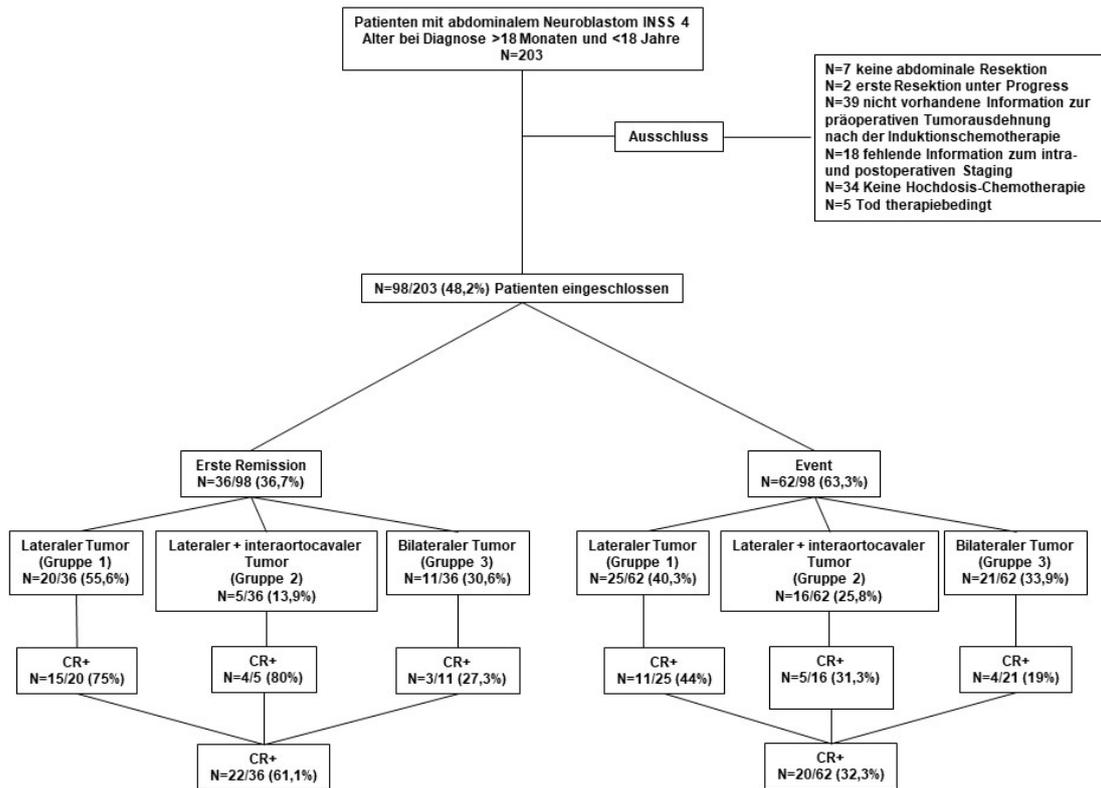
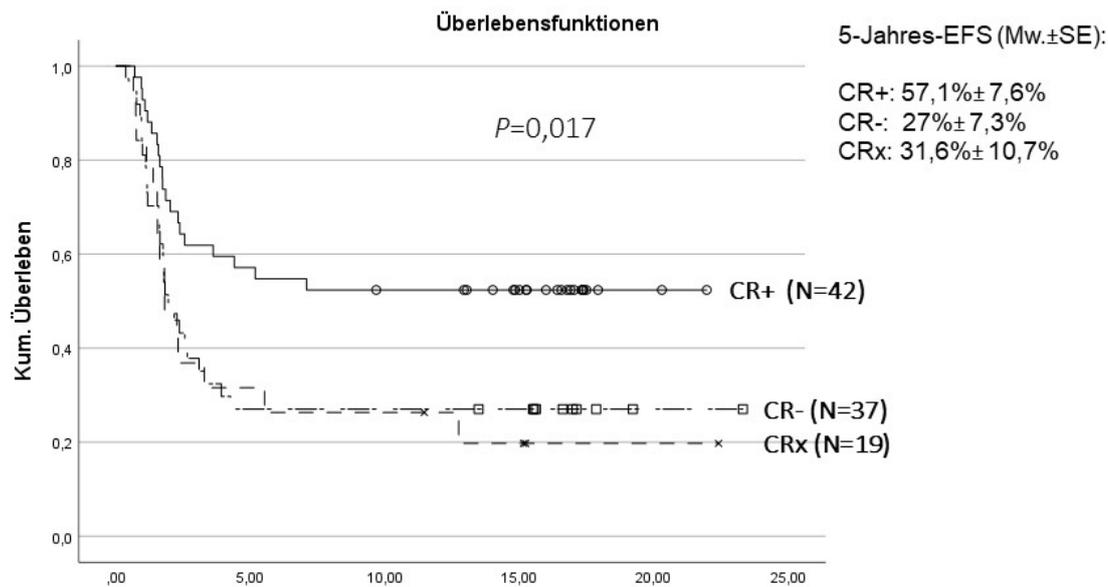


Abbildung 5 Flussdiagramm der Verteilung des Resektionsausmaßes zwischen Patienten mit 1. Remission und mit Event

CR+ gesichert komplette 1. abdominale Resektion

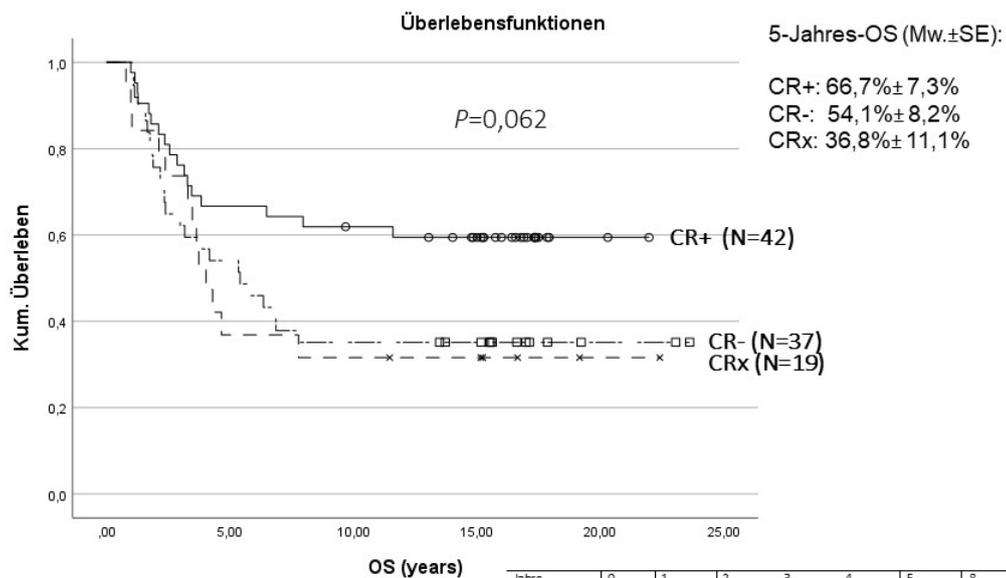
CR+ war im Vergleich zu CR- und zu CRx mit einem längeren EFS (Abbildung 6) vergesellschaftet (5-Jahres-EFS: 57,1%±7,6% vs. 27%±7,3% vs. 31,6±10,7%, P=0,017).



