

**Aus der Kinderchirurgischen Klinik und Poliklinik
im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Direktor:
Prof. Dr. med. Dietrich von Schweinitz**

**Die Bedeutung der Image Defined Risk Factors
als prognostische Faktoren für das chirurgische Risiko
und Outcome von Patienten mit Neuroblastom**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

**vorgelegt von
Moritz Alexander Erichsen
aus
Friedrichshafen**

2015

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dietrich von Schweinitz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Pfluger

Mitbetreuung durch: Dr. med. Alexandra Pohl

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2015

In Dankbarkeit

Aldo R. Castaneda, MD, PhD

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	6
1.0 Einleitung:.....	8
1.1 Epidemiologie und Ätiologie	8
1.2 Pathologie	9
1.3 Klinik	10
1.4 Diagnostik	12
1.5 Prognostische Faktoren und Stadieneinteilung	13
1.5.1 Stadieneinteilung	14
1.5.2 Alter des Patienten	15
1.5.3 Histologie.....	16
1.5.4 Molekulargenetische Parameter	16
1.5.5 Risikogruppen.....	17
1.6 Therapie und Prognose.....	18
1.6.1 Beobachtungsgruppe	18
1.6.2 Mittlere Risikogruppe.....	19
1.6.3 Hochrisikogruppe.....	19
1.7 Chirurgische Therapie und Klassifikationssysteme	20
1.7.1 Die Einteilung nach INSS	22
1.7.2. Die Einteilung nach dem International Neuroblastoma Risk Group	23
Staging System (INRGSS)	23
1.8 Die Image Defined Risk Factors (IDRF)	23
1.8.1 Chirurgische Risikofaktoren.....	23
1.8.2 Die einzelnen IDRF	24
1.8.4 Das International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS)	29
1.9 Fragestellung der Arbeit.....	29
2.0 Material und Methoden	30
2.1 Patientenkollektiv	30
2.2 Beschreibung der untersuchten Parameter.....	30
2.3 Erhebung und Auswertung des IDRF Status	33
2.4 Statistische Verfahren	34
3.0 Ergebnisse.....	35
3.1 Chemotherapie	37
3.2 Chirurgische Komplikationen	37
3.3 Anzahl und Art der IDRF	39
3.4 Statistische Auswertungen nach IDRF	40

3.5 Auswertung Overall Survival (OS).....	42
4.0 Diskussion	50
4.1 Häufigkeit der IDRF.....	50
4.1.1 Frequenz der IDRF insgesamt.....	50
4.1.2 Frequenz der einzelnen IDRF.....	50
4.2 Tumorradikalität	51
4.2.1 Übersicht und Vergleich	51
4.2.2 Chirurgische Radikalität und IDRF	52
4.3 Chirurgische Komplikationen und IDRF	54
4.4 Lokalrezidiv und IDRF	56
4.5 Überleben	56
4.6 Limitationen und methodische Einschränkungen.....	57
4.6.1 Studiendesign.....	57
4.6.2 Art der Erhebung der IDRF.....	57
4.7 Schlussfolgerung und Ausblick	58
5.0 Literaturverzeichnis.....	60
6.0 Abkürzungsverzeichnis.....	66
7.0 Tabellenverzeichnis	67
8.0 Abbildungsverzeichnis	68
9.0 Lebenslauf	69
10.0 Danksagung	70
11.0 Eidesstattliche Versicherung	71

Zusammenfassung

Das Neuroblastom entsteht aus entarteten Vorläuferzellen des sympathischen Nervensystems. Er ist mit insgesamt 8% aller Krebserkrankungen im Kindesalter der häufigste extrakranielle solide Tumor im Kindes- und Jugendalter.

Um eine einheitliche prätherapeutische Risikoklassifikation zu etablieren, wurde im Jahr 2009 ein neues klinisches Stadiensystem, das International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS), entwickelt. Beim bisherigen Stadiensystem, dem International Neuroblastoma Staging System (INSS), erfolgt die Stadienzuteilung basierend auf der Resektabilität des Tumors, dem histologischen Lymphknotenstatus und auf dem Vorhandensein von Fernmetastasen erst postoperativ. Im neuen System werden chirurgische Risikofaktoren, sogenannte Image Defined Risk Factors (IDRFs), miteinbezogen. Diese Faktoren werden durch Bildgebung präoperativ erhoben und sind einheitlich definiert. Dadurch soll es möglich sein, präoperativ das chirurgische Risiko der Patienten besser einzuschätzen und eine im Hinblick auf das Ausmaß der Tumorresektion risikoadaptierte Therapie durchzuführen.

In dieser Arbeit wurde die Bedeutung dieser IDRFs als Prognosefaktor für die chirurgische Therapie des Neuroblastoms evaluiert. Dazu wurde in den Jahren 2010 und 2011 in einem Zeitraum von 6 Monaten eine retrospektive anonymisierte Datenanalyse an 125 Patienten, welche im Zeitraum von 2003-2010 an einem Neuroblastom operiert wurden, durchgeführt. 102 Patienten konnten in die Studie aufgenommen werden. Von den übrigen 23 Patienten wurden 17 Patienten auf Grund von lost-to-follow-up und 6 Patienten wegen fehlender Angaben aus der Studie ausgeschlossen. Die Analyse der erstellten Datenbank erfolgte nach den Kriterien IDRF in Korrelation mit der Radikalität der Tumorresektion (Biopsie (PE), inkomplette Resektion (IC)- 50-90% Tumormasse, fast komplett (NC) > 90%

Tumormasse, komplett (C)- 100% Tumormasse), den intra- und postoperativen Komplikationen, der Lokalrezidivrate und dem Überleben. Darüber hinaus erfolgte eine Reihe weiterer Auswertungen der Daten: die Geschlechtsverteilung, das Alter der Patienten bei Operation, das Follow-Up, die Stadienverteilung nach INSS und INRGSS, die Histologie des Tumors, die Primärlokalisation des Tumors, die Lokalisation eventuell vorhandener Fernmetastasen, eine eventuell durchgeführte Chemotherapie, molekulargenetische Parameter und Laborwerte und Bildgebung im Rahmen der Diagnostik und der Verlaufskontrolle.

Bei 86 Patienten lagen ein oder mehrere IDRF vor (IDRF+). 16 Patienten hatten keine IDRF (IDRF-). Intra- oder postoperative Komplikationen traten bei 21 Patienten auf (19 IDRF+, 2 IDRF-). Bei 19 Patienten trat ein Lokalrezidiv auf, wovon alle IDRF-positiv waren. Insgesamt erfolgte bei 93 Patienten eine Tumorresektion, bei den übrigen 9 Patienten konnte nur eine Biopsie durchgeführt werden. Von den 93 Patienten konnten 38 makroskopisch komplett reseziert werden, 38 Patienten fast komplett und 17 Patienten inkomplett reseziert werden. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Tumorresektion und dem IDRF-Status. Zwischen dem IDRF-Status und den Komplikationen zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation. Patienten ohne IDRF hatten ein besseres Überleben (Overall Survival, OS) als Patienten mit IDRF bei einer mittleren follow-up Zeit von 40,5 Monaten.

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die IDRF ein wichtiges prognostisches Tool darstellen, um das chirurgische Risiko der Patienten besser einzuschätzen. Bisher existieren nur sehr wenige Studien zur Rolle der IDRF für das chirurgische Risiko und zur Bedeutung der IDRF als prognostischer Faktor für das Überleben der Patienten beim Neuroblastom. Es bedarf somit weiterer, insbesondere auch prospektiv angelegter Studien, um mehr Erkenntnisse über die IDRF zu gewinnen.

1.0 Einleitung:

1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Neuroblastom ist ein maligner solider Tumor, der aus entarteten Vorläuferzellen des sympathischen Nervensystems entsteht. In der Mehrzahl der Fälle (70%) ist der Tumor im Bauchraum lokalisiert. Er kann jedoch überall dort, wo sich sympathisches Nervengewebe befindet, auftreten. Das Neuroblastom ist verantwortlich für 8 % aller Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen und ist nach den Tumoren im zentralen Nervensystem (ZNS) der häufigste bösartige solide Tumor im Kindesalter(1-4). Die alterskorrigierte Inzidenz beträgt 1.3/100.000 Kinder unter 15 Jahren und die kumulative Inzidenz liegt bei 18.6/100.000 Kinder. Jungen sind etwas häufiger als Mädchen betroffen(1). 40% der Patienten werden vor Beendigung des ersten Lebensjahres diagnostiziert; 90% der Patienten sind jünger als 6 Jahre. Neuroblastome können aber auch bei älteren Kindern, Jugendlichen und sogar bei Erwachsenen vorkommen(2).

Die frühe Manifestation der Erkrankung lässt vermuten, dass genetische Faktoren eine Rolle spielen können, wobei die genauen Ursachen bislang ungeklärt sind. Obwohl Neuroblastome zum größten Teil sporadisch auftreten, lässt sich in 1-2% der Fälle eine familiäre Häufung beobachten. Äußere Faktoren wie Umwelteinflüsse, Medikamenteneinnahme sowie Alkohol- und Nikotinkonsum in der Schwangerschaft werden derzeit diskutiert(2, 5).

1.2 Pathologie

Histologisch bestehen Neuroblastome aus unreifen (embryonalen) Neuroblasten des sympathischen Nervensystems. Je nach Anteil an unterschiedlich differenzierten Ganglienzellen und Schwann-Zellen (Stroma-Zellen), unterteilt man drei verschiedene histologische Typen. Dabei ist das Neuroblastom mit 97% der häufigste Typ. Es besteht fast nur aus Neuroblasten mit wenigen Schwann-Zellen, weswegen man es auch als „stromaarm“ bezeichnet. Zudem kann man Neuroblastome noch je nach Differenzierungsgrad in differenzierte, wenig differenzierte und undifferenzierte Neuroblastome unterteilen. Ganglioneuroblastome setzen sich aus einem größeren Anteil an Schwann-Zellen zusammen und werden als „stromareiche“ oder „gemischt stromareiche“ Tumoren bezeichnet. Ganglioneurome bestehen aus Schwann-Zellen und Ganglienzellen unterschiedlicher Ausreifung. Sie kommen eher bei älteren Kindern oder Jugendlichen vor und werden wegen ihres langsamen Wachstums und der fehlenden Metastasierung als prinzipiell benigne eingestuft(6, 7).

Neuroblastome werden nach Hughes in drei Malignitätsgrade (Grading) eingeteilt. Die Einteilung basiert auf der Zusammensetzung und dem Differenzierungsgrad des histologischen Typs(8).

Malignitätsgrad	Befund
Grad 1	Mischbild aus undifferenzierten Zellen und reifen Ganglienzellen
Grad 2	Unreife Zellen und einige ausreifende Ganglienzellen
Grad 3	Undifferenzierte, „kleine, blaue Zellen“, manchmal Rosettenbildung

Tabelle 1.2.1: Histopathologische Einteilung nach Hughes et al.; 1974(9)

International wird die von Shimada et al 1984 entwickelte und 1999 überarbeitete INPC-Klassifikation (International Neuroblastoma Pathology Classification)

verwendet(10, 11). Diese findet unter Einbeziehung des Alters und anderer biologischer Faktoren vor allem als prognostisches Werkzeug Verwendung. Im Kapitel 1.5. (Prognostische Faktoren und Stadien-Einteilung) werde ich auf diese Klassifikation näher eingehen.

1.3 Klinik

Die klinische Symptomatik und der Krankheitsverlauf sind sehr vielfältig. Bis zu einem Alter von 18 Monaten kann es auch im metastasierten Stadium zu Spontanremissionen kommen, während Neuroblastome bei älteren Kindern trotz intensiver und multimodaler Therapie oft schnell und ungehemmt wachsen(12). Manche Neuroblastome können zu Ganglioneuromen ausreifen. Diese weisen ein sehr langsames Wachstum auf und haben eine sehr gute Prognose(2). Wie bei anderen Tumorerkrankungen bestehen insbesondere im Frühstadium keine Symptome. Bei diesen Patienten wird der Tumor oft zufällig entdeckt bei einer aus einem anderem Anlass durchgeführten Sonographie, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie(2).

Primärtumoren finden sich im Retroperitoneum überwiegend im Nebennierenbereich (50%) und entlang des sympathischen Grenzstrangs. Dort am häufigsten abdominal (25%), gefolgt von thorakalen (15%), zervikalen (5%) und pelvinen Grenzstrangtumoren (5%). Bei ca. 1% der Patienten lässt sich kein Primärtumor identifizieren, sondern nur Metastasen(13). Diese finden sich insbesondere im Knochenmark und den Knochen. In 35% der Fälle besteht ein regionärer Lymphknoten (LK)-Befall, seltener sind entfernte LK betroffen. Typisch, aber selten sind Metastasen in der Leber und der Haut. Höchst selten sind das ZNS und die Lunge befallen(14).

Die Symptomatik wird durch den Primärtumor und die Lage von eventuell bestehenden Metastasen bestimmt. Prinzipiell können sich der Tumor und die Metastasen entlang des gesamten sympathischen Nervensystems befinden, was zu einem vielfältigen Beschwerdebild führen kann.

Retroperitoneal liegende Tumoren fallen meist durch eine palpable Raumforderung und abdominelle Schmerzen auf. Des Weiteren kann es durch Druck auf den Harnleiter zu einer Harnabflussstörung mit Harnstau kommen. Thorakale bzw. mediastinale Tumoren können Dyspnoe, Husten und Pneumonien verursachen. Eine sich akut entwickelnde Querschnittssymptomatik kann bei paravertebralen Tumoren durch Einwachsen über die Neuroforamina in den Spinalkanal entstehen. Dies führt neben Schmerzen sowohl zu motorischen und sensiblen Ausfällen als auch zu einem Verlust bzw. zu einer Funktionsbeeinträchtigung der Blasen- und Mastdarmfunktion. Bei Tumoren im Halsbereich tritt durch die Kompression des Ganglion cervicale inferius (Ganglion Stellatum) häufig das charakteristische Horner-Syndrom bestehend aus der Trias Ptosis, Miosis und Enophthalmus auf(15). Kleinflächige Einblutungen am Auge, sogenannte Lidexchymosen, und einseitige Brillenhämatome bei retrobulbärer Infiltration sind typisch für ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung(16). Selten, jedoch charakteristisch sind therapierefraktäre Durchfälle durch vermehrte Bildung von Vasoaktivem Intestinalem Peptid (VIP) und eine Hypertonie durch die erhöhte Sekretion von Katecholaminen(17).

Das in ca. 1-3% auftretende paraneoplastische Opsomyklonie-Ataxie-Syndrom stellt eine weitere seltene Verlaufsform da. Das neurologische Bild ist gekennzeichnet durch Myoklonien des Rumpfes und der Extremitäten, Ataxie und schnelle, unregelmäßige Augenbewegungen (Opsomyoklonus)(18). Allgemeinsymptome wie Fieber, Schmerzen, Gewichtsverlust und reduzierter Allgemeinzustand lassen auf eine fortgeschrittene Erkrankung schließen (2).

1.4 Diagnostik

Nach Anamnese und körperlicher Untersuchung muss zur genauen Klassifikation ein ausführliches Staging erfolgen. Hierfür notwendig sind Laboruntersuchungen, bildgebende Verfahren sowie Knochenmarks- und Gewebebiopsien. Neben der Diagnosesicherung ist es entscheidend, die Art des Tumors, molekulargenetische Eigenschaften und das Ausmaß des Tumorbefalls festzustellen. Dies ist Voraussetzung für die exakte klinische und pathologische Einteilung und für eine optimale risikoadaptierte Therapieplanung mit Einschätzung der prognostischen Faktoren. Laboruntersuchungen spielen eine wichtige Rolle sowohl bei der Diagnosestellung als auch bei der Kontrolle des Krankheitsverlaufes und somit der Beurteilung des Therapieerfolges. Im Urin sind die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin und deren Abbauprodukte, Vanillinsäure und Homovanillinsäure wichtige Tumormarker. Bei Diagnosestellung sind sie bei über 90% der Patienten erhöht. Zusätzlich wird im Serum die Neuronenspezifische Enolase (NSE) als Verlaufsparemeter erhoben(2, 19, 20).

Im Rahmen der bildgebenden Verfahren zählen die Sonographie, die Magnetresonanztomographie sowie die Computertomographie zu den wichtigsten diagnostischen Mitteln. Bereits mit Hilfe der Sonographie können die meisten Tumoren im Bauch- und Halsbereich hinsichtlich ihrer Lage und Größe beurteilt werden. Danach schließt sich eine Magnetresonanztomographie oder eine Computertomographie an. Dies ist notwendig, um kleinere und anders lokalisierte Tumoren sichtbar zu machen und um den Tumor in seiner Lage zu benachbarten Strukturen wie Gefäße und Nerven einschätzen zu können. Zusätzlich wird zur weiteren Beurteilung des Primärtumors und zum Nachweis eventuell vorhandener Metastasen eine MIBG-Szintigraphie durchgeführt. 85% der Neuroblastom-Patienten sind hierbei „MIBG-positiv“, d.h. mit Jod-123 markiertes Methyljodbenzylguanidin

(MIBG), ein Katecholaminanalogon, lagert sich bei diesen Patienten an die aktiven Neuroblastomzellen an und ist dann in der Bildgebung sichtbar. Die MIBG-Szintigraphie dient hierbei zusätzlich als wichtiger Verlaufsparemeter, da man im weiteren Therapieverlauf das Ausmaß von lebenden Neuroblastom-Zellen beurteilen kann. Bei weit fortgeschrittenen Tumoren kann zusätzlich eine MIBG-Therapie durchgeführt werden. Dazu wird die radioaktive Dosis in einem so hohen Bereich gewählt, dass die noch aktiven Tumorzellen durch die MIBG-Anreicherung zerstört werden (2, 21). Die Skelett-Szintigraphie wird zur Unterscheidung zwischen Knochenmetastasen und Knochenmarksmetastasen angewandt. Da ein sehr geringer Befall des Knochenmarks mit einer Szintigraphie nicht sicher ausgeschlossen werden kann, ist bei allen Patienten eine Punktion des Knochenmarks angezeigt(2).

