Aus der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Leiter: Prof. Dr. med. Peter Vorwerk -

Klinische Präsentation und Therapie chromaffiner Tumoren im Kindes- und Jugendalter

-Daten der GPOH-MET 97 Studie-

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät der
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Vorgelegt von Elisabeth Manke

aus Erfurt

Magdeburg 2016

Bibliografische Beschreibung

Manke, Elisabeth:
Klinische Präsentation und Therapie chromaffiner Tumoren im Kindes- und Jugendalter, Daten der GPOH-MET 97 Studie. – 2016. – 55 Bl., 13 Abb., 20 Tab.

Kurzreferat

Chromaffine Tumoren, zu denen adrenale Phäochromozytome und extraadrenale Paragangliome zählen, treten im Kindes- und Jugendalter nur sehr selten auf. Bisher veröffentlichte Studien zu dieser Tumorentität in der pädiatrischen Population leiten Therapieempfehlungen aus Fallanalysen oder monozentrisch gesammelten Daten ab. Die GPOH-MET 97 Studie umfasst multizentrisch erworbene Daten von insgesamt 54 Patienten im Alter von unter 18 Jahren mit histologisch gesicherten chromaffinen Tumoren. Diese Arbeit stellt Ergebnisse hinsichtlich Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Prognose in den Kontext der aktuellen Studienlage. Es konnte gezeigt werden, dass chromaffine Tumoren eine Inzidenzspitze im jungen Adoleszentenalter haben. Eine arterielle Hypertonie kann im Kindes- und Jugendalter als Leitsymptom betrachtet werden, asymptomatische Fälle sind jedoch nicht auszuschließen. Überwiegend treten chromaffine Tumoren im Rahmen familiärer Syndrome auf, wobei das von-Hippel-Lindau-Syndrom am häufigsten vertreten ist. Familiäre Tumoren sind im Vergleich zu sporadischen signifikant häufiger mit Rezidiven, Metastasen und Zweittumoren assoziiert. Feinnadelpunktionen wurden häufig unter der Annahme eines Neuroblastoms durchgeführt und resultierten oftmals in katecholaminassoziierten Komplikationen. Präoperativ konnten stabile intraoperative Blutdruckwerte unter der Gabe von Phenoxybenzamin erzielt werden. Therapeutisch sind offene und minimalinvasive operative Verfahren als gleichberechtigt hinsichtlich perioperativer Komplikationen zu werten, wobei eine totale Adrenalektomie in sporadischen und eine partielle bei hereditären Tumoren angestrebt werden sollte. Insgesamt neigen chromaffine Tumoren im Kindesalter nur selten zu malignen Verläufen. Metastasen betreffen bevorzugt Lunge und Knochen. Bei nicht operablen Tumoren gibt es derzeit keinen kurativen Ansatz.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis III
Abkürzungsverzeichnis V
Tabellenverzeichnis VII
Abbildungsverzeichnis VIII
1 Einleitung 1
1.1 Chromaffine Tumoren im Kindesalter 1
1.1.1 Die GPOH-MET 97 Studie im Kontext der aktuellen Studienlage 1
1.1.2 Klassifikation 2
1.1.3 Katecholaminstoffwechsel 2
1.1.4 Symptomatik 3
1.1.5 Differentialdiagnosen 4
1.1.6 Genetik 5
1.1.7 Malignität 7
1.2 Diagnostik chromaffiner Tumoren 8
1.2.1 Bildgebende Diagnostik 8
1.2.2 Biochemische Diagnostik 10
1.2.3 Histopathologische Diagnostik 11
1.3 Therapie chromaffiner Tumoren 11
1.3.1 Präoperative antihypertensive Therapie 11
1.3.2 Operative Therapie 12
1.3.3 Therapie maligner chromaffiner Tumoren 13
2 Material und Methoden 14
2.1 GPOH-MET 97 Studie und chromaffine Tumoren im Kindesalter 14
2.2 Patienten 15
2.3 Methoden 16
2.4 Statistik und Biometrie 18
2.5 Definitionen 19
3 Fragestellungen 21
3.1 Patienten- und Tumorcharakteristika 21
3.2 Genetische Analysen 21
3.3 Bildgebende Diagnostik 21
3.4 Diagnostik mittels Feinnadelpunktionen 21
3.5 Präoperative antihypertensive Therapie 22

3.6 Konventionell-offene und laparoskopische Operationen im Vergleich 22
3.7 Partielle und totale Adrenalektomie im Vergleich 22
3.8 Malignität und Chemotherapie 22
3.9 Klinischer Verlauf und Prognose 23
4 Ergebnisse 24
4.1 Patienten- und Tumorcharakteristika 24
4.2 Genetische Analysen 27
4.3 Bildgebende Diagnostik 29
4.4 Diagnostik mittels Feinnadelpunktionen 29
4.5 Präoperative antihypertensive Therapie 30
4.6 Konventionell-offene und laparoskopische Operationen im Vergleich 32
4.7 Partielle und totale Adrenalektomie im Vergleich 34
4.8 Malignität und Chemotherapie 36
4.9 Klinischer Verlauf und Prognose 38
5 Diskussion 42
5.1 Patienten- und Tumorcharakteristika 42
5.2 Genetische Analysen 43
5.3 Bildgebende Diagnostik 45
5.4 Diagnostik mittels Feinnadelpunktionen 45
5.5 Präoperative antihypertensive Therapie 46
5.6 Konventionell-offene und laparoskopische Operationen im Vergleich 48
5.7 Partielle und totale Adrenalektomie im Vergleich 50
5.8 Malignität und Chemotherapie 51
5.9 Klinischer Verlauf und Prognose 53
6 Zusammenfassung 55
Literaturverzeichnis 56
Ehrenerklärung 65
Lebenslauf 66
Danksagung 69

Abkürzungsverzeichnis

ACC	adrenokortikales Karzinom, adrenocortical carcinoma
ACTH	adrenokortikotropes Hormon
AE	Adrenalektomie
aHT	arterielle Hypertonie
AML	akute myeloische Leukämie
COMT	Katecholamin-O-Methyl-Transferase
CR	complete remission
CT	Computertomografie
ED	Erstdiagnose
EFS	event free survival
FNP	Feinnadelpunktion
FU	Follow-up
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
k.A.	keine Angaben
k.S.	kein Syndrom, sporadisch
LR	laparoskopische Resektion
LK	Lymphknoten
LFU	Lost-to-follow-up
MAO	Monoaminoxidase
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MET	maligne endokrine Tumoren
MIBG	Metaiodobenzylguanidin
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	medulläres Schilddrüsenkarzinom, medullary thyroid carcinoma
NF	Neurofibromatose
NN	Nebenniere
OR	offene Resektion
OS	overall survival

PAE	partielle Adrenalektomie
PCC	Phäochromozytom
PD	progressive disease
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PGL	Paraganglіom
PHB	Phenoxybenzamin
SD	stable disease
SDH	Succinatdehydrogenase
SDHx	familiäres PGL-Syndrom mit Mutation einer Succinatdehydrogenase-Untereinheit
TAE	totale Adrenalektomie
vHLS	von-Hippel-Lindau-Syndrom

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufige Symptome chromaffiner Tumoren im Erwachsenenalter nach Schäffler 3
Tabelle 2: Klinische Präsentation von PCC und PGL mit Keimbahnmutationen der prädisponierenden Gene nach Karasek et al. 6
Tabelle 3: Behandelnde Fachabteilungen 15
Tabelle 4: Therapieempfehlung chromaffiner Tumoren im Kindesalter entsprechend GPOH-MET 97 Studienprotokoll 17
Tabelle 5: Chemotherapeutische Blocktherapie entsprechend GPOH-MET 97 Studienprotokoll 18
Tabelle 6: Beurteilung des Allgemeinzustandes bei Diagnosestellung nach Ersterhebungsbogen der GPOH-MET 97 Studie 19
Tabelle 7: Klassifikation der arteriellen Hypertonie im Kindesalter 19
Tabelle 8: Eigenschaften chromaffiner Tumoren 25
Tabelle 9: Symptomatik chromaffiner Tumoren 27
Tabelle 10: Genetik chromaffiner Tumoren 28
Tabelle 11: Vergleich hereditärer und sporadischer Tumoren 28
Tabelle 12: Bildgebende Verfahren im Rahmen der initialen Diagnostik 29
Tabelle 13: Übersicht über Charakteristika, Symptome und Komplikationen der Patienten mit durchgeführten Feinnadelpunktionen 30
Tabelle 14: Vergleich der Patienten mit und ohne präoperativer antihypertensiver Therapie hinsichtlich primärer Symptomatik und intraoperativer Blutdruckstabilität 31
Tabelle 15: Operative Verfahren bei chromaffinen Tumoren 32
Tabelle 16: Vergleich offen und laparoskopisch durchgeführter Resektionen sowie Konversionsoperationen in der Übersicht hinsichtlich Tumorcharakteristika und definierter operativer Sicherheitskriterien 34
Tabelle 17: Benigne und maligne PCC und PGL 36
Tabelle 18: Übersicht aller malignen chromaffinen Tumoren hinsichtlich Charakteristika, Therapie und Outcome 37
Tabelle 19: Dokumentierte Ereignisse nach Art im Verlauf der Nachuntersuchungen mit mittlerer Zeit des Auftretens des 1.Ereignisses 39
Tabelle 20: Ereignisse im Detail nach postoperativen Resektionsgrad 41

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Katecholaminstoffwechsel schematisch 3
Abbildung 2: Genetische Testung bei pädiatrischen PCC und PGL nach Waguespack et al. 7
Abbildung 3: Funktionelle Bildgebung bei PCC und PGL nach Taieb et al..... 9
Abbildung 4: Erstdiagnose aller GPOH-MET 97 Studienpatienten mit chromaffinen Tumoren 24
Abbildung 5: Verteilung aller chromaffiner Tumoren nach Altersgruppen.....25
Abbildung 6: Lokalisation chromaffiner Tumoren unter Berücksichtigung genetischer Analysen.....26
Abbildung 7: Symptomatik chromaffiner Tumoren in der Übersicht.....27
Abbildung 8: Antihypertensive Mono- und Kombinationstherapien 31
Abbildung 9: Anteil offen und laparoskopisch durchgeführter Resektionen sowie Konversionsoperationen im zeitlichen Verlauf.....32
Abbildung 10: Vergleich des klinischen Verlaufs nach TAE und PAE unter primär unilateralen sporadischen und hereditären PCC.....35
Abbildung 11: Kumulatives OS von 54 Patienten der GPOH-MET 97 Studie.....40
Abbildung 12: Kumulatives EFS hereditärer und sporadischer Tumoren 40
Abbildung 13: Kumulatives EFS nach postoperativen Resektionsgrad 41