Jahre	0	1	2	3	4	5	8	10
<b>CR+</b>								
Anzahl Patienten mit Risiko	42	39	30	26	25	24	22	21
Standardfehler		0,040	0,070	0,075	0,076	0,076	0,077	n.a.
<b>CR-</b>								
Anzahl Patienten mit Risiko	37	30	18	14	11	10	10	10
Standardfehler		0,064	0,082	0,080	0,075	0,073	0,073	0,073
<b>CRx</b>								
Anzahl Patienten mit Risiko	19	16	9	6	6	6	5	5
Standardfehler		0,084	0,115	0,107	0,107	0,107	0,101	0,101

Abbildung 6 Kaplan-Meier Kurve mit Vergleich des EFS zwischen Patienten mit gesicherter kompletter (CR+), gesicherter inkompletter (CR-) Resektion und unklarem Resektionsausmaß (CRx)

Das OS (Abbildung 7) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit CR+, CR- und CRx (66,7±7,3% vs. 54,1%±8,2% vs. 36,8%±11,1%,  $P=0,062$ ).

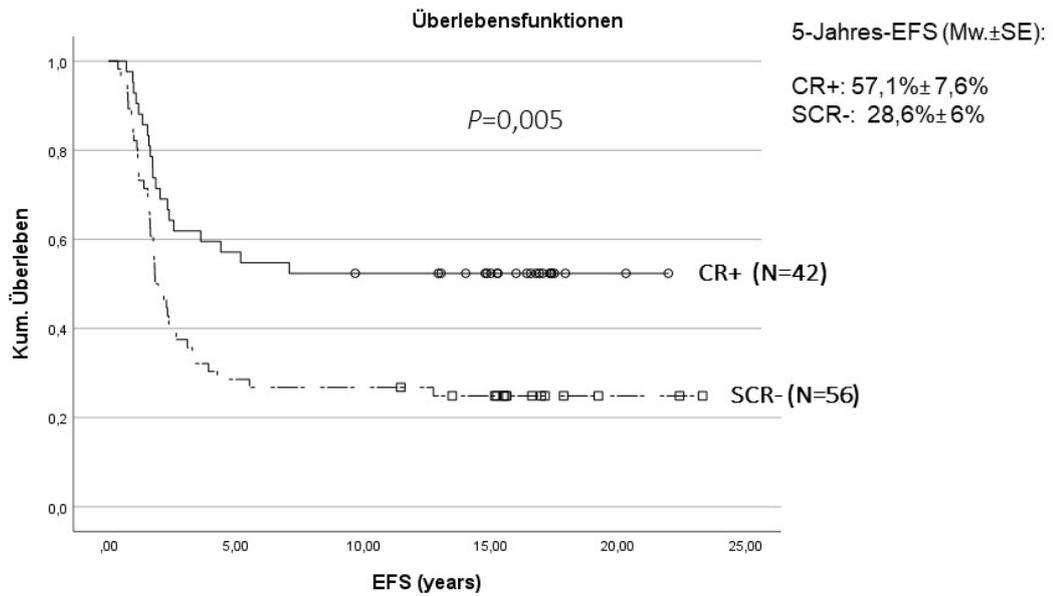


Jahre	0	1	2	3	4	5	8	10
<b>CR+</b>								
Anzahl Patienten mit Risiko	42	41	36	32	28	28	26	25
Standardfehler		0,024	0,054	0,066	0,073	0,073	0,075	n.a.
<b>CR-</b>								
Anzahl Patienten mit Risiko	37	37	28	23	21	20	13	13
Standardfehler		n.a.	0,071	0,080	0,081	0,082	0,078	0,078
<b>CRx</b>								
Anzahl Patienten mit Risiko	19	17	16	14	10	7	6	6
Standardfehler		0,070	0,084	0,101	0,115	0,11	0,107	0,107

Abbildung 7 Kaplan-Meier Kurve mit Vergleich des OS zwischen Patienten mit gesicherter kompletter (CR+), gesicherter inkompletter (CR-) Resektion und unklarem Resektionsausmaß (CRx)

Im nächsten Analyse-Schritt erfolgte die Zusammenfassung der Patienten mit CR- und derjenigen mit CRx in die Gruppe mit Verdacht auf inkomplette Resektion (SCR-).

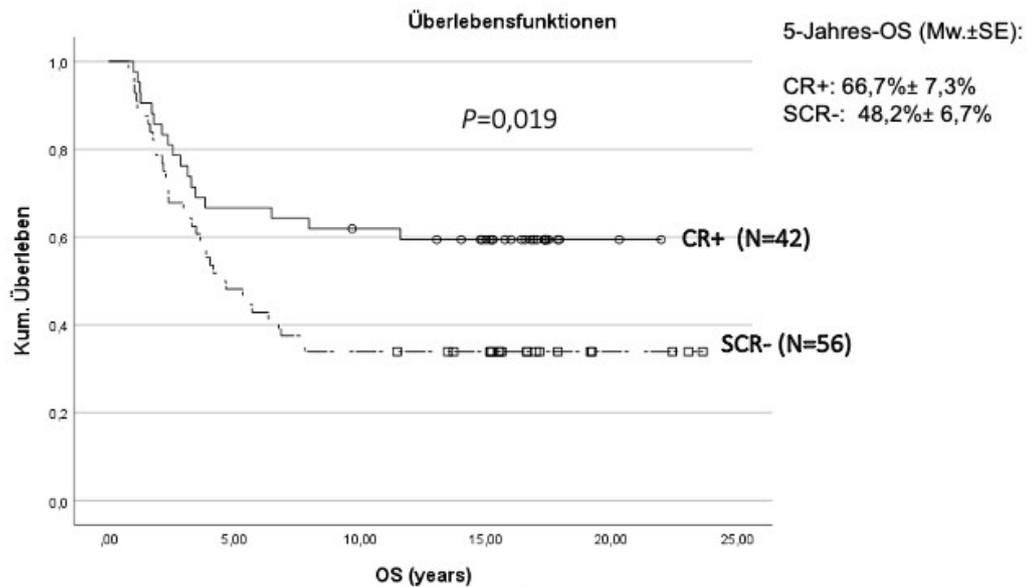
Unter diesen Bedingungen zeigte sich eine Verbesserung des EFS (Abbildung 8) durch CR+ im Vergleich zu SCR- (57,1%±7,6% vs. 28,6%±6%,  $P=0,005$ ).



Jahre	0	1	2	3	4	5	8	10
CR+								
Anzahl Patienten mit Risiko	42	39	30	26	25	24	22	21
Standardfehler		0,040	0,070	0,075	0,076	0,076	0,077	n.a.
SCR-								
Anzahl Patienten mit Risiko	56	46	27	21	17	16	15	15
Standardfehler		0,051	0,067	0,065	0,061	0,060	0,059	0,059

Abbildung 8 Kaplan-Meier Kurve mit Vergleich des EFS zwischen Patienten mit gesicherter kompletter (CR+) vs Patienten mit Verdacht auf inkompletter (SCR-) Resektion

Das OS (Abbildung 9) von Patienten mit CR+ war ebenfalls verlängert im Vergleich zu dem OS der Patienten mit SCR- (66,7%±7,3% vs. 48,2%±6,7%,  $P=0,019$ ).