Die definitive Sicherung der Diagnose ist nur durch die histologische Untersuchung des Tumorgewebes möglich. Eine präoperative Biopsie sollte offen oder laparoskopisch bzw. thorakoskopisch, möglichst mit mehreren Entnahmen aus makroskopisch unterschiedlichen Tumorarealen durchgeführt werden. Außerdem werden an dem entnommenen Tumorgewebe molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt, die für die Therapieplanung unentbehrlich sind(1, 2, 22).

1.5 Prognostische Faktoren und Stadieneinteilung

Für das Neuroblastom existiert eine Reihe klinischer und molekulargenetischer Faktoren, die die Prognose des Patienten beeinflussen. Für die Risikobeurteilung und die Prognose der Erkrankung sind gegenwärtig folgende Faktoren maßgeblich: Das Tumorstadium, das Alter des Patienten bei Diagnose, die histopathologischen Eigenschaften des Tumors und molekulargenetische Parameter(2, 23, 24). Des

Weiteren sind die chirurgischen Risikofaktoren von großer Bedeutung. Auf diese werde ich im Kapitel 1.8 ausführlich eingehen (25).

1.5.1 Stadieneinteilung

Derzeit sind zwei verschiedene Stadieneinteilungen gültig: Das International Neuroblastoma Staging System (INSS) sowie das International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS). Bei der INSS werden das Ausmaß der Tumorresektion, der histologische Lymphknotenstatus und das Vorhandensein von Fernmetastasen berücksichtigt. Hierfür erfolgt die Stadieneinteilung lokalisierter Neuroblastome postoperativ. Eine Übersicht über die einzelnen INSS-Stadien gibt folgende Abbildung(1, 2, 21, 22):

International Neuroblastoma Staging System (Brodeur et al., 1993):(26, 27)

Stadium 1:	Lokalisierter primär makroskopisch komplett resezierter Tumor, histologisch negative Lymphknoten
Stadium 2a:	Makroskopisch unkomplette Resektion und ipsi - oder kontralaterale (nicht am Tumor adhärenzte) Lymphknoten histologisch negativ
Stadium 2b:	Makroskopisch komplett oder unkomplett reseziert mit ipsilateralem Lymphknotenbefall. Kontralaterale Lymphknoten histologisch negativ.
Stadium 3:	Primär nicht resektabler Tumor mit Überschreiten der Mittellinie mit oder ohne Lymphknotenbefall oder unilateraler lokalisierter Tumor mit kontralateralem Lymphknotenbefall oder nicht resektabler Mittellinientumor mit bilateraler Ausdehnung durch Infiltration oder durch Lymphknotenbefall. Das Überschreiten der Mittellinie ist definiert durch infiltratives Erreichen/Überschreiten der Wirbelkante der Gegenseite.
Stadium 4:	Jede Disseminierung des Tumors ins Knochenmark, in die Knochen, in entfernte Lymphknoten, Leber, Haut und/oder andere Organe außer Stadium 4S.
Stadium 4S:	Lokalisierter Primärtumor wie bei Stadium 1, 2a oder 2b bei Säuglingen (bis zu 18 Monaten) und Disseminierung nur in Leber, Haut und/oder Knochenmark

Tabelle 1.5.1.1: International Neuroblastoma Staging System (INSS) (1)

1.5.2 Alter des Patienten

Ein weiterer wichtiger Faktor stellt das Alter der Patienten bei Diagnose dar. Je jünger die Patienten bei Diagnosestellung sind, desto besser ist die Überlebensrate. Bei Kindern bis zu einem Alter von 18 Monaten kommt es häufig trotz bestehender Metastasierung zu spontanen Remissionen. Dies spiegelt sich in dem Krankheitsstadium 4S wieder, dass für diese Patienten entwickelt wurde(12, 28, 29).

1.5.3 Histologie

Auch die Histologie und Differenzierung des Tumors muss für die Prognosebeurteilung herangezogen werden(30). Abhängig von der Histologie, der Tumor-Differenzierung, dem Alter des Patienten und dem Mitose-Karyorrhexis-Index (Anzahl der Mitosen und Karyorrhexis) unterteilt die INPC-Klassifikation in prognostisch günstige und ungünstige Tumoren (31).

Morphologische Subtypen neuroblastischer Tumoren (Shimada et al., (11))

Günstige Tumoren:

- gering differenziert oder differenziert und niedriger oder mittlerer Mitose-Karyorrhexis-Index (MKI) bei Patienten ≤ 1.5 Jahre
- differenzierend und niedriger MKI bei Patienten $=1.5-5$ Jahre
- Ganglioneuroblastom, intermixed unabhängig vom Alter
- reifendes oder reifes Ganglioneurom

Ungünstige Tumoren:

- undifferenziert bei Patienten <1.5 Jahre
- hoher MKI bei Patienten <1.5 Jahre
- undifferenziert oder gering differenziert bei Patienten $=1.5-5$ Jahre
- mittlerer oder hoher MKI bei Patienten $=1.5-5$ Jahre
- alle Tumoren bei Patienten >5 Jahre
- noduläres Ganglioneuroblastom unabhängig vom Alter

MKI= Mitose-Karyorrhexis-Index

Tabelle 1.5.3.1: Morphologische Subtypen neuroblastischer Tumoren(31)

1.5.4 Molekulargenetische Parameter

Tumorgewebe wird nicht nur für die histologische Untersuchung entnommen, sondern ist auch für die Bestimmung der molekulargenetischen Eigenschaften der Tumor-DNA erforderlich. Insbesondere gibt es derzeit drei anerkannte Veränderungen in der Tumor-DNA, die mit einer schlechteren Prognose

einhergehen: die sogenannte MYCN Amplifikation, die Chromosom-1p-Deletion/ -Imbalance und die Chromosom -11q-Deletion (2, 32, 33).

Das MYCN Onkogen, welches auf einem kleinen Abschnitt des Chromosoms 2 liegt, besitzen alle Menschen. Liegt es in multiplen Kopien vor, spricht man von einer MYCN Amplifikation. Der Verlust oder eine Imbalance von Genmaterial auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 und auf dem langen Arm von Chromosom 11 sind weitere Faktoren, die mit einer ungünstigen Prognose verbunden sind(2, 34).

Der Ploidiegrad (Anzahl der Chromosomensätze) der Tumorzelle stellt einen weiteren wichtigen biologischen Prognosefaktor dar. Tumorzellen mit einem hyperploiden (ab triploid) Chromosomensatz neigen zu spontaner Ausreifung und zeigen ein besseres ereignisfreies Überleben als Tumorzellen mit einem diploiden Chromosomensatz. Besteht jedoch zusätzlich eine MYCN-Amplifikation oder eine 1p- oder 11q-Deletion ist die Prognose ungünstig (35-38).

1.5.5 Risikogruppen

Anhand all dieser Faktoren werden die Patienten nach der Therapieoptimierungsstudie NB2004 in drei verschiedene Risikogruppen eingeteilt: eine Beobachtungsgruppe, eine mittlere Risikogruppe und eine Hochrisikogruppe (2, 27). Im Folgenden sind die einzelnen Risikogruppen näher erläutert:

Beobachtungsgruppe:

Patienten mit Stadium 1 ohne MYCN-Amplifikation oder Patienten mit Stadium 2 im Alter von 0-21 Jahren oder Patienten mit Stadium 3 im Alter von 0-2 Jahren oder Patienten mit Stadium 4S im Alter von 0-1 Jahren, bei denen weder eine MYCN-Amplifikation noch eine 1p-Deletion nachgewiesen wurde. Die Größe des Resttumors bei Patienten mit Stadium 2 spielt keine Rolle mehr.

Mittlere Risikogruppe:

alle Patienten mit Stadium 2 im Alter von 0-21 Jahren mit einer 1p-Deletion und ohne MYCN-Amplifikation oder Patienten mit Stadium 3 im Alter ≥ 2 -21 Jahren ohne 1p-Deletion oder MYCN-Amplifikation oder Patienten mit Stadium 4 im Alter < 1 Jahr ohne MYCN-Amplifikation.

Hochrisikogruppe:

alle Patienten der Stadien 1,2,3 und 4S mit einer MYCN-Amplifikation sowie alle Patienten unter einem Jahr mit Stadium 4 mit einer MYCN-Amplifikation

alle Patienten mit Stadium 4, die ein Jahr oder älter sind (2, 27)

1.6 Therapie und Prognose

Die Therapie des Neuroblastoms besteht aus den drei Hauptkomponenten Chirurgie, Chemotherapie und Bestrahlung. Sie wird in Deutschland nach der laufenden prospektiven Studie NB 2004 (davor nach der prospektiven Studie NB97(39)) der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) durchgeführt(1, 2). Für die drei Risikogruppen existieren unterschiedliche, risikoadaptierte Behandlungspläne.

1.6.1 Beobachtungsgruppe

In der Beobachtungsgruppe erfolgt nach der Gewebeentnahme zunächst keine weitere Therapie. Falls der Tumor klein und problemlos resezierbar ist, kann er in gleicher Sitzung vollständig oder zumindest teilweise entfernt werden. Der Patient wird regelmäßig kontrolliert mittels Sonographie, Magnetresonanztomographie und Bestimmung der Tumormarker. Säuglinge werden bis zum Ende des zweiten Lebensjahres beobachtet. Kinder, die bei Diagnosestellung älter als ein Jahr waren,

werden für zwölf Monate überwacht. Danach erfolgen Kontrollen in größeren Abständen. Bei Größenprogression des Tumors bzw. Resttumors oder bei ausgeprägter Symptomatik wird eine Chemotherapie eingeleitet(2, 40).

1.6.2 Mittlere Risikogruppe

In der mittleren Risikogruppe schließt sich nach der Operation eine insgesamt einjährige intensive Chemotherapie an. Parallel dazu erfolgt bei noch aktivem Tumorrest eine Bestrahlung. Eventuell kann nun der verbliebene Resttumor oder, falls auf Grund der Tumorage und Ausdehnung primär nur eine Biopsie durchgeführt werden konnte, der nun verkleinerte Tumor vollständig entfernt werden. Im Anschluss erfolgt eine einjährige Erhaltungstherapie mit Retinsäure(2, 41-43).

1.6.3 Hochrisikogruppe

Patienten der Hochrisikogruppe erhalten nach der Operation oder Biopsie eine intensive Chemotherapie mit einer Dauer von fünf bis sieben Monaten. Danach schließt sich eine MIBG-Therapie an. Gegebenenfalls kann eine Resektion bei einer zweiten Operation durch die chemotherapeutische Verkleinerung des Tumors möglich sein. Nach Chemo-und MIBG-Therapie erhalten alle Patienten eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation. Auch hier erfolgt im Anschluss eine einjährige Erhaltungstherapie mit Retinsäure(2, 44, 45). Die Prognose kann man je nach Risikogruppe angeben. Die prospektive Studie NB97 der GPOH gibt folgende 5-Jahres-Überlebensraten (5-JÜR) an:(1, 46)

Hochrisikogruppe: 5y-OS: 50+ - 3%

Mittlere Risikogruppe: 5y-OS: 89+ - 3%

Beobachtungsgruppe: 5y-OS: 96+- 1%

1.7 Chirurgische Therapie und Klassifikationssysteme

Die chirurgische Therapie erfolgt wie die anderen Therapieoptionen innerhalb des komplexen Therapiekonzeptes und muss somit auch unter Einbeziehung der Risikogruppen durchgeführt werden(1).

Bei der Radikalität der Tumorresektion sollten die prognostischen Faktoren berücksichtigt werden. Die Daten früherer Studien der GPOH (NB 79-97) ergaben, dass bei MYCN-amplifizierten Tumoren im Stadium 4 nach INSS die komplette Resektion (makroskopisch 100% der Tumormasse) des Tumors angestrebt werden sollte, da ein signifikanter Prognoseunterschied im Vergleich zur inkompletten Resektion (50-90% der Tumormasse) besteht. Ist der Tumor aber MYCN-negativ, so besteht kein Unterschied in der Prognose zwischen einer kompletten und einer inkompletten Tumorresektion(47). Eine komplette Resektion bei lokalisierten Tumoren führt bei Kindern über einem Jahr zu einem besseren ereignisfreien Überleben, während man bei Säuglingen keinen Unterschied zwischen dem Ausmaß der Radikalität und dem Überleben beobachten kann (47, 48). Hingegen wird bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Neuroblastom im Stadium 3 oder 4 nach INSS das Ausmaß der chirurgischen Resektion noch kontrovers diskutiert. Eine frühe möglichst makroskopisch komplette Resektion bei dieser Patientengruppe zeigte in einigen Studien ein besseres ereignisfreies Überleben und eine geringere lokale Tumorprogressionsrate(49, 50). Andererseits erhöht sich mit der Radikalität der Tumorresektion auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von chirurgischen Komplikationen. Andere Studien zeigen, dass die Radikalität der Tumorresektion keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten hat. Eher sind es das Ausmaß der Metastasierung und die biologischen Faktoren, die das Überleben beeinflussen(51, 52). Die Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie und/ oder

intra- oder postoperativer Strahlentherapie scheint eine gute Kontrolle des Tumors zu ermöglichen, während eine radikale Tumorresektion keine Verbesserung für die Patienten bedeutet. Des Weiteren kommt es dadurch seltener zu chirurgischen Komplikationen(52-56). Daraus lässt sich ableiten, dass eine genaue Abwägung bezüglich der Radikalität sehr wichtig ist, um insbesondere Organverletzungen zu vermeiden und um daraus resultierende chirurgische Komplikationen, die den Therapieerfolg verschlechtern und die weitere Therapie verzögern können, möglichst minimal zu halten.

Die folgende Abbildung zeigt eine CT-Aufnahme von einem Stadium 4 Neuroblastom:

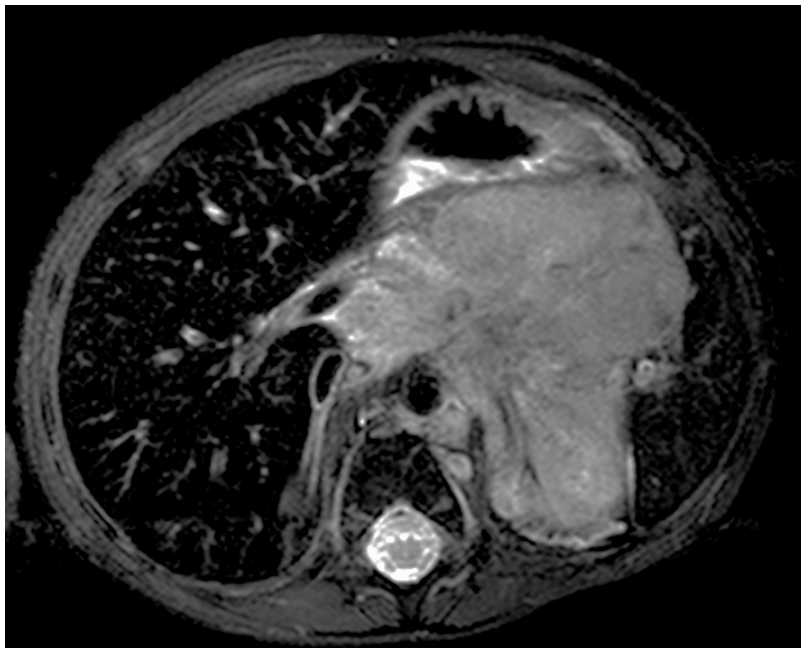


Abbildung 1.7.1: CT mit Kontrastmittel bei einem Stadium 4 Neuroblastom nach 6 Zyklen Chemotherapie. Von der Ummauerung der großen Bauchgefäße geht ein hohes operatives Risiko aus.

