

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

Einfluss der OP-Technik von Folge-Resektionen beim metastasierten abdominalen Neuroblastom auf loko- regionäre Rezidive und Überleben.

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

vorgelegt von
Iwona Slawik
aus Szczekowice, Polen

promoviert am 28.04.2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2025

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

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. G. Cernaianu
2. Gutachter: Professor Dr. h. c. Dr. med. T. M. Boemers

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.¹

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 Studien-zentrums Pädiatrie,

Frau Eleni Vrynioti: Kooperation bei der Auswertung der Daten im Rahmen deren Dissertation über Techniken der 1. abdominalen Resektion beim metastasierten Neuroblastom,

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 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 mir 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 Juli,2023

DANKSAGUNG

Die vorliegende Dissertation wurde an der Klinik der Pädiatrie der Universität zu Köln unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Thorsten Simon angefertigt. An vorrangiger Stelle möchte ich hier Herrn Prof. Dr. Thorsten Simon für die Bereitstellung des überaus interessanten Themas und für die optimalen Arbeitsbedingungen herzlich danken.

Ich möchte die Gelegenheit nutzen, um mich von ganzen Herzen bei Herrn Priv. Doz. Dr. Grigore Cernaianu für Ihre hervorragende Unterstützung zu bedanken. Als mein Betreuer der Doktorarbeit haben Sie mir nicht nur fachliche Kompetenz und Wissen vermittelt, sondern auch ihr großes Engagement und Ihre Hingabe für die Chirurgie und für Ihre Patienten gezeigt. Sie sind für mich ein großes Vorbild auf meinem zukünftigen beruflichen Weg, Ihre Aufmerksamkeit und Fürsorge haben mich sehr beeindruckt. Dafür bin ich Ihnen unendlich dankbar.

Frau Dr. med. Barbara Hero danke ich für Ihre Zusammenarbeit bei der Auswahl der Patientenakten aus dem Archiv des Klinisches Studienzentrums Pädiatrie. Für die großartige Mithilfe bei der statistischen Auswertung der Daten bedanke ich mich herzlich bei Frau Angela Johanna Ernst und Herrn Priv. Doz. Dr. Grigore Cernaianu.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern: Irena und Janusz Kaczmarczyk und meinen Schwiegereltern: Mariola und Ulrich Slawik bedanken. Für Ihre Unterstützung im Verlauf dieser Dissertation bin ich sehr dankbar. Für die Rücksichtnahme, Aufmunterungen, für geduldiges Zuhören und Ermöglichen des Schreibens meiner Dissertation in der Zeit des praktischen Jahres mit Kindern möchte ich an dieser Stelle meinem lieben Ehemann, dem Michael Slawik bedanken. Seine Liebe, Geduld und moralische Unterstützung haben mir sehr viel bedeutet.

Ich bedanke mich auch bei meinen Kindern: Eleni und Erik. Sie haben mir in der Zeit dieser Dissertation meine Tage auf eine Weise verschönert. Mit ihrer fröhlichen Art haben sie mir immer wieder ein Lächeln ins Gesicht gezaubert. Ich bin meinen Kindern unendlich dankbar dafür, dass Sie die Zeit aufgeheitert haben. Ich hoffe, dass sie weiterhin so fröhlich und neugierig bleiben und dass sie niemals aufhören, das Leben zu genießen.

Meinem lieben Ehemann und unseren wunderbaren Kindern, die mich während meines Studiums immer unterstützt haben, widme ich diese Dissertation.

Ihr Glaube an mich, Ihre Liebe und Geduld haben mir geholfen, die Herausforderungen meines Studiums zu bewältigen und meinen Traum zu verwirklichen. Ich danke Euch von ganzen Herzen für alles, was Ihr für mich getan habt.

Abkürzungsverzeichnis

131I-mIBG	131Iod-meta-Iodobenzylguanidin
5-Jahres OS	5-Jahres-Gesamt-Überlebensrate
99mTc.....	Technetium-99m
ABO	Zugang zur Bursa omentalis
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
AMI.....	Arteria mesenterica inferior
AMS	Arteria mesenterica superior
anti - GD2.....	anti- disialogangliosid- 2
AS-.....	surgical exposure not adapted, nicht übereinstimmende retroperitoneale Exposition
AS+	adapted surgical exposure, übereinstimmende retroperitoneale Exposition
CR-.....	keine komplette Resektion
CR+	komplette Resektion
CT	Computertomographie
GPOH.....	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
ICR.....	Interkostalraum
IDRF	Image-defined risk factors
INPC.....	International Neuroblastoma Pathological Classification
INRGSS	International Neuroblastoma Risk Group Staging System
INSS.....	International Neuroblastom Staging System
LPFS	lokales progressionsfreies Überleben nach der 2. abdominalen Resektion
mIBG	Meta-Jodobenzylguanidin
MRT	Magnetresonanztomographie
MYCN-	Fehlen der MYCN-Amplifikation
MYCN+.....	MYCN-Amplifikation
OS.....	Overall Survival, Gesamt-Überleben
PET	Positronenemissionstomographie
SCR-	Verdacht auf unvollständige Resektion
SPM	Mobilisation der Milz und des Pankreas
TC	Truncus coeliacus

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 ZUSAMMENFASSUNG	9
2 EINLEITUNG	10
2.1 Hintergrund	10
2.2 Epidemiologie	10
2.3 Ätiologie	10
2.4 Klinik	10
2.5 Stadieneinteilung	11
2.6 Diagnostik	12
2.6.1 Labordiagnostik	12
2.6.2 Bildgebende Verfahren	12
2.6.3 Knochenmarkdiagnostik	13
2.6.4 Tumorbiopsie	13
2.6.5 Molekulargenetik	14
2.7 Risikogruppen	14
2.8 Therapie in der Hochrisikogruppe	14
2.9 Prognose	15
2.10 Durchführung einer 2. abdominalen Resektion	15
2.11 Strukturierung der OP-Technik	16
2.12 Zielsetzung	16
3 MATERIAL UND METHODIK	17
3.1 Design der NB97-Studie	17
3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien	18
3.3 Ausmaß der 1. abdominalen Resektion	18
3.4 Zeitintervall zwischen 1. abdominaler Resektion und postoperativer Bildgebung, sowie 2. abdominaler Resektion	19
3.5 Klassifikation von Events	19
3.6 Grundlagen zur Ermittlung der Tumorausdehnung	19
3.6.1 Image-defined risk factors (IDRF)	19
3.6.2 Klassifikation der Tumorausdehnung	19

3.7	Durchführung und Zeitpunkt der 2. abdominalen Resektion	20
3.8	Risikofaktoren	21
3.9	Operative Techniken	22
3.10	Protokoll zur Ermittlung der Anpassung der OP-Techniken an die präoperative Tumorausdehnung	23
3.11	Analyse des Überlebens	23
3.12	Statistische Analyse	24
3.13	Arbeitsplan	24
4	ERGEBNISSE	26
4.1	Alle eingeschlossenen Patienten	26
4.2	Patienten mit Verdacht auf initial inkomplette Resektion	26
4.3	Patienten mit ursprünglich vollständiger 1. abdominaler Resektion	29
4.4	Risikofaktoren	31
4.5	Verteilung der Risikofaktoren	34
4.5.1	Patienten mit Verdacht auf inkompletter 1. abdominaler Resektion	34
4.5.2	Patienten mit kompletter 1. abdominaler Resektion	38
4.6	Expositionstechniken der 2. abdominalen Resektion	40
5	DISKUSSION	47
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	47
5.2	Diskussion der Literatur	49
5.3	Limitationen der eigenen Arbeit	50
5.4	Schlussfolgerungen, Folgeprojekte	51
6	LITERATURVERZEICHNIS	53
7	ANHANG	57
7.1	Tabellenverzeichnis	57
7.2	Abbildungverzeichnis	57

1 Zusammenfassung

Der Stellenwert einer 2. abdominalen Resektion von metastasierten abdominalen Neuroblastomen ist weitgehend unerforscht. Die Entscheidung zur OP ist im klinischen Kontext häufig abhängig unter anderem von der Ausdehnung des Rezidivs, dem Ausmaß der Metastasierung, dem Zeitpunkt des Rezidivs, dem Allgemeinzustand der Patienten und nicht zuletzt der Haltung der Behandler. Wir führten eine retrospektive Bestandsaufnahme der Indikationen zur 2. abdominalen Resektion aus der NB97 Studie bei Patienten mit metastasierten abdominalen Neuroblastomen durch, die älter als 18 Monate bei Diagnosestellung waren. Ziel der Arbeit war es, die Häufigkeit der 2. Resektion in Abhängigkeit des Durchführungszeitpunkts während stabiler Teilremission, nach abdominalem Progress und nach abdominalem Rezidiv, sowie das damit verbundene 5-Jahres-Gesamt-Überleben zu erfassen. Einschlusskriterien waren eine ausreichende Dokumentation, ein fehlender Progress unter Induktionstherapie und die Durchführung einer 1. abdominalen Resektion. Patienten, die an den Folgen der Therapie verstarben, wurden ausgeschlossen. Die erneut operierten Patienten wurden mit den Patienten ohne eine 2. abdominale Resektion hinsichtlich des Gesamt-Überlebens verglichen.

171/203 (84%) Patienten konnten ausgewertet werden. 111 Patienten wiesen einen abdominalen Tumor nach der 1. Resektion auf (94 Patienten mit inkompletter 1. Resektion und 17 Patienten mit abdominalem Rezidiv). 29/111 (26%) Patienten wurden re-operiert. Die Re-Operation erfolgte während der stabilen Teilremission in 14/94 (14,9%) der Patienten mit inkompletter 1. Resektion. Diese Patienten zeigten kein signifikant schlechteres 5-Jahres-Gesamt-Überleben als Patienten ohne Re-Operation ($57,1 \pm 13,2\%$ vs. $38,7 \pm 5,4\%$, $P=0,107$). Patienten, bei denen nach abdominalem Progress eine Re-Operation durchgeführt werden konnte, wiesen ein verbessertes 5-Jahres-Gesamt-Überleben als Patienten ohne Re-Operation auf ($50 \pm 20\%$ vs. $10,7 \pm 5,84\%$, $P=0,005$). Nach einem abdominalem Rezidiv wurden 9/17 (52,9%) Patienten operiert und wiesen kein schlechteres 5-Jahres-Gesamt-Überleben als diejenigen ohne Re-Operation auf (0% vs. $12,5 \pm 11,7\%$, $P=0,918$). Mehr als 70% der abdominalen Progresse ohne vorheriger Re-Operation und der abdominalen Rezidive waren mit erneuten Fernmetastasen assoziiert.

Durch die vorliegende Arbeit wurde erstmalig nachgewiesen, dass eine abdominale Re-Operation selten durchgeführt wurde. Patienten, bei denen eine zweite abdominale Resektion durchgeführt werden konnte, wiesen eine verbesserte 5-Jahres-Gesamt-Überlebensrate auf, wenn diese Resektion nach einem abdominalem Progress durchgeführt wurde, nicht aber während einer stabilen Teilremission und nach einem abdominalem Rezidiv. Zusammen mit der beobachteten Assoziation zwischen erneutem Wachstum von abdominalem Tumor und Fernmetastasen unterstreichen die Ergebnisse die Bedeutung der multidisziplinären Bekämpfung des abdominalen Tumors für die Kontrolle der metastasierten Erkrankung.

2 Einleitung

2.1 Hintergrund

Neuroblastome sind die häufigsten extra-kranialen malignen Tumoren im Kindesalter¹. Sie gehören zu den embryonalen Malignomen², stammen von den Neuralleistenzellen ab und finden ihren Ursprung häufig abdominal (vorzugsweise in der Nebennierenmark) und im sympathischen Grenzstrang.

2.2 Epidemiologie

Neuroblastome treten vor allem bei Kleinkindern auf. Das mediane Alter liegt bei 16 Monaten³. Die Inzidenz beträgt 10,2-10,9 pro Million Kinder jährlich in den USA und Europa¹. Jungen erkranken häufiger als Mädchen. Während insgesamt über 80 % der an einem Neuroblastom erkrankten Kinder überleben⁴, haben Kinder im Alter >18 Monate mit metastasiertem Neuroblastom weiterhin eine schlechte Prognose, obwohl für diese Gruppe im Laufe der letzten Jahrzehnte deutliche Verbesserungen erreicht wurden⁵.

2.3 Ätiologie

Wie die Neuroblastome entstehen, ist bis heute noch nicht im Detail entschlüsselt. Der Tumor kommt hauptsächlich sporadisch vor und nur 1-2 % aller Neuroblastome werden autosomal-dominant vererbt⁶. Einen Zusammenhang zwischen einem Neuroblastom und mütterlicher Exposition gegenüber Diuretika, Analgetika, Östrogenen, Gestagenen, Sedativa und Neuroleptika konnte nicht nachgewiesen werden⁷. Eine der Hauptursachen für hereditäre Neuroblastome ist die Aktivierung der Keimbahnmutationen in der Tyrosinkinase-Domäne des Anaplastic lymphoma kinase (ALK) Onkogens⁸.

2.4 Klinik

Die Symptomatik hängt von der Lokalisation des Tumors ab. Das Neuroblastom kann überall im sympathischen Nervensystem auftreten, was zu unterschiedlichen Symptomen führen kann². Zu den Hauptmanifestationen des Neuroblastoms gehört vor allem die Schwellung des Abdomens im Kindesalter. Schmerzen, Fieber, Blutdruckerhöhung oder Gedeihstörung kommen seltener vor. Abdominale Tumore machen sich häufig durch Verstopfung und eine schmerzhaft Dehnung des Abdomens bemerkbar. Manchmal wird bei einer Routineuntersuchung eine tastbare Masse gefunden. In anderen Fällen kann eine Kompression der Nierengefäße zu Bluthochdruck führen. Einige thorakale Neuroblastome können sich durch Skoliose oder Kompression der Atemwege bemerkbar machen. Patienten mit Neuroblastom können sich auch aufgrund eines Horner Syndroms

vorstellen, mit der charakteristischen Trias Miosis, Ptosis und Enophthalmus. Dies tritt aufgrund des Befalles des Ganglion stellatum durch den zervikalen oder thorakalen Primärtumor auf². Aufgrund der Kompression durch ein paravertebrales Neuroblastom können neurologische Symptome wie Paraparese, Verlust der motorischen Fähigkeiten, Schwäche, Veränderung des Gangbildes und Blasen- oder Darmstörungen bis zur kompletten Querschnittslähmung kommen. Tumormetastasen sind in ca. 40% der Fälle bei der Diagnosestellung vorhanden⁹. Neuroblastome metastasieren typischerweise über das hämatopoetische System in regionale Lymphknoten und in das Knochenmark. Eine spontane Rückbildung des Tumors ist auch möglich². Im Rahmen eines paraneoplastischen, immunologischen Geschehens entwickelt sich beim Neuroblastom ein Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom (Dancing-Eyes-Syndrom oder Kinsbourne-Syndrom) bei ca. 2% der Kinder¹⁰. Die meisten Fälle von Krankheitsrezidiven treten im Knochenmark oder im Knochen, sowie ZNS auf⁵.

2.5 Stadieneinteilung

Bezüglich der Stadieneinteilung werden heutzutage zwei Systemen verwendet: das International Neuroblastom Staging System (*INSS*)¹¹ und das International Neuroblastoma Risk Group Staging System (*INRGSS*)^{4,9}.

Für diese Arbeit wurde die Einteilung des Neuroblastoms gemäß INSS übernommen. Sie erfolgt in 4 Stadien und fokussiert auf die Tumorausdehnung und das Ausmaß der Resektion. Dabei beschreibt das Stadium 1 einen lokalisierten Primärtumor mit vollständiger Tumorresektion.

Das Stadium 2a definiert einen nicht vollständig entfernten Tumor mit Befall nur auf einer Seite der Wirbelsäule und ohne Lymphknotenbefall in der Umgebung des Tumors. Das Stadium 2b weist einen lokalisierten Primärtumor mit vollständiger oder unvollständiger Tumorresektion, sowie ipsilateralen Lymphknotenbefall auf. Beim Stadium 3 handelt es sich um einen Tumor mit Überschreitung der Mittellinie (definiert als die Wirbelkörperkante der Gegenseite) mit unvollständiger Tumorresektion oder kontralateralem Lymphknotenbefall. Im Stadium 4 liegen Fernmetastasen vor. Dabei stellt das Stadium 4S einen Sonderfall dar. Hier liegen ausschließlich Fernmetastasen in Leber, Haut oder minimal im Knochenmark vor und es sind nur Säuglinge bis zum 12. Lebensmonat eingeschlossen.

Die *INRGSS Einteilung*¹² berücksichtigt Risikofaktoren, die mit bildgebenden Verfahren (Ultraschall, MRT oder CT) nachweisbar sind. Ziel der Einteilung war es, eine von der Resektion unabhängige Stadieneinteilung zu schaffen. Es wurden objektive Risikofaktoren für eine Operation definiert. Die objektiven Risikofaktoren basieren auf Kontakt oder Ummauerung der abdominalen Gefäße durch den Tumor, der Infiltration der Foramina intervertebralia oder der Ausdehnung auf zwei Körperhöhlen. Bei zervikalen Tumoren wurden die Ausdehnung in den Thorax und die Umhüllung von Nervenstrukturen berücksichtigt. Bei thorakalen Tumoren wurden die Beteiligung der Luftröhre und/oder der Hauptbronchien, die Ausdehnung in den Bauchraum und die Beteiligung des unteren Mediastinums (Ursprung der Arteria medullaris) erfasst. Bei abdominalen Tumoren wurden die

Infiltration der Nierenstiele oder Niere oder der Porta hepatis berücksichtigt. Die in der Bildgebung erhobenen Risikofaktoren für eine Operation werden als *Image-defined risk factors* (IDRF) definiert¹²⁻¹⁴. Es wurden folgende Stadien definiert: L1 (lokalisierte Neuroblastome ohne IDRF), L2 (lokalisierte Neuroblastome mit IDRF), M (metastasierte Neuroblastome), MS (Neuroblastome bei Patienten im Alter <18 Monate mit Metastasen).

Zur Risikofestlegung sind die IDRFs sehr wichtig, sie sind aber nicht mit einem grundsätzlich nicht resektablen Tumor gleichzusetzen. Lokalisierte Tumore unterscheiden sich zum Teil bezüglich der INSS und INRG Stadien. Aus diesem Grund werden in klinischen Studien gleichzeitig beide Systeme erfasst.

2.6 Diagnostik

Neben der erforderlichen klinischen Untersuchung beim Verdacht auf Neuroblastom sind Labordiagnostik, bildgebende Verfahren, Knochenmarkdiagnostik und Molekulargenetik sehr wichtig¹⁵.

2.7 Labordiagnostik

Aufgrund des adrenergen Charakters des Tumors werden in der Labordiagnostik die Katecholamin-Metabolite Homovanillinsäure und Vanillylmandelsäure im 24-Stunden Sammelurin oder Spontanurin analysiert¹⁶.