Jahre	0	1	2	3	4	5	8	10
CR+								
Anzahl Patienten mit Risiko	42	41	36	32	28	28	26	25
Standardfehler		0,024	0,054	0,066	0,073	0,073	0,075	n.a.
SCR-								
Anzahl Patienten mit Risiko	56	54	44	37	31	27	19	19
Standardfehler		0,025	0,055	0,063	0,066	0,067	0,063	0,063

Abbildung 9 Kaplan-Meier Kurve mit Vergleich des OS zwischen Patienten mit gesicherter kompletter (CR+) vs Patienten mit Verdacht auf inkompletter (SCR-) Resektion

#### 4.5 Unterschiede zwischen der Einschätzung der kompletten Resektion intraoperativ und unter Einbezug der postoperativen Bildgebung.

Nach intraoperativer Einschätzung des Chirurgen erfolgte in 68/98 (69,4%) der Patienten eine makroskopisch komplette Resektion (SurgCR+). Nach Einbeziehen der Befunde der postoperativen Bildgebung wurde eine komplette Resektion (CR+) nur in 39/68 (57,4%) der Patienten bestätigt. Die Feststellung einer kompletten makroskopischen Resektion war nach Einbeziehen der postoperativen Bildgebung signifikant geringer als durch die intraoperative Einschätzung vermutet ( $P<0,001$ ).

## 5 Diskussion

Wir konnten erstmalig zeigen, dass komplexe Expositionstechniken und insbesondere deren Kombination nur sehr selten dokumentiert wurden.

So stellten wir fest, dass eine an die präoperative Tumorausdehnung adaptierte chirurgische Exposition nur in 24,5% der Patienten in der OP-Dokumentation nachvollziehbar war. Tumore mit Invasion des interaortokavalen Raums machten 53/98 (54%) der Patienten aus. Nur bei einem einzigen Patienten (1/53, 1,8%) konnten wir eine adaptierte chirurgische Vorgehensweise nachweisen. Der Nachteil, dass komplexere operative Zugangstechniken, wie die Milz-Pankreas Mobilisation, der Zugang zur Bursa omentalis und die bilaterale Kolonmobilisation nur sehr selten einzeln, und noch viel seltener in der empfohlenen Kombination dokumentiert waren führte dazu, dass wir nicht analysieren konnten, ob die Anpassung der OP-Technik an die präoperative Tumorausdehnung bisher eine relevante Rolle für die Chirurgie metastasierter Tumore mit Befall der Interaortokavalregion in der NB97 Studie spielte. Erst wenn ein relevanter Anteil der Patienten mit solchen Tumoren zukünftig mittels einer adaptierten Technik operiert werden, kann ein objektives Urteil über die chirurgische Therapie dieser Tumore und deren Auswirkung auf das Überleben getroffen werden.

Unter den in der NB97 dokumentierten operativen Bedingungen erreichten nur 42,9% Patienten eine gesichert komplette Resektion (CR+).

Die Häufigkeit einer bestätigten kompletten makroskopischen Resektion (CR+) nahm mit der Anzahl der für AS+ geforderten Expositionstechniken signifikant ab ( $P < 0,001$ ). Für eine Technik betrug die CR+ Rate 92,3%, für 2 Techniken 45,2%, für 3 Techniken 36,4% und für 4 Techniken 21,9%.

Diese Beobachtung lässt die Interpretation zu, dass die intraoperative Sicht auf die gesamte Tumorausdehnung einen entscheidenden Einfluss auf die Chance einer kompletten Resektion erhöht. Da jede Expositionstechnik die Sicht auf Anteile des Tumors erhöht, bietet die chirurgische Taktik, zuerst den gesamten Tumor zu exponieren und dann zu reseziieren möglicherweise einen Vorteil im Vergleich zu dem Ansatz, ausgehend vom intraoperativ sichtbaren oder palpierbaren Tumoranteil die Resektion zu beginnen, ohne vorher eine Gesamtübersicht der Tumorausdehnung erzielt zu haben. In der Praxis ist diese exakte Trennung zwischen Exposition und Resektion nicht immer einzuhalten. Unsere Daten deuten jedoch daraufhin, dass die Exposition der Tumorgrenzen soweit wie möglich der Resektion des Tumors vorangestellt werden sollte.

Eine Anpassung der operativen Zugangstechniken war häufiger mit einer kompletten Resektion als eine nicht standardisierte Technik assoziiert (66,7% vs. 35,1%,  $P = 0,015$ ).

Die Anpassung der operativen Zugangstechniken erhöhte die Häufigkeit einer 1. Remission. AS+ war im Vergleich zu AS- mit einem höheren Anteil von Patienten mit einer 1. Remission assoziiert (58,3% vs. 29,7%,  $P=0,015$ ).

Eine Anpassung der operativen Zugangswege reduzierte jedoch, analog der zuvor durchgeführten Analyse der NB97 Studie an der gesamten Kohorte, nicht die Häufigkeit von abdominalen Events im Vergleich zu Patienten ohne Anpassung (35,1% vs. 16,7%,  $P=0,126$ ).

Ein entscheidendes Ergebnis der Studie war die Beobachtung, dass die Anpassung der operativen Zugangswege das 5-Jahres ereignisfreie Überleben signifikant verlängerte ( $62,5\% \pm 9,9\%$  für AS+ vs.  $33,8\% \pm 5,5\%$  für AS-).

Zusätzlich wiesen Patienten mit AS+ eine 5-Jahres Gesamt-Überlebensrate von  $70,8\% \pm 9,3\%$  im Vergleich zu  $51,4\% \pm 5,8\%$  bei den Patienten mit AS-. Der Unterschied im Gesamt-Überleben erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ( $P=0,066$ ).

Das Resektionsausmaß erhöhte ebenfalls die Häufigkeit einer 1. Remission, da eine komplette Resektion im Vergleich zur inkompletten Resektion mit einem höheren Anteil von Patienten mit 1. Remission assoziiert war (61,1% vs. 32,3%,  $P=0,022$ ).

Wenn nur Patienten mit einer Hochdosis-Chemotherapie berücksichtigt wurden, fanden wir das eine komplette Resektion zu einer signifikanten Verbesserung des ereignisfreien Überlebens im Vergleich zu Patienten mit Verdacht auf eine inkomplette Resektion führte ( $57,1\% \pm 7,6\%$  vs.  $28,6\% \pm 6\%$ ). Unter diesen Bedingungen fanden wir auch eine Verbesserung des Gesamt-Überlebens durch eine komplette Resektion im Vergleich zu den Patienten mit Verdacht auf inkompletter Resektion ( $66,7\% \pm 7,3\%$  vs.  $48,2\% \pm 6,7\%$ ).

Die Analyse der Tumorausdehnung vor der OP zeigte, dass Patienten mit einem fortgeschrittenen Stadium des Tumors, bei Ausdehnung bis in den Interaortokavalraum, seltener eine Ausschöpfung aller verfügbaren standardisierten Expositionstechniken aufwiesen als Patienten mit nicht fortgeschrittenen, lateral begrenzten Tumoren. Gleichzeitig wurde festgestellt, dass Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren seltener eine komplette Resektion aufwiesen, als Patienten mit nicht fortgeschrittenen, lateral begrenzten Tumoren. Aus der Arbeit leitet sich daher die Empfehlung ab, gerade bei fortgeschrittenen Tumoren, alle verfügbaren Expositionstechniken auszuschöpfen.