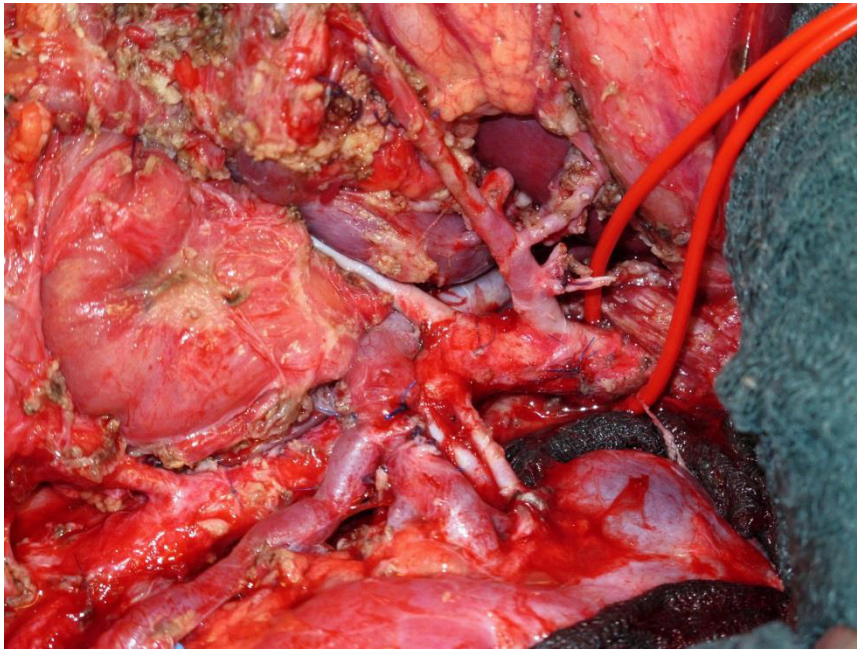


Abbildung 1.7.2: OP-Situs nach Resektion

In den letzten Jahren wurden weitere Kriterien für eine differenziertere risikoadaptierte chirurgische Therapie erarbeitet(46). In einer internationalen Arbeitsgruppe wurde 2009 ein prätherapeutisches risikoadaptiertes Stadiensystem entwickelt(57).

1.7.1 Die Einteilung nach INSS

Die Einteilung lokalisierter Neuroblastome nach INSS erfolgt postoperativ anhand des Ausmaßes der Tumorresektion. Für eine prätherapeutische therapieunabhängige Stadieneinteilung und Risikostratifikation kann dieses System nicht verwendet werden(1, 57). Das Ausmaß der Resektion ist nicht nur von biologischen Faktoren, sondern auch von der Erfahrung und den Fähigkeiten des jeweiligen Operators abhängig(46). Darüber hinaus gibt es Patienten, die zunächst nur biopsiert werden, dann eine Chemotherapie bekommen und somit primär keine Tumorresektion erhalten. Dadurch gestaltet sich die Zuteilung dieser Patienten zu einem Stadium

sehr schwierig(25). Durch diese Faktoren ist auch ein Vergleich internationaler Studien zum chirurgischen Outcome dieser Patienten nur eingeschränkt möglich(58).

1.7.2. Die Einteilung nach dem International Neuroblastoma Risk Group

Staging System (INRGSS)

Im Jahr 2004 schlossen sich die Neuroblastom-Experten der wichtigsten Arbeitsgruppen (Children`s Oncology Group (Nordamerika und Australien), International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN), Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), Japanese Advanced Neuroblastoma Study Group (JANB), Japanese Infantile Neuroblastoma Cooperative Study Group (JINCS) und China) zur International Neuroblastoma Risk Group Task Force zusammen. Das Ziel war es, ein international einheitliches, prätherapeutisches Klassifikationssystem von Neuroblastomen zu erarbeiten und damit eine verlässliche Risikostratifizierung zu ermöglichen. Gleichzeitig wollte man hiermit die Vergleichbarkeit von Neuroblastom-Studien vereinfachen. Zur Entwicklung dieses International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) wurde die Bedeutung der wichtigsten prognostischen Faktoren analysiert(58). Die INGRSS-Einteilung, welche ich im Folgenden genauer erläutere, basiert hierbei auf chirurgischen Risikofaktoren (1, 57).

1.8 Die Image Defined Risk Factors (IDRF)

1.8.1 Chirurgische Risikofaktoren

Die SIOPEN klassifiziert lokalisierte Neuroblastome seit 1994 anhand chirurgischer Risikofaktoren. Diese Faktoren sind einheitlich definiert durch bestimmte Eigenschaften des Tumors, die mit einem höheren Risiko für chirurgische Komplikationen assoziiert sind(57). Sie werden durch bildgebende Verfahren

prätherapeutisch erhoben. Deshalb bezeichnet man sie als Image Defined Risk Factors (1, 57). Die Notwendigkeit der präoperativen Bildgebung zur Vermeidung von chirurgischen Komplikationen wird schon seit einigen Jahren beschrieben(59). Die LNESG-1 Studie (Localized Neuroblastoma European Study Group) der SIOPEN verwendete die chirurgischen Risikofaktoren, um beurteilen zu können, ob der Tumor initial reseziert werden kann oder ob auf Grund des erhöhten chirurgischen Risikos zunächst eine Reduktion des Tumors durch eine Chemotherapie abgewartet werden sollte. Es konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein dieser Risikofaktoren mit einer höheren Komplikationsrate und einer niedrigeren Resektionsrate verbunden ist(25). Auch in einer anderen Studie zur Bildgebung im Rahmen der operativen Planung bei Tumoren im Bauchraum konnte gezeigt werden, dass insbesondere beim Neuroblastom durch die exakte Visualisierung des Tumors inklusive 3D-Rekonstruktion eine geringere Anzahl an chirurgischen Komplikationen beobachtet werden konnte(60). Die INRG Task Force übernahm zur Entwicklung des Stadien Systems das Einteilungsprinzip der SIOPEN(57).

1.8.2 Die einzelnen IDRF

Die INRG Task Force entwickelte einheitlich definierte IDRF. Folgende Tabelle zeigt die IDRF nach Monclair et al., 2009 (57):

Ipsilaterale Tumorausdehnung auf zwei Körperkompartimente:

Tumor im Halsbereich:

- Umwachsen der A. carotis und/ oder A. vertebralis und/ oder V. jugularis interna
- Ausdehnung auf die Schädelbasis
- Kompression der Trachea

Cerviko-thorakaler Tumor:

- Umwachsen der Wurzeln des Plexus brachialis
- Umwachsen der subklavikulären Gefäße und/ oder der A. vertebralis und/ oder der A. carotis
- Kompression der Trachea

Thorakaler Tumor:

- Umwachsen der Aorta und oder ihrer Hauptäste
- Kompression der Trachea und oder der Hauptbronchi
- Tumor im unteren Mediastinum mit Infiltration des costo-vertebralen Übergangs zwischen T9 und T12

Thorako-abdomineller Tumor:

- Umwachsen der Aorta und oder der V. cava

Tumor im Abdomen/Becken:

- Infiltration der Porta hepatis und oder des Lig. Hepatoduodenale
- Umwachsen der Äste der A. mesenterica superior entlang der Mesenterialwurzel
- Umwachsen des Ursprungs des Truncus coeliacus und oder A. mesenterica superior
- Befall eines oder beider Nierenstiele
- Umwachsen der Aorta und oder der V. cava
- Umwachsen der Iliakalgefäße
- Tumor im Becken mit Überschreitung der Incisura ischiadica major

Intraspinale Tumorausdehnung unabhängig von der Lokalisation:

- Befall von mehr als ein Drittel des Spinalkanals in der Transversalebene
- die perimedullären leptomeningealen Räume sind nicht sichtbar und oder das Rückenmarkssignal ist auffällig

Infiltration benachbarter Organe /Strukturen:

Perikard, Diaphragma, Niere, Leber, Duodenum, Pankreas und Mesenterium

Zu dokumentierende Befunde, die jedoch nicht als IDRFs bezeichnet werden:

- multifokale Primärtumoren
- Pleuraerguss, mit oder ohne maligne Zellen
- Aszites, mit oder ohne maligne Zellen

Tabelle 1.8.2.1: Übersicht über die IDRF (57)

Folgende Tabelle zeigt die IDRF für den klinischen Gebrauch modifiziert

- Cerviko-thorakaler, thorako-abdomineller Tumor
- Umwachsen (Infiltration) großer Gefäße
- Einbeziehen von Nerven oder Nervenplexus
- Umwachsen von Trachea oder Bronchus
- Tumor im Mediastinum
- Tumor in der Mesenterialwurzel oder dem Ligamentum hepatoduodenale
- Spinaler Tumor mit Rückenmarksinfiltration
- Infiltration parenchymatöser Organe

Tabelle 1.8.2.2: IDRF modifiziert

1.8.3 Diagnostik

Für die Erhebung der IDRF ist eine Magnetresonanztomographie oder eine Computertomographie zur exakten Darstellung des Primärtumors erforderlich. Der IDRF Status des Tumors (IDRF vorhanden oder nicht) sollte für jeden einzelnen IDRF überprüft und dokumentiert werden(57). In den folgenden Abbildungen sind einige CT und MRI Aufnahmen zur Veranschaulichung der IDRF exemplarisch dargestellt:

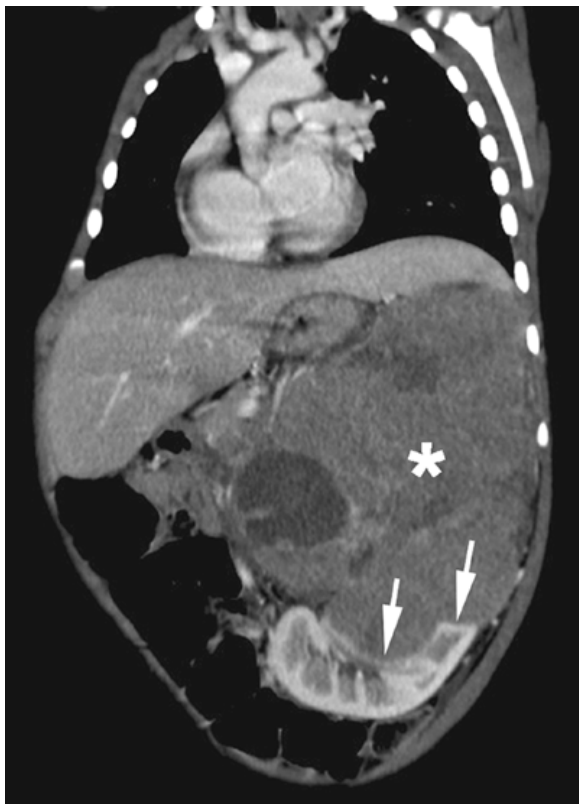


Abbildung 1.8.2.1: Coronares MRI mit Kontrastmittel mit Befall des Stiels der linken Niere (Pfeile) (61)



Abbildung 1.8.2.2: Koronares MRI mit intraspinaler Tumorausdehnung(61)



Abbildung 1.8.2.3: Axiales CT mit Kontrastmittel mit Ummauerung der rechten Iliakalgefäße (Kopfpfeile.) Die linken Iliakalgefäße haben Kontakt mit dem Tumor jedoch ohne Umwachsung (kurze Pfeile). Zudem Überschreiten der Incisura ischiadica major (lange Pfeile)(61)

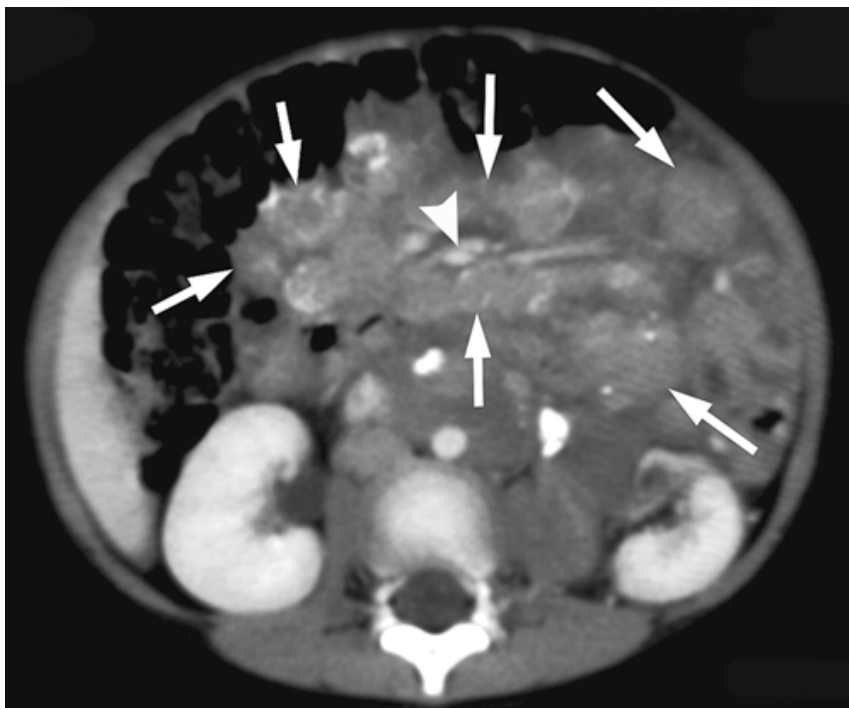


Abbildung 1.8.2.4: Axiales CT mit Kontrastmittel mit Infiltration des Mesenteriums (lange Pfeile) und Ummauerung der Mesenterialgefäße (Kopfpeil)(61)

1.8.4 Das International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS)

Das INRGSS besteht aus vier Stadien:

International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS)
L1: lokalisierter Tumor ohne chirurgische Risikofaktoren (IDRF) auf ein Körperkompartiment beschränkt
L2: lokalisierter Tumor mit einem oder mehreren chirurgischen Risikofaktoren (IDRF)
M: Tumor mit Fernmetastasen außer Stadium MS
MS: Tumor bei Kindern unter 18 Monate mit Fernmetastasen beschränkt auf Haut, Leber und Knochenmark

Tabelle 1.8.3.1: International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) (28, 62)

Die Einteilung nach INRGSS erfolgt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Sie kann auch zur erneuten Beurteilung unter Therapie eingesetzt werden(62). Für die Patienten mit Fernmetastasierung über 18 Monate ist die Erhebung des IDRF-Status nicht zwingend notwendig. Trotzdem sollte auch bei diesen Patienten der IDRF-Status des Primärtumors evaluiert werden, um den Einfluss der IDRF auf das Ausmaß der Tumorresektion, die chirurgischen Komplikationen und das Outcome bei allen Patienten analysieren zu können(57). Das Stadium L1 (L steht für lokalisiert) entspricht weitestgehend dem Stadium 1 nach INSS und das Stadium L2 korreliert mit den Stadien 2 und 3 nach INSS(57, 63).

1.9 Fragestellung der Arbeit

Die IDRF wurden entwickelt, um eine therapieunabhängige, prätherapeutische Stadieneinteilung und Risikostratifizierung zu ermöglichen. Ziel dieser Arbeit ist es,

die Bedeutung der IDRF als prognostische Faktoren für das chirurgische Risiko im Hinblick auf die maximal mögliche Radikalität bei der Tumorresektion und das Auftreten von mit der Resektion assoziierter Komplikationen sowie für das Outcome von Neuroblastom-Patienten zu untersuchen.

2.0 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2003 bis Dezember 2010 wurden insgesamt 125 Patienten in der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals an einem Neuroblastom operiert. Auf Grund von lost-to-follow-up (17 Patienten) und fehlender Angaben (6 Patienten) wurden 102 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwigs-Maximilians-Universität bewilligt. Die Datenanalyse wurde retrospektiv an vorliegenden Akten und anhand der präoperativen Bildgebung durch Computertomographie und oder Magnetresonanztomographie erhoben. Hierfür wurden die Patienten anonymisiert in eine Datenbank eingegeben.

2.2 Beschreibung der untersuchten Parameter

Anhand der Patientenakten und der präoperativen Bildgebung wurden folgende Daten ermittelt:

1. Allgemeine Parameter:

- Geburtsdatum

- Geschlecht
- Alter bei Operation
- Follow-Up

2. Stadium:

- Stadium nach INSS
- Stadium nach INRGSS

3. Primärlokalisation des Tumors:

- zervikaler Grenzstrang
- thorakaler Grenzstrang
- abdominaler Grenzstrang
- Nebenniere
- Becken

4. Laborparameter:

- Katecholamine im Spontanurin

5. Art und Befunde der initialen und präoperativen bildgebenden Diagnostik:

- Sonographie
- Computertomographie
- Magnetresonanztomographie

- MIBG-Szintigraphie
- Positronen-Emissions-Tomographie

6. Anzahl der Patienten mit Fernmetastasierung und Lokalisation der Metastasen:

- Abdomen
- Thorax
- Skelett
- Wirbelsäule
- Gehirn

7. Operation:

- Radikalität (komplett: makroskopisch 100% der Tumormasse, fast komplett: >90% der Tumormasse, inkomplett: 50-90% der Tumormasse, Biopsie: PE)

8. Histologie des Tumorresektats

9. Molekulargenetische Parameter:

- MYCN Amplifikation, Chromosom 1-p-Deletion

10. IDRF Status:

- Summe der IDRF
- Art der IDRF

11. Chemotherapie:

- nach NB2004 oder NB97 Protokoll
- nicht protokollgemäß

12. Chirurgische Komplikationen:

- Intra- und postoperativ, Art der Komplikation

13. Lokalrezidiv

14. Überleben (Overall Survival, OS)

Alle gewonnenen Daten wurden mit der Software FileMaker Pro (Version 7.0, Apple Kalifornien, USA) gespeichert und verarbeitet. Die statistische Auswertung wurde mit der Software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), Version 21 (IBM, New York, USA) durchgeführt.

2.3 Erhebung und Auswertung des IDRF Status

Für die Erhebung der IDRF wurden die Bilder und die Befundberichte aus der Magnetresonanztomographie und oder Computertomographie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung untersucht und im Hinblick auf die einzelnen IDRF analysiert. Da bei einigen Patienten die Aufnahmen nicht im klinikinternen elektronischen Archiv gespeichert waren, wurde bei diesen die Auswertung allein durch die Befundberichte

durchgeführt. Bei unklaren Befunden wurden diese durch die Kollegen der Radiologie validiert. Abhängig von dem IDRF Status (IDRF vorhanden oder nicht vorhanden) erfolgte bei den lokalisierten Tumoren die Stadieneinteilung nach INRGSS in das Stadium L1 oder L2. Metastasierte Patienten wurden dem INRGSS-Stadium M beziehungsweise bei einem Alter unter 18 Monaten dem Stadium MS zugeteilt. Der IDRF-Status wurde mit den Faktoren Radikalität (Biopsie (PE) < 50% der Tumormasse, inkomplette Resektion (IC) = 50-90% der Tumormasse, fast komplette Resektion (NC) >90% der Tumormasse und komplette Resektion (C) = makroskopisch 100% der Tumormasse), chirurgischen Komplikationen, der Lokalrezidivrate und dem OS analysiert.