2.8 Bildgebende Verfahren

Bei Verdacht auf einen Tumor wird in der Regel zuerst eine Sonographie des Abdomens durchgeführt¹⁷. Bei dieser Ultraschalluntersuchung ist das Neuroblastom häufig als heterogene Masse, die in 30 bis 90 % Verkalkungen aufweist, darstellbar. Um das regionale Gefäßsystem zu untersuchen wird häufig eine Doppleruntersuchung durchgeführt. Zusätzlich kann auch nach einer regionalen Lymphadenopathie gesucht werden. Nach der Sonographie erfolgen eine *Magnetresonanztomographie* (MRT) und/oder *Computertomographie* (CT), um das Ausmaß der Erkrankung weiter zu beurteilen und das Staging zu präzisieren.

Es gibt keine eindeutige Antwort auf die Frage, ob die CT- oder die MRT-Bildgebung für die Erkennung und die Beurteilung des Neuroblastoms besser geeignet ist. Die CT ist schnell durchführbar, weithin verfügbar und ermöglicht eine bessere Erkennung von Verkalkungen. Die MR-Bildgebung eignet sich besser für die Beurteilung der Wirbelsäulenbeteiligung und erfordert keinen Einsatz ionisierender Strahlung.

Sowohl die CT- als auch die MRT-Bildgebung zeigen eine heterogene, solide Masse. Bei dieser

Untersuchung ist nachweisbar, ob die Mittellinie überschreitet wird und Gefäße umschlossen oder verdrängt werden. Beide Verfahren können auch Metastasen in der Leber, den Lymphknoten, den Knochen und der Haut nachweisen. Dabei ist die MRT aufgrund der fehlenden Strahlenexposition und des höheren Weichteilkontrastes der CT vorzuziehen. Die Ganzkörper-MRT-Bildgebung erlaubt eine vollständige Untersuchung in einer Sitzung mit Sedierung oder Anästhesie, weswegen sie auch zur Darstellung von Neuroblastomen eingesetzt wird¹⁶. Die Darstellung des gesamten Körpers geht allerdings zulasten der Auflösung, so dass in der Planung der Lokalthherapie die gezielte MRT-Untersuchung unverzichtbar ist. Der gesamte Körper wird dabei mit mehreren Sequenzen abgebildet. Diese Methode ist strahlungsfrei. Die Sensitivität der Ganzkörper-MRT-Bildgebung bei allen soliden Tumoren bei Kindern ist vergleichbar oder sogar höher als die Sensitivität der Skelettszintigraphie mit Technetium-99m (99mTc) -Diphosphonaten zum Nachweis von Knochenmetastasen. Die 123 (¹²³I) und 131 (¹³¹I) meta-Jodobenzylguanidin – (mIBG)-Szintigraphie eignet sich für die Bildgebung von Neuroblastomen bei Kindern. Dabei macht man sich die Tatsache zunutze, dass mIBG ein Noradrenalin-Analogon darstellt, das in bis zu 90% der Neuroblastome anreichert. Aufgrund der hohen Spezifität und der genauen Lokalisation der Tumore hat die mIBG-Szintigraphie einen hohen Stellenwert bei der Identifizierung von Metastasen beim Neuroblastom. Eine PET-CT oder PET-MRT mit FDG oder DOTATATE stellen eine Alternative zur mIBG-Szintigraphie dar.

2.9 Knochenmarkdiagnostik

Da die Neuroblastome ein inhomogenes Befallsmuster zeigen können, ist nach internationalem Standard die Abnahme von Aspiraten aus mindestens vier Punktionsstellen oder Stanzbiopsien und Aspiraten von je zwei Punktionsstellen notwendig^{16,18}. Die Sensitivität der Knochenmarkdiagnostik kann mit immunhistochemischen und durchflusszytometrischen Verfahren für Antikörper wie das Antidiialogangliosid2 (anti- GD2) gesteigert werden¹⁹.

2.10 Tumorbiopsie

Zur Feststellung eines Neuroblastoms spielt eine histologische Bestätigung in Verbindung mit einer molekularbiologischen Analyse eine sehr wichtige Rolle. Sie gilt als Goldstandard zur Sicherung der Diagnose des Neuroblastomes¹⁶. Die Probenentnahme erfolgt normalerweise offen chirurgisch oder minimalinvasiv durch die Entnahme einer Schnittbiopsie des Primärtumors. Die Probenentnahme sollte, wenn möglich, offen bevorzugt durchgeführt werden, um ausreichend Probenmaterial entnehmen zu können¹⁶. Stanzbiopsien sind möglich, Feinnadelpunktionen werden nach Leitlinien aufgrund des geringen Materialgewinns für die vollständige histologische und molekulargenetische Diagnostik nicht empfohlen. Der histopathologische Befund muss der *International Neuroblastoma Pathological Classification* (INPC) entsprechend angegeben werden²⁰.

2.11 Molekulargenetik

Für die Risikostratifizierung und Stadieneinteilung der Patienten sind die molekulargenetischen Untersuchungen bei Neuroblastomen sehr wichtig²¹. Hoch relevant ist hier die Bestimmung der Kopienanzahl des Onkogens MYCN und der chromosomalen Region 1p. Zur Erstdiagnose wird neuerdings auch der Mutationsstatus des ALK-Gens bei den Patienten berücksichtigt.

2.12 Risikogruppen

Die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) entwickelte Leitlinien, in denen die an Neuroblastom erkrankten Patienten in drei verschiedenen Risikogruppen geteilt werden: niedrige Risikogruppe, mittlere Risikogruppe und Hochrisikogruppe¹⁶.

Zu der niedrigen Risikogruppe werden folgende Patienten eingeschlossen:

- INSS-Stadium 1 ohne MYCN-Amplifikation
- INSS-Stadium 2 ohne MYCN-Amplifikation und 1p-Deletion
- INSS-Stadium 3 ohne MYCN-Amplifikation und 1p-Deletion, sowie mit einem Alter < 2 Jahre.
- INSS-Stadium 4S bei einem Alter <18 Monate ohne MYCN-Amplifikation

Zu der mittleren Risikogruppe werden die Patienten eingeteilt, die keine MYCN-Amplifikation aufweisen und folgende Merkmale zeigen:

- INSS-Stadium 2 mit Nachweis einer Deletion oder Imbalance von Chromosom 1p
- INSS-Stadium 3 im Alter <2 Jahre bei Diagnose mit Nachweis einer Deletion oder Imbalance von Chromosom 1p
- INSS-Stadium 3 im Alter über 2 Jahre bei Diagnose
- INSS-Stadium 4 im Alter <18 Monate bei Diagnose

Die Hochrisikogruppe berücksichtigt alle Patienten mit einer MYCN-Amplifikation sowie Patienten mit einem INSS Stadium 4 und einem Alter von mehr als 18 Monaten. Die in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten gehörten der Hochrisikogruppe an.

2.13 Therapie in der Hochrisikogruppe

Bei einem vertretbaren Risiko des operativen Eingriffes war in der NB97 Studie eine komplette Resektion des Primärtumors in der initialen Operation möglich²². Ansonsten wurde nach Diagnosestellung zunächst eine Induktionschemotherapie durchgeführt. Eine 1. abdominale Resektion erfolgte im Anschluss, falls es zu keiner Zunahme des Tumors unter der Induktionstherapie

gekommen war. Bei der Operation wurde eine Resektion des Primärtumors von mehr als 95% angestrebt. Im Anschluss an die 1. abdominale Resektion erfolgten im Rahmen der randomisierten Studienfrage entweder zunächst eine konsolidierende Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation oder eine orale Erhaltungskemotherapie. Anschließend war für alle Patienten eine Immuntherapie mit dem anti-GD2-Antikörper ch14.18 vorgesehen. Bei Vorliegen residualer ¹²³I-mIBG-positiver Läsionen konnte die konsolidierende Hochdosischemotherapie mit einer ¹³¹Iod-meta-Iodobenzylguanidin (¹³¹I-mIBG) Therapie kombiniert werden. Nach der konsolidierenden Hochdosischemotherapie wurde bei Vorliegen von aktiven Tumorresten eine Strahlentherapie empfohlen.

2.14 Prognose

Neuroblastome können sich sehr unterschiedlich entwickeln. Eine günstige Tumorbiologie oder ein Alter von weniger als 18 Monate bei der Diagnosestellung ist mit einer günstigeren Prognose assoziiert. Zu den weiteren Prognosefaktoren gehören: Das Staging gemäß INSS oder INRG, die Histopathologie des Tumors basierend auf der INPC-Klassifikation und unterschiedliche biologische Faktoren, insbesondere zytogenetische Faktoren wie die Amplifikation des MYCN Onkogens (20 bis 25% der Neuroblastome) und die 1p-Deletion (23-25% der Neuroblastome), eine ALK Mutation oder eine 11q Deletion. Weitere Prognosefaktoren stellen eine Erhöhung des Ferritins, eine LDH Erhöhung oder erhöhte Serumspiegel der neurospezifischen Enolase. Durch Anwendung der multimodalen Therapie für Neuroblastome in der Hochrisikogruppe konnte das 5-Jahres Gesamtüberleben der Patienten erhöht werden. Leider beträgt trotz dieser multimodalen Therapie die 5-Jahres-Gesamt-Überlebensrate von Patienten mit einem Hochrisiko-Neuroblastom im Stadium INSS 4 in einer aktuellen Publikation 57%²³.

2.15 Durchführung einer 2. abdominalen Resektion

Die Entscheidung zur OP bei rezidiviertem/refraktärem Neuroblastom ist in der Praxis abhängig unter anderem von der Ausdehnung des Rezidivs, dem Ausmaß der Metastasierung, dem Zeitpunkt des Rezidivs, dem Allgemeinzustand der Patienten und nicht zuletzt der Haltung der Behandler. Eine Durchsicht der aktuellen Literatur unter den Suchbegriffen „repeated“, „second look“, „surgery“, „neuroblastoma“ ergab keine aktuellen Ergebnisse zu wiederholten abdominalen Resektionen bei metastasierten abdominalen Neuroblastomen. Eine aktuelle Übersichtsarbeit zu Hoch-Risiko und rezidivierenden Neuroblastomen beinhaltet keine chirurgischen Ansätze²⁴. Die aktuellen Publikationen zu verbleibenden (refraktären) oder erneut auftretenden (rezidivierten) metastasierten Tumoren fokussieren auf neue medikamentöse Therapien, der mIBG-Therapie oder den Einfluss der Bestrahlung, ohne eine zweite Resektion in Betracht zu ziehen²⁵⁻²⁹. Eine Bestandsaufnahme der Indikationen zur 2. abdominalen Resektion im Rahmen einer multizentrischen Studie fehlt bisher. Diese Daten zu erheben war Ziel dieser Studie.

2.16 Strukturierung der OP-Technik

Bereits 1991³⁰ und 1994³¹ wurden durch Kinderchirurgen Empfehlungen für eine strukturierte Anwendung von Operationstechniken zur Resektion abdominaler Neuroblastome vorgestellt. Bisher wurden damit nur die Ergebnisse der von den Autoren operierten Patienten publiziert. Im Gegensatz dazu wurden multizentrische Daten bis heute nicht veröffentlicht.

2.17 Zielsetzung

Das Ziel der Arbeit ist es, die Auswirkungen der Durchführung und des Ausbleibens einer 2. abdominalen Resektion auf das Auftreten eines lokalen Events (Progress von belassenen Tumorresten oder Rezidiv eines zuvor komplett resezierten Tumors) zu analysieren. Darüber hinaus untersuchen wir, ob die Durchführung und die Technik der 2. abdominalen Resektion einen Einfluss auf das Gesamt-Überleben aufweisen.

3 Material und Methodik

3.1 Design der NB97-Studie

Die GPOH-NB97 Studie war eine offene, randomisierte Studie, die zwischen 1997 und 2004 bundesweit in 66 pädiatrisch-onkologischen Kliniken in Deutschland und der Schweiz durchgeführt wurde (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00017225). Das Studienprotokoll der GPOH-NB97-Studie und die Ergebnisse des primären Studienendpunkts wurden bereits veröffentlicht^{22,32}.

Im Studienprotokoll wurde empfohlen, den Primärtumor möglichst makroskopisch komplett zu entfernen. Zur Minimierung des Risikos akuter Komplikationen und langfristiger Organschäden wurde allerdings auch eine inkomplette Resektion des Tumors akzeptiert. Die Empfehlungen des Studienprotokolls schlossen eine systematische Suche nach Metastasen ein. Die OP-Technik konnte durch den Operateur festgelegt werden.

Bei eindeutigem metastatischem Befall des Knochenmarks in der Knochenmarksbiopsie konnte auf die histologische Diagnosesicherung aus dem Primärtumor verzichtet werden. Wenn die Knochenmarksbiopsie keine ausreichenden diagnostischen und molekularen Informationen ermöglichen konnte, wurde eine histopathologische Untersuchung im Rahmen der initialen Tumorbiopsie aus dem abdominalen Primärtumor durchgeführt. Das Biopsiematerial wurde hinsichtlich des MYCN-Amplifikationsstatus sowie einer 1p-Deletion untersucht.

Falls initial nur eine Biopsie des Tumors durchgeführt worden war, wurde dieser Eingriff nicht als resezierende Operation gewertet.

Hinsichtlich der Bildgebung empfahl das Studienprotokoll eine Magnetresonanztomographie und mIBG-Szintigraphie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und mindestens 3 Monate nach versuchter Tumorresektion. Alternativ war eine Computertomographie möglich. Das Protokoll enthielt keine Empfehlungen für den Zeitpunkt einer zusätzlichen Ultraschalluntersuchung. Eine routinemäßige frühe postoperative Bildgebung innerhalb der ersten Wochen nach der Operation wurde zu diesem Zeitpunkt nicht empfohlen. Die Resektion war entweder als primäre Resektion oder als verzögerte Resektion während oder nach der Erstlinien-Induktionstherapie möglich.

Im Falle einer Beteiligung von Gefäßen oder anderen Organen durch den Tumor wurde empfohlen, den Tumor nach vier bis sechs Zyklen der Induktionstherapie zu entfernen. Es bestand die Empfehlung zur Vermeidung einer Nephrektomie und der Vermeidung der Einlage vaskulärer Prothesen.

Die Induktionstherapie bestand aus drei Zyklen von Cisplatin, Etoposid und Vindesin, im Wechsel mit drei Zyklen von Vincristin, Dacarbazin, Ifosamid und Doxorubicin. Im Falle verbleibender ¹²³I-mIBG-positiver Läsionen wurde nach der Resektion eine ¹³¹I-mIBG Therapie durchgeführt. Anschließend wurde randomisiert entweder eine myeloablative Chemotherapie mit Melphalan, Carboplatin, Etoposid und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation oder eine Erhaltungstherapie, die aus vier Blöcken mit Cyclophosphamid

bestand, durchgeführt. Anschließend erhielten die Patienten beider Studienarme entweder sechs Zyklen des chimären Anti-GD2-Antikörpers ch14.18 (bis 2002) oder neun Zyklen von 13-cis-Retinsäure (ab 2002).

3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

In dieser Analyse wurden Patienten aufgenommen, die die folgenden Kriterien erfüllten: (1) metastasiertes abdominales Neuroblastom im INSS-Stadium 4, (2) Alter bei der Diagnose größer als 18 Monate, (3) progressionsfreies Intervall von 120 Tagen nach der Erstdiagnose, um Patienten mit frühem Progress während der Erstlinien-Induktionstherapie auszuschließen, die keine abdominale Resektion erreichen konnten, (4) verfügbare OP-Berichte der 1. und 2. abdominalen Resektion, (5) verfügbare Bildgebungsberichte von der Erstdiagnose, (6) verfügbare Berichte von der postoperativen Bildgebung und, falls zutreffend, von Rezidiv/ Progression, (7) verfügbare Befunde der Bildgebung nach der 2. abdominalen Resektion. Eine weitere Voraussetzung für den Einschluss in der Auswertung war, dass eine 1. abdominale Resektion durchgeführt worden war.

Die Studienprotokolle waren von den Ethikkommissionen der Universität zu Köln und der teilnehmenden Krankenhäuser genehmigt worden. Alle Patienten nahmen an der Studie auf freiwilliger Basis teil, nachdem die Erziehungsberechtigten ihr Einverständnis gegeben hatten.

3.3 Ausmaß der 1. abdominalen Resektion

Wir gingen davon aus, dass keine komplette Resektion (CR-) vorlag, wenn ein Resttumor entweder in den Operationsberichten des Chirurgen dokumentiert oder bei der ersten postoperativen Bildgebung nachgewiesen wurde. Bei den Patienten wurde hingegen eine komplette Resektion (CR+) angenommen, wenn weder der Chirurg noch die erste postoperative Bildgebung abdominale Reste dokumentiert hatten.

Die Klassifizierung der Patienten erfolgte zunächst durch eine gemeinsame Überprüfung der Patientenakten durch zwei Fachärzte für Kinderchirurgie. Anschließend erfolgte eine zweite Überprüfung der Akten durch einen Facharzt für Kinderchirurgie und einen Facharzt für Kinderheilkunde mit Schwerpunktbezeichnung für Pädiatrische Onkologie. Wir teilten die Kinder zunächst in die Gruppen CR- (keine komplette Resektion des Primärtumors), CR+ (komplette Resektion des Primärtumors) oder in die Gruppe mit unklarem Resektionsausmaß (unklar) ein, letzteres, wenn eine eindeutige Klassifizierung trotz der vorausgegangenen Überprüfung durch die drei Experten nicht möglich war (siehe oben). Patienten mit CR- oder unklarem Status wurden dann in der Gruppe mit Verdacht auf unvollständige Resektion, „suspected incomplete resection“ (SCR-) zusammengefasst.

3.4 Zeitintervall zwischen 1. abdominaler Resektion und postoperativer Bildgebung, sowie 2. abdominaler Resektion

Dargestellt wurden der Mittelwert \pm Standardfehler des Abstands in Wochen zwischen der 1. abdominalen Resektion und der ersten postoperativen Bildgebung, sowie zwischen der 1. abdominalen Resektion und der 2. abdominalen Resektion, falls eine solche durchgeführt worden war.

3.5 Klassifikation von Events

Das Fortschreiten der Erkrankung (Progress), das erneute Auftreten eines Tumors (Rezidiv) und der Tod wurden als Event betrachtet. Das Gesamt-Überleben in Jahren (OS) wurde definiert als die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Tod oder zur letzten Untersuchung, falls der Patient überlebte. Wir unterschieden isolierte extra-abdominale Events (metastatische Rezidive/Progressionen) von abdominalen Events (Rezidiv/Progress in der Primärtumorregion). Die abdominalen Events wurden weiter in isolierte abdominale Events und kombinierte abdominale und extra-abdominale Events unterteilt.