Damit wird in zukünftigen Studien ermöglicht, zu untersuchen, ob eine Ausschöpfung aller verfügbaren Expositionstechniken dazu beitragen kann, die Rate an kompletten Resektionen bei fortgeschrittenen Tumoren zu erhöhen.

Der Stellenwert der 1. abdominalen Resektion für das Überleben von Kindern mit einem metastasierten Neuroblastom wird in den publizierten multizentrischen Studien kontrovers diskutiert<sup>30,54,55</sup>. In all diesen Studien wurde allerdings lediglich der Resektionsgrad untersucht. Die chirurgische Technik, die der Resektion zugrunde lag, blieb bisher unberücksichtigt. Inwieweit dies eine Rolle für die widersprüchlichen Ergebnisse unterschiedlicher Studien zum Einfluss der Chirurgie auf das Überleben der Patienten mit metastasiertem Hochrisiko-Neuroblastom darstellen ist bisher nicht untersucht worden.

In der Analyse der Studie der Children's Oncology Group A3973 (COG A3973) von von Allmen et al.<sup>55</sup> wurden insgesamt 220 Patienten untersucht, welche aufgrund eines Neuroblastoms sowohl operiert wurden als auch Bestrahlung erhielten. Das Ausmaß der chirurgischen Resektion wurde postoperativ vom Operateur festgelegt. Hierfür wurden vier Kategorien unterschieden, die komplette Resektion (kein sicht- oder tastbarer Tumor), die near-total Resektion (> 90%), die signifikante Resektion (> 50%) und die limitierte Resektion (< 50%). Für die statistische Analyse wurde zwischen Resektion von < 90% oder  $\geq$  90% unterschieden. Eine unmittelbare prä- und postoperative Bildgebung war hier für 84 Patienten vorhanden, was 38% der Patienten entsprach<sup>55</sup>. Im Rahmen dieser multizentrischen retrospektiven Analyse haben Patienten mit einer Resektion von  $\geq$  90% ein besseres EFS und eine niedrigere kumulative Inzidenz der lokalen Progression (cumulative incidence of local progression, CILP) gezeigt<sup>55</sup>. Allerdings zeigte eine solche Resektion im Rahmen dieser Studie keinen Vorteil hinsichtlich des OS<sup>55</sup>. Die near-total Resektion war in der multivariablen Analyse die einzige Kovariable, die unabhängig von den anderen Variablen eine Hemmung des lokalen Progresses bewirkte<sup>55</sup>. Das Festlegen einer Definition des chirurgischen Resektionsausmaßes ist laut dieser Studie von großer Bedeutung, um die Rolle der chirurgischen Resektion beim Hochrisiko-Neuroblastom zu verstehen<sup>55</sup>. Die Autoren postulierten, dass das Ausmaß der Resektion durch den Vergleich von unmittelbar prä- und postoperativer Schnittbildgebung genauer abgebildet wird<sup>55</sup>. Die Übereinstimmung zwischen der Einschätzung des Chirurgen und der zentralen Auswertung der postoperativen Bildgebung betrug nur 63%.

Ein ähnlicher Einfluss des Resektionsausmaßes auf das Überleben wurde in der multizentrischen Publikation von Holmes et al.<sup>54</sup> im Jahr 2020 dokumentiert. Ziel dieser Studie war es, den Einfluss des chirurgischen Resektionsausmaßes auf den Primärtumor und auf die lokale Progression zu evaluieren. Das Patientenkollektiv stammte aus der HR-NBL1/SIOPEN Studie, die von Juni 2002 bis Dezember 2015 stattgefunden hat. Es wurden insgesamt 1531 Patienten eingeschlossen, die die

Kriterien eines Hochrisiko-Neuroblastoms erfüllten. Das Protokoll der Studie empfahl eine komplette Resektion des Primärtumors vor der Hochdosischemotherapie. Eine komplette Resektion wurde dokumentiert, wenn alle tast- und sichtbaren Tumoranteile inklusive der betroffenen Lymphknoten entfernt wurden. Eine unkomplette Resektion wurde dokumentiert, wenn tast- oder sichtbare Tumoranteile verblieben waren<sup>54</sup>. Bei 1172 Patienten (77%) konnte eine komplette Resektion erreicht werden. Das EFS und OS war für diese Patienten signifikant höher als für Patienten mit einer unkompletten Resektion (EFS 40%±1% vs. 33%±3%,  $P<0,001$ ; OS 45%±2% vs. 37±3%,  $P=0,004$ ). Zudem hatten Patienten mit einer kompletten Resektion auch in dieser Publikation seltener einen lokalen Progress als Patienten mit einer unkompletten Resektion. Diese Studie demonstrierte, dass eine vom Operateur dokumentierte komplette Resektion des Primärtumors mit einem etwas verbesserten Outcome assoziiert ist. Das ließ sich sowohl in der univariaten, als auch in der multivariablen Analyse nachweisen.

Wir konnten 48,2% der Patienten aus der NB97 Studie analysieren und fanden ebenfalls eine Verbesserung des EFS im Falle einer kompletten makroskopischen Resektion. Im Unterschied zur der COG-Studie wurde in unserer Arbeit eine komplette makroskopische Resektion gefordert. Die Kriterien hierfür waren für alle unsere 98 Patienten deutlich schärfer, da sowohl die Einschätzung des Chirurgen, als auch die Bestätigung durch die postoperative Bildgebung für die Klassifikation einer kompletten Resektion notwendig waren. Auch wir fanden unter diesen Bedingungen keine signifikante Verbesserung des OS, wenn zwischen CR+, CR- und CRx unterschieden wurde. Wenn allerdings die Patienten mit CR- und CRx aufgrund ihres ähnlichen Überlebens in der Gruppe SCR- zusammengefasst wurden, erreichte der OS-Unterschied eine statistische Signifikanz mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens im Falle einer kompletten Resektion. Einschränkend ist hier anzumerken, dass eine CR+ tendenziell häufiger bei kleineren Tumoren erzielt wurde, die unter Umständen auch per se eine günstigere Biologie haben oder besser auf die präoperative Chemotherapie angesprochen haben. Weiterhin wurden das Ausmaß der initialen Metastasierung und das metastatische Ansprechen auf die systemische Therapie als mögliche Einflussfaktoren im Rahmen der Analyse nicht erfasst.

In Kenntnis der Vorteile einer Hochdosis-Chemotherapie für das Überleben erscheint die Untersuchung des Stellenwertes des Resektionsausmaßes bei einer homogenen Kohorte mit durchgeführter Hochdosis-Chemotherapie sinnvoll. Dies war das Ziel dieser Arbeit. Sie stellt eine Subgruppen-Analyse der bereits untersuchten 278 Patienten der deutschen Studie NB97, die ein Hochrisiko-Neuroblastom und ein Alter von über 18 Monaten aufwiesen. Im Gegensatz hierzu waren damals Patienten mit und ohne

Hochdosis-Therapie evaluiert worden und es wurde keine komplette makroskopische Resektion gefordert. Unter Verwendung dieser Klassifikation konnte in der gesamten Kohorte und in der Subgruppe der Patienten mit Hochdosis-Chemotherapie keine Korrelation zwischen dem chirurgischen Resektionsausmaß und dem OS, dem EFS und dem lokalen Progress der Erkrankung festgestellt werden. Im Rahmen dieser Studie hatten die MYCN-Amplifikation und die autologe Stammzelltransplantation einen Einfluss auf das Überleben, nicht aber das chirurgische Resektionsausmaß.