2.4 Statistische Verfahren

Die Berechnung des OS erfolgte basierend auf dem Datum der Diagnosestellung bis zum Datum des Todes oder bei Überleben bis zum Datum des letzten Kontaktes. Kaplan-Meier Überlebenskurven wurden erstellt, um das OS in Abhängigkeit vom Stadium der Patienten darzustellen und die Überlebenskurven wurden miteinander verglichen, um Unterschiede mit Hilfe eines zweiseitigen Logrank-Tests zu detektieren(64). Der Chi-Quadrat-Vierfeldertest oder der exakte Fisher-Test wurde zum Vergleich der prozentualen Anteile durchgeführt(46). Das Cox-Regressionsmodell wurde für die Bestimmung der Hazard-Ratio für ein erhöhtes Sterberisiko verwendet(65). Die p-Werte wurden ab <0.05 als signifikant angesehen.

3.0 Ergebnisse

Die mittlere Nachbeobachtungsdauer betrug 40,5 Monate (Bereich 7- 96 Monate, Median 36,4 Monate). Die folgende Tabelle zeigt die deskriptiven Ergebnisse:

Anzahl Patienten	102
- Weiblich	43 (42.2%)
- Männlich	59 (57.8%)
Alter bei Operation (in Monaten):	
Mittleres Alter	35.8
Standardabweichung	45.56
Median	26.5
Range	2 Tage bis 19.25 Jahre
Resektionsausmaß (n):	
- PE	9
- IC	17
- NC	38
- C	38
Gründe für PE:	9
Beobachtungspatienten	5
Intraoperatives Versterben	1
Abbruch auf Grund massiver Blutung (durch Verletzung der rechten A. renalis)	1
Tumor nicht resezierbar	2
Krankheitsverlauf (n):	
- Vollremission	48 (47%)
- Teilremission	23 (22%)
- Krankheitsprogress	10 (10%)
- Tod durch Erkrankung	21 (21%)
Stadieneinteilung INSS (n):	
1	19
2a	7
2b	1
3	29

4	40
4s	6
Stadieneinteilung INRGSS (n):	
L1	14
L2	40
M	42
Ms	6
Primärlokalisation (n):	
Nebenniere	50 (49%)
abdominaler Grenzstrang	40 (39.2%)
thorakaler Grenzstrang	12 (11.8%)
Katcholamine im Urin (n):	
erhöht	77
nicht erhöht	16
keine Angaben	9
Bildgebende Verfahren (n):	
Sonographie	100
Computertomographie	52
Magnetresonanztomographie	92
MIBG-Szintigraphie	86
- positiv	74
- negativ	12
Positronen-Emissions-Tomographie	8
- positiv	6
- negativ	2
häufigste Lokalisation der Metastasen (neben anderen) (n):	
Skelett	30
Abdomen	22
Thorax	11
Histologie des Tumorsektats	
Neuroblastom	51
Ganglioneuroblastom	40
Ganglioneurom	7
Mischtumor aus Ganglioneuroblastom und Neuroblastom	2
Mischtumor aus Ganglioneuroblastom, Ganglioneurom und Neuroblastom	1
Mischtumor aus Ganglioneurom und Neuroblastom	1

Molekulargenetische Untersuchungen des Tumorresektats	
MYCN-Amplifikation (n):	
-ja	17
-nein	74
-keine Angaben	11
1-p -Deletion (n):	
-ja	12
-nein	36
-keine Angaben	54
Lokalrezidive im Follow-Up	19

Tabelle 3.0.1: Deskriptive Ergebnisse

3.1 Chemotherapie

Insgesamt unterzogen sich 77 Patienten einer Chemotherapie, davon 70 Patienten protokollgemäss entweder nach NB2004 oder NB97.

3.2 Chirurgische Komplikationen

Insgesamt traten bei 21 Patienten (21%) intra- und/ oder postoperative Komplikationen auf.

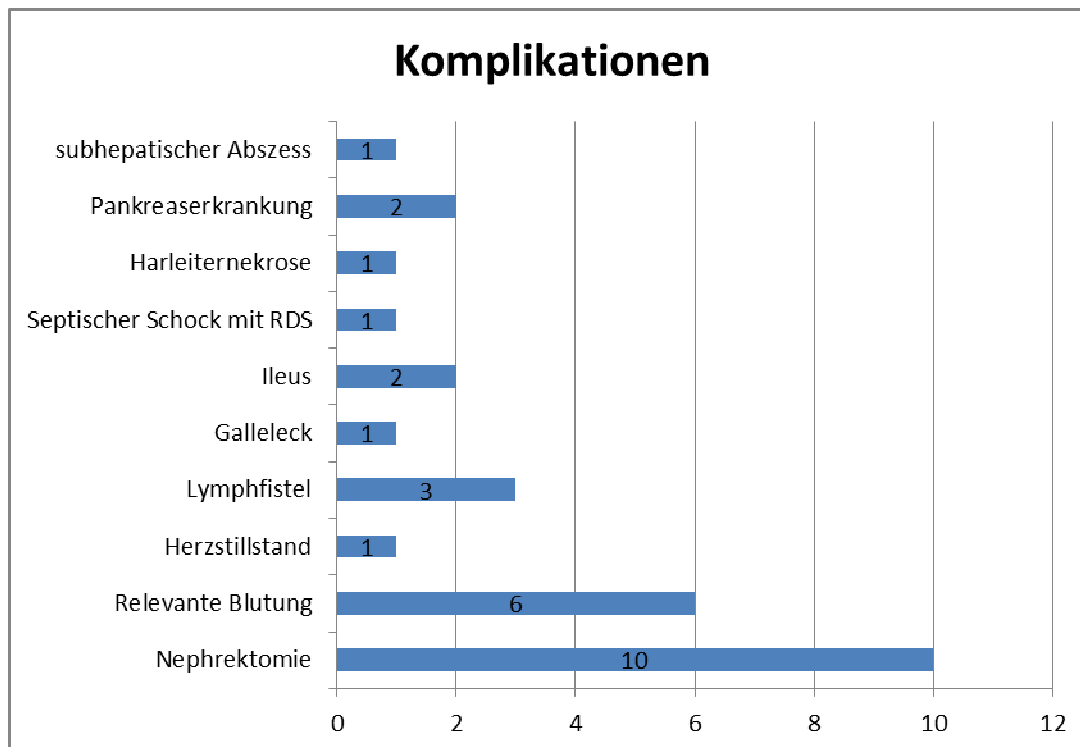


Abbildung 3.2.1: Chirurgische Komplikationen (n=21)

Insgesamt erfolgten 10 Nephrektomien. Davon waren 5 präoperativ geplant auf Grund von massivem Tumorbefall (4 Patienten) und einer Schrumpfniere mit Funktion < 5% (1 Patient). Diese waren alle IDRF- positiv im Sinne einer Infiltration parenchymatöser Organe. Die anderen 5 Nephrektomien wurden wegen einer Nierenarterienthrombose (1 Patient, IDRF- negativ), bei massiv eingeschränkter Nierenperfusion (1 Patient, IDRF-positiv für Infiltration parenchymatöser Organe und das Umwachsen großer Gefäße), bei massiver Blutung durch Gefäßverletzung (2 Patienten) und postoperativ im Rahmen einer Niereninsuffizienz (1 Patient, IDRF positiv für Infiltration parenchymatöser Organe) durchgeführt. Die 4 erst genannten Nephrektomien erfolgten während der Tumorsektion. Die Patienten mit massiver Blutung durch Gefäßverletzung hatten beide als IDRF das Umwachsen großer Gefäße. Bei 6 Patienten kam es intraoperativ zu einer relevanten Blutung, davon bei einem Patienten wegen querer Aortenruptur und einem Patienten auf Grund eines Milzrisses und bei 2 Patienten durch Verletzung der A. renalis. Bei einem dieser 2

Patienten machte dies eine Nephrektomie notwendig. Von diesen 6 Patienten mit relevanter Blutung wiesen 4 Patienten als IDRF das Umwachsen großer Gefäße auf. Intraoperativ kam es bei einem Patienten zu einem Herzstillstand. Postoperativ entwickelten 3 Patienten eine Lymphfistel, welche alle konservativ therapiert wurden. Bei 2 Patienten trat postoperativ ein mechanischer Ileus auf, welcher mittels einer Adhäsiolektomie operativ behoben wurde. Bei einem Patienten kam es postoperativ zu einem septischen Schock mit Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Ein Patient zeigte eine Harnleiternekrose, welche operativ durch eine Ureteroureterostomie versorgt wurde. Des Weiteren kam es bei einem Patienten postoperativ zu einem subhepatischen Abszess, welcher chirurgisch saniert wurde. Bei intraoperativer Pankreasverletzung trat bei einem Patienten postoperativ eine nekrotisierende Pankreatitis mit Pseudozyste und Galleleck auf.

3.3 Anzahl und Art der IDRF

16 Patienten waren IDRF-negativ. Bei 86 Patienten zeigte sich ein oder mehrere IDRF. Insgesamt gab es 143 IDRF. 36 Patienten hatten einen IDRF, 35 Patienten zeigten 2 IDRF, 7 Patienten hatten drei IDRF und 4 Patienten waren für 4 IDRF positiv. Der häufigste IDRF war das Umwachsen großer Gefäße bei 55 Patienten (54%). Bei 27 Patienten zeigte sich entweder ein cerviko-thorakaler oder ein abdomino-thorakaler Tumor (27%). Ein Tumor im Mediastinum wiesen 9 Patienten (9%) auf und ein Tumor in der Mesenterialwurzel oder dem Ligamentum hepatoduodenale konnte bei 13 Patienten (13%) festgestellt werden. Eine Infiltration parenchymatöser Organe wiesen 13 Patienten auf (10%). Bei 11 Patienten (11%) kam es zu einem Tumorwachstum mit Infiltration in den Spinalkanal. Ein Einbeziehen

von Nerven oder Nervenplexus konnte bei 13 Patienten (10%) beobachtet werden. 2 Patienten (2%) zeigten ein Umwachsen der Trachea und oder eines Bronchus.

Die folgende Abbildung stellt die Verteilung der IDRF graphisch dar:

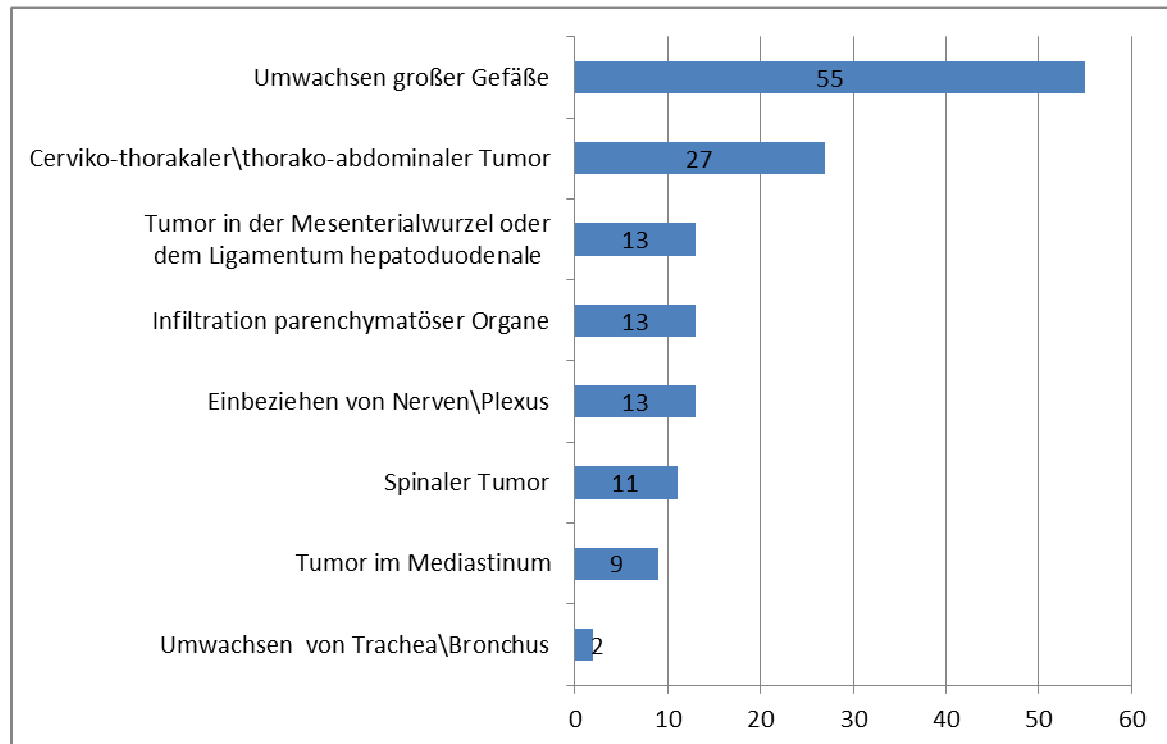


Abbildung 3.3.1: Anzahl der IDRF (143) bei 102 Patienten

3.4 Statistische Auswertungen nach IDRF

IDRF-positiv waren 9/9 Patienten mit durchgeführter PE, 17/17 Patienten mit IC Resektion, 34/38 Patienten mit NC-Resektion und 26/38 Patienten mit C-Resektion. Die Auswertung bezüglich dem IDRF-Status und der Radikalität ergab eine signifikante Korrelation ($p=0,001$). Folgende Abbildung zeigt die Radikalität der Tumorsektion in Bezug auf den IDRF Status:

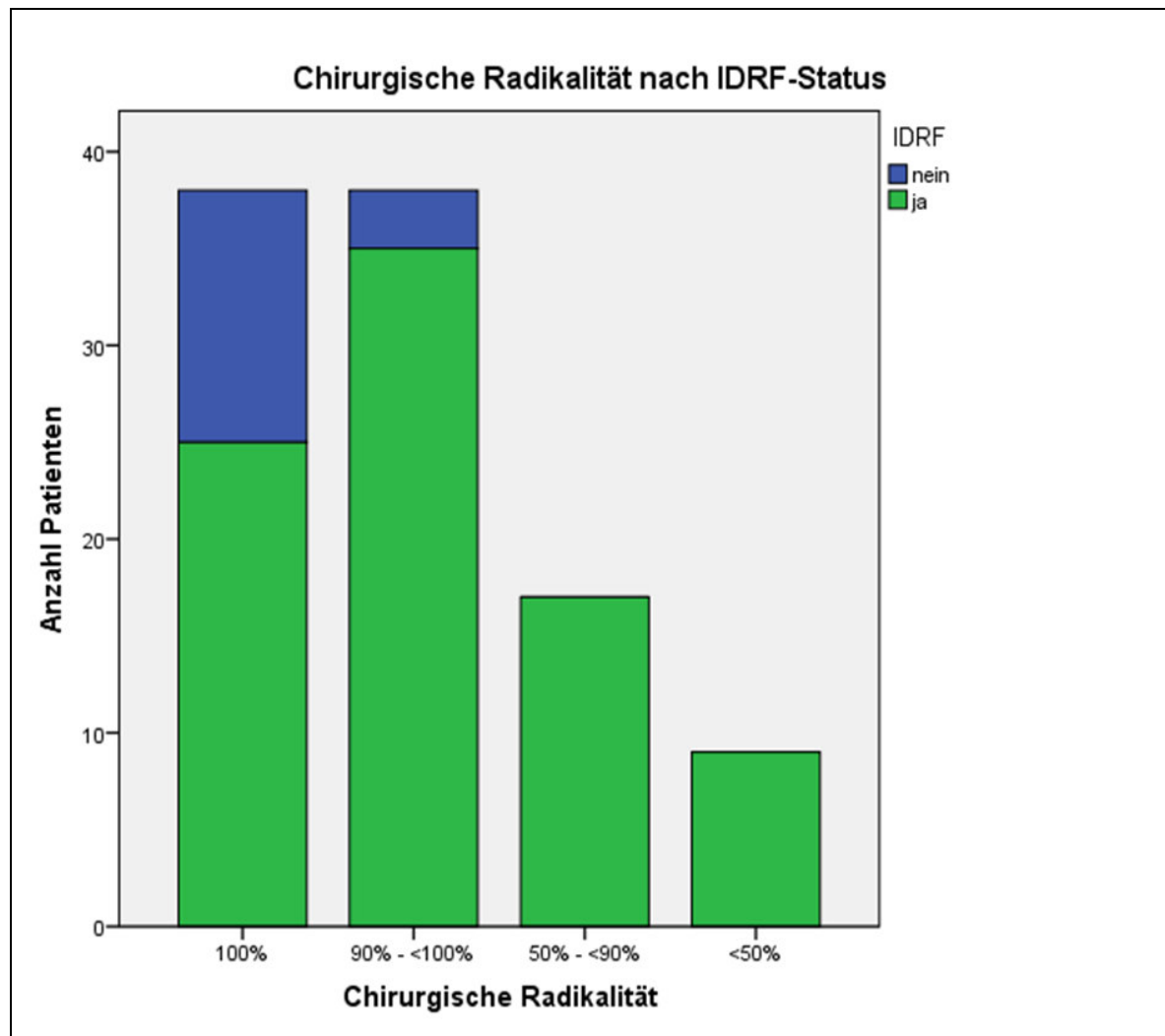


Abbildung 3.4.1: Chirurgische Radikalität nach IDRF Status ($p=0.001$)