3.6 Grundlagen zur Ermittlung der Tumorausdehnung

3.6.1 Image-defined risk factors (IDRF)

Die Dokumentation von IDRFs wurde zur Festlegung der nachfolgend beschriebenen Kategorien der Tumorausdehnung herangezogen. In meiner Dissertation wurden IDRFs entsprechend der internationalen Klassifikation erfasst¹²⁻¹⁴. Am Truncus coeliacus (TC,) und an der Arteria mesenterica superior (AMS) wurde ein IDRF nur bei Kontakt des Tumors mit mehr als 50 % der Gefäß-Zirkumferenz („encasement“) gewertet. Bei den Nierengefäßen reichte jeder Kontakt des Gefäßes mit dem Tumor für die Feststellung eines IDRF. Da die Ummauerung der Arteria mesenterica inferior (AMI) mittels Resektion des Gefäßes behandelbar ist, wurden weder die Ummauerung noch der alleinige Kontakt dieses Gefäßes mit dem Tumor als IDRF gewertet. Eine Ummauerung der Aorta, der Vena cava inferior oder von iliosakralen Gefäßen wurde hingegen als IDRF gewertet.

3.6.2 Klassifikation der Tumorausdehnung

Die Klassifikation der Tumorausdehnung von abdominalen Tumorresten bei Verdacht auf inkompletter abdominaler Resektion (SCR-) oder von erneut auftretenden abdominalen Tumoren nach der ersten kompletten abdominalen Resektion (CR+) erfolgte anhand der schriftlichen Befunde der Bildgebung (MRT, CT, Sonographie, mIBG-Szintigraphie) in 3 Gruppen (*Abbildung 1*):

- Zur Gruppe 1 zählten Tumore, die sich nur in der lateralen abdominalen Region befanden und

die ventrale Zirkumferenz der Vena cava inferior oder der Aorta abdominalis nicht überschritten.

- Zur Gruppe 2 zählten wir Tumore, die sich bis in die Interaortokavalregion ausdehnten. Für die Gruppen 1 und 2 wurden rechtsseitige Tumore in die Untergruppe R und linksseitige Tumore in die Untergruppe L klassifiziert (z.B. 1R/1L oder 2R/2L).
- Als zur Gruppe 3 gehörend wurden Tumore definiert, welche von dem rechten bis zum linken lateralen Abdomen reichten. Eine Ummauerung des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior führte zur Einteilung des Tumors in die Gruppe 2L, sofern die rechte laterale Abdominalregion nicht involviert war. Wenn zusätzlich zur Ummauerung des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior ein Befall der Abdominalregion rechts der ventralen Zirkumferenz der Vena cava inferior vorlag, erfolgte die Einteilung des Tumors in die Gruppe 3

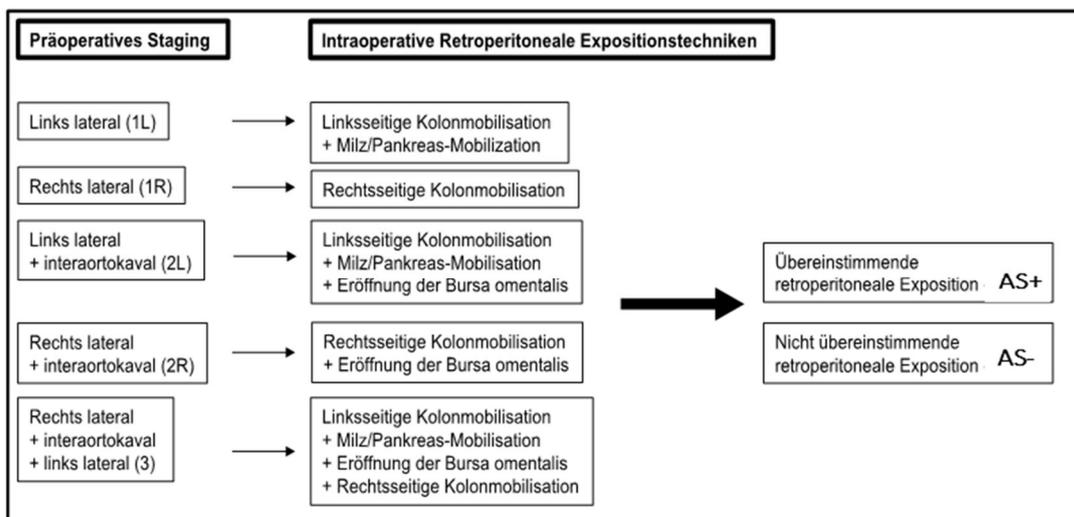
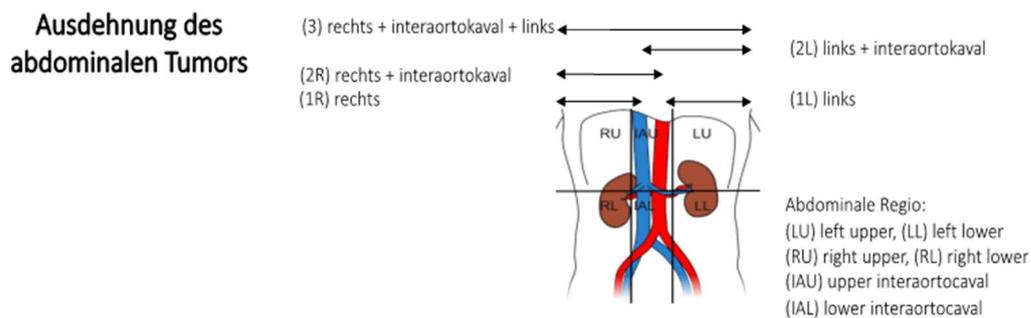


Abbildung 1 Klassifikation der abdominalen Tumorausdehnung und der intraoperativen retroperitonealen Operationstechniken

3.7 Durchführung und Zeitpunkt der 2. abdominalen Resektion

Wir unterschieden Patienten mit einer 2. abdominalen Resektion und solche mit Fehlen einer 2. abdominalen Resektion.

Patienten mit Verdacht auf inkomplette 1. abdominale Resektion (SCR-) wurden weiter wie folgt

Klassifiziert:

- Erreichen einer 1. anhaltenden Remission trotz Tumorreste, ohne Durchführung einer 2. abdominalen Resektion.
- Durchführung einer 2. abdominalen Resektion der Tumorreste während der Teilremission, vor Eintreten eines möglichen Events.
- Durchführung einer 2. abdominalen Resektion der Tumorreste nach Auftreten eines Events.
- Ausbleiben einer 2. abdominalen Resektion der Tumorreste, trotz Auftreten eines Events.

Patienten mit kompletter 1. abdominaler Resektion (CR+) wurden wie folgt untergliedert:

- Erreichen einer 1. anhaltenden Remission nach der 1. abdominalen Resektion.
- Auftreten eines isolierten extra-abdominalen Events (isoliertes extra-abdominales Event)
- Durchführung einer 2. abdominalen Resektion bei Auftreten eines abdominalen Tumorrezidivs.
- Ausbleiben einer 2. abdominalen Resektion trotz Auftreten eines abdominalen Tumorrezidivs.

3.8 Risikofaktoren

Folgende potenzielle Risikofaktoren wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf das Überleben und der Verteilung in den oben genannten Gruppen untersucht:

- Weibliches oder männliches Geschlecht
- Alter bei Diagnose in Monaten
- Vorhandensein einer MYCN-Amplifikation (MYCN+) oder Fehlen der MYCN-Amplifikation (MYCN-)
- Initiale Primärtumor-Histologie gemäß International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC)²⁰. Dabei wurde unterschieden zwischen, einerseits einem Neuroblastom oder einem initial nekrotischen Tumor und, andererseits, einer vorhandenen Differenzierung zum Ganglioneuroblastom.
- Abdominale Tumorausdehnung nach der 1. abdominalen Resektion. Der Zeitpunkt der Untersuchung erfolgte bei Patienten mit Verdacht auf inkompletter 1. abdominaler Resektion anlässlich der ersten postoperativen Bildgebung nach der 1. abdominalen Resektion. Für Patienten mit abdominalem Rezidiv nach einer 1. kompletten abdominalen Resektion wurde die Tumorausdehnung zum Zeitpunkt des abdominalen Rezidivs herangezogen.
- Primärtumor-Histologie nach der 1. abdominalen Resektion gemäß INPC. Unterschieden wurde diesmal einerseits zwischen einem undifferenzierten Neuroblastom und andererseits einer vorhandenen Differenzierung zum Ganglioneuroblastom, Ganglioneurom oder einer Tumor-

Nekrose.

- Persistenz von extra-abdominalen Metastasen bei der ersten Untersuchung nach der 1. abdominalen Resektion in den zerviko-thorakalen Lymphknoten, osteomedullär, in der Leber oder in den Weichteilen.

3.9 Operative Techniken

Das Neuroblastom kann durch eine quere oder mediane Laparotomie oder alternativ durch einen thorakoabdominalen Zugang operiert werden. Am häufigsten wird eine quere Laparotomie durchgeführt. Der deutlich invasivere thorakoabdominale Zugang wird zwischen dem achten und dem neunten Interkostalraum (ICR) des thorakalen Bogens mit Fortsetzung in einer Laparotomie ausgeführt³³. Dabei wird das Diaphragma halbkreisförmig inzidiert. Dieser Zugang wird eher bei Tumoren, die sich bilateral des Diaphragmas befinden, durchgeführt. Als ein weniger invasiver Zugang wird ein thorakaler Zugang mit Inzision des 8. ICR, sowie einer nachfolgenden Inzision des Diaphragmas von thorakal angesehen. Eine Erweiterung des abdominalen Zugangs in den Thorax ist nach Laparotomie auch durch eine longitudinale Inzision des Hiatus aorticus von abdominal her möglich. Dieser Zugang eignet sich eher zur Kontrolle von kleineren Tumoren, die aus dem Abdomen herauswachsen und an der intrathorakalen Aorta lokalisiert sind.

Folgende OP-Zugangstechniken werden aus den OP-Berichten erhoben: Mobilisation des Kolons (1) links oder (2) rechts, (3) Mobilisation der Milz und des Pankreas („spleen-pancreas mobilization“) (SPM), (4) Zugang zur Bursa omentalis („access to bursa omentalis“) (ABO).

Zur Darstellung der rechtsseitigen retroperitonealen Organe erfolgen ein Kocher Manöver und das Manöver nach Cattell-Braasch³⁴. Dabei beinhaltet das Kocher Manöver die Mobilisation des rechten Kolons und des Duodenums bis zur Mittellinie. Das Manöver nach Cattell-Braasch ist eine Erweiterung des Kocher Manövers. Es beinhaltet eine Mobilisation der Mesenterialwurzel von ihrer iliocaecalen Insertion bis zur Plica duodenalis inferior. Dadurch wird das Kocher Manöver zur medialen, rechtseitigen viszeralen Rotation erweitert³⁵.

Die Mobilisation des linken Kolons spielt sehr große Rolle für die Freilegung der linken Niere und der linken paraaortalen Region bis zur linken Nebenniere³⁶.

Die Mobilisation von Milz und Pankreas erlaubt darüber hinaus eine gute Sicht auf die linke laterale Region oberhalb des Pankreasschwanzes, insbesondere der paraaaortalen Region links des Truncus coeliacus und der Arteria mesenterica superior^{30,37,38}. Dies wird als Wiley's Manöver beschrieben. Um das Manöver durchzuführen, muss das Ligamentum splenorenale inzidiert werden. Anschließend erfolgt eine stumpfe Präparation hinter den Gefäßen der Milz, um den Pankreasschwanz und -körper nach rechts, zur Mittellinie hin, zu mobilisieren. Durch das Manöver kann der Operateur zusätzlich sehr gut den linken Oberbauch bis hin zum Diaphragma exponieren. Wenn die Milz aus ihrer

Aufhängung mobilisiert wurde, erreicht man die linksseitige, mediale viszerale Mobilisation^{36,37}. Diese linksseitige, mediale viszerale Mobilisation ist somit eine Kombination der Mobilisation des linksseitigen Colons sowie der Mobilisation der Milz, des Pankreas und des Magens.

Die Durchtrennung des linken bzw. rechten Lig. triangulare der Leber ermöglicht den Zugang zu den links- und rechtseitigen Bereichen unterhalb des Diaphragmas.

Die Anteile der Vena cava inferior, die sich unter das Diaphragma und hinter der Leber befinden, können zusätzlich durch Durchtrennung des Ligamentum falciforme exponiert werden.

Falls die rechte Seite des Truncus coeliacus oder der Arteria mesenterica superior oder Strukturen innerhalb der Bursa omentalis in den OP-Berichten als sichtbar dokumentiert wurden, wurde ein Zugang über die Bursa omentalis (ABO) dokumentiert. Eine bilaterale Mobilisation des Kolons wurde dokumentiert, wenn sowohl das linksseitige als auch das rechtsseitige Kolon mobilisiert worden waren.

3.10 Protokoll zur Ermittlung der Anpassung der OP-Techniken an die präoperative Tumorausdehnung

Basierend auf bestehenden kinderchirurgischen Publikationen^{30,31,38} wurde retrospektiv ein operatives Vorgehen definiert, welches dem Operateur eine standardisierte maximale Exposition der präoperativ festgestellten Tumorausdehnung ermöglichen sollte.

In dieser Arbeit wurde festgestellt, ob die in der NB97 eingesetzten Techniken mit der präoperativen Tumorausdehnung mit diesem Vorgehen übereinstimmten oder nicht. Die Zugangstechnik wurde anhand dieses definierten Protokolls (Abbildung 1) dann entweder als mit der präoperativen Tumorausdehnung übereinstimmende retroperitoneale Exposition (AS+) oder als nicht mit der präoperativen Tumorausdehnung übereinstimmende retroperitoneale Exposition (AS-) klassifiziert.

Beispielsweise sollte laut Protokoll für die Tumor-Gruppe 2L die linksseitige Mobilisation des Kolons mit zusätzlicher Milz/Pankreas Mobilisation und dem Zugang zur Bursa omentalis erfolgen. Für die Tumoren-Gruppe 2R sind dagegen eine Mobilisation des rechten Kolons und der Zugang über die Bursa omentalis gefordert. Die Feststellung der Tumor-Gruppe 3 erfordert laut Protokoll eine bilaterale Kolonmobilisation, eine Milz/Pankreas-Mobilisation und den Zugang zur Bursa omentalis.

3.11 Analyse des Überlebens

Untersucht wurde das Gesamt-Überleben (OS) als das Zeitintervall zwischen dem Datum der Erstdiagnose bis zum Exitus oder bis zur letzten verfügbaren Information. Hierfür wurde zusätzlich die 5-Jahres-Gesamt-Überlebensrate in Prozent der Patienten erfasst (5-Jahres OS). Für Patienten mit einem abdominalen Rezidiv nach kompletter 1. Resektion wurde darüber hinaus das Gesamt-Überleben ab dem Rezidiv berechnet. Des Weiteren wurde das lokale progressionsfreie Überleben

nach der 2. abdominalen Resektion („local progression-free survival“) (LPFS) definiert als die Zeit zwischen der 2. abdominalen Resektion und dem Auftreten eines abdominalen Events (im Falle eines abdominalen Events) oder bis zur letzten Beobachtung (falls kein abdominales Event vorhanden war). Patienten, bei denen der Tod unabhängig vom Tumor, als Folge einer Komplikation der Therapie eintrat, wurden von der Auswertung in dieser Arbeit ausgeschlossen.

3.12 Statistische Analyse

Die statistischen Auswertungen wurden mit der IBM SPSS®-Software (Version 28; SPSS, Chicago, USA) durchgeführt.

Das Alter bei der Diagnose in Monaten wurde als Mittelwert± Standardfehler angegeben und mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen. Kategorische Variablen wurden mit dem zweiseitigen Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test von Fisher analysiert. Statistische Unterschiede des Gesamt-Überlebens wurden mit dem Log-Rank-Test analysiert. Der Prozentsatz der Patienten, die nach der 1. abdominalen Resektion ein 5-Jahres-Gesamt-Überleben erreichten, wurde als Mittelwert± Standardfehler angegeben. Statistische Tests wurden bei $P < 0,05$ als signifikant erachtet.

3.13 Arbeitsplan

- Erfassung der Häufigkeit und Art der Events, unterteilt nach isolierte extra-abdominale Events, isolierte abdominale Events und kombinierte abdominale und extra-abdominale Events.
- Analyse des Gesamt-Überlebens aller eingeschlossenen Patienten in Abhängigkeit von einer 2. abdominalen Resektion.
- Auswertung des Gesamt-Überlebens von Patienten mit Resttumor nach inkomplette 1. abdominale Resektion.
Die Auswertung in Abhängigkeit von einer 2. abdominalen Resektion erfolgte separat für Patienten während stabiler Teilremission.
- Analyse des Gesamt-Überlebens von Patienten mit abdominalem Progress nach Verdacht auf inkompletter 1. abdominaler Resektion, in Abhängigkeit von einer 2. abdominalen Resektion.
- Auswertung des Gesamt-Überlebens von Patienten mit kompletter 1. abdominaler Resektion und abdominalem Rezidiv in Abhängigkeit von einer 2. abdominalen Resektion.
- Analyse des Gesamt-Überlebens in Abhängigkeit von den Risikofaktoren MYCN-Amplifikation (MYCN+) vs. fehlender MYCN-Amplifikation (MYCN-), initiale Histologie (Neuroblastom oder Nekrose vs. Ganglioneuroblastom (GNB) oder Ganglioneurom (GN)),

Tumorausdehnung vor der 2. abdominalen Resektion, Vorhandensein vs. Fehlen einer initialen Biopsie aus dem abdominalen Primärtumor.

- Analyse der Verteilung der Risikofaktoren getrennt nach Patienten mit Verdacht auf inkompletter 1. abdominale Resektion und kompletter 1. abdominaler Resektion in Abhängigkeit von Durchführung einer 2. abdominalen Resektion.
- Erfassung der OP-Techniken bei der 2. abdominalen Resektion und der Häufigkeit der Anpassung an die präoperative Tumorlast.
- Erfassung von lokalem progressionsfreiem Überleben („local-progression-free survival“, LPFS) aller Patienten und separat der Patienten mit Verdacht auf inkomplette 1. abdominale Resektion, in Abhängigkeit der Anpassung vs. fehlender Anpassung der OP-Techniken an die präoperative Tumorlast.

4 Ergebnisse

4.1 Alle eingeschlossenen Patienten

203 Patienten, die bei der Diagnose älter als 18 Monaten alt waren, wiesen in der NB97-Studie einen primären abdominalen neuroblastischen Tumor mit Fernmetastasen auf (Stadium INSS 4). Ausgeschlossen wurden 7 Patienten, bei denen während der Erstlinientherapie keine abdominale Resektion durchgeführt wurde, 18 Patienten mit unzureichenden Informationen bezüglich der OP-Dokumentation oder der postoperativen Bildgebung, 5 Patienten, die nicht infolge des Tumors, sondern infolge der Therapie verstarben und 2 Patienten, bei denen die abdominale Resektion trotz eines Tumorprogresses durchgeführt worden war.

Eingeschlossen wurden 171/203 (84,2%) Patienten (*Abbildung 2*).

Die erste postoperative Bildgebung wurde $11,3 \pm 1,1$ Wochen nach der 1. abdominalen Resektion durchgeführt.