1 Einleitung

1.1 Chromaffine Tumoren im Kindesalter

1.1.1 Die GPOH-MET 97 Studie im Kontext der aktuellen Studienlage

Phäochromozytome (PCC) und Paragangliome (PGL) bilden unter den malignen endokrinen Tumoren (MET) eine sehr seltene Entität bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Überwiegend wird die Diagnose eines chromaffinen Tumors in der vierten und fünften Lebensdekade gestellt [1;2]. Bei einer Inzidenz in der allgemeinen Bevölkerung von etwa ein bis zwei Fällen pro 100.000 im Jahr und einem geschätzten Anteil von 20% im Kindesalter existieren bisher nur wenige Studien über chromaffine Tumoren in der pädiatrischen Population [3-7]. Die bekannten Daten zur Epidemiologie, Diagnostik, präoperativen und operativen Behandlung und Prognose chromaffiner Tumoren in der Gruppe der unter 18-Jährigen beruhen oftmals auf Fallstudien oder retrospektiven Studien mit geringen Fallzahlen. Diese wurden überwiegend innerhalb eines Zentrums gesammelt, wodurch eine valide Erfassung epidemiologischer Charakteristika chromaffiner Tumoren in dieser Patientengruppe erschwert wird. Diagnostische und therapeutische Strategien orientieren sich an den Erfahrungen, die aus Studien in der Erwachsenenpopulation gewonnen wurden. Eine Studie aus Buenos Aires von Barontini et al. umfasste 58 Patienten im Alter von vier bis zwanzig Jahren [8]. Beltesevich et al. werteten die Daten von fünfzig Kindern unter 16 Jahren aus, bei denen an einem großen endokrinologischen Zentrum in Moskau zwischen 1957 und 2001 die Diagnose eines chromaffinen Tumors gestellt wurde [9]. Pham et al. sammelten in einem Zeitraum von 1975 bis 2005 an der Mayo Clinic Rochester Minnesota die Daten von dreißig Kindern [10]. Abgesehen hiervon wurden viele kleinere Studien von unter zwanzig Kindern im Patientenkollektiv wie zum Beispiel von Ciftci et al. oder Ludwig et al. veröffentlicht [6;11].

In Hinblick auf diese rare Studienlage initiierte die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) die GPOH-MET 97 Studie, um Erkenntnisse über Epidemiologie, Diagnostik und Therapie chromaffiner Tumoren im Kindes- und Jugendalter zu erweitern.

1.1.2 Klassifikation

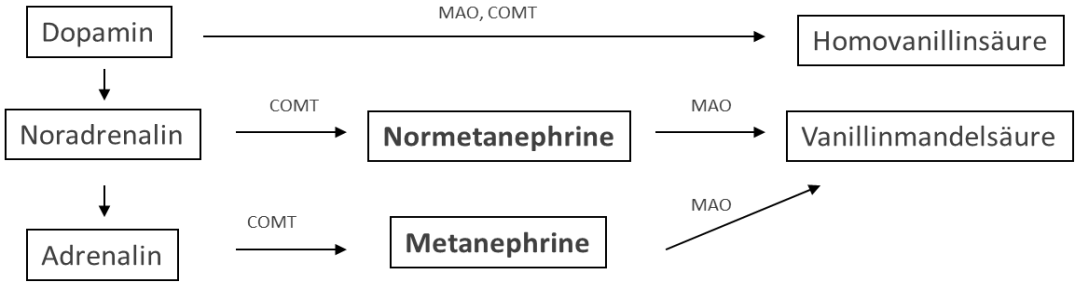
Laut WHO-Klassifikation von 2004 wird zwischen intraadrenalen chromaffinen Tumoren, den Phäochromozytomen (PCC) mit Sitz im Nebennierenmark und extraadrenalen chromaffinen Tumoren, den sogenannten Paragangliomen (PGL) unterschieden [12]. Ihren Ursprung haben die katecholaminproduzierenden PCC in den chromaffinen Nervenzellen des Nebennierenmarks [13]. In der neunten und zehnten Schwangerschaftswoche wandern chromaffine Zellen nahe dem Ganglion coeliacus aus, um die Nebennieren zu bilden. Paraganglien entlang des Grenzstranges im Halsbereich, am Zuckerkandlschen Organ (lokalisiert an der Arteria mesenterica inferior), an der Aorta, am Herzen, im Beckenbereich und an der Blase stellen als akzessorisches Gewebe des autonomen Nervensystems überwiegend die Produktion von Katecholaminen in der Fetalzeit bis zum Alter von drei Jahren sicher. PGL sind Folge einer fehlerhaften Entwicklung des chromaffinen Gewebes an den genannten Stellen [14]. Sie können sowohl sympathisch als auch parasympathisch sein. Die nicht-chromaffinen parasympathischen PGL sind meist hormonell inaktiv und typischerweise im Bereich der Karotiskörperchen, des Glomus jugulare, Glomus tympanicum und Glomus vagale lokalisiert [15-18]. Der Anteil exraadrenaler Tumoren wird in der kindlichen Population mit 30% höher eingeschätzt als unter Erwachsenen mit 15% [14].

1.1.3 Katecholaminstoffwechsel

Die vegetative Versorgung der Nebennieren erfolgt durch den Nervus splanchnicus. Dieser umfasst präganglionäre Fasern des unteren thorakalen und des lumbalen Grenzstranges, welche ohne Umschaltung zu den Nebennieren verlaufen. Die postganglionären Fasern werden vom Nebennierenmark selbst gestellt und setzen überwiegend den Neurotransmitter Adrenalin frei. Die Katecholaminsynthese geht von L-Tyrosin aus, welches zu L-Dopa hydroxyliert wird. Durch Decarboxylierung wird L-Dopa in Dopamin umgewandelt, welches die Vorstufe für Noradrenalin darstellt. In einem letzten Schritt wird aus Noradrenalin Adrenalin synthetisiert (Abbildung 1) [19;20]. Noradrenalin und Adrenalin besitzen eine ähnliche Affinität an α1-Rezeptoren, welche in der glatten Gefäßmuskulatur, der Leber, im Myokard und in der Muskulatur des Gastrointestinaltraktes exprimiert werden. Die entsprechenden Effekte zeigen sich in einer Erhöhung des Blutdruckes durch Vasokonstriktion, Glykogenolyse, Inotropie des Herzens und einer Muskelrelaxation der Magen-Darm-Muskulatur. Die Bindung an α2-Rezeptoren führt ebenfalls zu einer Vasokonstriktion und zur Hemmung der Insulinsekretion in den β-Zellen des Pankreas. Positiv inotrop, chronotrop und dromotrop wirkt insbesondere Adrenalin über β1-Rezeptoren im Myokard. In den juxtaglomerulären Zellen der Nieren stimuliert Adrenalin durch seine

Bindung an die β1-Rezeptoren die Reninsekretion. In der Skelettmuskulatur und der Leber führt die β2-Rezeporenbindung zur Glykogenolyse [20]. Dabei stimuliert Adrenalin die hepatische Glycogenphosphorylase, welche die Gluconeogenese in Gang setzt [19]. Lipolyse und Thermogenese wird vor allem durch Noradrenalin über β3-Rezeptoren im Fettgewebe bewirkt [20].
Der Abbau von Noradrenalin zu Normetanephrin bzw. Adrenalin zu Metanephrin wird durch das intrazelluläre Enzym Katecholamin-O-Methyl-Transferase (COMT) reguliert. Das Enzym Monoaminoxidase (MAO) wandelt zuletzt Normetanephrin und Metanephrin in Vanillinmandelsäure um (Abbildung 1). Der Nachweis von erhöhten Katecholaminen und ihren Metaboliten in Plasma oder Urin sind wesentlicher Bestandteil der PCC- und PGL-Diagnostik (s. Kapitel 1.2.2) [17].

Abbildung 1: Katecholaminstoffwechsel schematisch



1.1.4 Symptomatik

Eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems aufgrund einer vermehrten Freisetzung von Katecholaminen aus dem chromaffinen Gewebe der PCC bzw. PGL äußert sich bei Patienten in Form unterschiedlicher Symptome. Neben hypertensiven Blutdruckwerten wurde durch viele Studien bei Erwachsenen eine wegweisende diagnostische Symptom-Trias bestehend aus Kopfschmerzen, Schwitzen und Palpitationen ermittelt [18;21;22]. Die Spezifität dieser Symptom-Trias wird mit 90% für chromaffine Tumoren in der Erwachsenenpopulation angegeben [22]. Dauerhaft erhöhte Adrenalinsekretion durch PCC können zu Komplikationen wie intrazerebrale Blutungen oder Herzversagen bei einer sogenannten „Epinephrin-Myokarditis“ führen [1;3;22;23]. Die wichtigsten Symptome der endokrinen chromaffinen Tumoren im Erwachsenenalter beinhalten zusammenfassend die 5 P’s bzw. die 5 H’s entsprechend Tabelle 1 [20].

Tabelle 1: Häufige Symptome chromaffiner Tumoren im Erwachsenenalter nach Schäffler [20]

5 P's		5 H's	
Pressure (Hypertension)	90-100%	Hypertension	90-100%
Pain (Angina pectoris)	91%	Headache (Kopfschmerzen)	80%
Perspiration (Schwitzen)	71%	Hyperhidrosis (Schwitzen)	71%
Palpitation (Herzrasen, Palpitationen)	64%	Hyperglycemia (Hyperglykämie)	33%
Pallor (Blässe)	42%	Hypermetabolismus	60%

Analysen über typische Symptome chromaffiner Tumoren zeigen, dass Kinder im Vergleich zu Erwachsenen öfter Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Polyurie und Sehstörungen entwickelten. Auch eine erhöhte Ängstlichkeit kann bei Kindern mit PCC beobachtet werden [9;24].