19 Patienten entwickelten ein Lokalrezidiv. Davon waren alle IDRF positiv. Dies war statistisch signifikant ($p=0.037$).

Von den 21 Patienten mit Komplikationen waren 19 IDRF+ und 2 IDRF-. Folgende Abbildung veranschaulicht die Häufigkeit der Komplikationen in Bezug auf den IDRF Status:

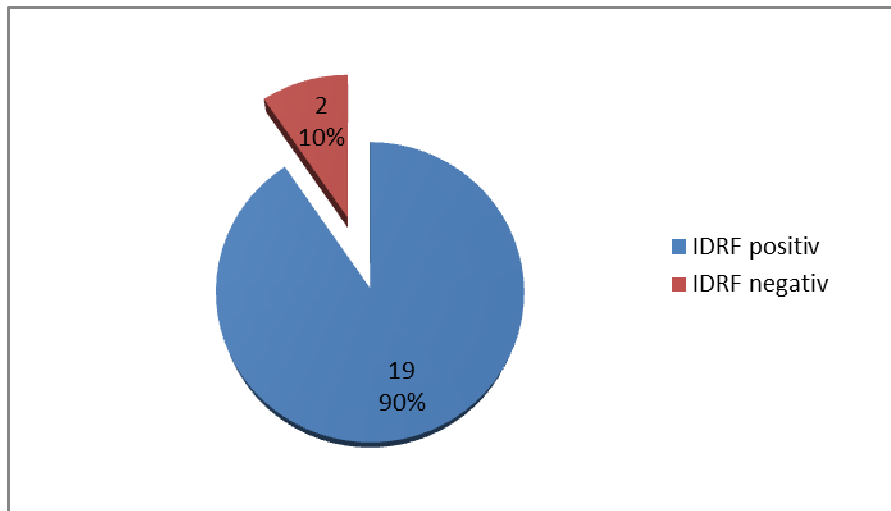


Abbildung 3.4.2: Häufigkeit der Komplikationen nach IDRF Status

Eine Korrelation zwischen dem IDRF-Status und Komplikationen konnte kein statistisch signifikantes Niveau erreichen. Jedoch zeigte sich eine statistische Signifikanz zwischen dem INRGSS-Stadium und Komplikationen ($p=0.002$).

3.5 Auswertung Overall Survival (OS)

Es zeigte sich eine statistische Signifikanz für Patienten mit/ ohne Komplikationen und OS ($p=0.011$) und Patienten mit/ ohne MYCN-Amplifikation und OS ($p=0.0001$) sowie Patienten mit/ohne 1-p-Deletion und OS ($p=0.002$) und in unserem Patientenkollektiv eine Korrelation zwischen chirurgischer Radikalität und OS ($p=0,043$). Beide Stadiensysteme (INSS und INRGSS) waren statistisch signifikant in Bezug auf das Outcome ($p=0.003$ vs. $p=0.001$). Betreffend dem MYCN-Status konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem OS und der chirurgischen Radikalität festgestellt werden. Im Folgenden sind einige Überlebenskurven dargestellt:

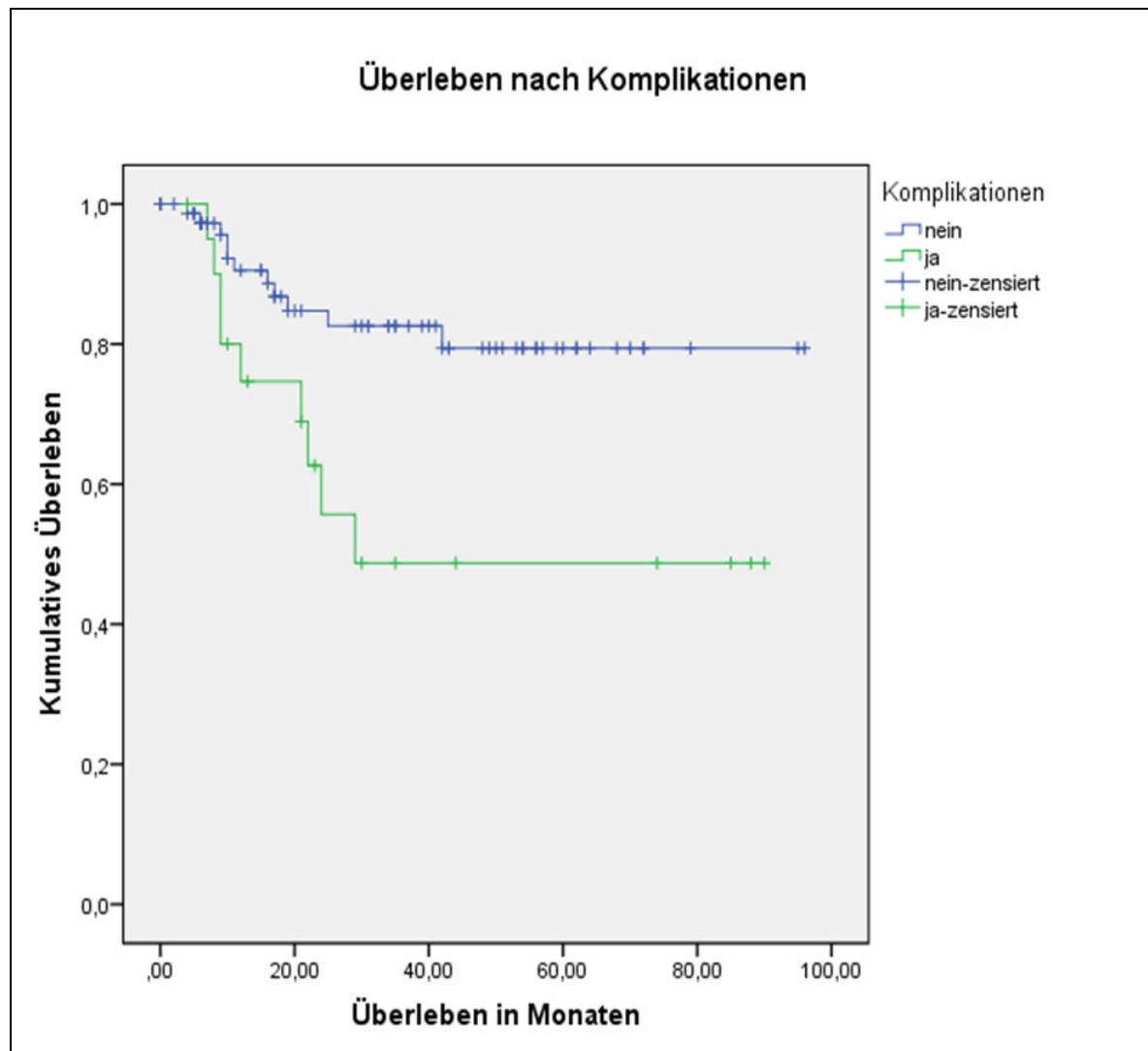


Abbildung 3.5.1: OS und Komplikationen ($p=0.011$)

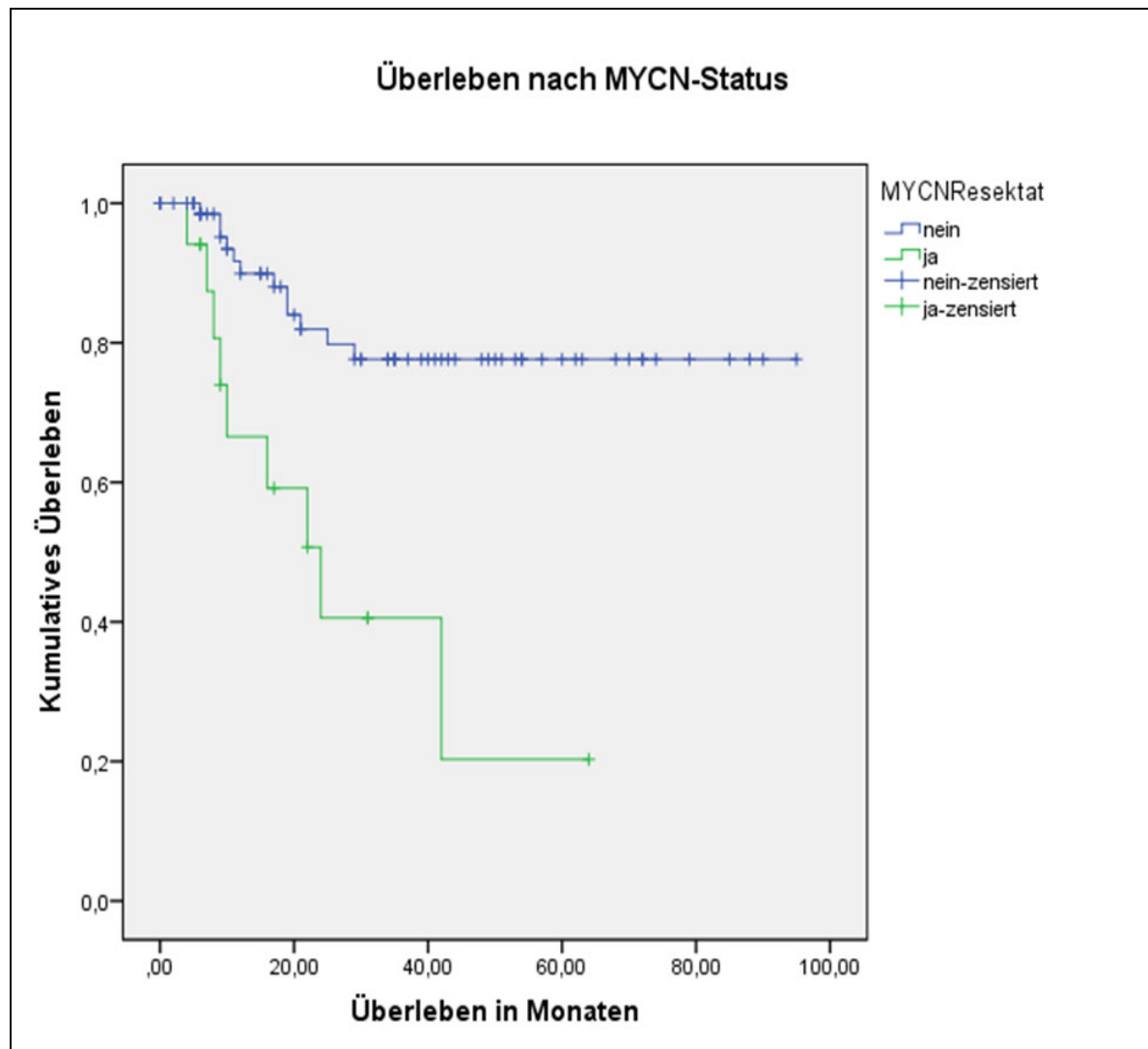


Abbildung 3.5.2: OS für MYCN-Status ($p=0,0001$)

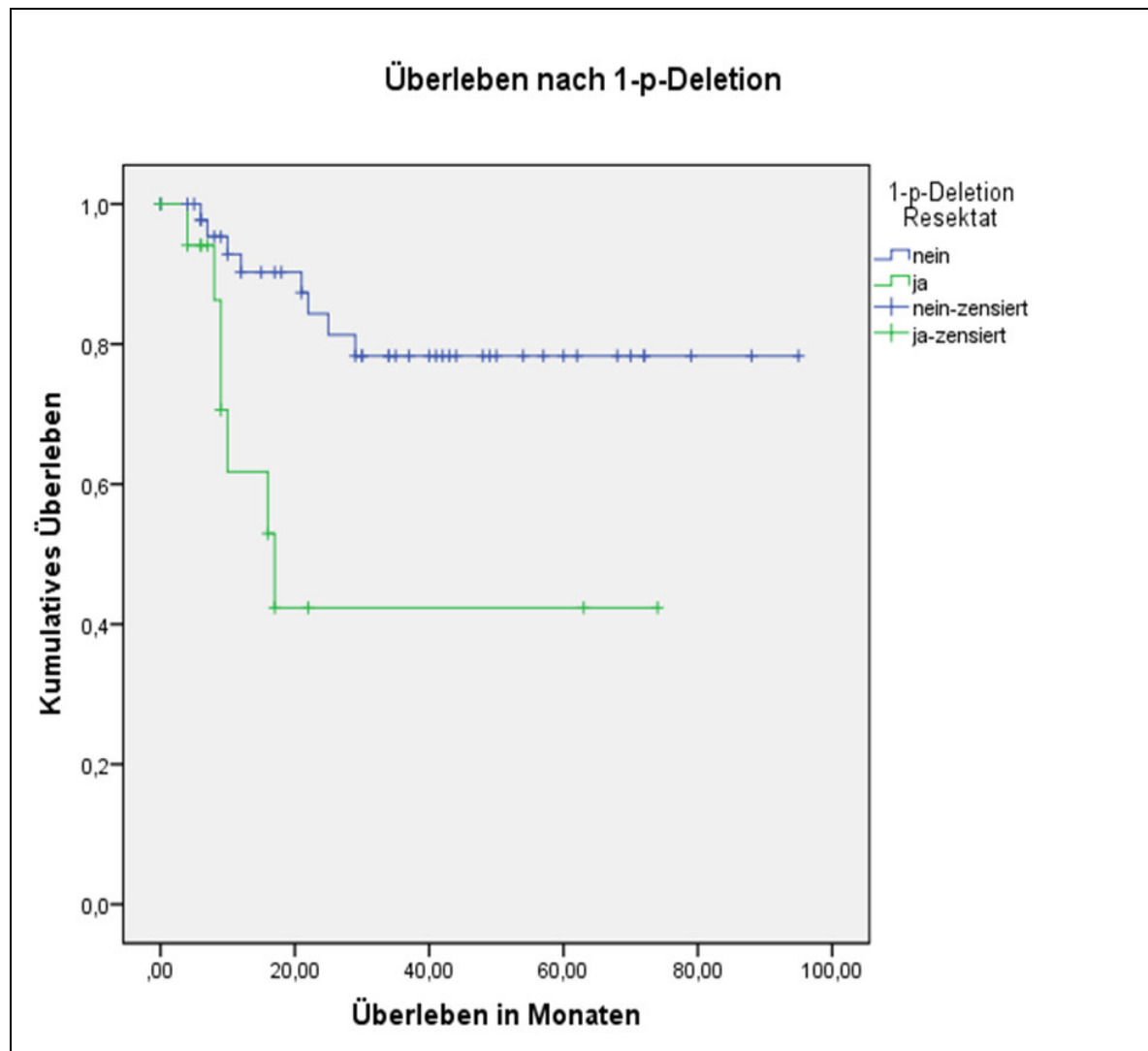


Abbildung 3.5.3: OS für 1p-Deletion ($p=0.002$)

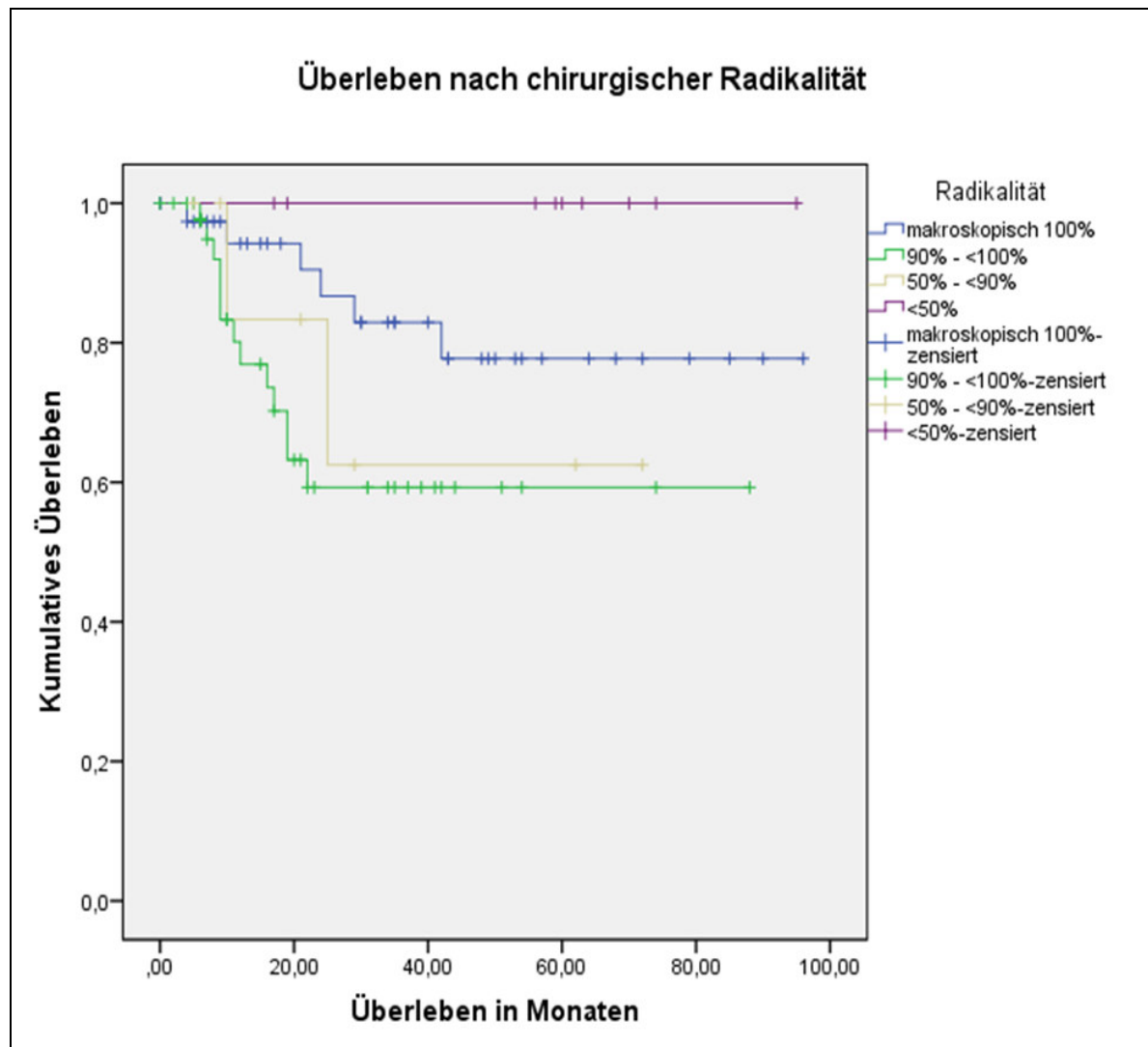


Abbildung 3.5.4: OS für chirurgische Radikalität ($p=0.043$)