Wir analysierten die Dokumentation zur postoperativen Bildgebung aller Patienten und fanden bei 68/171 (39,8%) Patienten klare Hinweise auf einen Resttumor (CR-). Bei 77/171 (45%) der Patienten wurde ein Konsens für eine komplette 1. abdominale Resektion (CR+) erreicht, aber bei 26/171 (15,2%) der Patienten konnte anhand der Berichte keine eindeutige Zuordnung erfolgen. Es wurde unterschieden zwischen Patienten mit gesichert kompletter 1. abdominaler Resektion und Patienten mit Verdacht auf unkomplette Resektion (SCR-) unterschieden (*Abbildung 2*).

Der Verdacht auf eine unkomplette 1. Resektion wurde bei 94/171 (55%) Patienten und eine gesicherte komplette 1. Resektion bei 77/171 (45%) der Patienten dokumentiert. Bei der ersten Untersuchung auf persistierende osteomedulläre Metastasen zum ersten Zeitpunkt nach der 1. abdominalen Resektion wurden bei 51/94 (54,3%) der Patienten mit Verdacht auf eine unkomplette 1. Resektion und bei 32/77 (41,6%) der Patienten mit kompletter 1. Resektion persistierende osteomedulläre Metastasen nachgewiesen ($P=,124$). Eine mögliche Indikation für eine 2. abdominale Resektion ergab sich bei 111/171 (64,9%) Patienten. Darin eingeschlossen waren 94 Patienten mit verbleibenden abdominalen Tumorresten nach der 1. Resektion und 17 Patienten mit einem abdominalen Rezidiv nach kompletter 1. Resektion.

Eine 2. abdominale Resektion erfolgte bei 29 dieser 111 Patienten (26,1%).

4.2 Patienten mit Verdacht auf initial unkomplette Resektion

14/94 Patienten (14,9%) mit Verdacht auf einer unkompletten 1. Resektion (*Abbildung 2*) wurden einer 2. abdominalen Resektion während einer stabilen Teilremission zugeführt.

11/14 Patienten wurden während der Induktionstherapie, 2/14 nach der Hochdosischemotherapie und vor der konsolidierenden Therapie und 1/14 während der konsolidierenden Therapie erneut

operiert. Dabei erfolgte die 2. abdominale Resektion 9,5±2,1 Wochen nach der ersten postoperativen Bildgebung und 16,6±2,2 Wochen nach der 1. abdominalen Resektion. 5/14 (36%) dieser Patienten wiesen im weiteren Verlauf keinen Event auf, während 9/14 (64%) Patienten einen Event entwickelten. Das Event trat isoliert extra-abdominal bei 7/9 (78%) der Patienten auf. Ein abdominaler Progress wurde bei 2/9 (22%) der Patienten nachgewiesen. Bei allen Patienten war der Progress isoliert im Abdomen aufgetreten, ohne ein Fortschreiten der Metastasen.

Im Gegensatz dazu wurde bei 80/94 Patienten (85,1%) mit Verdacht auf einer inkompletten 1. Resektion keine 2. abdominale Resektion während der stabilen Teilremission durchgeführt (Abbildung 2).

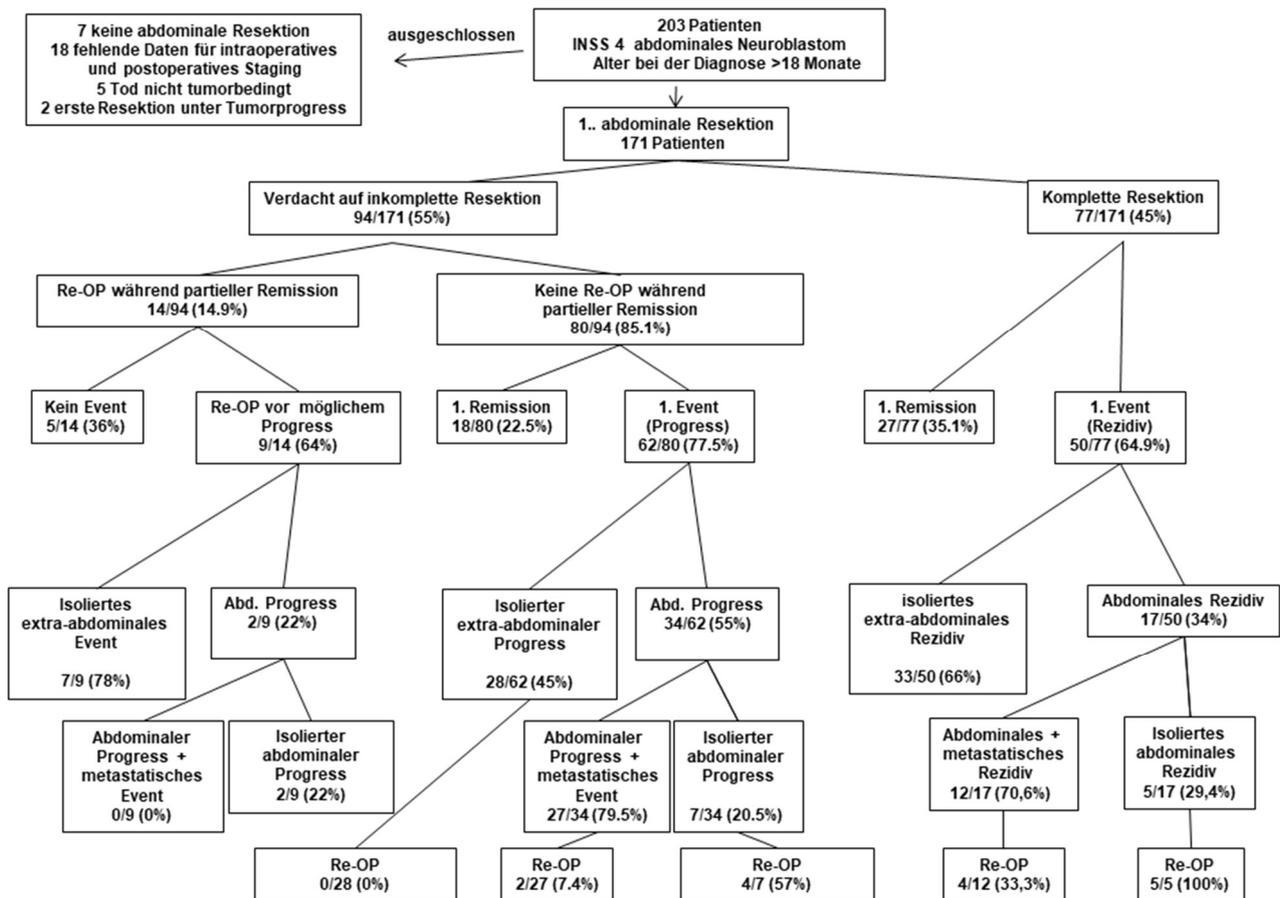


Abbildung 2 Flussdiagramm der Indikationen für eine 2. abdominale Resektion (Re-OP)

Von diesen 80/94 (85,1%) Patienten erreichten nur 18/80 (22,5%) eine anhaltende 1. Remission während der 16,3±0,86 Jahre dauernden Nachbeobachtungszeit nach der Erstdiagnose.

Ein Event trat bei 62/80 (77,5%) Patienten, 15,9±1,61 Monate nach der 1. abdominalen Resektion auf (Abbildung 2). Das Event wurde bei 28/62 (45%) der Patienten durch einen isolierten extra-abdominalen Befall ausgelöst. Trotz Verdacht auf einer 1. inkompletten Resektion wurde bei keinem dieser 28 Patienten nach dem Event eine 2. abdominale Resektion durchgeführt.

Ein abdominaler Progress der verbleibenden Tumorreste war hingegen bei 34/62 (55%) der Patienten

die Ursache des Events (Abbildung 2).

Die abdominalen Events untergliederten sich in einer Kombination aus einer abdominalen Progression und Metastasen bei 27/34 (79,5%) Patienten und in einem isolierten abdominalen Progress bei 7/34 (20,5%) der Patienten.

Eine 2. abdominale Resektion wurde bei 6/34 (17,6%) Kinder nach abdominalem Progress der verbleibenden Tumorreste durchgeführt. Dabei betrug der Zeitraum zwischen dem Event und der 2. Resektion $8 \pm 3,35$ Monate.

Eine 2. Resektion nach Event wurde häufiger bei Kindern mit einem isolierten abdominalen Event als bei Kindern mit einem kombinierten Event, bestehend aus abdominalem Progress und Metastasen, durchgeführt (4/7 (57%) vs. 2/27 (7,4%) Patienten, $P=0,010$).

Das 5-Jahres-Gesamt-Überleben der Patienten mit Verdacht auf inkompletter 1. abdominaler Resektion (Abbildung 3) betrug $57,1\% \pm 13,2\%$ bei Patienten mit 2. abdominaler Resektion und $38,7\% \pm 5,4\%$ bei den Patienten ohne 2. abdominale Resektion auf ($P=0,107$).

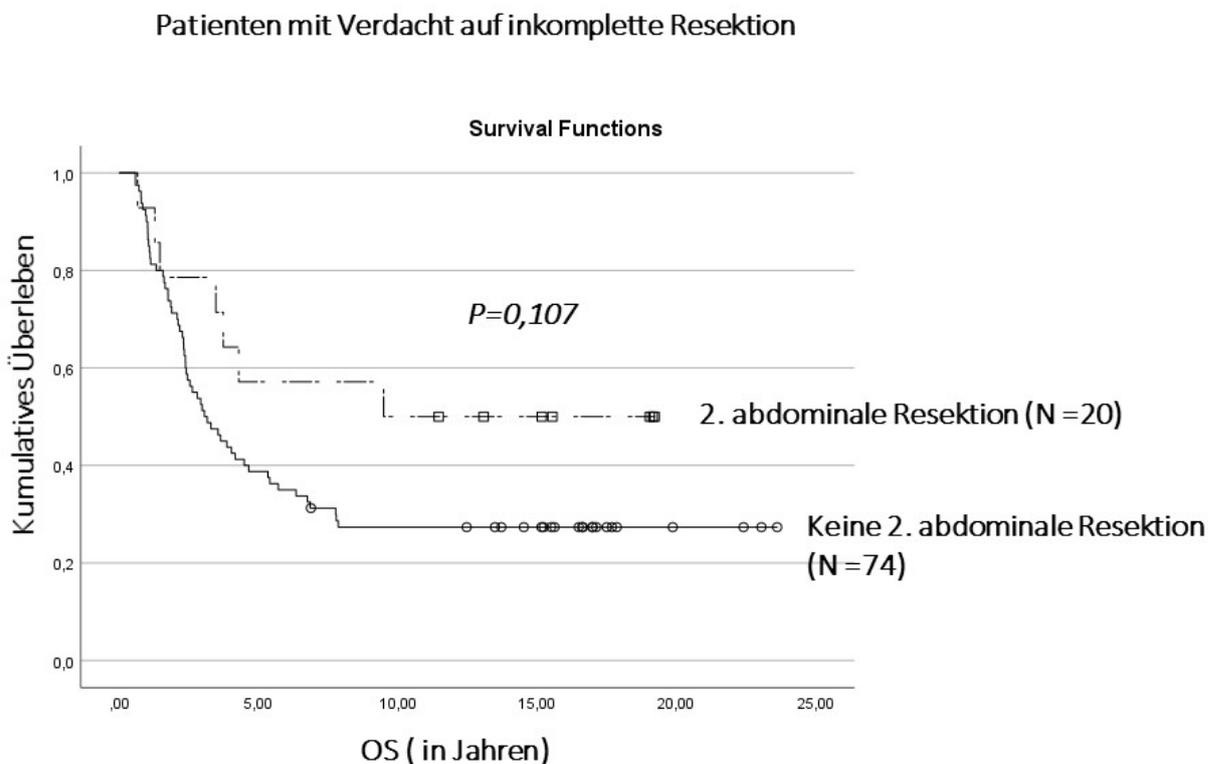


Abbildung 3 Kaplan Meier Kurve zum Gesamt-Überleben der Patienten mit vermuteter inkompletter 1. Resektion in Abhängigkeit von Durchführung vs. Fehlen einer 2. abdominalen Resektion

Wir analysierten zusätzlich die 34 Kinder mit Verdacht auf inkompletter 1. abdominaler Resektion bei denen während der stabilen Teilremission keine 2. abdominale Resektion durchgeführt worden war

und bei denen später ein abdominaler Progress auftrat (Abbildung 4).

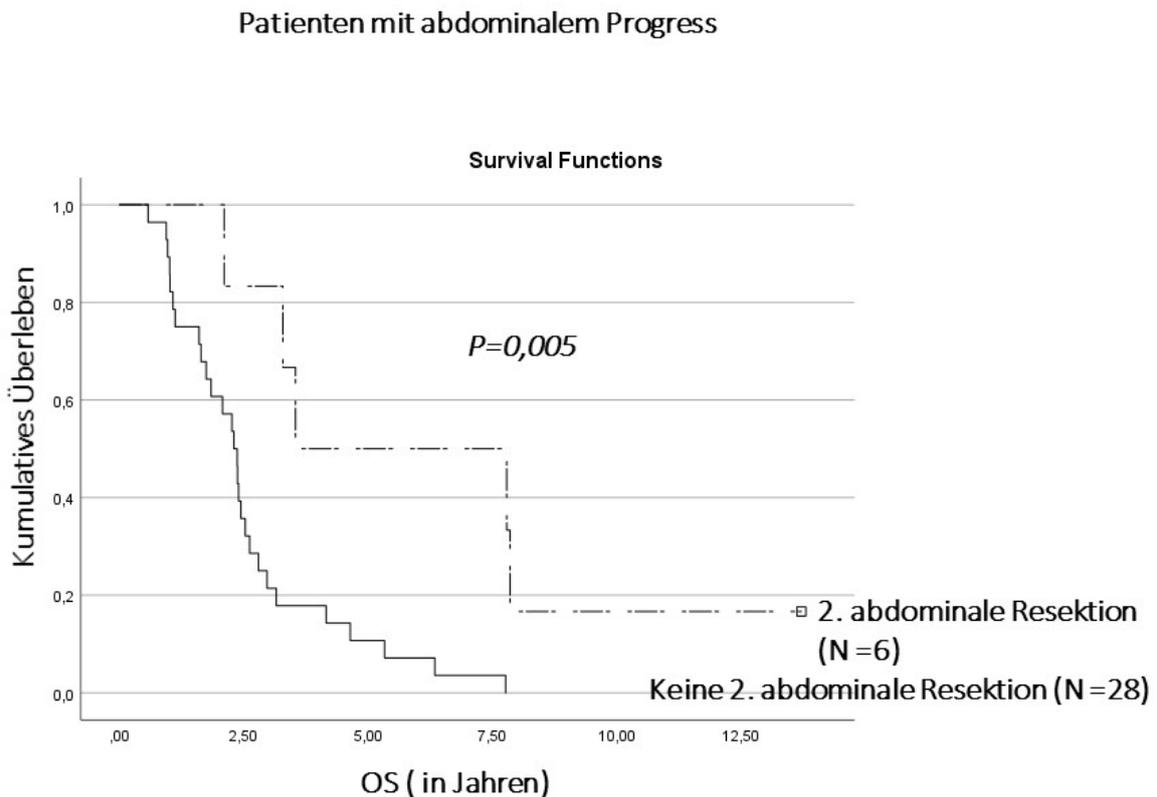


Abbildung 4 Kaplan Meier Kurve zum Gesamt-Überleben der Patienten mit abdominalem Progress in Abhängigkeit von der Durchführung vs. Fehlen einer 2. abdominalen Resektion

6/34 (17,6%) dieser Patienten wurden nach dem abdominalen Progress mit einer 2. abdominalen Resektion und 28/34 (82,4%) Patienten ohne 2. abdominale Resektion behandelt. Patienten nach abdominalem Progress, bei denen eine 2. Resektion durchgeführt wurde, hatten dabei ein besseres 5-Jahres-Gesamt-Überleben als Patienten ohne einer 2. abdominalen Resektion ($50\% \pm 20\%$ vs. $10,7\% \pm 5,8\%$, $P=0,005$).

4.3 Patienten mit ursprünglich vollständiger 1. abdominalen Resektion

27/77 (35,1%) der Patienten mit vollständiger 1. abdominalen Resektion (Abbildung 2) verblieben in anhaltender 1. Remission während einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von $16,7 \pm 0,50$ Jahren nach der Erstdiagnose. Im Gegensatz dazu trat bei 50/77 (64,9%) Patienten ein Event auf. 33/50 (66%) der Events beruhten auf isolierten extra-abdominalen Rezidiven, die nicht mit einer 2. abdominalen Resektion behandelt werden konnten.

Bei 17/50 (34%) der Patienten trat ein abdominales Rezidiv mit einer potenziellen Indikation für eine

2. abdominalen Resektion auf. Dieses Rezidiv trat $16,5 \pm 2,14$ Monate nach der 1. Resektion auf. Die Verteilung zwischen isolierten abdominalen Rezidiven und kombinierten abdominalen und metastatischen Rezidiven war ähnlich wie die Verteilung von isolierten und kombinierten abdominalen Progressen von initial inkomplett resezierten Tumoren. Isolierte abdominale Rezidive traten in 5/17 (29,4%) der Patienten auf, während 12/17 (70,6%) Patienten ein kombiniertes abdominales und metastatisches Rezidiv aufwiesen.

Bei 9/17 (52,9%) Kindern mit abdominalem Rezidiv erfolgte eine 2. abdominale Resektion. Diese 2. Resektion erfolgte durchschnittlich $12,1 \pm 3,8$ Wochen nach Diagnosestellung des Rezidivs. Dabei wurde eine 2. abdominale Resektion nach abdominalem Rezidiv häufiger bei Kindern mit einem isolierten abdominalen Rezidiv als bei Kindern mit einem kombinierten abdominalen und metastatischen Rezidiv durchgeführt (5/5 (100%) vs. 4/12 (33,3%) Patienten, $P=0,029$).

Patienten mit einem abdominalen Rezidiv nach kompletter 1. abdominaler Resektion, bei denen eine 2. abdominale Resektion durchgeführt wurde (Abbildung 5), hatten ein ähnlich schlechtes 5-Jahres-Gesamt-Überleben nach abdominalem Rezidiv im Vergleich zu den Patienten mit abdominalem Rezidiv ohne 2. abdominale Resektion (5-Jahres OS 0% vs. $12,5\% \pm 11,7\%$, $P=0,918$).