1.1.5 Differentialdiagnosen

Während im Erwachsenenalter primäre adrenokortikale Karzinome, Myelolipome und hypersekretorische Tumoren wie adrenale Cushingtumoren und aldosteron-produzierende Adenome die wichtigsten Differentialdiagnosen des PCC darstellen, müssen renale und adrenale Tumormassen bei Kindern in Abhängigkeit des Alters betrachtet werden [25;26]. Der Wilms-Tumor ist die häufigste renale Neubildung im ersten Lebensjahr, im Adoleszentenalter hingegen steigt die Rate von Nierenzellkarzinomen. Neuroblastome sind überwiegend Tumoren der Neugeborenen- oder Säuglingsperiode und stellen nach dem Wilms-Tumor die zweithäufigste abdominale Neoplasie im Kindesalter dar. Adrenokortikale Tumoren sind seltene Raumforderungen im Alter von unter 15 Jahren. Weitere Differentialdiagnosen umfassen die Nephroblastomatose, das mesoblastische Nephrom sowie das klarzellige Nierensarkom [26]. Bilaterale Läsionen können den Verdacht auf adrenale Metastasen sowie kongenitale adrenale Hyperplasie lenken [25].

1.1.6 Genetik

PCC und PGL werden in familiäre und sporadische Tumoren unterteilt. Der Anteil hereditärer Formen wird unter Kindern und Jugendlichen höher eingeschätzt als bei Erwachsenen, sodass die genetische Testung ein obligates Verfahren in der Diagnostik chromaffiner Tumoren im Kindesalter darstellt [24].

Hereditäre Tumoren erscheinen als Komponente genetischer Erkrankungen wie der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN2), dem von-Hippel-Lindau-Syndrom (vHLS), der Neurofibromatose Typ 1 (NF1, Morbus Recklinghausen) oder familiärer PGL-Syndrome mit Mutation einer Untereinheit der Succinatdehydrogenase (SDHx) [16;27].

Mit der Identifizierung von Mutationen des *SDHAF2*-Gens, sowie der Tumorsupressorgene *TMEM 127* und *MAX* konnte in den letzten Jahren der Kenntnisstand um die Ursachenforschung von PCC und PGL erweitert werden. Eine Zusammenfassung aller bisher bekannten PCC- und PGL-assoziierter Mutationen samt klinischer Charakteristika stellte Karasek et al. zusammen (Tabelle 2) [28]. Sporadische PCC liegen vor, sofern keine der bekannten Keimbahnmutationen nachzuweisen sind. Sie wachsen meist als solitäre, runde, eine Nebenniere gleichmäßig vergrößernde Tumoren. Hereditäre PCC hingegen treten häufig bilateral auf [2].

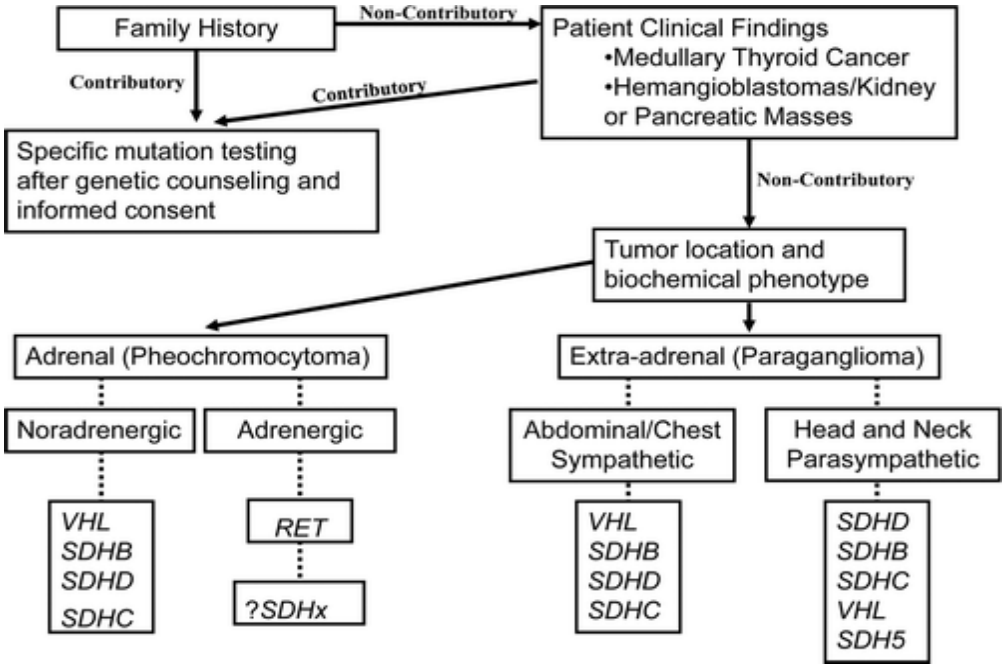
Über die Verteilung hereditärer und sporadischer PCC und PGL im Kindesalter und deren Präsentation ist angesichts der raren Studienlage bisher nur wenig bekannt.

Einen Algorithmus über Vorgehensweise zur genetischen Diagnostik bei Kindern unter Berücksichtigung der familiären Anamnese, Begleiterkrankungen, Biochemie und Lokalisation des Tumors wurde von Waguespack et al. entsprechend der Abbildung 2 vorgeschlagen. Neuere Mutationen wie TMEM 127 und MAX finden hierin noch keine Berücksichtigung [7].

Tabelle 2: Klinische Präsentation von PCC und PGL mit Keimbahnmutationen der prädisponierenden Gene nach Karasek et al. [28]

Genetischer Hintergrund	Lokalisation	Klinische Präsentation
RET	10q11.2	Meist benigne, adrenal, häufig bilaterale PCC; zusätzliche andere MEN2 Manifestationen: MEN2A: medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC), Hyperparathyreoidismus; MEN2B: Marfan-Syndrom-ähnlicher Habitus, gastrointestinale Schleimhautneurinome
VHL	3p25.5	Meist benigne, adrenal, oft bilaterale oder multiple PCC, selten sympathische oder PGL in Kopf- und Halsbereich; zusätzliche vHLS Manifestationen: Retinale Angiome, Hämangioblastome des ZNS, Nierenzellkarzinome, Pankreasinselzellkarzinome, Zysten und Adenozysten der Nieren, des Pankreas und der Nebenhoden
NF1	17q11.2	Überwiegend adrenale PCC und selten PGL; zusätzliche NF1 Manifestationen: Café-au-lait-Flecken, Neurofibrome, benigne Irisharmatome, axilläres oder inguinales Freckling, Lisch-Knötchen und Optikusgliome
SDHD	11q23	Meist benigne, oft multiple PGL der Kopf- und Halsregion, manchmal sympathische PGL, sehr selten PCC, väterliche Transmission der Tumoranfälligkeit
SDHB	1p36.1-p35	Oft maligne, solitäre sympathische PGL, selten PGL der Kopf- und Halsregion oder adrenale PCC, zusätzlich weitere maligne Tumoren: Nierenzellkarzinom, gastrointestinale Stromatumoren, Mammakarzinom, papilläres Schilddrüsenkarzinom
SDHC	1q23.3	Meist benigne und selten multifokale PGL der Kopf- und Halsregion
SDHAF2	11q12.5p152	Ausschließlich PGL der Kopf- und Halsregion, väterliche Transmission der Tumoranfälligkeit
SDHA	5p15	Sehr seltene abdominale PGL
TMEM 127	2q11.2	Häufig benigne, adrenal und bilaterale PCC
MAX	14q23.3	Adrenal, oft bilateral, nicht selten maligne PCC, wahrscheinlich väterliche Transmission der Tumoranfälligkeit

Abbildung 2: Genetische Testung bei pädiatrischen PCC und PGL nach Waguespack et al. [7]



1.1.7 Malignität

Bisher konnte die Malignität von PCC und PGL durch kein histologisches Scoring System zuverlässig bestimmt werden [13]. Insgesamt wurden eine Vielzahl unterschiedlicher histologischer und immunhistochemischer Parameter analysiert [29].

Linnoila et al. eruierten in einer Regressionsanalyse vier Parameter, die prädiktiv auf Malignität hinwiesen (extraadrenale Lokalität, grobe Nodularität des Primärtumors, konfluierende Tumornekrosen und die Abwesenheit von hyalinen Globuli). Anhand dieser Marker konnten jedoch nur 70% der Tumoren richtig klassifiziert werden [30]. 2004 wurde durch Thompson et al. der „Pheochromocytoma of the adrenal scoring scale“ - kurz PASS- veröffentlicht. Dieses Wertesystem umfasst 13 Kriterien unterschiedlicher Wichtung zur Vorhersage maligner Verläufe, wobei Tumoren mit einer Bewertung von 4 und mehr Punkten als maligne betrachtet werden [31]. Dieser Score konnte sich in der Praxis nicht durchsetzen, nachdem Folgestudien inhomogene Bewertungen der Kriterien durch variable Einschätzung der Pathologen kritisierten. Weiterhin sei ein Score von 4 Punkten zu niedrig, um die Entstehung von Metastasen zuverlässig vorherzusagen [4;29;32-35].