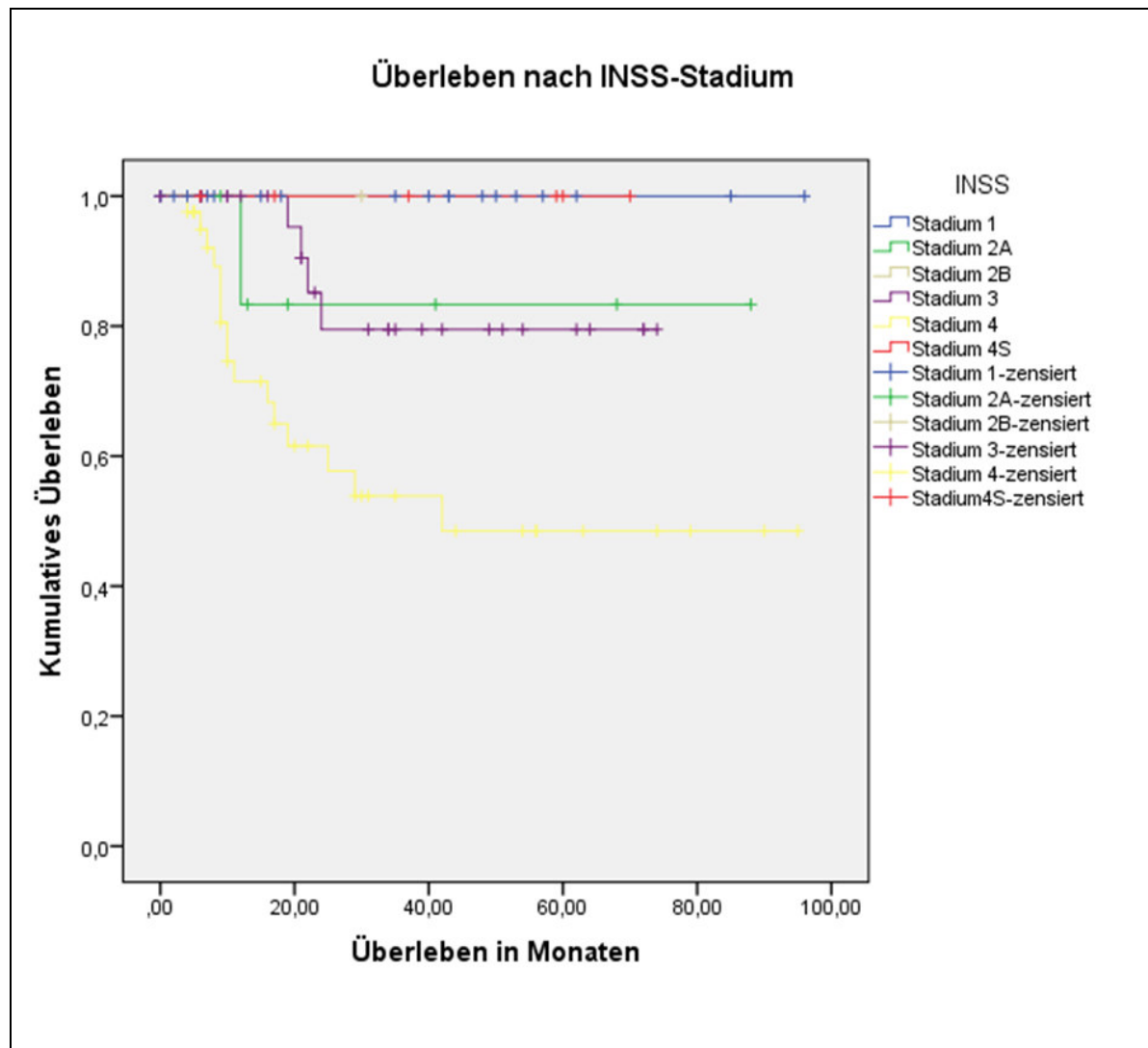


Abbildung 3.5.5: OS für INSS-Stadium ($p=0.003$)

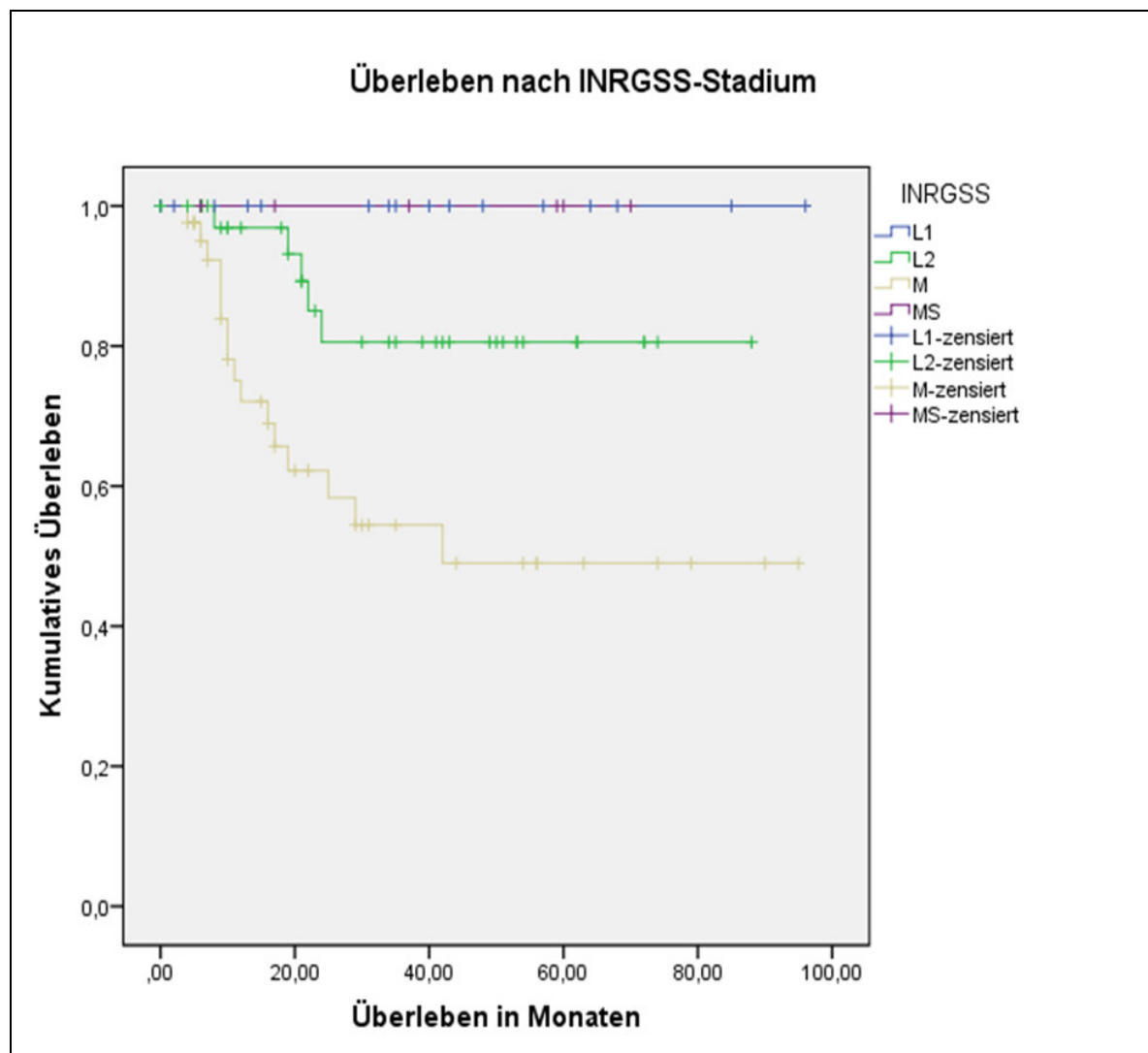


Abbildung 3.5.6: OS für INRGSS-Stadium ($p=0.001$)

Die folgende Überlebenskurve veranschaulicht das Überleben bei Patienten mit oder ohne Metastasen:

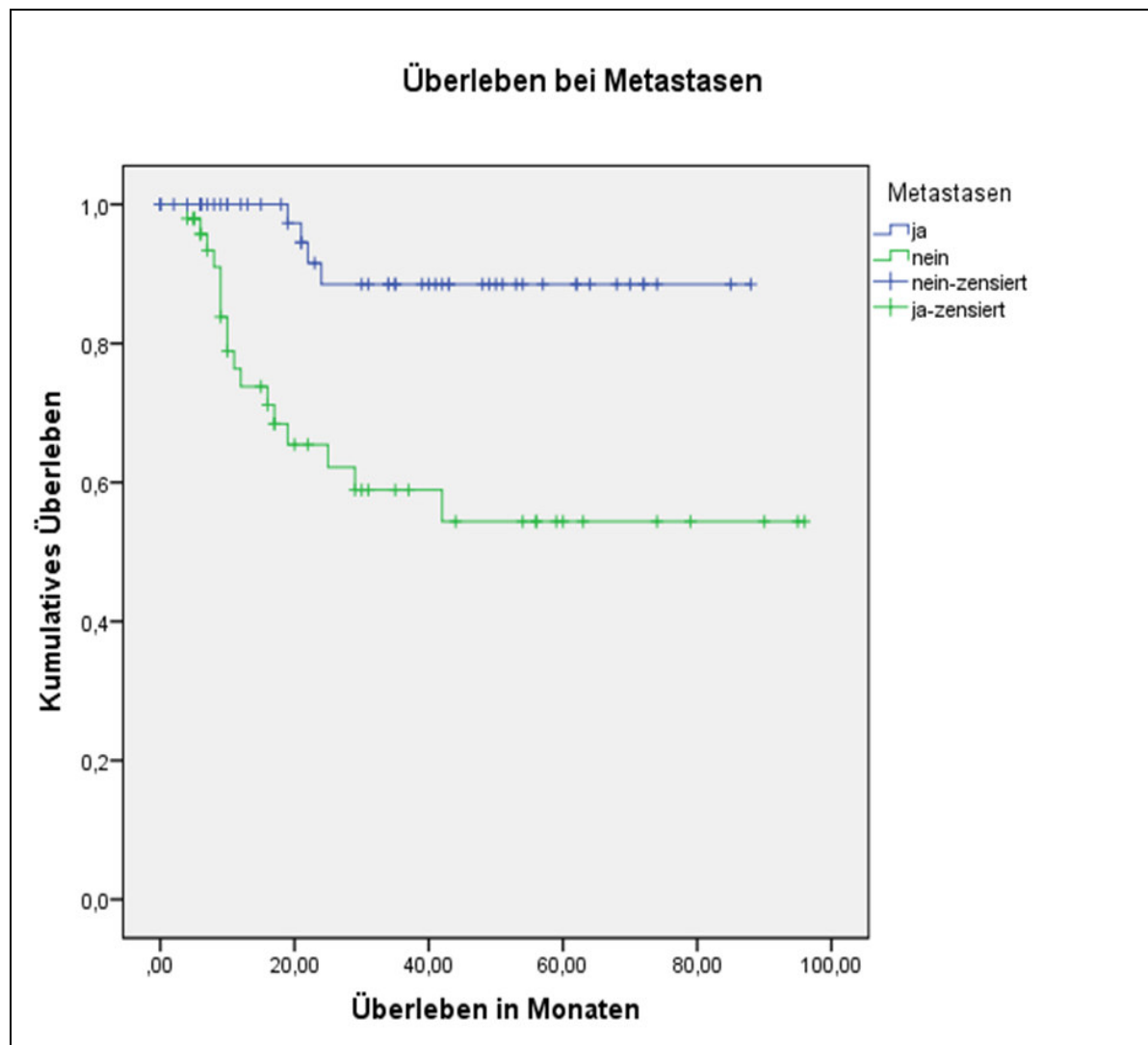


Abbildung 3.5.7: Überleben mit oder ohne Metastasen ($p=0.001$)

4.0 Diskussion

4.1 Häufigkeit der IDRF

4.1.1 Frequenz der IDRF insgesamt

Insgesamt hatten 86 der 102 Patienten (84%) einen oder mehrere IDRF. Verglichen mit Simon et al.(46) (n=139/366, 38%), Cecchetto et al.(25) (n=352/719, 49%) und Günther et al.(66) (n=39/60, 65%) ist dies der höchste Wert. Bei Simon et al.(46) und Cecchetto et al.(25) wurden jeweils nur die lokalisierten Neuroblastome, also die Neuroblastome mit den Stadien 1-3 nach INSS untersucht. Nimmt man nur die lokalisierten Neuroblastome unserer Studie, so ergibt sich ein Wert von 68% (n=38/56). Dieser Wert ergibt sich aus der Tatsache, dass unsere Klinik ein chirurgisches Referenzzentrum ist, wodurch es zu einer Selektion von Patienten mit fortgeschrittenem Neuroblastom kommt.

4.1.2 Frequenz der einzelnen IDRF

Es fanden sich 143 IDRF bei 86 Patienten im Vergleich zu 122 bei 39 Patienten bei Günther et al.(66), 529 bei 352 Patienten bei Cecchetto et al.(25) und 241 bei 139 Patienten bei Simon et al.(46). Am häufigsten fand sich ein Umwachsen der großen Gefäße (55/86, 64%). Auch bei Cecchetto et al.(25), bei Simon et al.(46) und bei Günther et al.(66) war das Umwachsen der großen Gefäße mit 53% (188/352), 32% (44/139) und 100% (39/39) der häufigste IDRF. Mit 31% (27/86) war der cerviko-thorakale\ thorako-abdominelle Tumor der zweithäufigste IDRF. Bei Simon et al.(46) wiesen 13% (18/139) und bei Cecchetto et al.(25) 4% (14/352) diesen IDRF auf. Ein Tumor im Mediastinum trat bei 11% (9/86) der Patienten auf und einen Tumor in der

Mesenterialwurzel oder dem Ligamentum hepatoduodenale wiesen 15% (13/86) der Patienten auf. Bei Cecchetto et al.(25) zeigten 10% (35/352) und bei Simon et al.(46) 8% (11/139) einen Tumor im unteren Mediastinum oder eine Infiltration der Leberpforte. Bei 15% (13/86) kam es zu einem Einbeziehen von Nerven oder Nervenplexus. Bei Cecchetto et al.(25) zeigte sich in 1% (5/352) der Fälle ein Umwachsen des Plexus brachialis. Ein spinaler Tumor mit Rückenmarksinfiltration trat bei 13% (11/86) der Patienten auf. Bei Simon et al.(46) fand sich dies bei 19% (27/139) und bei Cecchetto et al.(25) bei 10% (35/352). Eine Infiltration parenchymatöser Organe konnte bei 15% (13/86) der Patienten, bei Simon et al.(46) bei 18% (25/139) und bei Cecchetto et al.(25) bei 4% (13/352) festgestellt werden. Der insgesamt in den seltensten Fällen (2%, 2/86) diagnostizierte IDRF war das Umwachsen von Trachea oder Bronchus. Bei Cecchetto et al.(25) wiesen 5% (19/352) und bei Simon et al.(46) 1% (2/139) diesen IDRF auf. Da in unserer Studie zur Vereinfachung der Auswertung der IDRF die Tabelle nach Monclair et al.(57) modifiziert wurde, lassen sich die Ergebnisse zu einigen IDRF nicht direkt vergleichen. Dies sind im Einzelnen der cerviko-thorakale\ thorako-abdominelle Tumor, der Tumor im Mediastinum und der Tumor in der Mesenterialwurzel oder dem Ligamentum hepatoduodenale sowie das Einbeziehen von Nerven oder Nervenplexus.