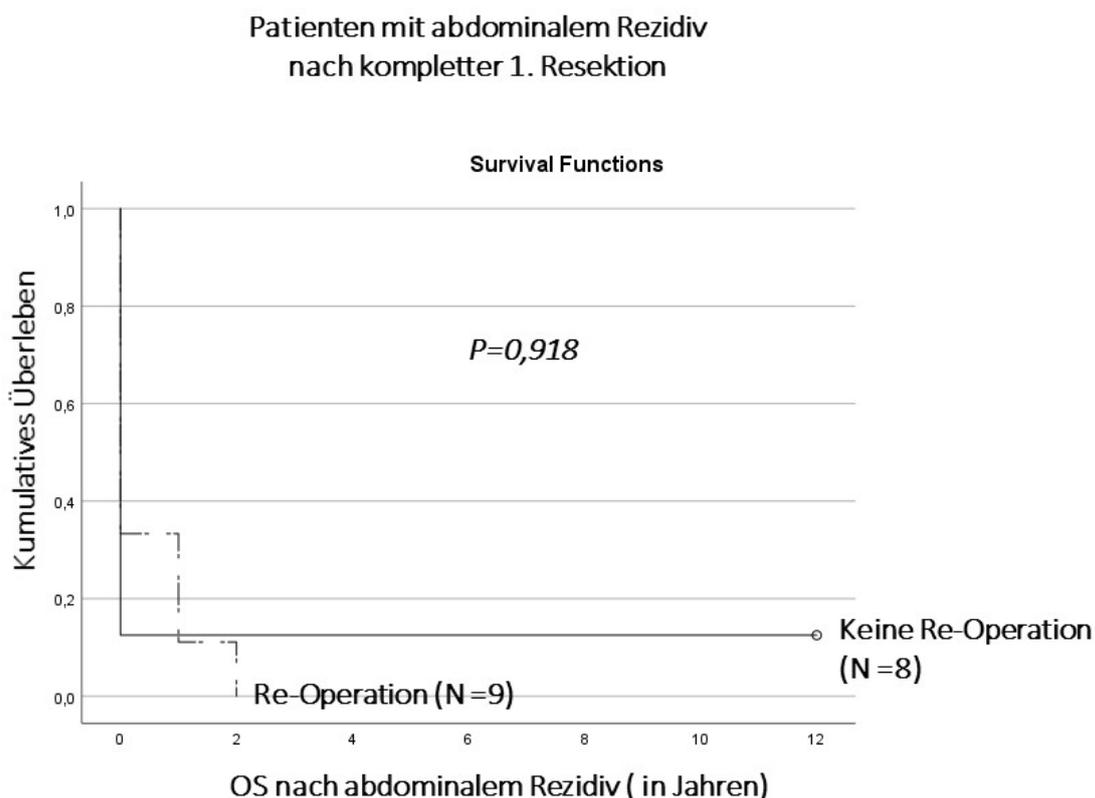


Abbildung 5 Kaplan Meier Kurve zum Gesamt-Überleben der Patienten mit abdominalem Rezidiv in Abhängigkeit von Durchführung vs. Fehlen einer abdominalen Re-Operation

Von allen Zeitpunkten der Durchführung einer 2. abdominalen Resektion (Abbildung 6) wiesen Patienten nach einem abdominalen Rezidiv, im Vergleich zu Patienten während partieller Remission und nach abdominalem Progress, das niedrigste 5-Jahres-Gesamt-Überleben auf (5-Jahres OS $11\% \pm 10\%$ vs. $57\% \pm 13\%$ vs. $50\% \pm 20\%$, $P=0,003$).

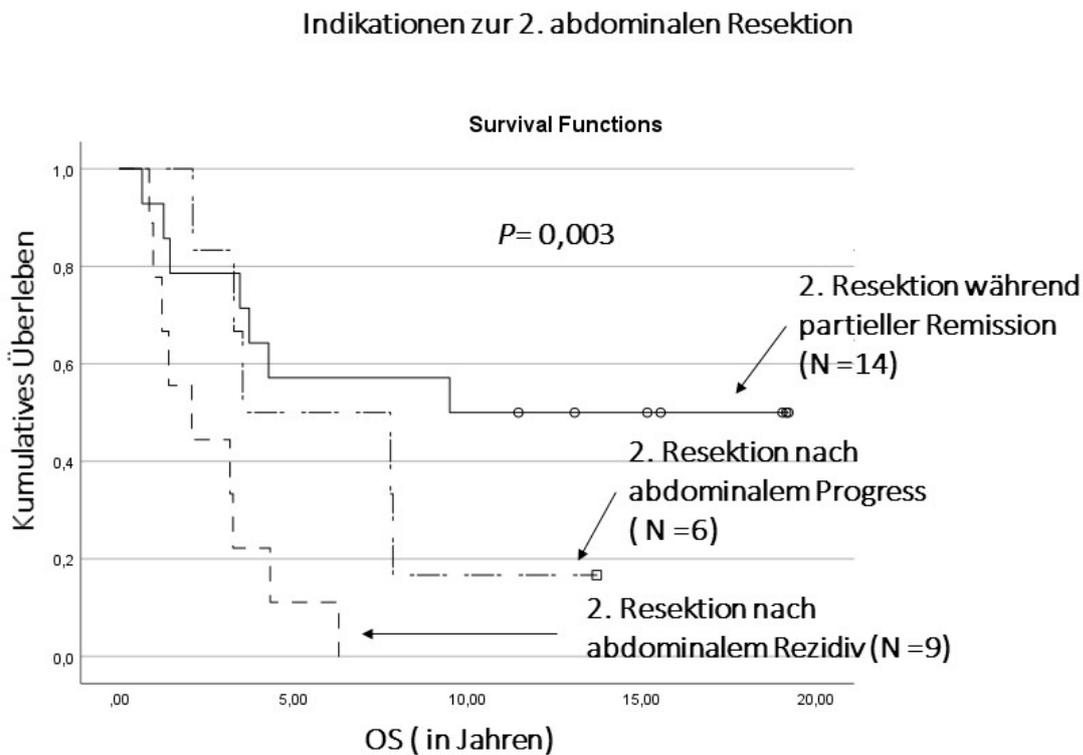


Abbildung 6 Kaplan Meier Kurve zum Gesamt-Überleben aller Patienten mit zweiter abdominaler Resektion nach Indikationen

4.4 Risikofaktoren

Wir untersuchten die Auswirkung der folgenden Risikofaktoren auf das 5-Jahres-Gesamt-Überleben aller Patienten nach der 1. abdominalen Resektion.

1. MYCN-Amplifikation
2. initialer histologischer Differenzierungsgrad des abdominalen Primärtumors
3. Persistenz von zerviko-thorakalen Lymphknoten-Metastasen bei der ersten Untersuchung nach der 1. abdominalen Resektion

4. Persistenz von osteomedullären Metastasen bei der ersten Untersuchung nach der 1. abdominalen Resektion
5. Ausdehnung des Primärtumors vor der Entscheidung zur 2. abdominalen Resektion

Zusätzlich analysierten wir, ob das Fehlen einer initialen Biopsie aus dem abdominalen Primärtumor einen Einfluss auf das Überleben hatte.

Das Vorhandensein einer MYCN-Amplifikation (Abbildung 7) war im Vergleich zu den Patienten ohne MYCN-Amplifikation mit einem niedrigeren 5-Jahres-Gesamt-Überleben assoziiert (5-Jahres OS $28,3\% \pm 6,2\%$ vs. $50\% \pm 4,6\%$, $P < 0,001$).

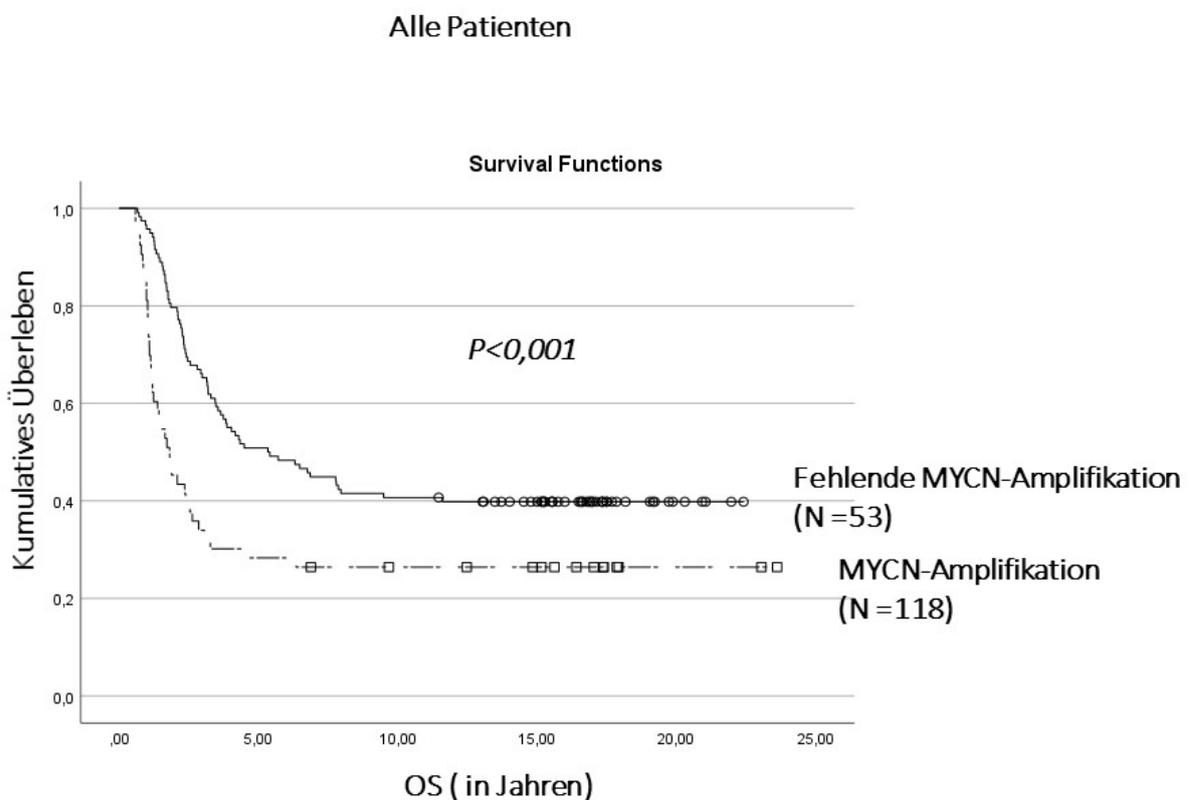


Abbildung 7 Kaplan Meier Kurve zum Gesamt-Überleben aller Patienten mit vs. ohne MYCN - Amplifikation aus dem abdominalen Tumor

Das Vorhandensein einer fehlenden Differenzierung bei initial histologisch nicht differenzierten Neuroblastoms oder einer Nekrose waren im Vergleich zu den Patienten mit einer histologischen Differenzierung zum Ganglioneuroblastom oder Ganglioneurom (Abbildung 8) nicht mit einem kürzeren 5-Jahres-Gesamt-Überleben assoziiert (5-Jahres OS $48,3\% \pm 5,4\%$ vs. $57,1\% \pm 13,2\%$,

$P=0,432$).

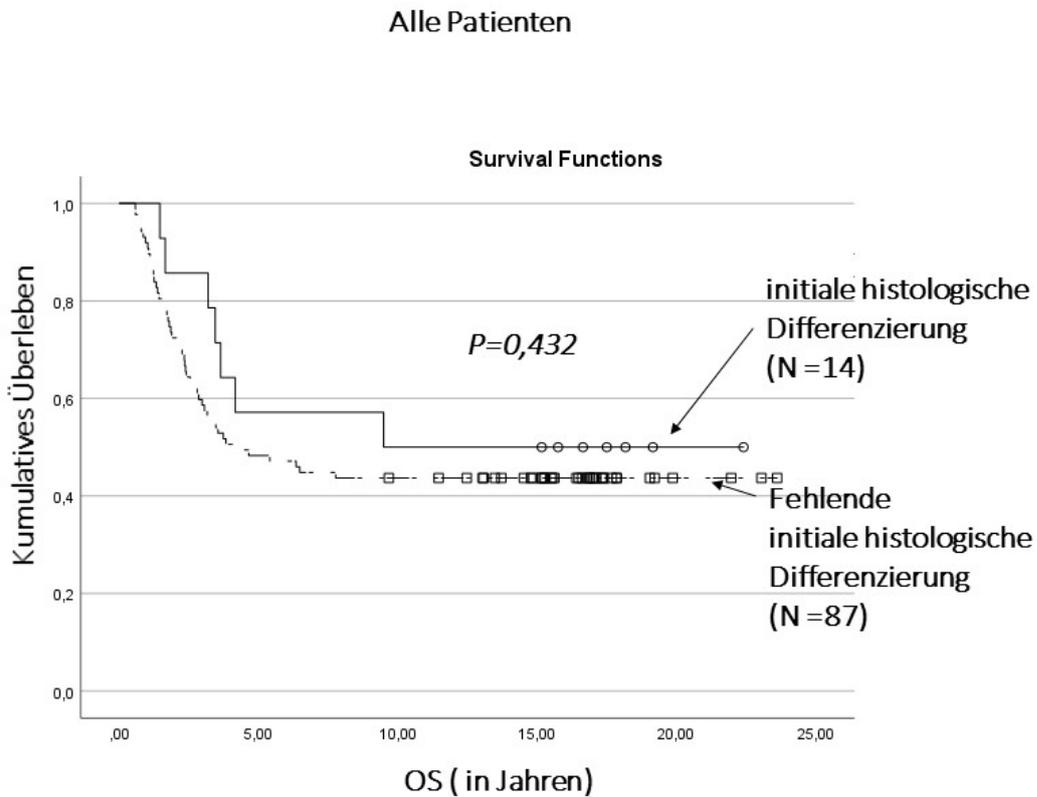


Abbildung 8 Kaplan Meier Kurve zum Gesamt-Überleben aller Patienten mit vs. ohne initiale histologische Differenzierung des abdominalen Tumors

Das Vorhandensein einer initialen Biopsie aus dem abdominalen Primärtumor (Abbildung 9) war, im Vergleich zu den Patienten, bei denen keine solche Biopsie durchgeführt wurde, mit einem besseren 5-Jahres-Gesamt-Überleben assoziiert (5-Jahres OS $49,5\% \pm 5\%$ vs. $35,7\% \pm 5,7\%$, $P=0,004$).

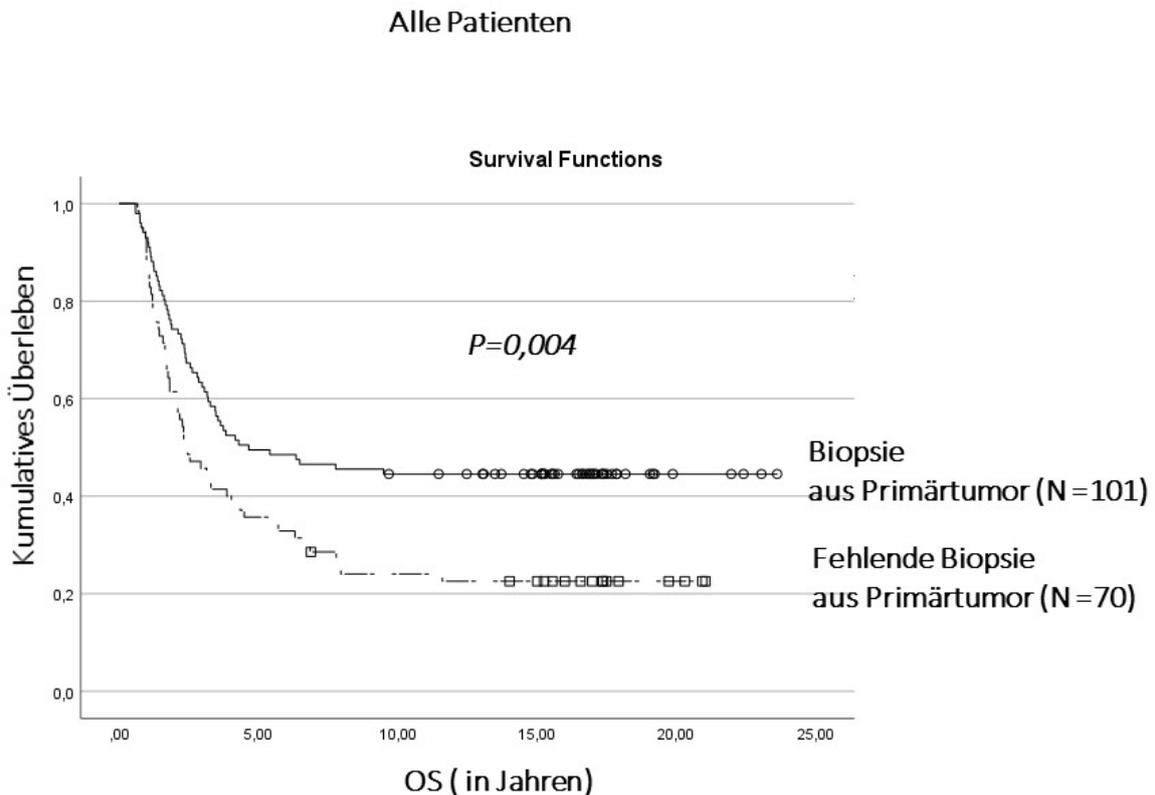


Abbildung 9 Kaplan Meier Kurve zum Gesamt-Überleben aller Patienten mit vs. ohne initiale Biopsie aus dem abdominalen Tumor

4.5 Verteilung der Risikofaktoren

4.5.1 Patienten mit Verdacht auf inkompletter 1. abdominaler Resektion

Bei der Analyse der Verteilung der prognostischen Faktoren für die Patienten mit Verdacht auf inkompletter 1. abdominaler Resektion (Tabelle 1) zeigte sich, dass bei keinem der Patienten mit MYCN-Amplifikation eine 2. abdominale Resektion durchgeführt worden war. Hingegen fand sich eine MYCN-Amplifikation bei 33,3% der Patienten, die eine anhaltende 1. Remission erreichten und bei 33,9% der Patienten, bei denen keine 2. abdominale Resektion trotz Auftreten eines Events durchgeführt worden war. Die Unterschiede in der Ausprägung der MYCN-Amplifikation zwischen Patienten mit und ohne abdominaler Re-Operation waren signifikant ($P=0,017$).

Patienten, bei denen keine Biopsie aus dem initialen abdominalen Primärtumor durchgeführt wurde, waren seltener ($P=0,008$) in der Gruppe mit anhaltender 1. Remission (11,1%) und in der Gruppe mit Entscheidung zur 2. abdominalen Resektion während einer stabilen Teilremission (14,3%) vertreten als in den Gruppen, bei denen ein Event zuerst auftrat. 83,3% der Patienten, die eine anhaltende 1. Remission erreichten, hatten initial die Diagnose eines nicht differenzierten Neuroblastoms.

Persistierende osteomedulläre Metastasen nach der 1. abdominalen Resektion waren seltener bei Patienten mit 2. abdominaler Resektion während einer stabilen Teilremission (35,7%) und bei Patienten mit anhaltender 1. Remission (33,3%) als bei den Patienten, in denen ein Event zuerst auftrat. Der Unterschied in der Verteilung war signifikant ($P=0,035$).

Wir fanden keinen Unterschied in der Verteilung der Risikofaktoren Geschlecht, Alter bei Diagnose, histologische Diagnose bei der 1. abdominalen Resektion, Ausdehnung verbleibender Tumore nach der 1. abdominalen Resektion und Persistenz von zerviko-thorakalen, hepatischen oder Weichteilmetastasen.