Kimura et al. klassifizierten Tumoren nach histologischen Strukturen, Zellularität, Nekroserate, bestehender Kapsel- und Angioinvasion, Ki-67-Index und

Katecholaminsekretionstyp in gut, moderat und schlecht differenzierte Tumoren. Sie wiesen eine Korrelation zwischen metastatischen Potential und Überleben der Patienten nach. Bei 13% der gut differenzierten Tumoren waren in der Folge Metastasen zu beobachten, sodass auch dieses Modell keine adäquate Vorhersage zur Dignität gewährleistet [29;34;36].
Derzeit gelten Größe, Lokalisation und zugrundeliegendes Syndrom als die zuverlässigsten Prädiktoren von Malignität, wobei eine extraadrenale Lage des Primärtumors, Mutation der B-Untereinheit im Komplex II der SDH sowie eine Tumorgröße von größer als 5cm mit einem erhöhtem Malignitätsrisiko assoziiert sind [14;37-41]. Nach WHO-Kriterien von 2004 werden PCC und PGL als maligne definiert, sofern das Auftreten von Metastasen, also chromaffinen Zellen in ursprünglich nicht chromaffinen Gewebe, histologisch nachgewiesen wird [12;35]. Häufigste Lokalisationen für Metastasen chromaffiner Tumoren sind Knochen, Lunge, Leber und Lymphknoten (LK) [21]. Entsprechend der WHO-Definition variiert die Prävalenz maligner PCC und PGL im Erwachsenenalter je nach Studie zwischen 2% und 27% [29]. Für Kinder reichen die Prozentangaben von 2% bis 47% [24].

1.2 Diagnostik chromaffiner Tumoren

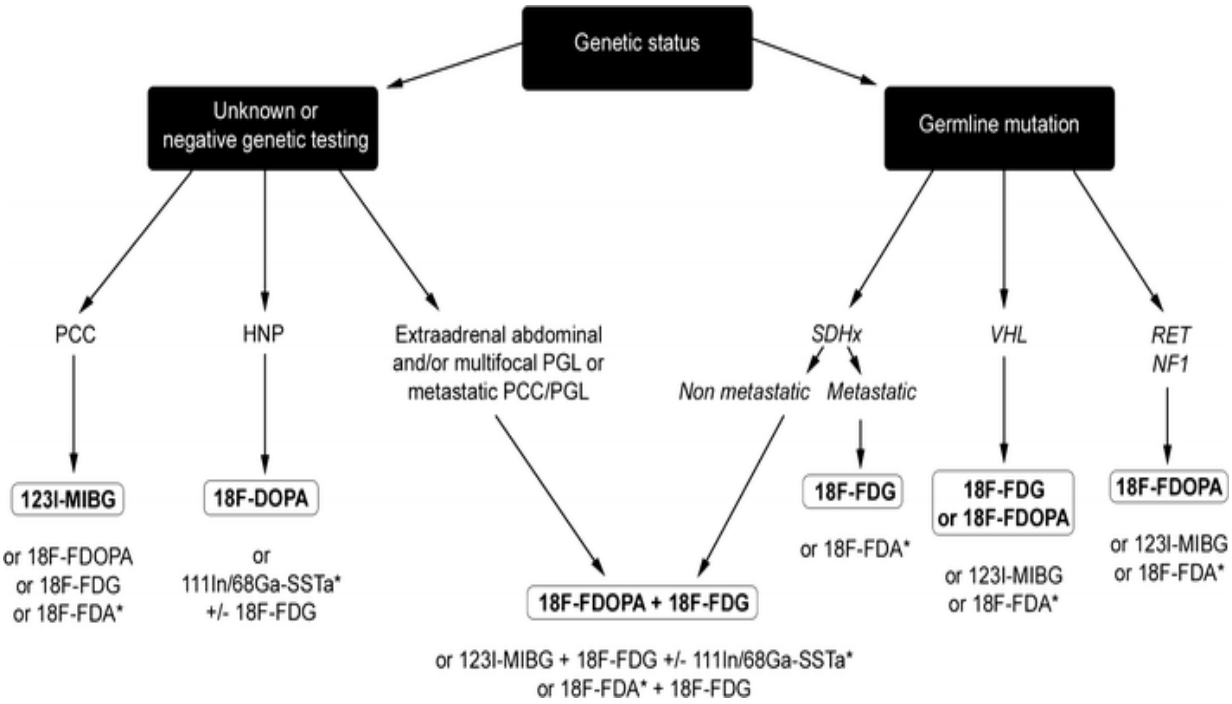
1.2.1 Bildgebende Diagnostik

Die Sensitivität der Abdomensonografie hängt stark von der Erfahrung des Untersuchers ab und schwankt zwischen 75% und 90%. Die Computertomografie (CT) erlaubt eine schnelle detaillierte anatomische Darstellung von Raumforderungen und macht inhomogene Nekrosegebiete sichtbar [19;42].
Eine Differenzierung des PCC von anderen Nebennierentumoren wird durch die Magnetresonanztomografie (MRT) möglich, wobei sich das PCC in der T2-Wichtung charakteristischerweise hyperintens („bright white“) im Vergleich zum Lebergewebe darstellt [1;14;19;42]. Ähnliche Signale werden bei Adenomen, Hämorrhagien, Hämatomen und Karzinomen beobachtet [14]. Bei Kindern ist die MRT der CT aufgrund der fehlenden Strahlung als bildgebende Diagnostik vorzuziehen [3;9;14;24]. Die Sensitivität der CT oder der MRT liegt jeweils bei 88% bis 100%, die Spezifität hingegen bei 50% [14].
Bleibt der Nachweis eines PCC bzw. PGL in der konventionellen Bildgebung mittels CT und MRT aus, kommt die Metaiodobenzylguanidin-Szintigrafie (MIBG) zur Anwendung [19;42]. ^{123}I-MIBG wird gegenüber ^{131}I-MIBG bevorzugt, da es eine sicherere Darstellung von Metastasen erlaubt und gleichzeitig die Strahlenbelastung minimiert [3;13;18]. Bei Kindern ist die Anwendung der ^{123}I-MIBG der Darstellung kleiner extraadrenaler Tumoren (<1cm) vorbehalten [24]. Das ^{123}I-MIBG wird in adrenerges Gewebe aufgenommen und dient der Darstellung extraadrenaler und multipler Tumoren [43]. Eine exakte anatomische Zuordnung

der Raumforderung ist allerdings oft nicht möglich. ^{123}I-MIBG wird auch in der Diagnostik von Neuroblastomen verwendet, weshalb dieses Verfahren eine Abgrenzung beider Tumorentitäten kaum zulässt [1]. Andere Autoren berichten, dass maligne PCC und PGL die Fähigkeit verloren haben, ^{123}I-MIBG zu akkumulieren, weshalb das Isotop einen geringen Wert in der Diagnostik von Metastasen besitzt [44].

Da chromaffine Tumoren eine breite Variabilität an Transportersystemen aufweisen, bieten sie gute Voraussetzungen für funktionelle bildgebende Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) [44]. Zur funktionellen Bildgebung bei PCC und PGL existiert seit 2012 eine Guideline der europäischen nuklearmedizinischen Fachgesellschaft für erwachsene Patienten. Diese berücksichtigt bei der Wahl des Tracers die zugrundeliegende Genetik [45]. Dementsprechend wird ^{123}I-MIBG nur im Falle sporadischer PCC ohne nachgewiesenes genetisches Syndrom empfohlen. ^{18}F-DOPA sollte im Falle von *RET*- und *NF1*-Mutationen zum Einsatz kommen, ^{18}F-FDG hingegen eher bei metastatischen *SDHx*-Mutationen. Gleichwertig sind die beiden letztgenannten Tracer im Falle von vHLS-Patienten, nicht metastasierten *SDHx*-Mutationen oder sporadischen abdominalen oder multifokalen PGL bzw. metastatischen PGL und PCC (Abbildung 3) [45].

Abbildung 3: Funktionelle Bildgebung bei PCC und PGL nach Taieb et al. [45]



1.2.2 Biochemische Diagnostik

Sowohl das Nebennierenmark als auch PCC bzw. PGL geben kontinuierlich Katecholamine über chromaffine Granula in das Zellzytoplasma ab, wo sie in ihre Metaboliten abgebaut werden. Während die Bildung von Katecholaminen einer stetigen Fluktuation durch äußere Einflüsse unterliegt (z.B. Stress, Medikamente), werden Metanephrine kontinuierlich gebildet [16;46]. Daher gilt der Nachweis fraktionierter Metanephrine im Plasma oder gesammelten 24h-Urin aufgrund einer hohen Sensitivität und Spezifität als zuverlässigste biochemische Methode bei Erwachsenen zur Detektion von PCC. Gleiches wird trotz mangelhafter Studienlage auch für Kinder angenommen [24]. Die Ausscheidung von Dopamin oder seinem Metaboliten Methoxytyramin kann auf ein PCC mit malignem Potential hinweisen, sollte differentialdiagnostisch allerdings auch an das Vorliegen eines Neuroblastoms denken lassen [1;24].

Demgegenüber wird die Messung freier Katecholamine in Plasma und Urin als wenig aussagekräftig gewertet. Grund hierfür ergibt sich aus einem hohen Anteil falsch-positiver Patienten, da die basale Aktivität der Katecholamine nur im symptomfreien Intervall bestimmt werden kann und eine entsprechende Vorbereitung des Patienten erfordert [46]. Das Vorhandensein freier Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) im Urin und Plasma kann jedoch auf kleine Tumoren hinweisen. Das Ausscheiden konjugierter Metanephrine (Metanephrin, Normetanephrin, Vanillinmandelsäure) hingegen deutet aufgrund der höheren Metabolisierungsrate auf größere Tumoren hin [19;47].

Der Clonidintest wird bei fraglichen Messergebnissen der Plasma- oder Urinkatecholamine und -metanephrine als Bestätigungstest eingesetzt [20]. Der Test fällt positiv aus, wenn trotz zentraler Hemmung der Sekretion von Adrenalin und Noradrenalin drei Stunden nach Clonidingabe weiterhin eine erhöhte Konzentration der Serumkatecholamine oder -metanephrine besteht.

Chromogranin A wird von allen PCC als Vesikelprotein von neuroendokrinen Zellen gebildet und mit Noradrenalin kosezerniert. Der Nachweis von Chromogranin A zusammen mit Metanephrinen weist eine hohe Sensitivität für PCC und PGL auf. Der alleinige Nachweis von Chromogranin A ist für PCC unspezifisch, da es von einer Vielzahl unterschiedlicher Gewebe freigesetzt werden kann. Neben der biochemischen Diagnostik findet Chromogranin A Anwendung im postoperativen Follow-up. Seine Plasmakonzentration korreliert mit der Tumormasse [4;19;46].