4.2 Tumorradikalität

4.2.1 Übersicht und Vergleich

Insgesamt erfolgte bei 92 Patienten eine Tumorresektion sowie bei 10 Patienten eine Biopsie. Davon wurden 17 inkomplett, 38 fast komplett und 38 komplett reseziert. Bei Cecchetto et al.(25) wurden 518/811 der Patienten tumorreseziert; davon 33 inkomplett, 142 fast komplett und 343/811 komplett. Bei Günther et al.(66) konnten

49/60 tumorreseziert werden. Bei den anderen 11 Patienten konnte nur eine Probeexzision durchgeführt werden. Es wird dabei nur zwischen Teilresektion und kompletter Resektion unterschieden. 19/60 konnten teilreseziert werden; entsprechend einer inkompletten und oder fast kompletten Resektion. Bei der Hälfte der Patienten (30/60) konnte eine komplette Tumorresektion erfolgen. Bei Simon et al.(46) konnte in insgesamt 199/366 der Fälle eine komplette Tumorresektion durchgeführt werden. Die Daten zur Radikalität der Operation der anderen Patienten wurden nicht veröffentlicht. Eine Erklärung für den höheren Anteil an inkomplett und fast komplett resezierten und den niedrigeren Anteil an komplett resezierten Tumoren ist der hohe Prozentsatz an Patienten mit Stadium 4 (40 Patienten, 39%) und mit Stadium 3 (29 Patienten, 28%). Auch bei Günther et al.(66) hatten zusammen mehr als die Hälfte der Patienten Stadium 4 (28/60 Patienten, 35%) und Stadium 3 (15/60 Patienten, 25%). Sowohl bei Cecchetto et al.(25) als auch bei Simon et al.(46) wurden nur die lokalisierten Neuroblastome untersucht. Bei Simon et al.(46) hatten 25% (93/366 Patienten) der Patienten das Stadium 3. Die meisten Patienten hatten das Stadium 1 (160/366 Patienten, 44%). Bei Cecchetto et al.(25) wurde die Stadienverteilung der Patienten nicht veröffentlicht.

4.2.2 Chirurgische Radikalität und IDRF

IDRF-positiv waren 9/9 Patienten mit Biopsie (197\201 bei Cecchetto et al.(25)), 17\17 Patienten mit inkompletter Resektion (22\33 bei Cecchetto et al.(25)), 34\38 mit fast kompletter Resektion (61\142 bei Cecchetto et al.(25)) und 26\38 Patienten mit kompletter Resektion (72\343 bei Cecchetto et al.(25) und 36\142 bei Simon et al.(46)). Es zeigt sich, dass bei der inkompletten Tumorresektion fast immer ein IDRF-positiver Status vorliegt. Bei der fast kompletten und bei der kompletten Resektion sind die Patienten eher IDRF-negativ. Bei unserem Ergebnis jedoch sind bei der fast kompletten Resektion beinahe alle Patienten IDRF-positiv. Auch bei der

kompletten Resektion weisen mehr als die Hälfte der Patienten einen IDRF-positiven Status auf. Im Vergleich zu allen Patienten ist eine komplette Resektion jedoch wahrscheinlicher, wenn keine IDRF vorhanden sind. Bei 75% (n=12/16) der Patienten mit IDRF-negativem Status konnte eine komplette Resektion durchgeführt werden. Bei Günther et al.(66) wurden sogar alle Patienten (100%, n=21/60) ohne IDRF komplett reseziert. Bei Cecchetto et al.(25) wurden 75% (n=271/361) und bei Simon et al.(46) 69% (n=156/227) dieser IDRF-negativen Patienten komplett reseziert. Insgesamt zeigen die Ergebnisse jedoch auch, dass Tumoren mit einem IDRF-positiven Status durchaus gut resezierbar sein können. Bei uns konnte trotz Vorhandensein von IDRF in 68% der Fälle (n=26/38) eine komplette Resektion durchgeführt werden. Bei Günther et al.(66) wurde bei 26% (n=10/39) der Patienten trotz Vorhandensein von IDRF eine komplette Resektion durchgeführt. Bei Simon et al.(46) waren es 31% (n=43/139) und bei Cecchetto et al.(25) 46% (n=72/155) der Patienten. Eine Erklärung für den relativ hohen Anteil an komplett resezierten Tumoren bei IDRF-positiven Patienten ist sicherlich die Tatsache, dass die meisten dieser Patienten in Zentren operiert wurden, die große Erfahrung mit der chirurgischen Therapie von Neuroblastomen haben. Des Weiteren besteht bei den Operateuren noch eine unterschiedliche Gewichtung des IDRF-Status für die chirurgische Therapieplanung. Dennoch gibt es eine signifikante Korrelation zwischen der Art der Tumorsektion und dem Vorhandensein von IDRF. Patienten ohne IDRF weisen eine signifikant höhere Rate an kompletten Resektionen auf als Patienten mit IDRF ($p < 0.001$). Hingegen führt ein IDRF-positiver Status eher zu einer inkompletten oder fast kompletten Resektion ($p = 0.005$). Dies zeigt, dass die IDRF als ein prognostischer Faktor für das Ausmaß der Tumorsektion in die chirurgische Therapieplanung miteinbezogen werden sollten. Insbesondere bei der

Prognose der Wahrscheinlichkeit einer kompletten Tumorresektion können sie ein wichtiges Hilfsmittel sein.

4.3 Chirurgische Komplikationen und IDRF

Bei 22% (n=19/86) der Patienten kam es bei IDRF-positivem Status zu Komplikationen, während 12% (n=2/16) der Patienten mit IDRF-negativem Status Komplikationen entwickelten. Bei Cecchetto et al. (25) waren es 17% (n=61/352) der Patienten mit IDRF im Gegensatz zu 5% (n=18/367) ohne IDRF (insgesamt 11%, n=79/719). Bei Simon et al. (46) 27% (n=37/139) mit IDRF und 15 % (n=33/227) ohne IDRF (insgesamt 19%, n=70/366) und bei Günther et al. (60, 66) traten bei insgesamt 12% (n=7/60) der Patienten Komplikationen auf. Davon hatten alle einen oder mehrere IDRF. Einschränkend ist zu bemerken, dass es keine allgemein gültigen einheitlichen Definitionen für chirurgische Komplikationen gibt. Laut Simon et al.(46) könnten manche Operateure eine kontrollierbare Blutung oder das Auftreten eines Horner-Syndroms als unvermeidlich ansehen und somit nicht als eine chirurgische Komplikation werten. Eine chirurgische Komplikation ist bei Simon et al.(46) jedes Ereignis, was für den Patienten eine mögliche Gefährdung bedeutet. Dies ist zum Beispiel jede relevante intra- oder postoperative Blutung, ein postoperativer Ileus oder jedes Ereignis, dass zu einer andauernden Funktionseinschränkung eines Organs beziehungsweise Organsystems führt. Bei unserer Analyse haben wir uns daran orientiert (46).

Eine Grund für unsere im Vergleich zur Literatur höhere Komplikationsrate ist sicherlich die größere Anzahl an Patienten mit einem fortgeschrittenen Neuroblastom (INSS 3 und 4). Bei uns erfolgten 4 Nephrektomien auf Grund eines massiven Tumorbefalls. Diese waren bereits präoperativ geplant und sind somit nur mit

Einschränkung als Komplikation zu werten. Trotzdem gilt es natürlich möglichst wenig Nephrektomien zum Erreichen einer radikalen Tumoresektion durchzuführen. Durch eine präoperative Chemotherapie kann die Anzahl der notwendigen Nephrektomien verringert werden oder zumindest kann erreicht werden, dass eine subtotale oder Teilnephrektomie ausreichend ist (67, 68). Die Lymphfistel, eine selten auftretende Komplikation nach Resektion eines Neuroblastoms, ist bisher nicht genau definiert. Nach welcher Zeit oder ab welcher Fördermenge man von einer Lymphfistel spricht und welche Therapie, ob konservativ oder operativ, angezeigt ist, konnte bisher nicht einheitlich geklärt werden. In der Literatur findet sich zum jetzigen Zeitpunkt der Suche nur der Artikel von Liu et al.(69), indem ein Lymphleck nach radikaler Resektion bei Neuroblastom beschrieben wird. Dabei erfolgte bei 4 von 5 Patienten eine konservative Therapie. Bei einem Patienten der Studie konnte das Lymphleck nur operativ saniert werden. Unsere Patienten wurden alle konservativ therapiert. Dies zeigt, dass es für die chirurgischen Komplikationen einheitlich gültiger Definitionen bedarf, um den Einfluss der IDRF noch genauer untersuchen zu können.

Trotzdem lässt sich feststellen, dass die Rate der Komplikationen bei den Patienten mit IDRF höher ist als bei den Patienten ohne IDRF. Die IDRF sind als chirurgische Risikofaktoren definiert. Das Vorhandensein von einem oder mehrerer dieser IDRF in der präoperativen Bildgebung erhöht also folgerichtig die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer mit der Operation assoziierten Komplikation. Die Anzahl der Patienten mit einer chirurgischen Komplikation in unserer Studie war jedoch zu gering, um ein statistisch signifikantes Niveau zu erreichen. Dennoch stimmen wir mit den anderen Studien überein, dass die IDRF insbesondere im Hinblick auf die Komplikationen für die Therapieentscheidung herangezogen werden sollten.

Für die klinische Praxis kann dies bedeuten, dass bei Vorliegen von IDRF eine primäre komplette Resektion nicht sinnvoll ist, da gehäuft chirurgische Komplikationen auftreten, die den Therapieerfolg verschlechtern beziehungsweise die eventuell postoperativ notwendige Therapie verzögern können.

4.4 Lokalrezidiv und IDRF

In unserem Patientengut zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von IDRF und dem Auftreten eines Lokalrezidives ($p=0.037$). Der Zusammenhang kann durch verschiedene Ursachen erklärt werden. Zum einen weisen Patienten mit einem IDRF zumindest einen lokal fortgeschrittenen Tumor oder sogar bereits metastasierten Tumor auf, wodurch es auf Grund der Tumorausdehnung zu einem Lokalrezidiv kommen kann. Der häufigste IDRF ist das Umwachsen großer Gefäße. Auch wenn der Tumor makroskopisch komplett reseziert wurde, können noch verbliebene Tumorzellen die Gefäßwände infiltrieren und dadurch ein Rezidiv verursachen. Ein anderer Grund ist die Tatsache, dass Patienten mit einem positiven IDRF-Status häufig auch prognostisch ungünstige Tumoreigenschaften wie eine MYCN Amplifikation oder eine 1-p-Deletion aufweisen und dadurch eher zu einem (Lokal)-rezidiv neigen. Ob diese Patienten von einer Tumorresektion im Hinblick auf das Gesamtüberleben oder ein verlängertes ereignisfreies Überleben profitieren, kann durch unsere monozentrische Studie ohne Kontrollgruppe nicht beantwortet werden.

4.5 Überleben

Das kumulative Überleben war in unserer Studie statistisch signifikant ($p=0.001$) abhängig vom jeweiligen INRGSS-Stadium. Monclair et al.(57) und Simon et al.(46)

untersuchten das OS und das ereignisfreie Überleben (EFS) bei den INRGSS-Stadien L1 und L2. Bei Monclair et al.(57) zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem OS und den INRGSS-Stadien L1 im Vergleich zu L2. Simon et al.(46) hingegen konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied beim OS zwischen den Stadien L1 und L2 feststellen. Das EFS war sowohl bei Simon et al.(46) als auch bei Monclair et al.(57) und bei Cohn et al.(58) statistisch signifikant höher bei L1 im Vergleich zu L2. Nach Simon et al.(46) ist das Stadium nach INSS besser geeignet als prognostischer Faktor für das Outcome als das Stadium nach INRGSS. Nach Monclair et al.(57) und Cohn et al.(58) zeigen die Daten jedoch, dass auch das Stadiensystem nach INRGSS den Wert des Stadiums als prognostischen Faktor insbesondere für das EFS beibehält. Die IDRF wurden jedoch nicht als prognostisches Tool für das Überleben entwickelt, sondern sie dienen als prognostischer Faktor für das chirurgische Risiko der Patienten. IDRF-positive Patienten haben einen fortgeschrittenen Tumor und das wiederum führt zu einem schlechteren Überleben.

4.6 Limitationen und methodische Einschränkungen

4.6.1 Studiendesign

Bei einer retrospektiven Analyse von Daten aus Krankenakten sind lückenhafte oder fehlende Angaben nicht zu vermeiden. Dies führte bei uns zu einer im Verhältnis zu einem Erhebungszeitraum von 8 Jahren relativ hohen Anzahl von Patienten (23 von insgesamt 125 Patienten), die aus der Studie ausgeschlossen wurden.

4.6.2 Art der Erhebung der IDRF

Die IDRF wurden anhand der initialen CT- und oder MRT-Aufnahmen und der entsprechenden radiologischen Befundberichte erhoben. Bei einigen Patienten

waren die Aufnahmen jedoch nicht im klinikinternen elektronischen Archiv gespeichert, sodass bei diesen die Auswertung allein durch die Befundberichte durchgeführt wurde. Nur wenn durch die Aufnahmen und/oder den Befundbericht eine eindeutige Entscheidung, ob IDRF vorhanden sind oder nicht, möglich war, wurde der IDRF Status erhoben und dokumentiert. Bei unklaren Befunden wurden diese durch die Kollegen der Radiologie validiert.

4.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse unserer Studie und die Daten aus der Literatur zeigen, dass die IDRF unbedingt in die chirurgische Therapieplanung des Neuroblastoms miteinbezogen werden sollten. Insbesondere im Hinblick auf mögliche chirurgische Komplikationen und auf die operative Radikalität erweisen sich die IDRF als ein wichtiges Diagnostikum. Neben den anderen Faktoren sind sie auch im Rahmen des Stadiums nach INRGSS ein wichtiger prognostischer Faktor für das Outcome der Patienten. Bezüglich der Erhebung der IDRF existiert bisher noch keine einheitliche Vorgehensweise. Nach Woods et al.(63) sollte bei der Auswertung der Bildgebung eine zentrale Überprüfung durch mehrere erfahrene Radiologen erfolgen, um eine verlässliche Erhebung der IDRF zu gewährleisten. Dies ist insbesondere essentiell für die weitere Etablierung des Stadiensystems nach INRGSS neben dem System nach INSS. Insgesamt ist die Studienlage zur Bedeutung der IDRF für die chirurgische Therapie des Neuroblastoms noch sehr gering. Bislang gibt es nur die drei Studien von Simon et al.(46), Monclair et al.(57) und Günther et al.(66), die die Rolle der IDRF als prognostische Faktoren für das chirurgische Risiko und Überleben von Patienten mit Neuroblastom untersucht haben. Es sollten also, möglichst im Rahmen breit angelegter prospektiver Studien, weitere Anstrengungen unternommen werden, um mehr Erkenntnisse über die Rolle der IDRF zu gewinnen.

5.0 Literaturverzeichnis

1. Stehr M, Häberle B, v.Schweinitz D. Neuroblastom. In: Meßmer K, Jähne J, Neuhaus P, editor. Was gibt es Neues in der Chirurgie?: ecomed Medizin, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, ; 2011. p. 314-8.
2. Yiallourous M. "Neuroblastom" 2010 [updated 09.01.2012]. Available from: http://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10591/e77083/e104562/Neuroblastom-lang2012_ger.pdf.
3. Bessho F, Hashizume K, Nakajo T, Kamoshita S. Mass screening in Japan increased the detection of infants with neuroblastoma without a decrease in cases in older children. The Journal of pediatrics. 1991 Aug;119(2):237-41. PubMed PMID: 1861208.
4. Matthay KK, George RE, Yu AL. Promising therapeutic targets in neuroblastoma. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012 May 15;18(10):2740-53. PubMed PMID: 22589483. Pubmed Central PMCID: 3382042.
5. Kramer S, Ward E, Meadows AT, Malone KE. Medical and drug risk factors associated with neuroblastoma: a case-control study. Journal of the National Cancer Institute. 1987 May;78(5):797-804. PubMed PMID: 3471992.
6. Koch CA, Brouwers FM, Rosenblatt K, Burman KD, Davis MM, Vortmeyer AO, et al. Adrenal ganglioneuroma in a patient presenting with severe hypertension and diarrhea. Endocrine-related cancer. 2003 Mar;10(1):99-107. PubMed PMID: 12653673.
7. Meyer S, Reinhard H, Ziegler K, Gottschling S, Aliani S, Krenn T, et al. Ganglioneuroma: radiological and metabolic features in 4 children. Pediatric hematology and oncology. 2002 Oct-Nov;19(7):501-8. PubMed PMID: 12217196.
8. Hughes M, Marsden HB, Palmer MK. Histologic patterns of neuroblastoma related to prognosis and clinical staging. Cancer. 1974 Nov;34(5):1706-11. PubMed PMID: 4426031.
9. Sitzmann FC. Pädiatrie: Georg Thieme Verlag; 2002. 502-6 p.
10. Shimada H, Chatten J, Newton WA, Jr., Sachs N, Hamoudi AB, Chiba T, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. Journal of the National Cancer Institute. 1984 Aug;73(2):405-16. PubMed PMID: 6589432.
11. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). Cancer. 1999 Jul 15;86(2):364-72. PubMed PMID: 10421273.
12. Hero B Fau - Simon T, Simon T Fau - Spitz R, Spitz R Fau - Ernestus K, Ernestus K Fau - Gnekow AK, Gnekow Ak Fau - Scheel-Walter H-G, Scheel-Walter Hg Fau - Schwabe D, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. 20080319 DCOM-20080327(1527-7755 (Electronic)). eng.
13. Angstman KB, Miser JS, Franz WB, 3rd. Neuroblastoma. American family physician. 1990 Jan;41(1):238-44. PubMed PMID: 2403727.
14. DuBois SG, Kalika Y, Lukens JN, Brodeur GM, Seeger RC, Atkinson JB, et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. Journal of pediatric hematology/oncology. 1999 May-Jun;21(3):181-9. PubMed PMID: 10363850.