	Patienten mit Verdacht auf inkompletter 1. abdominaler Resektion N (%)				
	Zweite abdominale Resektion während partieller Remission	1. anhaltende Remission	Zweite abdominale Resektion nach dem Event	keine abdominale Resektion nach dem Event	<i>P</i>
Weibliches Geschlecht	6/14 (42,9%)	6/18 (33,3%)	4/6 (66,7%)	21/56 (37,5%)	0,535
Alter der Diagnose [Monat]	43±3	41±3	78±16	58±5	0,119
MYCN-Amplifikation	0/14 (0%)	6/18 (33,3%)	0/6 (0%)	19/56 (33,9%)	0,017
Initiale Primärtumor-Histologie					
Neuroblastom	8/14 (57,1%)	15/18(83,3%)	3/6 (50%)	25/56 (44,6%)	0,008
Ganglioneuroblastom	4/14 (28,6%)	1/18 (5,6%)	0/6 (0%)	3/56 (5,4%)	
Ganglioneurom	0/14 (0%)	0/18 (0%)	0/6 (0%)	1/56 (5,4%)	
Keine Biopsie aus abdominalem Primärtumor	2/14 (14,3%)	2/18 (11,1%)	3/6 (50%)	27/56 (48,2%)	
Abdominale Tumorausdehnung nach der 1. Resektion					
Tumor auf das seitliche Kompartiment beschränkt	6/14 (42,9%)	9/18 (50%)	2/6 (33,3%)	39/56 (69,6%)	0,112
Tumor interaortocaval	3/14 (21,4%)	3/18 (16,7%)	3/6 (50%)	9/56 (16,1%)	

Tumor bilateral	5/14 (35,7%)	6/18 (33,3%)	1/6 (16,7%)	8/56 (14,3%)	
Primärtumor- Histologie von der 1. Resektion					
Neuroblastom	3/14 (21,4%)	7/18 (38,9%)	4/6 (66,7%)	24/56 (42,9%)	0,539
Ganglioneuroblastom	9/14 (64,3%)	7/18 (38,9%)	2/6 (33,3%)	26/56 (46,4%)	
Ganglioneurom	1/14 (7,1%)	1/18 (5,6%)	0/6 (0%)	1/56 (1,8%)	
Nekrose	1/14 (7,1%)	3/18 (16,7%)	0/6 (50%)	5/56 (8,9%)	
Persistierende Metastasen bei der ersten Untersuchung nach der 1. Resektion					
Zerviko-thorakale Lymphknotenmetastasen	1/14 (7,1%)	1/18 (5,6%)	2/6 (33,3%)	11/56 (19,6%)	0,247
Osteomedullär	5/14 (35,7%)	6/18 (33,3%)	5/6 (83,3%)	35/56 (62,5%)	0,035
Leber	0/14 (0%)	1/18 (5,6%)	0/6 (0%)	3/56 (5,4%)	1.000
Weichteile	0/14 (0%)	0/18 (0%)	0/6 (0%)	2/56 (3,6%)	1.000

Tabelle 1 Verteilung der prognostischen Faktoren für Patienten mit Verdacht auf inkompletter 1. abdominaler Resektion.

Verteilung des Geschlechts, des Alters bei der Diagnose, der MYCN-Amplifikation, der histologischen Diagnose des abdominalen Tumors bei der Erstdiagnose und bei der 1. abdominalen Resektion sowie der zerviko-thorakalen, osteomedullären, hepatischen und Weichteilmetastasen nach der 1. abdominalen Resektion in den Gruppen von Patienten mit Verdacht auf unvollständiger 1. abdominaler Resektion mit: 2. abdominaler Resektion während einer stabilen Teilremission, anhaltender 1. Remission, 2. abdominaler Resektion nach einem Ereignis und fehlender 2. abdominaler Resektion nach einem Ereignis. Der Progress von abdominalen und von extra-abdominalen Tumoren bei Vorhandensein von abdominalen Tumorresten wurde als Ereignis betrachtet. Das Alter bei der Diagnose in Monaten wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test und kategoriale Variablen wurden mit dem zweiseitigen Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test von Fisher verglichen. Statistische Tests wurden bei $P < 0,05$ als signifikant angesehen.

4.5.2 Patienten mit kompletter 1. abdominaler Resektion

Auch die Verteilung der Risikofaktoren in der Gruppe der Patienten mit kompletter 1. abdominaler Resektion zeigte Unterschiede (*Tabelle 2*).

Persistierende osteomedulläre Metastasen nach der 1. abdominalen Resektion waren häufiger ($P=0,034$) in der Gruppe der Patienten, die keine 2. abdominale Resektion trotz Auftreten eines abdominalen Rezidivs erhielten (60%) und in der Gruppe mit einem isolierten extra-abdominalen Rezidiv (54,8%), als in den Gruppen mit erreichter anhaltender 1. Remission (29,6%) und durchgeführter 2. abdominaler Resektion nach Feststellung eines abdominalen Rezidivs (11,1%).

Wir fanden keinen Unterschied in der Verteilung der Risikofaktoren Geschlecht, Alter bei Diagnose, MYCN-Amplifikation, initiale histologische Diagnose und Durchführung oder Fehlen einer Primärtumorbiopsie, histologische Diagnose bei der 1. abdominalen Resektion, Ausdehnung verbleibender Tumore nach der 1. abdominalen Resektion und Persistenz von zerviko-thorakalen, hepatischen oder Weichteilmetastasen.

	Patienten mit kompletter 1. abdominaler Resektion N (%)				
	Erste anhaltende Remission	Insoliertes extra-abdominales Rezidiv	2. abdominale Resektion nach abdominalem Rezidiv	Fehlen einer 2. abdominalen Resektion nach abdominalem Rezidiv	<i>P</i>
Weibliches Geschlecht	10/27 (37%)	13/31 (41,9%)	3/9 (33,3%)	5/10 (50%)	0,870
Alter der Diagnose [Monat]	44±5	46±5	39±5	46±7	0,937
MYCN-Amplifikation	7/27 (25,9%)	11/31 (35,5%)	6/9 (66,7%)	4/10 (40%)	0,185
Initiale Primärtumor-Histologie					
Neuroblastom	13/27 (48,1%)	16/31 (51,6%)	3/9 (33,3%)	3/10 (30%)	0,603
Ganglioneuroblastom	2/27 (7,4%)	2/31 (6,5%)	0/9 (0%)	1/10 (10%)	
Nekrose	0/27 (0%)	0/31 (0%)	1/9 (11,1%)	0/10 (0%)	
Keine Biopsie aus abdominalem Primärtumor	12/27 (44,4%)	13/31 (41,9)	5/9 (55,6%)	6/10 (60%)	
Abdominale Tumorausdehnung bei Diagnose des Rezidivs					
Tumor auf das seitliche Kompartiment beschränkt			1/9 (11,1%)	4/8 (50%)	0,399
Tumor interaortocaval			4/9 (44,4%)	2/8 (25%)	
Tumor bilateral			4/9 (44,4%)	2/8 (25%)	
Primärtumor-Histologie von der 1. Resektion					

Neuroblastom	12/27 (44,4%)	11/31 (35,5%)	5/9 (55,6%)	3/10 (30%)	0,932
Ganglioneuroblastom	12/27 (44,4%)	16/31 (51,6%)	3/9 (33,3%)	6/10 (60%)	
Nekrose	3/27 (11,1%)	4/31 (12,9%)	1/9 (11,1%)	1/10 (10%)	
Persistierende Metastasen nach der 1. Resektion					
Zerviko-thorakal	1/27 (3,7%)	1/31 (3,2%)	0/9 (0%)	1/10 (10%)	0,680
Osteomedullär	8/27 (29,6%)	17/31 (54,8%)	1/9 (11,1%)	6/10 (60%)	0,034
Leber	0/27 (0%)	0/31 (0%)	0/9 (0%)	0/10 (0%)	/
Weichteile	0/27 (0%)	0/31 (0%)	0/9 (0%)	0/10 (0%)	/

Tabelle 2 Verteilung der prognostischen Faktoren für Patienten mit Verdacht auf kompletter 1. abdominaler Resektion.

Verteilung des weiblichen Geschlechts, des Alters bei der Diagnose, der MYCN-Amplifikation, der histologischen Diagnose des Abdominaltumors bei der Erstdiagnose und bei der 1. abdominalen Resektion sowie der zerviko-thorakalen, osteomedullären, hepatischen und Weichteilmetastasen nach der 1. abdominalen Resektion in den Gruppen der Patienten mit kompletter 1. abdominaler Resektion und mit: anhaltender 1. Remission, isoliertes extra-abdominales Rezidiv, 2. abdominale Resektion nach abdominalem Rezidiv, fehlende 2. abdominale Resektion nach abdominellem Rezidiv. Das Alter bei der Diagnose in Monaten wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test und kategoriale Variablen mit dem zweiseitigen Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test von Fisher verglichen. Statistische Tests wurden bei $P < 0,05$ als signifikant angesehen.

4.6 Expositionstechniken der 2. abdominalen Resektion

Die bei der 2. abdominalen Resektion dokumentierten operativen Expositionstechniken konnten für 28/29 Patienten ermittelt werden. Die Techniken sind in der folgenden Tabelle dargestellt (*Tabelle 3*). Ein OP-Bericht eines Patienten aus der Gruppe 1R war nicht verfügbar.

7/29 Patienten (24%) hatten eine linksseitige laterale Tumorausdehnung (Gruppe 1L). 5/29 Patienten (17%) wiesen einen rechtsseitigen lateralen Tumor (Gruppe 1R) auf. Bei 5/29 (17%) Patienten dehnte sich der Tumor von der rechten Seite aus bis in die interaortokavale Region aus (Gruppe 2R). Ein linksseitiger Tumor, der sich bis in die interaortokavale Region ausdehnte (Gruppe 2L) fand sich bei 1/29 (3,4%) Patienten. Die bilaterale Tumorausdehnung konnte bei 11/29 Patienten (38%) beobachtet werden.

Bei den in der linken lateralen Region lokalisierten Tumoren (Gruppe 1L) wurde die empfohlene

linksseitige Mobilisation des Kolons in 85,7% der Fälle durchgeführt. Die Milz/Pankreas Mobilisation (SPM) erfolgte nur bei 1/7 (14,3%) Patienten. Insgesamt waren die OP-Techniken dadurch nur in 14,3% der OPs an die präoperative Tumorausdehnung angepasst. Bei den in der rechten lateralen Region lokalisierten Tumoren (Gruppe 1R) war nur die Mobilisation des rechtsseitigen Kolons gefordert. Diese wurde bei allen 4 Patienten mit verfügbaren OP-Berichten nachgewiesen. Somit betrug die Rate der Anpassung der OP-Techniken an die präoperative Tumorausdehnung (AS+) bei den auf die rechte laterale Region beschränkten Tumoren 100%. Bei dem Patienten mit einem Tumor, der die linke laterale und die interaortokavale Region betraf (Gruppe 2L) waren zwar die geforderte linksseitige Kolon-Mobilisation und die Milz-Pankreas Mobilisation („spleen-pancreas mobilization“, SPM) dokumentiert, nicht jedoch der Zugang zur Bursa omentalis („access to the bursa omentalis“, ABO). Dadurch wurde er als ohne Anpassung der OP-Techniken an die präoperative Tumorausdehnung (AS-) klassifiziert. Bei Patienten mit Tumoren, die die rechte laterale und die interaortokavale Region befielen (Gruppe 2R) erfolgte die geforderte Mobilisation des rechten Kolons in 4/5 (80%) der Patienten. Die Eröffnung der Bursa omentalis wurde bei 4/5 (80%) Patienten durchgeführt. Beide Methoden in Kombination wurden bei 3/5 (60%) Patienten durchgeführt. Bei Patienten mit Tumoren der Gruppe 3 erfolgten die geforderte bilaterale Kolon-Mobilisation in 4/11 (36,4%), die Mobilisation von Milz und Pankreas in 2/11 (18,2%) und der Zugang zur Bursa omentalis in 2/11 (18,2%) der Fälle. Die geforderte Kombination aller dieser Techniken wurde in 1/11 (9,1%) der Patienten dokumentiert. Insgesamt betrug die Rate der Anpassung der OP-Techniken an die präoperative Tumorausdehnung zusammengefasst über alle Tumor-Gruppen 9/28 (32,1%). Eine komplette 2. abdominale Resektion (CR+) wurde insgesamt in 11/29 (37,9%) der Fälle dokumentiert. 8/29 (27,6%) Patienten waren 2016 am Leben.

Zweite abdominale Resektion	Präoperative Tumorgruppen N (%)					
	Alle	1L	1R*	2L	2R	3
Operative Technik	29 (100)* (1 fehlender OP-Bericht)*	7/29 (24,1)	5/29 (17,2) (1 fehlender OP-Bericht)*	1/29 (3,4)	5/29 (17,2)	11/29 (37,9)
Mobilisation Kolon links	12/28 (42,9)	6/7 (85,7)	0/4 (0)*	1/1 (100)	0/5 (0)	5/11 (45,5)

Mobilisation Kolon rechts	16/28 (57,1)	0/7 (0)	4/4 (100)*	0/1 (0)	4/5 (80)	8/11 (72,7)
Bilaterale Mobilisation des Kolons	4/28 (14,3)	0/7 (0)	0/4 (0)*	0/1 (0)	0/5 (0)	4/11 (36,4)
Mobilisation Milz/Pankreas (SPM)	4/28 (14,3)	1/7 (14,3)	0/4 (0)*	1/1 (100)	0/5 (0)	2/11 (18,2)
Zugang zur bursa omentalis (ABO)	9/28 (32,1)	2/7 (28,6)	1/4 (25)*	0/1 (0)	4/5 (80)	2/11 (18,2)
AS+	9/28 (32,1)	1/7 (14,3)	4/4 (100)*	0/1 (0)	3/5 (60)	1/11 (9,1)
Komplette 2. Abdominale Resektion (CR+)	11/29 (37,9)	2/7 (28,6)	0/5 (0)	0/1 (0)	2/5 (40)	7/11 (63,6)
Loko-regionäres Rezidiv nach der 2. Resektion	17/29 (58,6)	4/7 (57,1)	3/5 (60)	1/1 (100)	4/5 (80)	5/11 (45,5)
5-Jahres Gesamt-Überleben	8/29 (27,6)	2/7 (28,6)	2/5 (40)	0/1 (0)	1/5 (20)	3/11 (27,3)

Tabelle 3 Vergleich von präoperativer Tumorausdehnung und Expositionstechniken bei der 2. abdominalen Resektion

*AS+ Expositionstechniken angepasst an die präoperative Tumorausdehnung vor der 2. abdominalen Resektion, CR+ komplette 2. abdominale Resektion. * 1 Operationsbericht fehlt für 1 Patient in Gruppe 1R. Gruppierung der präoperativen Tumorausdehnung: 1R, Tumor beschränkt auf das rechte laterale Abdomen und nicht über den ventralen Umfang der Vena cava inferior hinausreichend. 1L, der Tumor ist beschränkt auf das linke laterale Abdomen und reicht nicht über den ventralen Umfang der Bauchaorta hinaus (links lateraler Tumor). 2, Tumor, der sich von der rechten Seite (Gruppe 2R) oder von der linken Seite (Gruppe 2L) bis in die interaortokavale Region ausdehnt, ohne die laterale Region der Gegenseite zu erreichen. 3, Tumor, der sich von der linken bis zur rechten lateralen Region des Abdomens erstreckt (bilateraler Tumor). Die empfohlenen chirurgischen Expositionstechniken sind in jeder Gruppe durch Fettdruck gekennzeichnet.*

Loko-regionäre Rezidive traten bei 17/29 (58,6%) der Patienten nach der 2. abdominalen Resektion

auf. Die Häufigkeit der loko-regionären Rezidive unterschied sich nicht zwischen Patienten mit Anpassung im Vergleich zu denen ohne Anpassung der Expositionstechniken an die präoperative Tumorausdehnung (5/9 (55,6%) vs. 11/19 (57,9%) Patienten, $P=1,000$). Das lokale progressionsfreie Überleben nach der 2. abdominalen Resektion (*Abbildung 10*) unterschied sich ebenfalls nicht zwischen Patienten mit Anpassung im Vergleich zu denen ohne Anpassung der Expositionstechniken an die präoperative Tumorausdehnung ($P=0,944$).

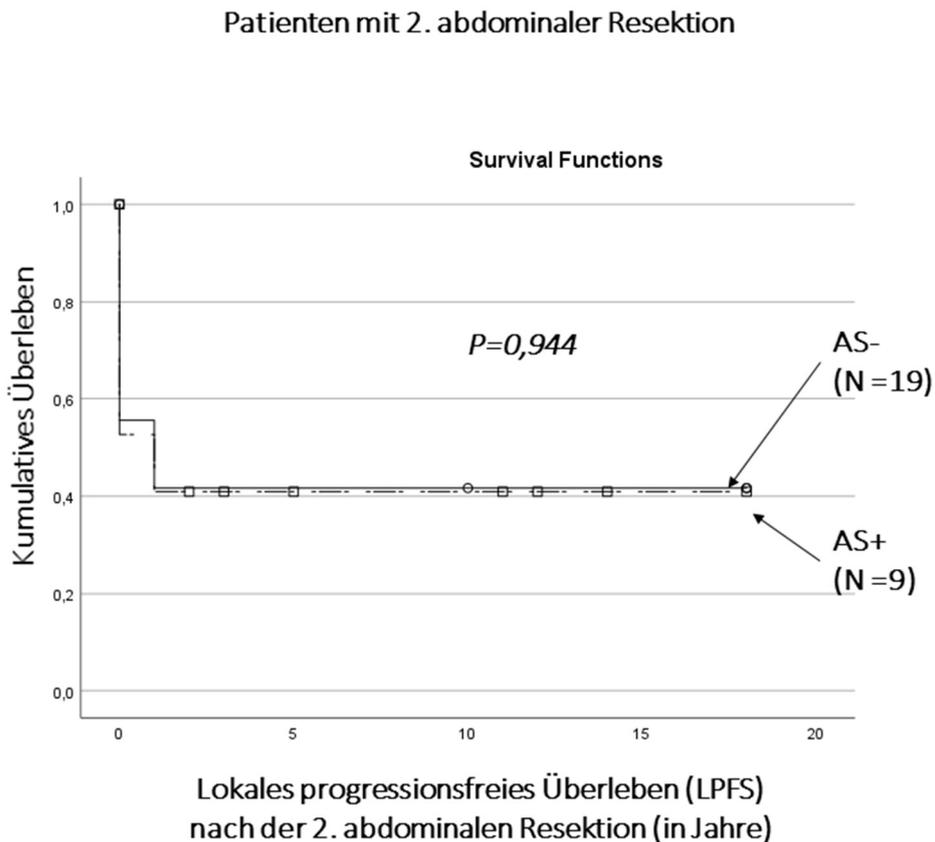


Abbildung 10 Kaplan Meier Kurve zum lokalen progressionsfreien Überleben (LPFS) aller Patienten mit vs. ohne an die Tumorausdehnung angepassten Techniken bei der 2. abdominalen Resektion AS+ Expositionstechniken angepasst an die präoperative Tumorausdehnung vor der 2. abdominalen Resektion, AS- fehlende Anpassung der Expositionstechniken.