1.2.3 Histopathologische Diagnostik

Histologisch weist das PCC hauptsächlich alveoläre und trabekuläre Strukturmuster auf. Die alveolären Zellen sind in einer Zellballenform angeordnet und von stark vaskularisierten Bindegewebssepten umgeben, während die trabekulären Zellen anastomosierende Zellverbände bilden. Im mikroskopischen Bild fallen die tumorösen Zellen durch eine polygonale Form und eosinophiles Zytoplasma auf, das häufig PAS-positive Globuli und gelegentlich auch melaninartiges Pigment einschließt [2;19].
PCC gehören zum APUD-Zellsystem (Amine-Percursor Uptake and Decarboxylation), deren Zellen zur gleichzeitigen Synthese von biogenen Aminen und Peptidhormonen befähigt sind. Zu diesen in Vesikeln gespeicherten Neurotransmittern gehören neben Chromogranin A beispielsweise die neuronspezifische Enolase, Leu-Metenkephalin, Somatostatin, vasoaktives intestinales Peptid und ACTH [1]. Ein immunhistochemischer Marker zur Unterscheidung von sporadischen und familiären PCC ist bisher nicht bekannt.

1.3 Therapie chromaffiner Tumoren

1.3.1 Präoperative antihypertensive Therapie

Therapie der Wahl bei Kindern und Erwachsenen mit PCC bzw. PGL ist die chirurgische Entfernung des Tumors [24].
Eine präoperative medikamentöse Therapie dient der Kontrolle und Vermeidung hypertensiver Krisen vor und während des operativen Eingriffes. Der Erfolg der präoperativen antihypertensiven Therapie bei PCC zeigte sich in den letzten vierzig Jahren in der Senkung der perioperativen Mortalität von ursprünglich 40% und mehr auf unter 3% [48;49]. Heute wird in der klinischen Praxis der nicht-selektive α-Rezeptorantagonist Phenoxybenzamin am häufigsten verwendet [16;20;50]. Als Nebenwirkungen des Phenoxybenzamins können Tachykardie infolge von α2-Blockade, orthostatische Hypotonie, besonders im postoperativen Stadium, gastrointestinale Beschwerden und ein Anschwellen der Nasenschleimhaut auftreten [16;22;25;47;48].
Alternativen zum Phenoxybenzamin bieten selektive α1-Rezeptorantagonisten wie Prazosin oder Doxazosin. Ihr Vorteil ergibt sich aus der selektiven α1-Blockade, wodurch Reflextachykardien ausbleiben. Zentrale Nebenwirkungen treten selten in Erscheinung, da die Blut-Hirn-Schranke in einem deutlich geringeren Ausmaß passiert wird [20;47;48]. Calcium-Kanalblocker haben sich als gute Ergänzung bei ineffektiver α-Blockade erwiesen und können α-Rezeptorantagonisten bei Überwiegen der Nebenwirkungen ersetzen [24]. β-Rezeptorenblocker werden bei Tachyarrhythmie zusätzlich eingesetzt [16].
Bei schweren, nicht behandelbaren hypertensiven Krisen im Rahmen von sporadischen PCC

und auch in der Dauerbehandlung von inoperablen, malignen PCC findet bevorzugt α-Methylparatyrosin Verwendung. Zahlreiche Nebenwirkungen wie Sedierung, Alpträume, Diarrhoe und extrapyramidalen Störungen werden jedoch beobachtet [16;19;48;50].
Nitroprussidnatrium kommt Bedeutung bei der intraoperativen Kontrolle und Vermeidung eines Blutdruckanstieges über 200mmHg zu. Das Risiko für hypertensive Krisen ergibt sich besonders aufgrund der Aktivierung des sympathischen Nervensystems durch die Operation und Anästhesie sowie die direkte chirurgische Manipulation am Tumor [16;18;20].
Da die Datenlage bezüglich des präoperativen Managements bei Kindern mit PCC mangelhaft ist, wird empfohlen, eine Normalisierung des Blutdruckes entsprechend des Alters, des Geschlechtes und der Körpergröße mittels α-Blockade zu erzielen [24].

1.3.2 Operative Therapie

Geringe Komplikationsraten und minimale chirurgische Manipulation stellen unabdingbare Ansprüche an ein operatives Verfahren dar, um Patienten bei der Entfernung eines chromaffinen Tumors eine maximale Sicherheit zu gewährleisten. Da PCC und PGL als katecholaminproduzierende Tumoren ein potenzielles Risiko für intraoperative Tachykardien und Blutdruckinstabilitäten bergen, sollte generell jede Operation durch einen erfahrenen Chirurgen vorgenommen werden. Um einer Rezidiv- und Metastasenbildung vorzubeugen, ist die vollständige R0-Resektion des Tumors mit einer intakten Kapsel anzustreben [10;19;51].
Vor jeder Operation sollte geklärt sein, ob ein sporadisches oder ein familiäres PCC vorliegt, um den Umfang der durchzuführenden Adrenalektomie (AE) in Hinblick auf die Vermeidung einer späteren lebenslangen Steroidsubstitution einzuschätzen und festzulegen. Bei sporadischen, unilateral auftretenden PCC wird eine totale Adrenalektomie (TAE) empfohlen. Bei einseitigen sowie bilateralen familiären PCC wird hingegen eine partielle Adrenalektomie (PAE) angestrebt, da ein Drittel dieser Patienten ein PCC in der verbleibenden kontralateralen Nebenniere entwickelt [16]. Der partielle Erhalt von mindestens einem Drittel einer Nebenniere ermöglicht 65% der Patienten eine ausreichende körpereigene Steroidproduktion aufrechtzuerhalten und somit einer frühzeitigen Osteoporose, Gewichtszunahme und dem Risiko einer Addison-Krise vorzubeugen [50;52]. Die Tumorresektion kann konventionell-offen mittels subcostalen Schnitt, abdominalen Querschnitt oder vertikalen Mittellinienschnitt erfolgen. Alternativ steht die Wahl eines translumbalen Zuganges [4;19].
1992 veröffentlichten Gagner, Lacroix und Bolte die laterale, transabdominale, laparoskopischen AE bei PCC und Aldosteronomen [53]. Seither ist eine zunehmende Tendenz zum minimal-invasiven laparoskopischen Verfahren zu verzeichnen, dessen

Methoden sich im Laufe der Zeit weiterentwickelt haben und vielfältiger geworden sind. Kürzere Krankenhausaufenthalte, minimaler Blutverlust, geringere Schmerzen, kleinere Schnitte und dementsprechend bessere kosmetische Ergebnisse, aber auch die gute Übersicht des Operationsgebietes durch den Vergrößerungseffekt beim Laparoskopieren haben zu dieser Entwicklung beigetragen [19].

1.3.3 Therapie maligner chromaffiner Tumoren

Bisher existieren sowohl für Erwachsene als auch für Kinder keine optimalen Therapiemodalitäten zur Behandlung maligner metastasierter PCC und PGL [22]. Sofern eine chirurgische Exzision von Metastasen initial technisch nicht umsetzbar ist, kommen radio- und chemotherapeutische Methoden zum Einsatz [3]. Die größten Erfahrungen bestehen derzeit in der Anwendung der ^{131}I-MIBG-Radiotherapie zur Reduktion der Tumormasse und der Katecholaminsekretion [1]. Hierbei wird die strukturelle Ähnlichkeit des MIBG mit Noradrenalin genutzt, um MIBG über Noradrenalin-Membrantransporter in Vesikeln in die Tumorzellen zu schleusen und so einen Zelltod zu induzieren. Die Ansprechraten der ^{131}I-MIBG-Therapie unter PCC- und PGL-Patienten reichen von 22% bis 48% [41]. Die Erfahrungen in der Anwendung von Y-DOTATOC und Lu-DOTATOC, die eine Affinität zu Somatostatin-Rezeptoren aufweisen, sind begrenzt. In zwei Studien konnten mit dieser Radiotherapie Responseraten von unter 10% nachgewiesen werden [54].
Aufgrund des gleichen embryologischen Ursprungs von Neuroblastomen und PCC schlugen Averbuch et al. zur Behandlung von Patienten mit malignen PCC und PGL ein chemotherapeutisches Regime bestehend aus Cyclophosphamid, Vincristin und Dacarbazine vor [55]. Hierunter konnte in verschiedenen Studien eine partielle oder komplette Remission bis zu 55% erzielt werden [54]. Eine prospektive Studie über chemotherapeutische Strategien existiert bisher nicht [13;18].

2 Material und Methoden

2.1 GPOH-MET 97 Studie und chromaffine Tumoren im Kindesalter

Die GPOH-MET 97 Studie wurde 1997 als prospektive, nicht-randomisierte, multizentrische, interdisziplinäre Studie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) von Prof. P. Bucsky, damaliger Leiter der pädiatrischen Hämatologie und Onkologie im Universitätsklinikum Lübeck, initiiert. Vom 01.01.1998 bis 31.12.2012 wurden von der GPOH in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Kinderkrebsregister die Daten von über 800 Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Schilddrüsenkarzinomen, Nebennieren-rindentumoren, gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien und chromaffinen Tumoren in Deutschland zentral erfasst. So konnten erstmals einheitliche Daten zu Epidemiologie, Therapie, Prognose und Spätfolgen dieser Erkrankungen prospektiv erhoben werden [56].

Die Ethikkommission der Universität Lübeck wertete das Protokoll der GPOH-MET 97 Studie am 16.12.1997 hinsichtlich berufsethischer, medizinisch-wissenschaftlicher und berufs-rechtlicher Kriterien als unbedenklich. Im Jahr 2008 erhielt Prof. Dr. P. Vorwerk das Mandat von der GPOH zur Weiterführung der Studie. Die Studienkommission wird durch ein interdisziplinäres Team aus Kinderonkologen, Kinderchirurgen, Abdominalchirurgen, Endokrinologen, Pathologen, Nuklearmedizinern, Humangenetikern und Internisten vertreten.

Die vorliegende Arbeit verfolgte das Ziel, den aktuellen Stand der Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Prognose chromaffiner Tumoren im Kindesalter zu erfassen.