15. Ogita S, Tokiwa K, Takahashi T, Imashuku S, Sawada T. Congenital cervical neuroblastoma associated with Horner syndrome. *Journal of pediatric surgery*. 1988 Nov;23(11):991-2. PubMed PMID: 3244095.
16. Musarella MA, Chan HS, DeBoer G, Gallie BL. Ocular involvement in neuroblastoma: prognostic implications. *Ophthalmology*. 1984 Aug;91(8):936-40. PubMed PMID: 6493702.
17. Kaplan SJ, Holbrook CT, McDaniel HG, Buntain WL, Crist WM. Vasoactive intestinal peptide secreting tumors of childhood. *American journal of diseases of children*. 1980 Jan;134(1):21-4. PubMed PMID: 6101297.
18. Venturelli C, Guerra A, Paolucci P, Iughetti L. Dancing eye syndrome as first symptom of neuroblastoma. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2013 Aug;84(2):162-6. PubMed PMID: 24165466.
19. Graham-Pole J, Salmi T, Anton AH, Abramowsky C, Gross S. Tumor and urine catecholamines (CATs) in neurogenic tumors. Correlations with other prognostic factors and survival. *Cancer*. 1983 Mar 1;51(5):834-9. PubMed PMID: 6821849.
20. Laug WE, Siegel SE, Shaw KN, Landing B, Baptista J, Gutenstein M. Initial urinary catecholamine metabolite concentrations and prognosis in neuroblastoma. *Pediatrics*. 1978 Jul;62(1):77-83. PubMed PMID: 683787.
21. Ladenstein R, Berthold F, Ambros I, Ambros P. Neuroblastome. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, editors. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*: Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 829-46.
22. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *Progress in clinical and biological research*. 1994;385:363-9. PubMed PMID: 7972232.
23. Evans AE, D'Angio GJ, Propert K, Anderson J, Hann HW. Prognostic factor in neuroblastoma. *Cancer*. 1987 Jun 1;59(11):1853-9. PubMed PMID: 3567848.
24. Rubie H, Hartmann O, Michon J, Frappaz D, Coze C, Chastagner P, et al. N-Myc gene amplification is a major prognostic factor in localized neuroblastoma: results of the French NBL 90 study. Neuroblastoma Study Group of the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997 Mar;15(3):1171-82. PubMed PMID: 9060561.
25. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, Helardot P, Monclair T, Costa E, et al. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Nov 20;23(33):8483-9. PubMed PMID: 16293878.
26. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, Berthold F, Castleberry RP, D'Angio G, et al. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1988 Dec;6(12):1874-81. PubMed PMID: 3199170.
27. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993 Aug;11(8):1466-77. PubMed PMID: 8336186.
28. D'Angio GJ, Evans AE, Koop CE. Special pattern of widespread neuroblastoma with a favourable prognosis. *Lancet*. 1971 May 22;1(7708):1046-9. PubMed PMID: 4102970.

29. Elimam NA, Atra AA, Fayeaa NY, Al-Asaad TG, Khattab TM, Al-Sulami GA, et al. Stage 4S neuroblastoma, a disseminated tumor with excellent outcome. Saudi medical journal. 2006 Nov;27(11):1734-6. PubMed PMID: 17106552.
30. Navarro S, Amann G, Beiske K, Cullinane CJ, d'Amore ES, Gambini C, et al. Prognostic value of International Neuroblastoma Pathology Classification in localized resectable peripheral neuroblastic tumors: a histopathologic study of localized neuroblastoma European Study Group 94.01 Trial and Protocol. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006 Feb 1;24(4):695-9. PubMed PMID: 16446343.
31. Berthold F. Neuroblastom. In: Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, editors. Kompendium Internistische Onkologie: Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 6450-4.
32. Attiyeh EF, London WB, Mosse YP, Wang Q, Winter C, Khazi D, et al. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. The New England journal of medicine. 2005 Nov 24;353(21):2243-53. PubMed PMID: 16306521.
33. Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, Varmus HE, Bishop JM. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. Science. 1984 Jun 8;224(4653):1121-4. PubMed PMID: 6719137.
34. Komotar RJ, Otten ML, Starke RM, Anderson RC. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma-a critical review. Clinical medicine Oncology. 2008;2:419-20. PubMed PMID: 21892309. Pubmed Central PMCID: 3161664.
35. Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM, Haber M, Khan J, Nakagawara A, et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. British journal of cancer. 2009 May 5;100(9):1471-82. PubMed PMID: 19401703. Pubmed Central PMCID: 2694415.
36. George RE, London WB, Cohn SL, Maris JM, Kretschmar C, Diller L, et al. Hyperdiploidy plus nonamplified MYCN confers a favorable prognosis in children 12 to 18 months old with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005 Sep 20;23(27):6466-73. PubMed PMID: 16116152.
37. Look AT, Hayes FA, Shuster JJ, Douglass EC, Castleberry RP, Bowman LC, et al. Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1991 Apr;9(4):581-91. PubMed PMID: 2066755.
38. Ambros IM, Zellner A, Roald B, Amann G, Ladenstein R, Printz D, et al. Role of ploidy, chromosome 1p, and Schwann cells in the maturation of neuroblastoma. The New England journal of medicine. 1996 Jun 6;334(23):1505-11. PubMed PMID: 8618605.
39. Simon T. [Neuroblastoma]. Der Urologe Ausg A. 2005 May;44(5):543-54; 55. PubMed PMID: 15856156. Neuroblastom.
40. Rubie H, Coze C, Plantaz D, Munzer C, Defachelles AS, Bergeron C, et al. Localised and unresectable neuroblastoma in infants: excellent outcome with low-dose primary chemotherapy. British journal of cancer. 2003 Nov 3;89(9):1605-9. PubMed PMID: 14583756. Pubmed Central PMCID: 2394428.
41. Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, Maris JM, London WB, Buxton A, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. The New England journal of medicine. 2010 Sep 30;363(14):1313-23. PubMed PMID: 20879880. Pubmed Central PMCID: 2993160.

42. Matthay KK, Perez C, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Atkinson JB, et al. Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a Children's Cancer Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998 Apr;16(4):1256-64. PubMed PMID: 9552023.
43. Rubie H, Plantaz D, Coze C, Michon J, Frappaz D, Baranzelli MC, et al. Localised and unresectable neuroblastoma in infants: excellent outcome with primary chemotherapy. *Neuroblastoma Study Group, Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. Medical and pediatric oncology*. 2001 Jan;36(1):247-50. PubMed PMID: 11464897.
44. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *Children's Cancer Group. The New England journal of medicine*. 1999 Oct 14;341(16):1165-73. PubMed PMID: 10519894.
45. Laprie A, Michon J, Hartmann O, Munzer C, Leclair MD, Coze C, et al. High-dose chemotherapy followed by locoregional irradiation improves the outcome of patients with international neuroblastoma staging system Stage II and III neuroblastoma with MYCN amplification. *Cancer*. 2004 Sep 1;101(5):1081-9. PubMed PMID: 15329919.
46. Simon T, Hero B, Benz-Bohm G, von Schweinitz D, Berthold F. Review of image defined risk factors in localized neuroblastoma patients: Results of the GPOH NB97 trial. *Pediatric blood & cancer*. 2008 May;50(5):965-9. PubMed PMID: 17914735.
47. von Schweinitz D, Hero B, Berthold F. The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 2002 Dec;12(6):402-9. PubMed PMID: 12548494.
48. Kaneko M, Iwakawa M, Ikebukuro K, Ohkawa H. Complete resection is not required in patients with neuroblastoma under 1 year of age. *Journal of pediatric surgery*. 1998 Nov;33(11):1690-4. PubMed PMID: 9856897.
49. McGregor LM, Rao BN, Davidoff AM, Billups CA, Hongeng S, Santana VM, et al. The impact of early resection of primary neuroblastoma on the survival of children older than 1 year of age with stage 4 disease: the St. Jude Children's Research Hospital Experience. *Cancer*. 2005 Dec 15;104(12):2837-46. PubMed PMID: 16288490.
50. La Quaglia MP, Kushner BH, Su W, Heller G, Kramer K, Abramson S, et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *Journal of pediatric surgery*. 2004 Mar;39(3):412-7; discussion -7. PubMed PMID: 15017562.
51. Hsu WM, Jen YM, Lee H, Kuo ML, Tsao PN, Chen CN, et al. The influence of biologic factors on the surgical decision in advanced neuroblastoma. *Annals of surgical oncology*. 2006 Feb;13(2):238-44. PubMed PMID: 16418884.
52. Simon T, Haberle B, Hero B, von Schweinitz D, Berthold F. Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013 Feb 20;31(6):752-8. PubMed PMID: 23284039.
53. Koh CC, Sheu JC, Liang DC, Chen SH, Liu HC. Complete surgical resection plus chemotherapy prolongs survival in children with stage 4 neuroblastoma. *Pediatric surgery international*. 2005 Feb;21(2):69-72. PubMed PMID: 15647910.

54. Castel V, Tovar JA, Costa E, Cuadros J, Ruiz A, Rollan V, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *Journal of pediatric surgery*. 2002 Nov;37(11):1574-8. PubMed PMID: 12407542.
55. von Allmen D, Grupp S, Diller L, Marcus K, Ecklund K, Meyer J, et al. Aggressive surgical therapy and radiotherapy for patients with high-risk neuroblastoma treated with rapid sequence tandem transplant. *Journal of pediatric surgery*. 2005 Jun;40(6):936-41; discussion 41. PubMed PMID: 15991174.
56. Salim A, Mullassery D, Pizer B, McDowell HP, Losty PD. Neuroblastoma: a 20-year experience in a UK regional centre. *Pediatric blood & cancer*. 2011 Dec 15;57(7):1254-60. PubMed PMID: 21523901.
57. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Jan 10;27(2):298-303. PubMed PMID: 19047290. Pubmed Central PMCID: 2650389.
58. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Jan 10;27(2):289-97. PubMed PMID: 19047291. Pubmed Central PMCID: 2650388.
59. Gunther P, Schenk JP, Wunsch R, Troger J, Waag KL. Abdominal tumours in children: 3-D visualisation and surgical planning. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 2004 Oct;14(5):316-21. PubMed PMID: 15543480.
60. Gunther P, Troger J, Holland-Cunz S, Behnisch W, Hinz U, Romero P, et al. Surgical complications in abdominal tumor surgery in children. Experiences at a single oncological center. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 2009 Oct;19(5):297-303. PubMed PMID: 19449285.
61. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, Krug KB, Wootton-Gorges SL, Kanegawa K, et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*. 2011 Oct;261(1):243-57. PubMed PMID: 21586679.
62. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Gunther P, Deubzer HE, Witt O, Schenk JP. Neuroblastoma imaging. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2011 Mar;183(3):217-25. PubMed PMID: 21170823.
63. Woods WG, LaQuaglia MP. The drama of the gifted disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Jan 10;27(2):172-3. PubMed PMID: 19047304.
64. Berger M, Fernandez-Pineda I, Cabello R, Ramirez-Villar GL, Marquez-Vega C, Nustede R, et al. The relationship between the site of metastases and outcome in children with stage IV Wilms Tumor: data from 3 European Pediatric Cancer Institutions. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Oct;35(7):518-24. PubMed PMID: 23588334.
65. Cox D. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc*. 1972 (34):187-220.
66. Gunther P, Holland-Cunz S, Schupp CJ, Stockklauser C, Hinz U, Schenk JP. Significance of image-defined risk factors for surgical complications in patients with abdominal neuroblastoma. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. 2011 Oct;21(5):314-7. PubMed PMID: 21780020.

67. Canete A, Jovani C, Lopez A, Costa E, Segarra V, Fernandez JM, et al. Surgical treatment for neuroblastoma: complications during 15 years' experience. *Journal of pediatric surgery*. 1998 Oct;33(10):1526-30. PubMed PMID: 9802806.
68. Shamberger RC, Smith EI, Joshi VV, Rao PV, Hayes FA, Bowman LC, et al. The risk of nephrectomy during local control in abdominal neuroblastoma. *Journal of pediatric surgery*. 1998 Feb;33(2):161-4. PubMed PMID: 9498379.
69. Liu Y, Pan C, Tang JY, Chen J, Zhou M, Ye QD. What is the result: chylous leakage following extensive radical surgery of neuroblastoma. *World journal of pediatrics : WJP*. 2012 May;8(2):151-5. PubMed PMID: 21633857.

6.0 Abkürzungsverzeichnis

IDRF:	Image Defined Risk Factors
INSS:	International Neuroblastoma Staging System
INRGSS:	International Neuroblastoma Risk Group Staging System
NB2004:	prospektive Neuroblastom Studie ab 2004
NB97:	prospektive Neuroblastom Studie ab 1997
PE:	Probeexcision (< 50%)
IC:	inkomplette Resektion (50-90%)
NC:	fast komplette Resektion (91-99%)
C:	komplette Resektion (100%)
INPC:	International Neuroblastoma Pathology Classification
MIBG:	Methyljodbenzylguanidin
NSE:	Neuronen-spezifische Enolase
VIP:	Vasoaktives intestinales Peptid
GPOH:	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
SIOPEN:	International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group
COG:	Children's Oncology Group
JANB:	Japanese Advanced Neuroblastoma Study Group
JINCS:	Japanese Infantile Neuroblastoma Cooperative Study Group
LNESG-1:	Localized Neuroblastoma European Study Group
OS:	Overall Survival
EFS:	Event Free Survival

7.0 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1.2.1: Histopathologische Einteilung nach Hughes et al.	8
Tab. 1.5.1.1: International Neuroblastoma Staging System (INSS)	14
Tabelle 1.5.3.1: Morphologische Subtypen neuroblastischer Tumoren	15
Tabelle 1.8.2.1: Übersicht über die IDRF	23-24
Tabelle 1.8.2.2: IDRF modifiziert	24
Tabelle 1.8.3.1: International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS)	28
Tabelle 3.0.1: Deskriptive Ergebnisse	36

8.0 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1.7.1: CT bei einem Stadium 4 Neuroblastom	20
Abbildung 1.7.2: OP-Situs nach Resektion	21
Abbildung 1.8.2.1: Coronares MRI mit Befall des Stiels der linken Niere	25
Abbildung 1.8.2.2: Koronares MRI mit intraspinaler Tumorausdehnung	26
Abbildung 1.8.2.3: Axiales CT mit Ummauerung der rechten Iliakalgefäße und Überschreiten der Incisura ischiadica major	27
Abbildung 1.8.2.4: Axiales CT mit Kontrastmittel mit Infiltration des Mesenteriums und Ummauerung der Mesenterialgefäße	27
Abbildung 3.2.1: Chirurgische Komplikationen	37
Abbildung 3.3.1: Anzahl der IDRF bei 102 Patienten	39
Abbildung 3.4.1: Chirurgische Radikalität nach IDRF Status	40
Abbildung 3.4.2: Häufigkeit der Komplikationen nach IDRF Status	41
Abbildung 3.5.1: OS und Komplikationen	42
Abbildung 3.5.2: OS für MYCN-Status	43
Abbildung 3.5.3: OS für 1p-Deletion	44
Abbildung 3.5.4: OS für chirurgische Radikalität	45
Abbildung 3.5.5: OS für INSS-Stadium	46
Abbildung 3.5.6: OS für INRGSS-Stadium	47
Abbildung 3.5.7: Überleben mit oder ohne Metastasen	48

9.0 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Moritz Alexander Erichsen
Geburtstag: 14.09.1985
Geburtsort: Friedrichshafen, Deutschland
Zivilstand: ledig

Aktuelle Anstellung:

05/2013-12/2014: Assistenzarzt in der Klinik für Chirurgie am Kantonsspital St.
Gallen, Schweiz
Ab 02/2015: Assistenzarzt in der Klinik für Urologie am Klinikum Ingolstadt

Studium:

10\2006-10\2012: Studium der Humanmedizin an der
Ludwig - Maximilians - Universität in München

Praktisches Jahr:

1.Tertial : Wahlfach Urologie:

08\2011-10\2011: Universitätsspital Zürich, Schweiz
10\2011-11\2011: Klinikum der Universität München, Campus Großhadern

2.Tertial: Chirurgie:

12\2011-02\2012: Städtisches Klinikum München Harlaching
02\2012-04\2012: Tygerberg Academic Hospital der Stellenbosch University in
Kapstadt, Südafrika

3. Tertial: Innere Medizin:

04\2012-07\2012: Städtisches Klinikum München Harlaching

Schul Ausbildung:

1997-2005	Graf-Zeppelin-Gymnasium in Friedrichshafen, Abitur im Juni 2005 einschließlich des Großen Latinums
1993-1997	Bodenseeschule St. Martin in Friedrichshafen

10.0 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dietrich von Schweinitz und Herrn Prof. Dr. Maximilian Stehr danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Frau Dr. Alexandra Pohl danke ich für die kontinuierliche Betreuung meiner Arbeit.

Herrn Dr. Florian Bergmann danke ich für die Unterstützung bei der Erstellung und Auswertung der Datenbank.

11.0 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 18.01.2015

Moritz Alexander Erichsen