Im Gegensatz zu dieser Studie wurde diesmal nicht die beste Resektion untersucht, sondern ausschließlich die erste Resektion, um einen eventuellen zeitlichen Einfluss auf die komplette Resektion zu minimieren. Wenn alle Patienten homogen eine Hochdosis-Chemotherapie erhielten, fanden wir eine Verlängerung des EFS durch eine komplette

Resektion. Einschränkend ist anzumerken, dass in die vorliegende Analyse nur 89 von 203 Patienten eingeschlossen wurden konnten. Der Effekt einer Selektion kann nicht ausgeschlossen werden.

Aus chirurgischer Sicht stellt der operative Eingriff zur Entfernung eines Tumors, der versorgende Gefäße der Leber, des Magen-Darms-Traktes und der Niere einbezieht eine technische Herausforderung dar<sup>56</sup>. Es ist möglich einen Tumor, ausgehend von der intraoperativ sichtbaren Oberfläche entlang der Gefäße und Leitstrukturen beginnend, Schritt für Schritt zu präparieren bis er idealerweise schließlich komplett von den umgebenden vitalen Strukturen separiert ist. Für lokalisierte, umkapselte Tumore ist diese Technik gut geeignet, da man am Tumor entlang präparieren kann, ohne potenziell gefährliche Strukturen freilegen zu müssen. Hierfür wird die intraoperative Exposition des Tumors nicht an die präoperative Ausdehnung angepasst.

Im Gegensatz hierzu besteht die Möglichkeit, eine Kombination von standardisierten Techniken zur Exposition des Retroperitoneums zu verwenden. Dabei werden viszerale Organe nach medial rotiert, um die darunterliegenden retroperitonealen Regionen freizulegen. Diese Techniken der medialen viszeralen Rotation orientieren sich an embryonale Schichten, die frei von Gefäßen oder Nerven sind. Solche standardisierte chirurgische Expositionstechniken werden für viele Indikationen in der Erwachsenen-Tumor-Chirurgie<sup>40</sup>, in der Gefäßchirurgie von Aortenaneurysmen<sup>39</sup> und in der Transplantationschirurgie verwendet.

Die systematische Untersuchung einer standardisierten Expositionstechnik setzt jedoch auch voraus, dass nach einem Protokoll standardisierte OP-Berichte vorliegen, in denen explizit dazu Stellung genommen wird, welche Expositionstechniken durchgeführt

wurden und welche nicht. Solch ein Expositionsprotokoll existiert für multizentrische Studien noch nicht.

Vereinzelte Empfehlungen für eine strukturierte Verwendung dieser Techniken wurden von kinderchirurgischen Experten publiziert<sup>56-58</sup>.

Tsuchida<sup>58</sup> beobachtete ein tödliches Rezidiv eines mittellinienüberschreitenden Tumors in einer Region, die bei der ersten Resektion nicht exponiert worden war, weil hier intraoperativ keine pathologischen Lymphknoten palpiert werden konnten. Daraufhin entwickelten er und seine Arbeitsgruppe ein standardisiertes Konzept für die Exposition mittellinienüberschreitender oder metastasierter abdominaler Neuroblastome. Hierbei wurde die systematische Freilegung des gesamten Retroperitoneums durchgeführt. Es wurden zunächst 3 Regionen des Retroperitoneums anhand der horizontalen Tumorausdehnung definiert. Dies waren die Regionen links der Aorta, zwischen Aorta und Vena cava inferior, sowie rechts der Vena cava inferior. Zusätzlich wurde unterschieden, ob der Tumor sich vertikal in den Raum oberhalb oder unterhalb der Nierengefäße ausdehnte. Insgesamt wurden so 6 retroperitoneale Regionen kategorisiert. Region 1 stellte die Region links der Aorta unterhalb der Nierengefäße dar. Region 2 definierte die linksparaaortale Region oberhalb der Nierengefäße. Als Region 3 wurde der interaortokavale Raum unterhalb der Nierengefäße und als Region 4 der Raum oberhalb der Nierengefäße klassifiziert. Als Region 5 wurde der Raum rechts von der Vena cava inferior und unterhalb der rechtsseitigen Nierengefäße eingeteilt. Schließlich wurde die Region 6 als Raum rechts von der Aorta und oberhalb der Nierengefäße definiert. Die standardisierte Exposition der Regionen 1 und 2 wurde unten an den Iliakalgefäßen begonnen und reichte nach oben bis zum Zwerchfell. In einem ersten Schritt wurde die linksseitige paraaortale Bahn freigelegt. Hierbei wurden die Arteria mesenterica inferior, die linksseitigen Nierengefäße, die Arteria mesenterica superior und der Truncus coeliacus freigelegt. Zur Freilegung des linksseitigen Oberbauchs erfolgten die Mobilisation der Milz und des Pankreas. Die mesenterialen Arterien und der Truncus coeliacus wurden von ihrem Ursprung aus über 1,5 cm Länge denudiert. Einige der lumbaren Arterien wurden durchtrennt. Es wurde jedoch darauf geachtet zumindest 2 bis 3 solche Arterien intakt zu belassen. Die linksseitigen Nierengefäße wurden ligiert und die linke Niere entfernt. Die mesenterialen Lymphknoten auf der rechten Seite der Aorta wurden in diesem Schritt noch nicht entfernt. Im nächsten Schritt wurde die rechtsseitige paraaortale, infrarenale Region 3 über den linksseitigen Zugang freigelegt. Lymphknoten, die auf der rechten Seite der Vena cava inferior oder oberhalb der Nierengefäße gelegen waren, wurden in diesem Schritt noch nicht entfernt. Um nun die Region 5 rechts der Vena cava inferior freizulegen erfolgte die rechtsseitige

mediale viszerale Rotation durch Mobilisation des rechten Kolons und des Duodenums. Auch hier wurde die anschließende retroperitoneale Präparation an den rechtsseitigen Iliakalgefäßen begonnen. Dies wurde von unten zunächst bis zu den rechtsseitigen Nierengefäßen durchgeführt. Die Region 6, rechts der Vena cava inferior und oberhalb der rechtsseitigen Nierengefäße gelegen, wurde anschließend exponiert. Hierfür wurde oft der rechte Leberlappen mobilisiert. Erst im letzten Schritt erfolgte die Freilegung der Region 4. Hierbei wurden dann die rechtsseitigen Anteile der Aorta bis zum Zwerchfell freigelegt. Mit diesem Protokoll wurden 13 Patienten mit mittellinienüberschreitenden oder metastasierten Tumoren behandelt. Die Patienten erhielten zunächst präoperativ 3-4 Zyklen einer Induktionschemotherapie mit Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin und Cisplatin. Anschließend erfolgten die standardisierte chirurgische Exposition und die Resektion des Tumors. Am Ende der Resektion erfolgte entweder eine intraoperative Bestrahlung des Tumorbetts mit 15 Gray bei 6 Patienten oder eine postoperative Bestrahlung bei 7 Patienten. Postoperativ wurde das Chemotherapie-Regime der Induktion fortgesetzt bis insgesamt 6 Zyklen erreicht waren. Für die weitere Behandlung wurden zwei Gruppen unterschieden. Eine Gruppe erhielt eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Dacarbazin, Adriamycin und Cisplatin. Die andere Gruppe wurde einer Hochdosischemotherapie mit Melphalan mit oder ohne Etoposid und einer anschließenden autologen Knochenmarkstransplantation mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung. Leider wurden bei der Auswertung keine Angaben darüber gemacht, bei welchen Patienten eine Hochdosis-Chemotherapie durchgeführt worden war. Bei 12/13 Patienten wurde durch die standardisierte Exposition eine makroskopisch annähernd vollständige