Sofern eine Zustimmung der Patienten zur Aufnahme in die GPOH-MET 97 Studie vorlag, wurde den behandelnden Kliniken ein Ersterhebungsbogen zugestellt. In diesem wurden Daten bezüglich initialer Symptomatik, Familienanamnese, Bildgebung sowie biochemischer und genetischer Analysen erfragt. Zusammen mit dem komplettierten Ersterhebungsbogen forderte die GPOH-MET 97 Studienzentrale Kopien von Arztbriefen, Operationsberichten sowie lokal- und referenzpathologischen Befunden an. Alle Daten wurden anschließend in einer Datenbank zusammengetragen. Anhand der multizentrisch gesammelten Daten wurden die formulierten Fragestellungen für die vorliegende Arbeit überprüft.

2.2 Patienten

In der GPOH-MET 97 Studie wurden 54 Kinder mit der Diagnose PCC bzw. PGL erfasst und retrospektiv analysiert. Die Diagnose eines PCC bzw. PGL erfolgte bei zwei Kindern bereits in der Vorphase der GPOH-MET 97 Studie 1995 und fanden Berücksichtigung in der Auswertung. Neben den Meldungen aus Deutschland lagen der GPOH-MET 97 Studie die Daten von drei Kindern aus Österreich und zwei Kindern aus der Schweiz zur Auswertung vor. Die schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie und Datenweitergabe wurde bei Patienten unter 15 Jahren von den Eltern und bei Patienten älter als 15 Jahre von den Patienten selbst eingeholt.

Das Vorliegen eines PCC bzw. PGL wurde bei allen Kindern histopathologisch gesichert. Eine referenzpathologische Bestätigung der Diagnose erfolgte in 48 Fällen (88,9%) durch das Zentrale Kinder-Tumorregister in Kiel. Lag keine referenzpathologische Begutachtung vor, wurde der Befund des Lokalpathologen als valide gewertet. Traten Differenzen zwischen der lokal– und referenzpathologischen Diagnose auf, fand das Ergebnis der referenzpathologischen Untersuchung in der Auswertung Berücksichtigung.

Die Behandlung der Patienten oblag den betreuenden kinderonkologischen Zentren anhand der Therapieempfehlungen des GPOH-MET 97 Studienprotokolls. Die Entscheidung über die präoperative Vorbereitung, das operative Vorgehen und das Ausmaß der AE erfolgte vor Ort in Rücksprache mit unterschiedlichen operativen Fachabteilungen oder aber mit der Studienzentrale (Tabelle 3).

Tabelle 3: Behandelnde Fachabteilungen

	Gesamt		PCC		PGL		PCC+PGL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Fachabteilung								
• Kinderchirurgie	34	63	17	58,6	12	66,6	5	71,4
• Allgemeinchirurgie	13	24	9	31	2	11,1	2	28,6
• Urologie	5	9,2	3	10,4	2	11,1	0	0
• Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	1	1,9	0	0	1	5,6	0	0
• k.A.	1	1,9	0	0	1	5,6	0	0

2.3 Methoden

Entsprechend des GPOH-MET 97 Studienprotokolls und der erfassten Daten ergaben sich für die vorliegende Arbeit folgende methodische Vorgehensweisen:

Diagnostik: Neben Daten über diagnostische bildgebende Verfahren sowie histopathologischen Analysen lagen der GPOH-MET 97 Studienzentrale laborchemische Daten vor. Die Dokumentation laborchemischer Daten stellte sich sowohl bei Analyse der Ersterhebungsbögen sowie der nachfolgenden Statusbögen inhomogen dar, sodass auf eine Auswertung dieser Daten in der vorliegenden Arbeit verzichtet werden musste. Eine präoperative diagnostische Feinnadelpunktion (FNP) wurde in sechs Einzelfällen durchgeführt, entsprach jedoch nicht den Empfehlungen des GPOH-MET 97 Studienprotokolls.

Tumorgröße: Die Tumorgröße beruhte auf Messungen am Tumorresektat. Um eine strukturierte Auswertung der Tumorgröße zu gewährleisten, wurden bilaterale bzw. multifokale Tumoren als Tumoreinheit zusammengefasst und jeweils der im Durchmesser größte gemessene Tumor in den Analysen berücksichtigt.

Antihypertensive Therapie: Von der GPOH-MET 97 Studienleitung wurde eine sieben bis zehn-tägige Gabe von täglich 2x5-10mg Phenoxybenzamin vorgeschlagen, um eine präoperative Normotonie zu erzielen.

Operative Therapie: Zum Vergleich der konkurrierenden Operationsmethoden offen konventionell und minimalinvasiv laparoskopisch wurden im Wesentlichen vier Kriterien betrachtet:

1. das Auftreten intraoperativer Tumorrupturen
2. das Auftreten intraoperativer Blutdruckschwankungen
3. das postoperative Resektionsergebnis
4. das Auftreten perioperativer Komplikationen unter Betrachtung organischer und klinischer Korrelate, die im direkten Kontext der operativen Versorgung standen.

Eine intraoperative Blutdruckinstabilität wurde als gegeben gewertet, sofern eine solche vom Operateur bei der chirurgischen Manipulation des Tumors festgestellt und entsprechend im Operationsbericht vermerkt wurde. Konversionsoperationen im Rahmen primär laparoskopischer Resektionen mit Umstieg auf ein offenes Verfahren wurden nicht als Komplikationen eingestuft, sondern explizit analysiert. Eine Analyse über das Ausmaß der

Adrenalektomien unter Berücksichtigung der Pathogenese wurde auf initial unilateral angelegte PCC eingegrenzt, da für die Auswertung initial bilateraler PCC eine zu geringe Fallzahl vorlag.
Die vergleichende Analyse von TAE und PAE bezieht sich auf das Auftreten von Metastasen, Rezidiven und Nebenniereninsuffizienzen im Verlauf der Nachbeobachtungszeit. Nebenniereninsuffizienzen wurden in den Zentren durch einen positiven ACTH-Stimulationstest postoperativ nachgewiesen und erforderten eine Corticosteroidgabe.

Chemotherapie: Eine Klassifikation chromaffiner Tumoren nach TNM-Stadien existiert für PCC und PGL nicht [40]. Sofern der Tumor lokal begrenzt war, war eine adjuvante Chemo- bzw. Radiotherapie nicht indiziert. Ließ sich jedoch eine Infiltration des umgebenden Fettgewebes oder der regionalen Lymphknoten nachweisen, sollte nach Empfehlungen des GPOH-MET 97 Studienprotokolls eine Chemotherapie in vier Blöcken angeschlossen werden. Eine Eskalation der Chemotherapie auf acht Blöcke in Kombination mit einer ^{131}I-MIBG-Radiotherapie war bei Patienten mit Tumorinfiltration in Nachbarorgane oder bei Nachweis von Fernmetastasen vorgesehen (Tabelle 4 und 5).
Ein neuer Therapieblock sollte nach hämatologischer Regeneration und bei stabilem Allgemeinzustand eingeleitet werden (Regelintervall von 21 Tagen). Das Ansprechen von Tumorrezidiven auf die angewandte Chemotherapie wurde im Nachbeobachtungszeitraum bildgebend kontrolliert und nach dem Wachstumsprogress entsprechend in complete remission (CR), stable disease (SD) und progressive disease (PD) gewertet.

Tabelle 4: Therapieempfehlung chromaffiner Tumoren im Kindesalter entsprechend GPOH-MET 97 Studienprotokoll

Kriterien	**Therapieempfehlung nach GPOH-MET 97 Studienprotokoll**
- Keine regionalen LK-Metastasen - Keine Fernmetastasen - Keine Infiltration in umgebendes Gewebe	Komplette Resektion, keine Chemotherapie notwendig
- Infiltration in umgebendes Fettgewebe - regionale LK-Metastasen	4 Blöcke M (I / II / I / II)
- Infiltration von Nachbarorganen - Fernmetastasen	8 Blöcke M (I / II / I / II / I / II / I / II) anschließend ^{131}I-MIBG

Tabelle 5: Chemotherapeutische Blocktherapie entsprechend GPOH-MET 97 Studienprotokoll

Block	Chemotherapeutikum	Dosis	Bolus	Zyklus
Block M I	Vincristin	1,5mg/m^2	Bolus	Tag 1 und 8
	Vepesid	100mg/m^2	über 2h	Tag 1,2,3,4
	Cisplatin	40mg/m^2	über 2h	Tag 1,2,3,4
Block M II	Vindesin	3mg/m^2	Bolus	Tag 1 und 8
	Dacarbazin	200mg/m^2	über 1h	Tag 1,2,3,4
	Ifosfamid	1500mg/m^2	über 1h	Tag 1,2,3,4
	Adriamycin	35mg/m^2	über 4h	Tag 4 und 5

Nachsorge: Die kontinuierlichen klinischen Nachsorgeuntersuchungen der Patienten unterlagen der Obhut der behandelnden Kliniken bzw. Hausärzte. Eine Rückmeldung bezüglich Allgemeinzustand, Ergebnisse biochemischer und bildgebender Nachsorgeuntersuchungen, Folgeerkrankungen, Rezidive und Metastasen in der Nachbehandlungsphase wurden in Form von Statusbögen mindestens alle ein bis zwei Jahre durch die Studienzentrale erfragt. Die Länge des Follow-up (FU) entsprach dabei dem letzten dokumentierten Kontakt. Blieb eine Rückmeldung trotz mehrmaligen Anschreibens durch das Studienteam aus, wurden diese verloren gegangenen Kontakte als Patientengruppe der Lost-to-follow-up (LFU) gewertet.