Die gleichen Untersuchungen wurden nun nur für die Patienten mit Verdacht auf inkompletter 1. abdominalen Resektion durchgeführt (*Abbildung 11*).

6/20 (30%) Patienten wiesen eine Anpassung und 14/20 (70%) keine Anpassung der Expositionstechniken an die präoperative Tumorausdehnung auf. 2/6 (33,3%) Patienten mit und 7/14 (50%) der Patienten ohne Anpassung der operativen Expositionstechniken an die präoperative

Tumorausdehnung entwickelten ein lokales Event nach der 2. abdominalen Resektion ($P=0,642$). Das lokale progressionsfreie Überleben der Patienten mit Verdacht auf inkompletter 1. abdominalen Resektion unterscheid sich nicht signifikant zwischen den Gruppen mit und ohne Anpassung der Expositionstechniken an die präoperative Tumorausdehnung ($P=0,550$).

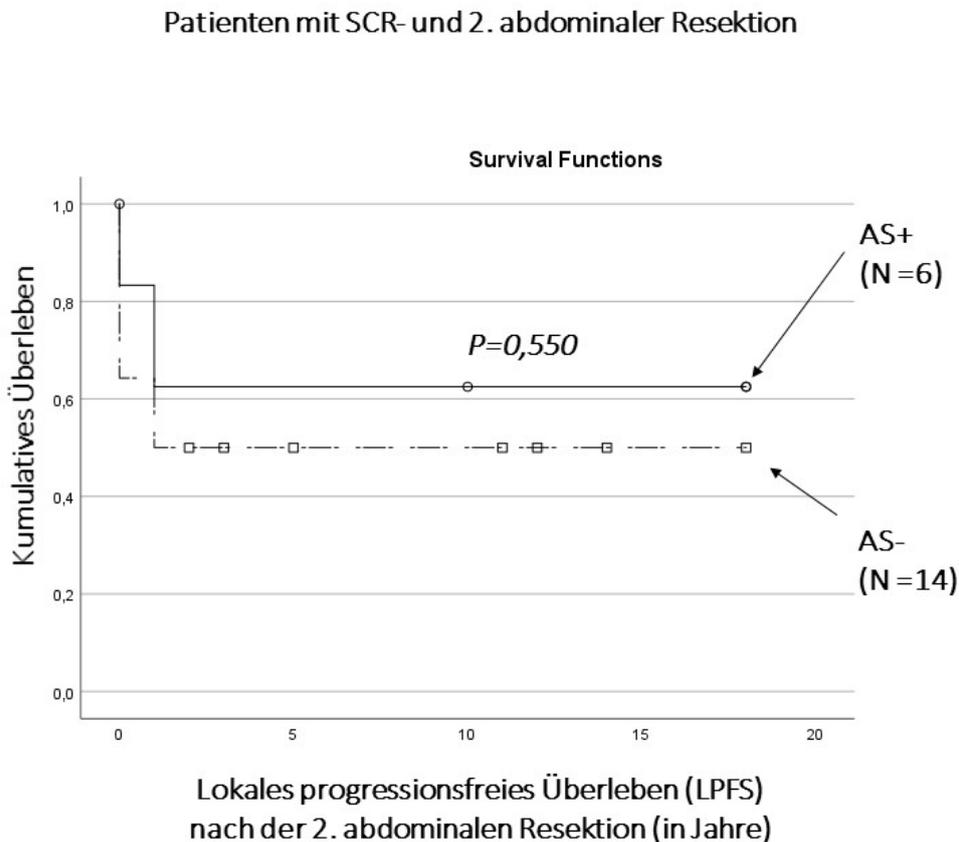


Abbildung 11 Kaplan Meier Kurve zum lokalen progressionsfreien Überleben (LPFS) der Patienten mit Verdacht auf inkompletter 1. abdominalen Resektion (SCR-) mit vs. ohne an die Tumorausdehnung angepassten Techniken bei der 2. abdominalen Resektion

AS+ Expositionstechniken angepasst an die präoperative Tumorausdehnung vor der 2. abdominalen Resektion, AS- fehlende Anpassung der Expositionstechniken.

Das Gesamt-Überleben aller eingeschlossenen Patienten nach der 2. abdominalen Resektion (Abbildung 12) wurde durch die Anpassung der Expositionstechniken im Vergleich zur fehlenden Anpassung der Expositionstechniken nicht signifikant verlängert (5-Jahres OS $55,6\% \pm 16,6\%$ vs. $36,8\% \pm 11,1\%$, $P=0,300$).

Alle Patienten mit 2. abdominaler Resektion

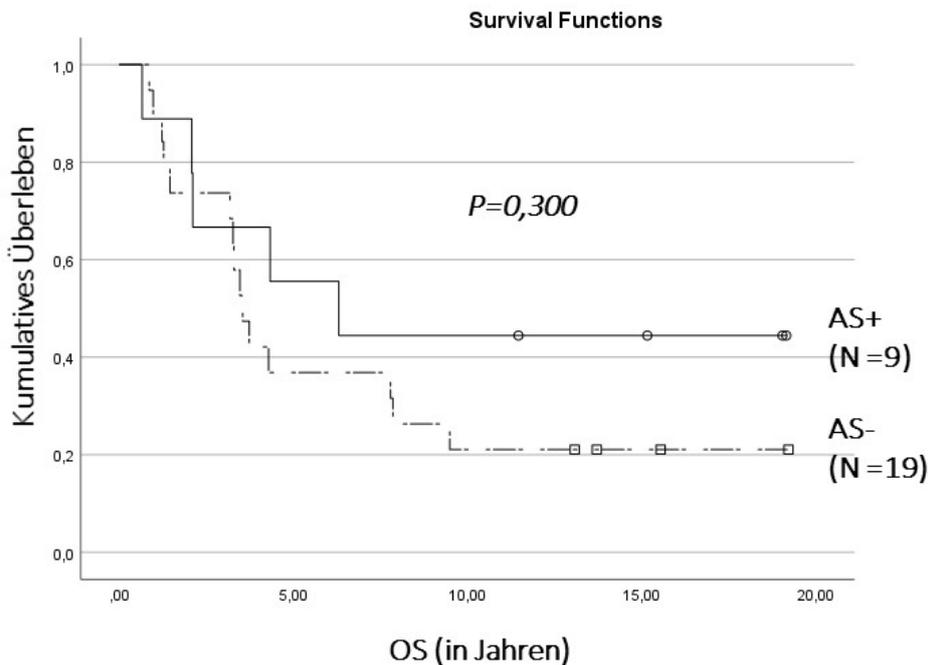


Abbildung 12 Kaplan Meier Kurve zum Gesamt-Überleben (OS) aller Patienten mit vs. ohne an die Tumorausdehnung angepassten Techniken bei der 2. abdominalen Resektion

AS+ Expositionstechniken angepasst an die präoperative Tumorausdehnung vor der 2. abdominalen Resektion, AS- fehlende Anpassung der Expositionstechniken.

Wurde die Analyse selektiv auf die Patienten mit Verdacht auf inkompletter 1. abdominaler Resektion angewandt, zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Anpassung der OP-Techniken im Vergleich zu den Patienten ohne Anpassung der OP-Techniken (Abbildung 13) hinsichtlich des Gesamt-Überlebens nach der 2. abdominalen Resektion (5-Jahres OS $66,7\% \pm 19,2\%$ vs. $50\% \pm 13,4\%$, $P=0,264$).

Patienten mit SCR- und 2. abdominalen Resektion

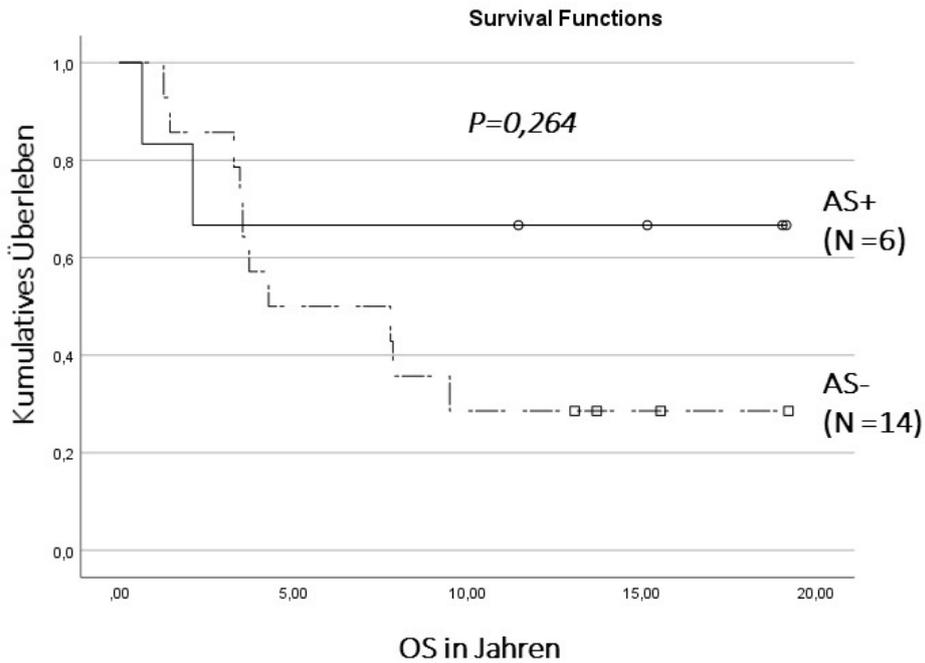


Abbildung 13 Kaplan Meier Kurve zum Gesamt-Überleben (OS) der Patienten mit Verdacht auf inkompletter 1. abdominalen Resektion (SCR-) mit vs. ohne an die Tumorausdehnung angepassten Techniken bei der 2. abdominalen Resektion

AS+ Expositionstechniken angepasst an die präoperative Tumorausdehnung vor der 2. abdominalen Resektion, AS- fehlende Anpassung der Expositionstechniken.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Wir untersuchten zum ersten Mal die Auswirkungen einer 2. abdominalen Resektion auf das Gesamt-Überleben von Patienten mit metastasierten abdominalen Neuroblastomen. Dabei stellten wir fest, dass mehr als die Hälfte der in die NB97-Studie eingeschlossenen Patienten Hinweise auf abdominale Tumorreste nach der 1. abdominalen Resektion aufwiesen.

Nur 22,5% der Patienten mit partieller Remission nach der 1. abdominalen Resektion erreichten jedoch eine anhaltende 1. Remission. Bei 77,5%, und damit dem Großteil, der Patienten mit initialer partieller Remission, trat ein Event auf.

Die Durchführung einer 2. abdominalen Resektion wurde nur bei 14,9% der Patienten, die sich in einer partiellen Remission befanden, durchgeführt. Zwischen der 1. und der 2. abdominalen Resektion vergingen durchschnittlich 16 Wochen und damit eine lange Zeit. Wir konnten mit den vorliegenden Daten keine signifikante Verbesserung des Gesamt-Überlebens für den Fall nachweisen, dass eine 2. Resektion während einer partiellen Remission durchgeführt wurde.

Auch im Falle eines Events unter Beteiligung der abdominalen Tumorreste wurde die Indikation zur 2. abdominalen Resektion zurückhaltend gestellt. So wurden beispielsweise alle Reste von metastasierten abdominalen Tumoren, die mit extra-abdominalen Ereignissen assoziiert waren, nicht reseziert. Die Frage bleibt offen, ob eine liberalere Indikation zur 2. abdominalen Resektion nach Durchführung einer multimodalen Therapie die Prognose verbessert.

Für Patienten mit einem abdominalen Progress nach partieller Remission konnten wir hingegen eine signifikante Verbesserung des Gesamt-Überlebens zeigen, wenn eine 2. Resektion durchgeführt werden konnte. Patienten, die einer 2. Resektion unterzogen wurden, wiesen ein verbessertes 5-Jahres-Gesamt-Überleben von 50% im Vergleich zu 7,1% bei denjenigen, die keiner erneuten chirurgischen Behandlung unterzogen wurden. Allerdings wurden nicht alle Patienten mit abdominalem Progress erneut operiert, da zu diesem Zeitpunkt bei einigen Patienten die kurative Zielsetzung bereits verlassen worden ist und ein palliatives Behandlungskonzept umgesetzt wurde. Hier ist anzunehmen, dass der beobachtete Effekt zumindest nicht unwesentlich auf einer Selektion der Patienten beruht.

Ein enttäuschendes Ergebnis hingegen war, dass eine erneute Operation das 5-Jahres-Gesamt-Überleben von Patienten, deren Tumor bei der ersten Resektion vollständig entfernt wurde und die ein abdominales Rezidiv erlitten, nicht verbessern konnte. Trotz der Versuche, alle Patienten mit isoliertem abdominalem Rezidiv und 44% der Patienten mit abdominalem plus metastatischem Rezidiv chirurgisch zu behandeln, überlebten nicht mehr Patienten, die eine 2. Resektion erhalten hatten als die Patienten ohne 2. Resektion. Dieser Befund bestätigt, dass es sich beim Hochrisiko-Neuroblastom in der Regel um eine primär systemische Erkrankung handelt, die lokalen Maßnahmen nur begrenzt zugänglich ist. Es zeigt die derzeitigen Grenzen der Chirurgie auf und

unterstreicht den dringenden Bedarf an zusätzlichen systemischen therapeutischen Modalitäten bei Patienten mit abdominalem Tumorrezidiv. Die Beobachtungen beim Rezidiv abdominaler Tumore stimmen mit früheren Ergebnissen überein, welche zeigten, dass eine komplette Tumorresektion bei Patienten mit Hochrisiko Neuroblastom die Prognose nicht verbessert.

Wir beobachteten darüber hinaus, dass das erneute Wachstum eines abdominalen Tumors häufig mit Fernmetastasen assoziiert war. Diese Fernmetastasen begleiteten einen abdominalen Progress in 79,5% Fälle und ein abdominales Rezidiv in 74% der Fälle. Es ist möglich, aber noch nicht belegt, dass die Entwicklung von Fernmetastasen im Rezidiv kein sekundäres Ereignis nach primärem lokalem Rezidiv ist, sondern parallele Entwicklungen bei Bestehen einer refraktären minimalen residuellen Erkrankung sowohl in der Primärtumorregion als auch in den möglichen metastatischen Lokalisationen darstellen.

Unsere Daten zeigen auch, dass Risikofaktoren die Indikation zur 2. abdominalen Resektion beeinflussten. Trotz der Diagnose von postoperativen Tumorresten wurde kein Patient mit MYCN-Amplifikation einer erneuten Operation unterzogen. Hingegen wiesen 6/9 (66,7%) aller erneut operierten Patienten mit Rezidiv nach zuvor kompletter 1. Resektion eine MYCN-Amplifikation auf. Eine mögliche Erklärung für die höhere Anzahl von Patienten mit 2. abdominaler Resektion bei MYCN-Amplifikation in der Gruppe mit abdominalem Rezidiv könnte sein, dass der Versuch einer erneuten 2. kompletten Resektion aussichtsreicher erschien. Leider zeigen unsere Daten, dass keiner dieser Patienten von der 2. Resektion nach Rezidiv hinsichtlich eines verlängerten Überlebens profitieren konnte.

Bei Patienten mit Verdacht auf abdominale Tumorreste und 1. anhaltender Remission, sowie bei Patienten, die während einer partiellen Teilremission erneut operiert wurden, zeigten sich seltener persistierende osteomedulläre Metastasen nach der 1. Resektion als bei Patienten, bei denen zuerst ein Event auftrat. Der gleiche Befund wurde bei Patienten mit ursprünglich vollständig resezierten Tumoren festgestellt.

Im Falle einer kompletten 1. abdominalen Resektion waren persistierende osteomedulläre Metastasen nach der 1. abdominalen Resektion bei Patienten mit anhaltender 1. Remission und bei solchen mit einer erneuten abdominalen Operation nach einem Rezidiv signifikant seltener, als bei den Patienten mit abdominalem oder ein extra-abdominalem Rezidiv. Es ist anzunehmen, dass die Persistenz von osteomedullären Metastasen nach der 1. abdominalen Resektion die Entscheidung für eine erneute abdominale Operation beeinflusst haben. Unsere Daten deuten jedoch darauf hin, dass Patienten, die nach der 1. Resektion persistierende osteomedulläre Metastasen aufwiesen, ein höheres Risiko hatten, später ein Rezidiv zu erleiden.

Unsere Analyse der OP-Techniken der 2. abdominalen Resektion zeigte, dass nur bei 32,1% aller Patienten eine strukturierte maximale Exposition des Tumors entsprechend seiner präoperativen Ausdehnung erfolgt war. Wenn die Kombination von komplexeren Techniken wie die Milz/Pankreas

Mobilisation, der Zugang zur Bursa omentalis und eine bilaterale Kolonmobilisation bei bilateralen Tumoren gefordert waren, betrug diese Rate nur noch 9,1%.

Wir konnten unter diesen Bedingungen, durch eine Anpassung der OP-Technik der 2. Resektion an die präoperative Tumorausdehnung keine signifikante Verlängerung des lokalen progressionsfreien Überlebens und des Gesamt-Überlebens im Vergleich zu einer nicht angepassten OP-Technik nachweisen. Wir stellten fest, dass nur für 5/24 (20,8%) der Patienten, die linksseitige Tumore, oder Tumore mit Invasion des interaortokavalen Raums aufwiesen, und für die eine Kombination von OP-Techniken gefordert war, diese auch dokumentiert war.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass nur wenige Patienten eine 2. abdominale Resektion erhielten. Die Indikation zur 2. Resektion von Tumorresten wurde nicht bei Patienten mit MYCN-Amplifikation und zurückhaltender bei Patienten mit persistierenden osteomedullären Metastasen nach der 1. Resektion gestellt.

Hinsichtlich der chirurgischen Vorgehensweise bei der 2. Resektion fanden wir nur selten eine Anpassung der OP-Techniken an linksseitige Tumore und solche, die den interaortokavalen Raum erreichten.

5.2 Diskussion der Literatur

Mehr als die Hälfte der Patienten mit Hochrisiko-Neuroblastom erleidet trotz intensiver multimodaler Therapie ein Rezidiv und die 4-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit rezidierten Tumoren ist mit 20% immer noch sehr niedrig²⁵. Es handelt sich um eine systemische Erkrankung, sodass der Schwerpunkt der Behandlung auf systemischen Ansätzen liegt. Daten zum Einfluss der Lokalthherapie mit Chirurgie und Radiotherapie auf das globale Outcome von Patienten mit metastasierten Neuroblastom selbst in der Erstlinientherapie sind teilweise widersprüchlich^{22,39,40}. Mit Sicherheit gewinnen nicht-medikamentöse Therapien einen höheren Stellenwert, wenn die Tumorzellen Resistenzen gegen die eingesetzten Chemotherapeutika entwickeln. Neuartige Therapiekombinationen sind in letzter Zeit in den Fokus der Forschung gerückt, um das Überleben von Patienten mit metastasiertem Neuroblastom zu verbessern, aber chirurgische Strategien sind nach wie vor wenig repräsentiert²¹. Aktuelle Publikationen zu Behandlungsempfehlungen für refraktäre oder rezidivierende Tumore fokussieren auf neue medikamentöse Therapien, mIBG-Therapie oder Bestrahlung, ohne die Option einer erneuten Resektion zu beinhalten²⁵⁻²⁹. Auch die für diese Arbeit durchgeführte Literaturrecherche konnte für das Neuroblastom keine Daten finden, die den Stellenwert einer wiederholten abdominalen Resektion für das Überleben untersucht hatten. Damit einhergehend fehlt auch eine Analyse, wie solche Patienten operiert werden.