Resektion des Tumors erzielt („gross-total excision“). Von den so behandelten 13 Patienten waren 8 Patienten am Leben, mit einem durchschnittlichen follow-up von 44 Monaten. 7 Patienten hatten keinen Tumornachweis mehr. 2 Patienten verstarben nicht an der Tumorerkrankung. 1 Patient verstarb an Nierenversagen und 1 Patient an toxischen Komplikationen nach der Knochenmarkstransplantation. 1 Kind verstarb an einem extraabdominalen Rezidiv und ein Kind an einem kombinierten lokalen Rezidiv mit folgenden Fernmetastasen. Bei einem Kind war die tumorbedingte Todesursache nicht zu eruieren. Somit verstarben nur 3 von 13 (23%) der standardisiert operierten Patienten an tumorbedingten Komplikationen. Ein weiterer Nachteil der Arbeit ist jedoch, dass nicht zwischen Patienten mit metastasierten und nicht metastasierten Tumoren unterschieden wurde. Zusätzlich wird mittlerweile die linksseitige Nephrektomie als zu radikal erachtet und sollte laut Empfehlungen der NB97-Studie vermieden werden. Wir verwendeten diesen Schritt im hier verwendeten Protokoll nicht.

Im Gegensatz zu der Forderung von Tsuchida<sup>58</sup>, immer das gesamte Retroperitoneum zu exponieren, empfahl Kiely<sup>56</sup> eine angepasste, standardisierte Freilegung des Tumors durchzuführen. Diese Freilegung sollte im Vorfeld der Operation anhand der Tumorausdehnung geplant werden. Intraoperativ sollte die angepasste standardisierte Exposition der Tumoresektion vorausgehen. Die Exposition sollte dabei unterhalb der präoperativ nachgewiesenen Tumorausdehnung beginnen und oberhalb des Tumors enden. Die Expositionstechniken entsprechen im Wesentlichen denen in der Arbeit von Tsuchida. Kiely et al. schlugen vor die Resektion eines Neuroblastoms als einen Gefäßeingriff zu betrachten. Aufgrund der Beobachtung, dass Neuroblastomzellen häufig die Adventitia von Arterien und Venen infiltrieren, jedoch kaum die Tunica media der Gefäße, empfahl Kiely eine Präparation in der Schicht unterhalb der Adventitia. Dabei sollte zunächst nur einen Teil der Gefäßzirkumferenz dargestellt werden. Nach Erreichen dieser Schicht wurde die komplette Zirkumferenz dargestellt und der Tumor stückweise entfernt. Dieses Protokoll wurde an 129 Kinder mit abdominalen und thorakalen Primärtumoren angewendet, von denen 2/3 einen metastasierten Tumor aufwiesen. Bei 128 Patienten erfolgte eine 1. Resektion des Tumors. Eine Nephrektomie erfolgte bei 10% der Kinder und wurde für die Fälle beschrieben, in denen der Tumor den Nierenhilus infiltrierte. Eine geplante 2. Resektion war nur in einem Patienten durchgeführt worden und führte zur kompletten Resektion des Tumors. Insgesamt konnte eine komplette Resektion in 3/4 der mittellinienüberschreitenden Tumoren mit und ohne Metastasen erreicht werden. Für metastasierte Tumoren bei Patienten jenseits des Säuglingsalters wurde eine Gesamt-Überlebensrate von 32% angegeben. Nachteile dieser Studie waren ebenfalls, dass Patienten mit und ohne Metastasen und abdominale, sowie thorakale Tumore zusammen betrachtet wurden. Außerdem wurden zum Teil Patienten mit präoperativ persistierendem Knochenmarksbefall nach der Induktionschemotherapie ausgeschlossen und nicht alle Patienten erhielten eine Hochdosis-Chemotherapie.

Für diese Studie wurde die chirurgische Taktik im Wesentlichen übernommen und zusätzlich die Analyse auf die Patienten mit Hochdosis-Chemotherapie begrenzt.

Die Bedeutung einer strukturierten OP-Dokumentation wurde durch die europäischen und amerikanischen kinderchirurgischen Fachgesellschaften anerkannt und eine Konsensus-Arbeit publiziert<sup>61</sup>. Das empfohlene OP-Protokoll beinhaltet Informationen bezüglich der Art der Operation, der IDRFs, der Beteiligung der Gefäße und Organe und der möglichen Komplikationen. Die chirurgischen Expositionstechniken wurden in dieser Publikation jedoch nicht ausreichend erfasst.

Diese Arbeit wendet das von Kiely empfohlene Expositionsprotokoll erstmalig retrospektiv auf die existierende Dokumentation einer multizentrischen Studie.

Eine Einschränkung unseres Studiendesigns liegt darin, dass die im Rahmen der prospektiven Studie NB97 erhobene Dokumentation retrospektiv analysiert wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass operative Manöver zwar durchgeführt, aber nicht korrekt dokumentiert wurden. Darüber hinaus wurden auch die Berichte der bildgebenden Untersuchungen lediglich retrospektiv erfasst. Eine Nachbeurteilung der Bilder selbst erfolgte nicht. Dies bedeutet im Einzelnen die fehlende Standardisierung der Information zu den Expositionstechniken in den OP-Berichten, die fehlende Möglichkeit der Analyse der MRT-Bilder zur Bestimmung der IDRF, der Tumorausdehnung und der Tumorreste nach OP. Erfreulicherweise waren zusätzliche Informationen wie Operationsberichte und Befunde der Bildgebung in einem großen Ausmaß verfügbar. Zudem war es möglich, zusätzliche Befunde bei den behandelnden Krankenhäusern anzufragen. Eine zentrale Analyse der Schnittbildgebung war jedoch nicht möglich. Hierdurch konnten Patienten mit fehlender präoperativer Bildgebung zur Tumorausdehnung nicht einer Analyse der Anpassung der operativen Techniken zugeführt werden.

Die Beurteilung des unmittelbar durch die 1. Resektion erzielten Resektionsausmaßes ist durch die Tatsache eingeschränkt, dass das erste postoperative Staging in der NB97-Studie gemäß Protokoll erst ca. 3 Monate nach Operation durchgeführt wurde.

Aktuell gibt es internationale Bestrebungen, die postoperative Bildgebung sehr früh ca. 57 Tage nach der Tumorsektion durchzuführen. Selbst intraoperative MRT sind zunehmend verfügbar.

Die Analyse des Stellenwertes der kompletten Resektion für das ereignisfreie Überleben der Patienten nach einer Hochdosischemotherapie stellt eine Fortsetzung der Analyse der NB97-Patientenkohorte dar. In der ersten Analyse konnte gezeigt werden, dass die Tumorsektion bei der ersten Operation mit einem besseren ereignisfreien Überleben und Gesamt-Überleben im Vergleich zur alleinigen Biopsie oder Fehlen einer Operation assoziiert war<sup>30</sup>.