2.4 Statistik und Biometrie

Die statistischen Ergebnisse wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 21.0 berechnet und tragen explorativen Charakter. Als signifikant wurde ein p-Wert von 0,05 angenommen. Alle statistischen Tests erfolgten zweiseitig bei Berücksichtigung der exakten Signifikanz. Zur Überprüfung auf Unterschiede von Häufigkeiten wurde der Fisher‘s Exact Test genutzt, da die Fallzahlen in allen Subgruppen unter sechzig Patienten lagen. Der Vergleich von Mittelwerten erfolgte mittels T-Test für unverbundene Stichproben**.**

Bei der Auswertung der bildgebenden Verfahren wurden Tumoren als richtig-positiv bewertet, die durch die jeweilige Bildgebung zur Darstellung gebracht werden konnten. Dementsprechend ergaben sich falsch-negative Befunde bei Nichtdarstellung des Tumors. Die Berechnung der Sensitivität wurde wie folgt vorgenommen:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl der richtig-positiven Befunde}}{(\text{Anzahl der richtig-positiven} + \text{Anzahl der falsch-negativen})}$$

Zur Berechnung des Gesamtüberlebens (OS) und des ereignisfreien Überlebens (EFS) diente die Kaplan-Meier-Methode. Das OS wurde für die gesamte Studiengruppe berechnet. Das EFS wurde auf mögliche Einflussfaktoren überprüft und mit diesen im Logrank-Test korreliert.

2.5 Definitionen

Allgemeinzustand: Der Allgemeinzustand der Kinder und Jugendlichen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde nach entsprechender Einteilung des Ersterhebungsbogens beurteilt (Tabelle 6).

Tabelle 6: Beurteilung des Allgemeinzustandes bei Diagnosestellung nach Ersterhebungsbogen der GPOH-MET 97 Studie

Grad	Allgemeinzustand bei Diagnosestellung
Grad 0	normale Aktivität, keine Beeinträchtigung
Grad 1	geringe Beeinträchtigung
Grad 2	starke Beeinträchtigung
Grad 3	bettlägrig, pflegebedürftig
Grad 4	intensive Behandlung notwendig, schwerstkrank, morbibund
Grad 5	Tod

Arterielle Hypertonie:

Unter Berücksichtigung der geschlechts-, alters- und körpergrößenabhängigen Referenzwerte der KIGGS-Studie wurde eine arterielle Hypertonie (aHT) entsprechend Tabelle 7 definiert [57].

Tabelle 7: Klassifikation der arteriellen Hypertonie im Kindesalter

	Klassifikation	Perzentile
Arterielle Normotonie	Normal	<90.Perzentile
	Hoch normal	90.-94.Perzentile
Arterielle Hypertonie	Hypertonie 1°	95.-99.Perzentile
	Hypertonie 2°	>99.Perzentile

Multifokalität: Das Erscheinen von mindestens zwei chromaffinen Tumoren an verschiedenen Lokalisationen chromaffinen Ursprungsgewebes (Grenzstrang und Nebennierenmark) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde in dieser Arbeit als multifokale Tumorlokalisation definiert. In dieser Definition finden bilateral angelegte adrenale PCC ebenfalls Berücksichtigung.

Malignität: Die Malignität eines PCC oder PGL wurde durch das Auftreten von LK- und Fernmetastasen in nicht-chromaffinen Geweben sowie tumorbedingte Todesfälle definiert. Nur Tumoren mit histologisch gesicherten Metastasen wurden als maligne gewertet. Die alleinige bildgebende Darstellung von Metastasen reichte nicht als sicheres Malignitätskriterium. Histologische Kriterien blieben bei der Malignitätsdefinition in dieser Arbeit unberücksichtigt.

Ereignisse: Als Ereignis wurde das Auftreten von Lokalrezidiven und Tumorneuentstehung in chromaffinen Gewebe, sowie LK- und Fernmetastasen in nicht-chromaffinen Gewebe gewertet. Ebenfalls wurden Zweitmalignome und Folgeerkrankungen im Rahmen des genetischen Syndroms (z.B. Hämangioblastome bei vHLS) als Ereignisse eingestuft.
Als Lokalrezidive wurden chromaffine Tumoren definiert, die in Nachfolgeuntersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt, jedoch an gleicher Lokalisation wie der ursprüngliche Primärtumor diagnostiziert wurden. Der Begriff der Zweittumoren umfasst alle Tumoren, die zu einem späteren Zeitpunkt in der Nachbeobachtung auftraten, aber in ihrer Lokalisation nicht jener des Primärtumors entsprachen.

3 Fragestellungen

3.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Anhand der multizentrisch gesammelten Patientendaten von 54 Kindern mit histologisch gesicherten chromaffinen Tumoren sollen Patienten- und Tumorcharakteristika der PCC und PGL in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen analysiert werden. Welches Alter wiesen die Kinder zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf? Wie war die Geschlechtsverteilung? Wo waren die chromaffinen Tumoren lokalisiert? Durch welche Symptome wurden die Kinder auffällig? Wie wurde der Allgemeinzustand der Kinder mit chromaffinen Tumoren bewertet?

3.2 Genetische Analysen

Wie bereits eingangs erwähnt, wird zwischen sporadischen und hereditären chromaffinen Tumoren unterschieden. Die Daten der GPOH-MET 97 Studie sollen dazu beitragen, die Verteilung von familiären und sporadischen PCC bzw. PGL in der kindlichen Population darzustellen. Welche genetischen Syndrome konnten dabei am häufigsten identifiziert werden? Waren bereits Familienmitglieder zuvor durch chromaffine Tumoren oder assoziierte genetische Syndrome betroffen? Welche weiteren syndromassoziierten Nebenerscheinungen lagen vor, die hinweisgebend auf chromaffine Tumoren waren?

3.3 Bildgebende Diagnostik

Die präoperative Bildgebung umfasste neben der Abdomensonografie oftmals CT- und MRT-Untersuchungen, selten auch eine PET-CT oder Szintigrafie. Welches Verfahren konnte am zuverlässigsten die Diagnose eines chromaffinen Tumors sichern?

3.4 Diagnostik mittels Feinnadelpunktionen

Mit welcher Indikation bzw. Differentialdiagnose wurde die Durchführung von FNP im vorliegenden Patientenkollektiv begründet? In diesem Kontext soll aufgezeigt werden, welche hinweisgebenden Symptome und biochemischen Analysen den FNP vorausgingen und welche Komplikationen aus Feinnadelbiopsien resultierten.

3.5 Präoperative antihypertensive Therapie

Für die Patientengruppe der GPOH-MET 97 Studie wird der Fragestellung nachgegangen, welche Medikamente in Mono- als auch Kombinationstherapie Anwendung fanden. War ein Unterschied im angewandten Therapieregime ausgehend von dem präoperativen Vorliegen oder Fehlen einer hypertensiven Symptomatik festzustellen? Zeigten Patienten unter antihypertensiver Therapie im Vergleich zu Patienten ohne Antihypertensiva einen Unterschied hinsichtlich der intraoperativen Blutdruckstabilität?

3.6 Konventionell-offene und laparoskopische Operationen im Vergleich

Es soll überprüft werden, ob die Tumorlokalisation und die Tumorgröße entscheidende Kriterien zur Wahl des chirurgischen Verfahrens darstellten. Bestanden Unterschiede der beiden Operationsmethoden hinsichtlich des Auftretens intraoperativer Blutdruck-schwankungen und Tumorrupturen? Welches Resektionsergebnis wurde nach laparoskopischer bzw. konventionell-offenen Verfahren erzielt? Welche weiteren operationsbedingte Komplikationen wurden beobachtet? Eine gesonderte Betrachtung erhalten Konversionsoperationen und ihre Verursachung.

3.7 Partielle und totale Adrenalektomie im Vergleich

Die Patienten der GPOH-MET 97 Studie werden auf einen Zusammenhang zwischen Ausmaß der AE und zugrundeliegende Genetik analysiert. Waren Lokalrezidive, Zweittumoren und Metastasen sowie postoperative Steroidabhängigkeit häufiger nach TAE oder PAE festzustellen?

3.8 Malignität und Chemotherapie

Die Definition der Malignität erweist sich bei chromaffinen Tumoren als schwierig, da sie bisher durch kein histologisches Scoring System zuverlässig bestimmt werden konnte. Wie viele Tumoren im vorliegenden Patientenkollektiv wurden durch das Vorliegen von LK- oder Fernmetastasen als maligne klassifiziert? Ergaben sich Unterschiede hinsichtlich genetischer Analysen, Tumorgröße und Tumorlokalisation zwischen benignen und malignen Tumoren? In welchen Körperregionen wurden Metastasen am häufigsten festgestellt? Wie wurden Patienten mit metastasierten chromaffinen Tumoren behandelt?

Waren komplette Remissionen unter der Anwendung des chemotherapeutischen Schemas nach GPOH-MET 97 Studienprotokoll in der Nachbehandlungsphase zu verzeichnen?

3.9 Klinischer Verlauf und Prognose

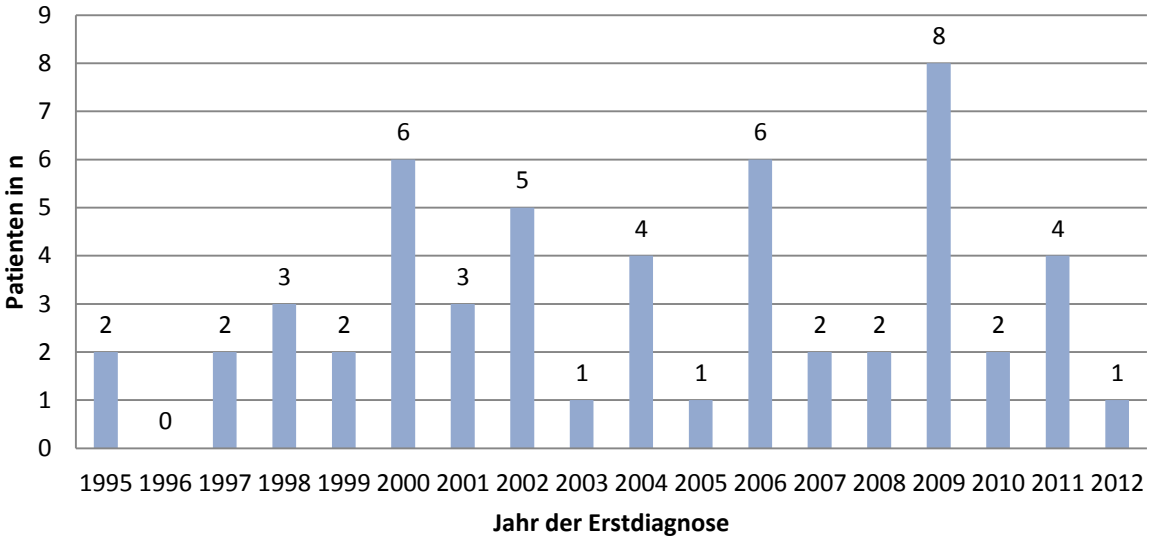
Um Aussagen über die Prognose von Kindern mit PCC bzw. PGL zu ermöglichen, werden die GPOH-MET 97 Studienpatienten bezüglich ihres Überlebens und auf das Eintreten von Ereignissen untersucht. Das OS sowie FU und LFU sollen für die gesamte Studiengruppe ermittelt werden. Waren Faktoren wie die Tumorlokalisation (adrenal bzw. extraadrenal), Multifokalität, das Geschlecht, die zugrundeliegende Genetik, die Operationstechnik (konventionell-offen und laparoskopisch), das Ausmaß der Adrenalektomie bei PCC, postoperatives Resektionsergebnis oder die Dignität beeinflussend auf das Eintreten eines Ereignisses in der Nachbehandlungsphase (EFS)? Wann traten Lokalrezidive, Zweittumoren und Metastasen im zeitlichen Verlauf der Nachbeobachtung auf?