Zur Standardisierung der OP-Expositionstechniken gibt es Empfehlungen von Kinderchirurgen. Die erste kinderchirurgische Publikation hierzu wurde von Tsuchida et al. veröffentlicht³⁰. Diese Arbeitsgruppe postulierte, dass eine makroskopisch unvollständige Resektion mit inkompletter

Lymphknotendissektion in Regionen, wo keine metastatischen Lymphknoten palpieren konnten, ein lokales Rezidiv und das Versterben der Patienten begünstigte. Sie verwendeten eine strukturierte Exposition des kompletten Retroperitoneums an 12 Patienten, die sowohl metastatische als auch nicht metastatische Tumoren aufwiesen. Zusätzlich wurde die Entfernung der linken Niere bei linksseitigen Tumoren gefordert. Kiely et al. verwendeten das gleiche Protokoll, selektiv angepasst an die präoperative Tumorausdehnung, jedoch ohne linksseitige Nephrektomie an 46 Patienten mit metastatischen Tumoren^{31,38}. Diese Arbeitsgruppe gab an hierdurch eine gute lokale Tumorkontrolle zu erreichen, konnte jedoch keinen Überlebensvorteil der Patienten im Vergleich zu Patienten, die ohne ein strukturiertes Protokoll operiert wurden, nachweisen.

Wir untersuchten retrospektiv, wie viele der OP-Berichte aus der NB97 Studie mit einer solchen standardisierten Exposition vereinbar waren. Eine Milz/Pankreas Mobilisation war für allen linksseitigen Tumore im Protokoll gefordert, da damit die Sicht auf die linke paraortale Bahn und mögliche Lymphknotenmetastasen deutlich verbessert wird^{30,31,36,38}. Sie erfolgte jedoch nur in 14,3% der linksseitigen lateralen Tumore.

Die Patienten mit der prognostisch ungünstigen MYCN-Amplifikation wurden trotz verbleibender abdominaler Tumorreste keiner 2. Resektion unterzogen. Mittlerweile Daten wurden kinderchirurgische Daten publiziert, die nachweisen, dass Patienten mit MYCN-Amplifikation von einer chirurgischen Radikalität bei der 1. Resektion profitieren⁴¹. Vor diesem Hintergrund und aufgrund der längeren Überlebenszeit nach einer 2. Resektion ist zu diskutieren, ob eine 2. Resektion nach einem Progress MYCN-amplifizierter Tumore zu befürworten ist.

Der Stellenwert des Ausmaßes der abdominalen Resektion für das Überleben von Patienten mit metastasiertem abdominalem Neuroblastom ist nicht abschließend geklärt. Während einige Publikationen keinen Vorteil einer Resektion fanden^{22,42}, postulieren andere Arbeiten, dass eine vollständige Resektion, oder aber zumindest eine Resektion von mehr als 95% der abdominalen Tumormasse das Gesamt-Überleben zu verlängern vermochte^{23,39,40,43}.

Multizentrische Auswertungen, wie tatsächlich die Operationen durchgeführt wurden, liegen noch nicht vor. So lange bleibt auch die abschließende Aussage, ob die chirurgischen Möglichkeiten ausgeschöpft wurden und letztendlich der Stellenwert der Chirurgie für das Gesamt-Überleben ungeklärt.

5.3 Limitationen der eigenen Arbeit

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse. Dies bedeutet vor allem, dass die Therapieentscheidungen jeweils vom Risikoprofil und bisherigen Krankheitsverlauf der Patienten abhängen. Es gab keine verbindlichen Kriterien für die Durchführung einer zweiten abdominalen Resektion. Diese erfolgte nur bei 26,1% der Patienten mit einer möglichen OP-Indikation. Es ist davon auszugehen, dass die hier vorgestellten Ergebnisse einem erheblichen Selektionseffekt unterliegen.

Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, die Auswertung an einem Kollektiv zu wiederholen in dem die Anzahl der re-operierten und nicht re-operierten Patienten annähernd gleich ist und die Interventionen prospektiv nach gleichen Kriterien durchgeführt wird.

Eine weitere Einschränkung war das Fehlen einer zentralisierten Analyse der Bildgebung, die eine genauere Einschätzung ermöglichen kann, ob eine komplette 1. Resektion tatsächlich erreicht wurde. Stattdessen wurden lediglich die Berichte der Bildgebung analysiert.

Hinsichtlich der Analyse des Einflusses einer standardisierten OP-Expositionstechnik ist die Aussage limitiert, da Patienten aufgrund des retrospektiven Designs bei fehlenden Informationen zur präoperativen Tumorausdehnung und OP-Berichten ausgeschlossen werden mussten. Ohne die Information der präoperativen Tumorausdehnung war bei diesen Patienten keine Einschätzung möglich, ob die OP-Expositionstechniken an die Tumorausdehnung angepasst waren oder nicht.

Darüber hinaus wurde die Analyse der OP-Techniken weiter dadurch eingeschränkt, dass die OP-Berichte nicht einem strukturierten Schema entsprachen. Dadurch, dass es den Operateuren überlassen war, was sie dokumentierten, konnte nicht ausgeschlossen werden, dass Expositionstechniken durchgeführt wurden, die nicht dokumentiert worden waren.

Schließlich war bei nur 32,1% der Operationen die Expositionstechnik an die präoperative Tumorausdehnung angepasst. Insbesondere wurde diese Anpassung nur bei 39,4% der Tumoren mit Ausdehnung in den interaortokavalen Raum in der Dokumentation gefunden, wo eine Kombination von Expositionstechniken theoretisch vorteilhaft wäre.

Dies limitiert die Aussagekraft hinsichtlich der Auswirkungen der Kombination von Expositionstechniken auf das Überleben von Patienten.

5.4 Schlussfolgerungen, Folgeprojekte

Eine Folgerung der Arbeit ist, dass eine wiederholte chirurgische Resektion eine Option für Patienten mit einem Progress abdominaler Tumorreste nach einer 1. Resektion darstellen kann.

Wir konnten hingegen keine signifikante Verbesserung des Gesamt-Überlebens feststellen, wenn die 2. abdominale Resektion bereits während der partiellen Remission des abdominalen Tumors nach der 1. Resektion durchgeführt worden war. Auch im Falle eines abdominalen Rezidivs erbrachte eine 2. abdominale Resektion keinen Überlebensvorteil.

Die Analyse der Arbeit zeigte auch, dass die Indikation zur 2. abdominalen Resektion bei Patienten mit partieller Resektion und abdominalem Progress nur selten und nicht unmittelbar nach Diagnosestellung gestellt wurde. In den Fällen mit Entscheidung zur 2. abdominalen Resektion, wurden häufig nicht standardisierte Kombinationen von Expositionstechniken dokumentiert. Die Dokumentation der OP-Berichte hinsichtlich der Expositionstechniken war nicht standardisiert.

Mögliche Folgeprojekte, die auf den erhobenen Daten aufbauen, erscheinen sinnvoll:

1. Durchführung einer anatomischen Studie zur Optimierung der intraoperativen Sicht auf

viszerale Gefäße.

2. Entwurf eines Standards der chirurgischen Dokumentation für abdominale Resektionen, der folgende Aspekte berücksichtigt:
 - a. Durchführung oder Nicht-Durchführung der Expositionstechniken Mobilisation des Kolons, der Milz, Leber und des Zugangs zur Bursa omentalis.
 - b. Dokumentation der erfolgten oder nicht erfolgten Präparation an Nierenarterien, Arteria mesenterica superior, Truncus coeliacus, Vena cava inferior.
3. Zentrale Auswertung der Schnittbildgebung bei Diagnosestellung, präoperativ nach Induktion und nach Resektion mit Stellungnahme zur Beteiligung oben genannter Gefäße.
4. Zeitnahe Durchführung der Bildgebung nach einer abdominalen Resektion innerhalb der 1. postoperativen Woche.
5. Evaluation des Stellenwertes einer 2. abdominalen Resektion für das Gesamt-Überleben. Dabei erscheinen eine Standardisierung des OP-Zeitpunkts nach Diagnosestellung und eine Randomisierung im Vergleich zu Patienten, die keiner 2. Resektion unterzogen werden, sinnvoll. Dabei sollten folgende Patienten > 18 Monate alt bei Diagnosestellung mit und ohne MYCN-Amplifikation nach der 1. Resektion eingeschlossen werden:
 - a. Während partieller Remission
 - b. Nach abdominalem Progress
6. Testung geeigneter Trägermaterialien („Scaffolds“) und lipophiler Ummantelungen geeigneter antitumoraler Substanzen, die postoperativ auf das Resektionsbeet, möglichst nah an viszerale Gefäße platziert werden können. Übergeordnetes Ziel ist es, eine Dissemination dieser Substanzen gezielt über das befallene retroperitoneale Lymphgefäßsystem zu erreichen.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Matthysens 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: ***. *Ann Surg* 2022; **275**: e575.
- 2 Maris JM. Recent Advances in Neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; **362**: 2202–11.
- 3 London W b., Castleberry R p., Matthay K k., *et al.* Evidence for an Age Cutoff Greater Than 365 Days for Neuroblastoma Risk Group Stratification in the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 6459–65.
- 4 Irwin MS, Naranjo A, Zhang FF, *et al.* Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report From the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol* 2021; **39**: 3229–41.
- 5 Simon T, Berthold F, Borkhardt A, Kremens B, De Carolis B, Hero B. Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: Results of German trials. *Pediatr Blood Cancer* 2011; **56**: 578–83.
- 6 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 Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; **14**: 1922–7.
- 7 Cook MN, Olshan AF, Guess HA, *et al.* Maternal medication use and neuroblastoma in offspring. *Am J Epidemiol* 2004; **159**: 721–31.
- 8 Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, *et al.* Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 2008; **455**: 930–5.
- 9 Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, *et al.* The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009; **27**: 289–97.
- 10 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 Lett* 2005; **228**: 275–82.
- 11 Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, *et al.* Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1993; **11**: 1466–77.

- 12 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.
- 13 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. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 8483–9.
- 14 Avanzini S, Pio L, Erminio G, *et al.* Image-defined risk factors in unresectable neuroblastoma: SIOOPEN study on incidence, chemotherapy-induced variation, and impact on surgical outcomes. *Pediatr Blood Cancer* 2017; **64**: n/a-n/a.
- 15 Nakagawara A, Li Y, Izumi H, Muramori K, Inada H, Nishi M. Neuroblastoma. *Jpn J Clin Oncol* 2018; **48**: 214–41.
- 16 Simon T, Hero B, Schulte JH, *et al.* 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Pädiatr* 2017; **229**: 147–67.
- 17 Swift CC, Eklund MJ, Kravaka JM, Alazraki AL. Updates in Diagnosis, Management, and Treatment of Neuroblastoma. *RadioGraphics* 2018; **38**: 566–80.
- 18 Cheung NK, Heller G, Kushner BH, Kramer K. Detection of neuroblastoma in bone marrow by immunocytology: is a single marrow aspirate adequate? *Med Pediatr Oncol* 1999; **32**: 84–7.
- 19 Beiske K, Burchill SA, Cheung IY, *et al.* Consensus criteria for sensitive detection of minimal neuroblastoma cells in bone marrow, blood and stem cell preparations by immunocytology and QRT-PCR: recommendations by the International Neuroblastoma Risk Group Task Force. *Br J Cancer* 2009; **100**: 1627–37.
- 20 Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, *et al.* The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 1999; **86**: 364–72.
- 21 Qiu B, Matthay KK. Advancing therapy for neuroblastoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2022; **19**: 515–33.
- 22 Simon T, Häberle B, Hero B, von Schweinitz D, Berthold F. Role of Surgery in the Treatment of Patients With Stage 4 Neuroblastoma Age 18 Months or Older at Diagnosis. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 752–8.
- 23 Seemann NM, Erker C, Irwin MS, *et al.* Survival effect of complete surgical resection of the primary tumor in patients with metastatic, high-risk neuroblastoma in a large Canadian cohort. *Pediatr Blood Cancer* 2023; **70**: e30286.

- 24 DuBois SG, Macy Margaret E, Henderson TO. High-Risk and Relapsed Neuroblastoma: Toward More Cures and Better Outcomes. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2022; : 768–80.
- 25 London WB, Bagatell R, Weigel BJ, *et al.* Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. *Cancer* 2017; **123**: 4914–23.
- 26 Cortes M, Carceller F, Rubio-San-Simón A, Vaidya SJ, Bautista F, Moreno L. Access to early-phase clinical trials for children with relapsed and refractory neuroblastoma: A multicentre international study. *Pediatr Blood Cancer* 2022; **69**: e29551.
- 27 Cole KA, Maris JM. New strategies in refractory and recurrent neuroblastoma: translational opportunities to impact patient outcome. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2012; **18**: 2423–8.
- 28 Cole KA, Maris JM. New Strategies in Refractory and Recurrent Neuroblastoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2012; **18**: 2423–8.
- 29 Anongpornjossakul Y, Sriwatcharin W, Thamnirat K, *et al.* Iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-mIBG) treatment in relapsed/refractory neuroblastoma. *Nucl Med Commun* 2020; **41**: 336–43.
- 30 Tsuchida Y, Honna T, Kamii Y, *et al.* Radical excision of primary tumor and lymph nodes in advanced neuroblastoma: Combination with intensive induction chemotherapy. *Pediatr Surg Int* 1991; **6**: 22–7.
- 31 Kiely EM. The surgical challenge of neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1994; **29**: 128–33.
- 32 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.
- 33 Qureshi SS, Patil VP. Feasibility and safety of thoracoabdominal approach in children for resection of upper abdominal neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2012; **47**: 694–9.
- 34 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. *J Gastrointest Surg* 2015; **19**: 2264–8.
- 35 Ciancio G, Hawke C, Soloway M. The use of liver transplant techniques to aid in the surgical management of urological tumors. *J Urol* 2000; **164**: 665–72.

- 36Kazmers A, Murray SP, Kuestner LM, Stoney RJ. Transperitoneal medial visceral rotation. *Ann Vasc Surg* 1995; **9**: 209–16.
- 37Ciancio G, Vaidya A, Shirodkar S, Manoharan M, Hakky T, Soloway M. En Bloc Mobilization of the Pancreas and Spleen to Facilitate Resection of Large Tumors, Primarily Renal and Adrenal, in the Left Upper Quadrant of the Abdomen: Techniques Derived from Multivisceral Transplantation. *Eur Urol* 2009; **55**: 1106–11.
- 38Kiely E. A Technique for Excision of Abdominal and Pelvic Neuroblastomas. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; **89**: 342–8.
- 39von 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. *J Clin Oncol* 2017; **35**: 208–16.
- 40Holmes 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 HR-NBL1/SIOPEN Study. *J Clin Oncol* 2020; published online July 8. DOI:10.1200/JCO.19.03117.
- 41Schweinitz D von, Hero B, Berthold F. The Impact of Surgical Radicality on Outcome in Childhood Neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 2002; **12**: 402–9.
- 42Yeung F, Chung PHY, Tam PKH, Wong KKY. Is complete resection of high-risk stage IV neuroblastoma associated with better survival? *J Pediatr Surg* 2015; **50**: 2107–11.
- 43Zwaveling S, Tytgat GAM, van der Zee DC, Wijnen MHWA, Heij HA. Is complete surgical resection of stage 4 neuroblastoma a prerequisite for optimal survival or may >95 % tumour resection suffice? *Pediatr Surg Int* 2012; **28**: 953–9.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Verteilung der prognostischen Faktoren für Patienten mit Verdacht auf inkompletter 1. abdominaler Resektion.....	37
Tabelle 2 Verteilung der prognostischen Faktoren für Patienten mit Verdacht auf kompletter 1. abdominaler Resektion.....	40
Tabelle 3 Vergleich von präoperativer Tumorausdehnung und Expositionstechniken bei der 2. abdominalen Resektion	42

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Klassifikation der abdominalen Tumorausdehnung und der intraoperativen retroperitonealen Operationstechniken	20
Abbildung 2 Flussdiagramm der Indikationen für eine 2. abdominale Resektion (Re-OP).....	27
Abbildung 3 Kaplan Meier Kurve zum Gesamt-Überleben der Patienten mit vermuteter inkompletter 1. Resektion in Abhängigkeit von Durchführung vs. Fehlen einer 2. abdominalen Resektion.....	28
Abbildung 4 Kaplan Meier Kurve zum Gesamt-Überleben der Patienten mit abdominalem Progress in Abhängigkeit von der Durchführung vs. Fehlen einer 2. abdominalen Resektion	29
Abbildung 5 Kaplan Meier Kurve zum Gesamt-Überleben der Patienten mit abdominalem Rezidiv in Abhängigkeit von Durchführung vs. Fehlen einer abdominalen Re-Operation	30
Abbildung 6 Kaplan Meier Kurve zum Gesamt-Überleben aller Patienten mit zweiter abdominaler Resektion nach Indikationen.....	31
Abbildung 7 Kaplan Meier Kurve zum Gesamt-Überleben aller Patienten mit vs. ohne MYCN - Amplifikation aus dem abdominalen Tumor	32
Abbildung 8 Kaplan Meier Kurve zum Gesamt-Überleben aller Patienten mit vs. ohne initiale histologische Differenzierung des abdominalen Tumors	33
Abbildung 9 Kaplan Meier Kurve zum Gesamt-Überleben aller Patienten mit vs. ohne initiale Biopsie aus dem abdominalen Tumor	34
Abbildung 10 Kaplan Meier Kurve zum lokalen progressionsfreien Überleben (LPFS) aller Patienten mit vs. ohne an die Tumorausdehnung angepassten Techniken bei der 2. abdominalen Resektion	43
Abbildung 11 Kaplan Meier Kurve zum lokalen progressionsfreien Überleben (LPFS) der Patienten mit Verdacht auf inkompletter 1. abdominalen Resektion (SCR-) mit vs. ohne an die Tumorausdehnung angepassten Techniken bei der 2. abdominalen Resektion	44
Abbildung 12 Kaplan Meier Kurve zum Gesamt-Überleben (OS) aller Patienten mit vs. ohne an die Tumorausdehnung angepassten Techniken bei der 2. abdominalen Resektion	45
Abbildung 13 Kaplan Meier Kurve zum Gesamt-Überleben (OS) der Patienten mit Verdacht auf inkompletter 1. abdominalen Resektion (SCR-) mit vs. ohne an die Tumorausdehnung angepassten Techniken bei der 2. abdominalen Resektion.....	46