Diese Daten zeigen erstmalig, dass eine standardisierte operative Dokumentation unbedingt notwendig ist. Eine entscheidende neue Aussage, die erstmalig durch diese Arbeit ermöglicht wurde ist dass Patienten mit einem Rezidiv häufiger eine fehlende Übereinstimmung zwischen Tumorausdehnung und operativen Zugangswegen aufweisen, als Patienten mit erster Remission. Dies stellt in Aussicht, dass die Auswahl der operativen Zugangswege das Potential hat, das Auftreten von Rezidiven zu reduzieren. Diese Arbeit bereitet den Weg und definiert mögliche Parameter für eine prospektive Studie mit einem definierten chirurgischen Expositionsprotokoll. Dieses

prospektive Setting könnte die Schwierigkeiten und Einschränkungen überwinden, welche im Rahmen dieser retrospektiven Studie angetroffen wurden.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Matthyssens LE, Nuchtern JG, Van De Ven CP, *et al.* A Novel Standard for Systematic Reporting of Neuroblastoma Surgery: The International Neuroblastoma Surgical Report Form (INSRF): A Joint Initiative by the Pediatric Oncological Cooperative Groups SIOPEN: \*, COG: \*\*, and GPOH: \*\*\*. *Annals of Surgery* 2022; **275**: e575.
- 2 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. *European Journal of Cancer* 2006; **42**: 2081–91.
- 3 Maris JM. Recent Advances in Neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; **362**: 2202–11.
- 4 Brisse HJ, Blanc T, Schleiermacher G, *et al.* Radiogenomics of neuroblastomas: Relationships between imaging phenotypes, tumor genomic profile and survival. *PLoS ONE* 2017; **12**: e0185190.
- 5 Virchow, Rudolf. Die Hyperplasie der Zirbel und Nebennieren. In: Die krankhaften Geschwülste. .
- 6 Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: Biology, Prognosis, and Treatment. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2010; **24**: 65–86.
- 7 Croteau N, Nuchtern J, LaQuaglia MP. Management of Neuroblastoma in Pediatric Patients. *Surgical Oncology Clinics of North America* 2021; **30**: 291–304.
- 8 Aygun N. Biological and Genetic Features of Neuroblastoma and Their Clinical Importance. *CPR* 2018; **14**: 73–90.
- 9 Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, *et al.* The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *JCO* 2009; **27**: 298–303.
- 10 Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nature Reviews Cancer* 2003; **3**: 203–16.
- 11 Cook MN. Maternal Medication Use and Neuroblastoma in Offspring. *American Journal of Epidemiology* 2004; **159**: 721–31.
- 12 Schüz J, Kaletsch U, Meinert R, Kaatsch P, Spix C, Michaelis J. Risk factors for neuroblastoma at different stages of disease. Results from a population-based casecontrol study in Germany. *Journal of Clinical Epidemiology* 2001; **54**: 702–9.
- 13 Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, *et al.* Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 2008; **455**: 930–5.
- 14 Knudson AG, Strong L. Mutation and Cancer: Neuroblastoma and Pheochromocytoma. *Amer J Hum Genet* 1972; : 514–32.
- 15 Kushner BH, Gilbert F, Helson L. Familial neuroblastoma. Case reports, literature review, and etiologic considerations. *Cancer* 1986; **57**: 1887–93.
- 16 Maris JM, Kyemba SM, Rebbeck TR, *et al.* Molecular genetic analysis of familial neuroblastoma. *European Journal of Cancer* 1997; **33**: 1923–8.
- 17 Friedman DL, Kadan-Lottick NS, Whitton J, *et al.* Increased Risk of Cancer among

Siblings of Long-term Childhood Cancer Survivors: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2005; **14**: 1922–7.

- 18 Deutsches Kinderkrebsregister am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI). Jahresbericht 2019 (1980-2018). 2020 [https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure\\_downloads/42507/0/1c5976c2ab8af5b6b388149df7182582a4cd6a39/Buch\\_DKKR\\_Jahresbericht\\_2019\\_komplett.pdf](https://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/42507/0/1c5976c2ab8af5b6b388149df7182582a4cd6a39/Buch_DKKR_Jahresbericht_2019_komplett.pdf) (accessed May 22, 2022).
- 19 Trahair T, Sorrentino S, Russell SJ, *et al.* Spinal Canal Involvement in Neuroblastoma. *The Journal of Pediatrics* 2017; **188**: 294–8.
- 20 Simon T, Hero B, Schulte JH, *et al.* 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Padiatr* 2017; **229**: 147–67.
- 21 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Simon *et al.* Leitlinien: Neuroblastom. 2019 [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-008l\\_S1\\_Neuroblastom\\_201907\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-008l_S1_Neuroblastom_201907_01.pdf) (accessed Nov 30, 2020).
- 22 Pranzatelli MR. The Neurobiology of the Opsoclonus-Myoclonus Syndrome: *Clinical Neuropharmacology* 1992; **15**: 186–228.
- 23 Matthay KK, Blaes F, Hero B, *et al.* Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma a report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy, 2004. *Cancer Letters* 2005; **228**: 275–82.
- 24 Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, *et al.* Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *JCO* 1993; **11**: 1466–77.
- 25 Von Schweinitz D, Ure BM. Kinderchirurgie, viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters, 3. Springer, 2018.
- 26 Swift CC, Eklund MJ, Kravaka JM, Alazraki AL. Updates in Diagnosis, Management, and Treatment of Neuroblastoma. *RadioGraphics* 2018; **38**: 566–80.
- 27 Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, *et al.* Surgical Risk Factors in Primary Surgery for Localized Neuroblastoma: The LNESG1 Study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *JCO* 2005; **23**: 8483–9.
- 28 Monclair T, Mosseri V, Cecchetto G, Bernardi BD, Michon J, Holmes K. Influence of image-defined risk factors on the outcome of patients with localised neuroblastoma. A report from the LNESG1 study of the European International Society of Paediatric Oncology Neuroblastoma Group. *Pediatric Blood & Cancer* 2015; **62**: 1536–42.
- 29 Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, *et al.* Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011; **261**: 243–57.
- 30 Simon T, Häberle B, Hero B, von Schweinitz D, Berthold F. Role of Surgery in the Treatment of Patients With Stage 4 Neuroblastoma Age 18 Months or Older at Diagnosis. *Journal of Clinical Oncology* 2013; **31**: 752–8.
- 31 Raitio A, Rice MJ, Mullassery D, Losty PD. Stage 4S Neuroblastoma: What Are the Outcomes? A Systematic Review of Published Studies. *Eur J Pediatr Surg* 2021; **31**: 385–9.

- 32 Berthold F, Faldum A, Ernst A, *et al.* Extended induction chemotherapy does not improve the outcome for high-risk neuroblastoma patients: results of the randomized open-label GPOH trial NB2004-HR. *Annals of Oncology* 2020; **31**: 422–9.
- 33 Garaventa A, Poetschger U, Valteau-Couanet D, *et al.* Randomized Trial of Two Induction Therapy Regimens for High-Risk Neuroblastoma: HR-NBL1.5 International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 2021; published online June 22. DOI:10.1200/JCO.20.03144.
- 34 Park JR, Kreissman SG, London WB, *et al.* Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma. *JAMA* 2019; **322**: 746–55.
- 35 Kushner BH, Kramer K, LaQuaglia MP, Modak S, Yataghene K, Cheung N-KV. Reduction From Seven to Five Cycles of Intensive Induction Chemotherapy in Children With High-Risk Neuroblastoma. *JCO* 2004; **22**: 4888–92.
- 36 Qureshi SS, Bhagat M, Harris C, *et al.* Outcomes and complications of surgery in patients with intermediate-risk neuroblastoma: experience from an Indian tertiary Cancer Centre. *Pediatr Surg Int* 2018; **34**: 435–42.
- 37 La Quaglia MP, Kushner BH, Su W, *et al.* The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *Journal of Pediatric Surgery* 2004; **39**: 412–7.
- 38 Qureshi SS, Patil VP. Feasibility and safety of thoracoabdominal approach in children for resection of upper abdominal neuroblastoma. *Journal of Pediatric Surgery* 2012; **47**: 694–9.
- 39 Kazmers A, Murray SP, Kuestner LM, Stoney RJ. Transperitoneal medial visceral rotation. *Annals of vascular surgery* 1995; **9**: 209–16.
- 40 Del Chiaro M, Segersvärd R, Rangelova E, *et al.* Cattell-Braasch Maneuver Combined with Artery-First Approach for Superior Mesenteric-Portal Vein Resection During Pancreatectomy. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2015; **19**: 2264–8.
- 41 Holmes K, Pötschger U, Pearson ADJ, *et al.* Influence of Surgical Excision on the Survival of Patients With Stage 4 High-Risk Neuroblastoma: A Report From the HRNBL1/SIOPEN Study. *Journal of Clinical Oncology* 2020; published online July 8. DOI:10.1200/JCO.19.03117.
- 42 von Allmen D, Davidoff AM, London WB, *et al.* Impact of Extent of Resection on Local Control and Survival in Patients From the COG A3973 Study With High-Risk Neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 2017; **35**: 208–16.
- 43 Simon T, Häberle B, Hero B, von Schweinitz D, Berthold F. Role of Surgery in the Treatment of Patients With Stage 4 Neuroblastoma Age 18 Months or Older at Diagnosis. *Journal of Clinical Oncology* 2013; **31**: 752–8.
- 44 Berthold F, Boos J, Burdach S, *et al.* Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2005; **6**: 649–58.
- 45 Berthold F, Ernst A, Hero B, *et al.* Long-term outcomes of the GPOH NB97 trial for children with high-risk neuroblastoma comparing high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and oral chemotherapy as consolidation. *Br J Cancer* 2018; **119**: 282–90.

- 46 Simon T, Berthold F, Borkhardt A, Kremens B, De Carolis B, Hero B. Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: Results of German trials. *Pediatric Blood & Cancer* 2011; **56**: 578–83.
- 47 Ryan AL, Akinkuotu A, Pierro A, Morgenstern DA, Irwin MS. The Role of Surgery in High-risk Neuroblastoma. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2020; **42**: 1–7.
- 48 Kiely EM. The surgical challenge of neuroblastoma. *Journal of pediatric surgery* 1994; **29**: 128–33.
- 49 Kiely E. A Technique for Excision of Abdominal and Pelvic Neuroblastomas. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England* 2007; **89**: 342–8.
- 50 Berthold F, Boos J, Burdach S, *et al.* Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2005; **6**: 649–58.
- 51 Berthold F, Ernst A, Hero B, *et al.* Long-term outcomes of the GPOH NB97 trial for children with high-risk neuroblastoma comparing high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and oral chemotherapy as consolidation. *Br J Cancer* 2018; **119**: 282–90.
- 52 Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, *et al.* The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 1999; **86**: 364–72.
- 53 Shimada H, Umehara S, Monobe Y, *et al.* International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children’s Cancer Group. *Cancer* 2001; **92**: 2451–61.
- 54 Holmes K, Pötschger U, Pearson ADJ, *et al.* Influence of Surgical Excision on the Survival of Patients With Stage 4 High-Risk Neuroblastoma: A Report From the HRNBL1/SIOPEN Study. *Journal of Clinical Oncology* 2020; published online July 8. DOI:10.1200/JCO.19.03117.
- 55 von Allmen D, Davidoff AM, London WB, *et al.* Impact of Extent of Resection on Local Control and Survival in Patients From the COG A3973 Study With High-Risk Neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 2017; **35**: 208–16.
- 56 Kiely EM. The surgical challenge of neuroblastoma. *Journal of pediatric surgery* 1994; **29**: 128–33.
- 57 Kiely E. A Technique for Excision of Abdominal and Pelvic Neuroblastomas. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England* 2007; **89**: 342–8.
- 58 Tsuchida Y, Honna T, Kamii Y, *et al.* Radical excision of primary tumor and lymph nodes in advanced neuroblastoma: Combination with intensive induction chemotherapy. *Pediatric surgery international* 1991; **6**: 22–7.

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Protokoll für die Klassifikation der abdominalen Tumorausdehnung und der Anpassung der operativen Zugangswege. .... 18
- Abbildung 2 Flussdiagramm der Verteilung der operativen Techniken zwischen

Patienten mit 1. Remission und mit Event .....	23
Abbildung 3 Kaplan-Meier Kurve mit Vergleich des EFS zwischen Patienten mit Anpassung (AS+) vs. fehlender Anpassung (AS-) der operativen Zugangstechniken an die präoperative Tumorausdehnung .....	34
Abbildung 4 Kaplan-Meier Kurve mit Vergleich des OS zwischen Patienten mit Anpassung (AS+) vs. fehlender Anpassung (AS-) der operativen Zugangstechniken an die präoperative Tumorausdehnung .....	35
Abbildung 5 Flussdiagramm der Verteilung des Resektionsausmasses zwischen Patienten mit 1. Remission und mit Event .....	36
Abbildung 6 Kaplan-Meier Kurve mit Vergleich des EFS zwischen Patienten mit gesicherter kompletter (CR+), gesicherter inkompletter (CR-) Resektion und unklarem Resektionsausmaß (CRx) .....	37
Abbildung 7 Kaplan-Meier Kurve mit Vergleich des OS zwischen Patienten mit gesicherter kompletter (CR+), gesicherter inkompletter (CR-) Resektion und unklarem Resektionsausmaß (CRx) .....	38
Abbildung 8 Kaplan-Meier Kurve mit Vergleich des EFS zwischen Patienten mit gesicherter kompletter (CR+) vs Patienten mit Verdacht auf inkompletter (SCR-) Resektion .....	39
Abbildung 9 Kaplan-Meier Kurve mit Vergleich des OS zwischen Patienten mit gesicherter kompletter (CR+) vs Patienten mit Verdacht auf inkompletter (SCR-) Resektion .....	40

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Verteilung von prognostischen Faktoren für Patienten mit 1. Remission und Event nach der 1. abdominalen Resektion .....	26
Tabelle 2 Anpassung der chirurgischen Expositionstechniken an die präoperative Tumorausdehnung. ....	29
Tabelle 3 Verteilung von prognostischen Faktoren für Patienten mit Anpassung (AS+) und fehlender Anpassung (AS-) der operativen Zugangstechniken an die	

präoperative Tumorausdehnung .....  
33