4 Ergebnisse

4.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

In der GPOH-MET 97 Studie wurden von 1997 bis 2012 (einschließlich der zwei Nachmeldungen aus 1995) 54 Patienten im Alter zwischen 4 und 17,6 Jahren mit der Erstdiagnose eines chromaffinen Tumors erfasst (Abbildung 4, Tabelle 8). Aus den Meldezahlen lässt sich eine jährliche Inzidenz von etwa zwei bis drei Neuerkrankungen auf 1.000.000 Kinder ableiten.

Abbildung 4: Erstdiagnose aller GPOH-MET 97 Studienpatienten mit chromaffinen Tumoren



Sowohl Kinder mit adrenalen, extraadrenalen und kombinierten Tumoren zeigten dabei einen ähnlichen Altersdurchschnitt (Tabelle 8). 92,6% der Kinder waren älter als sieben Jahre, dementsprechend fielen nur 7,4% der Patienten im Vorschulalter auf (Abbildung 5). Bei allen Tumorentitäten waren Jungen häufiger betroffen als Mädchen. Insgesamt fanden sich bei etwa der Hälfte der Kinder zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ausschließlich chromaffine Tumoren im Nebennierenmark (53,7%). 18 Kinder (33,3%) wiesen extraadrenale PGL und sieben (13%) kombiniert adrenale und extraadrenale Tumoren auf. Zwei Drittel der Tumoren traten solitär auf, wobei mehr rechts- als linksseitig angelegt waren. Extraadrenale Tumoren traten vor allem abdominell bzw. retroperitoneal auf. Nur sechs Patienten hatten thorakal bzw. zervikal lokalisierte Tumoren (Abbildung 6). Die mittlere Tumorgröße betrug 4,7cm. Eine Übersicht über Patienten und Tumorcharakteristika gibt Tabelle 8.

Tabelle 8: Eigenschaften chromaffiner Tumoren

	Gesamt		PCC		PGL		PCC+PGL	
Diagnosealter [Jahren] Mittel (Min-Max)	12,4 (4,0-17,6)		12,4 (4,0-17,6)		11,7 (4,7-15,8)		14,2 (8,9-16,7)	
Tumorgröße [cm] Mittel (Min-Max)	4,7 (1,7-15)		4,7 (1,7-15)		4,9 (2-9)		4,1 (2,5-6)	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Anzahl	54	100	29	53,7	18	33,3	7	13
Geschlecht								
• männlich	40	74	21	72,4	12	66,7	7	100
• weiblich	14	26	8	27,6	6	33,3	0	0
Lokalisation								
• rechts	25	46,3	17	58,6	7	38,9	1	14,3
• links	16	29,6	8	27,6	8	44,4	0	0
• bilateral/ multifokal	12	22,2	4	13,8	2	11,1	6	85,7
• k.A.	1	1,9	0	0	1	5,6	0	0

Abbildung 5: Verteilung aller chromaffiner Tumoren nach Altersgruppen

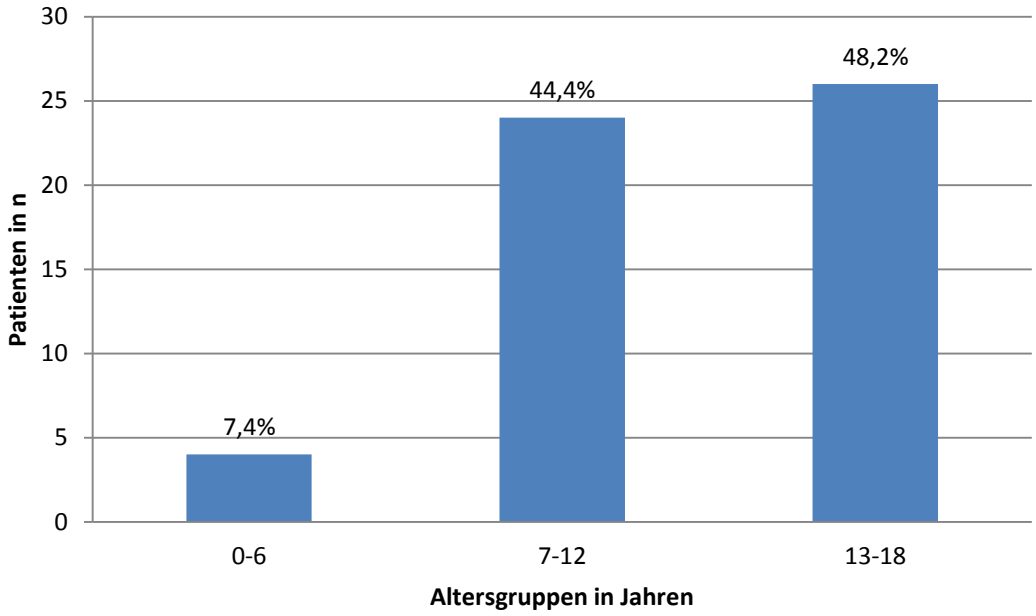
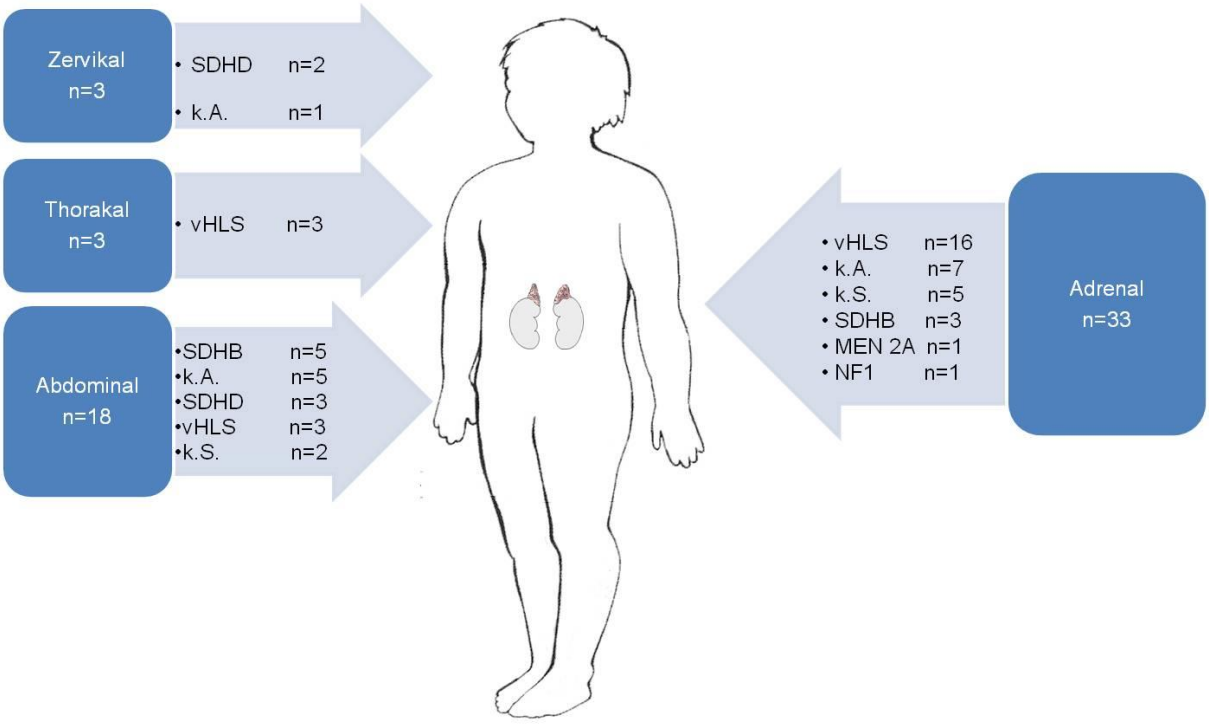


Abbildung 6: Lokalisation chromaffiner Tumoren unter Berücksichtigung genetischer Analysen



87% der Kinder waren zum Diagnosezeitpunkt symptomatisch (Tabelle 9). Blutdruckwerte über der 95.Perzentile wurden bei 72,2% der Kinder gemessen, eine Normotension fand sich bei 14,8% der Patienten. Es wurden Beschwerden wie Schwitzen, Kopfschmerz, Bauchschmerzen, Übelkeit, Palpitationen und Schwäche angegeben. Eine Flush-Symptomatik wurde nur bei fünf Patienten dokumentiert (Abbildung 7). Die typische Symptomtrias bestehend aus Kopfschmerzen, Palpitationen und Schwitzen trat bei sieben Kindern in Erscheinung.

Über drei Viertel der Kinder präsentierten bei der initialen Untersuchung einen stabilen Allgemeinzustand entsprechend definierten Grad 0 und 1 (Tabelle 9).

Abbildung 7: Symptomatik chromaffiner Tumoren in der Übersicht

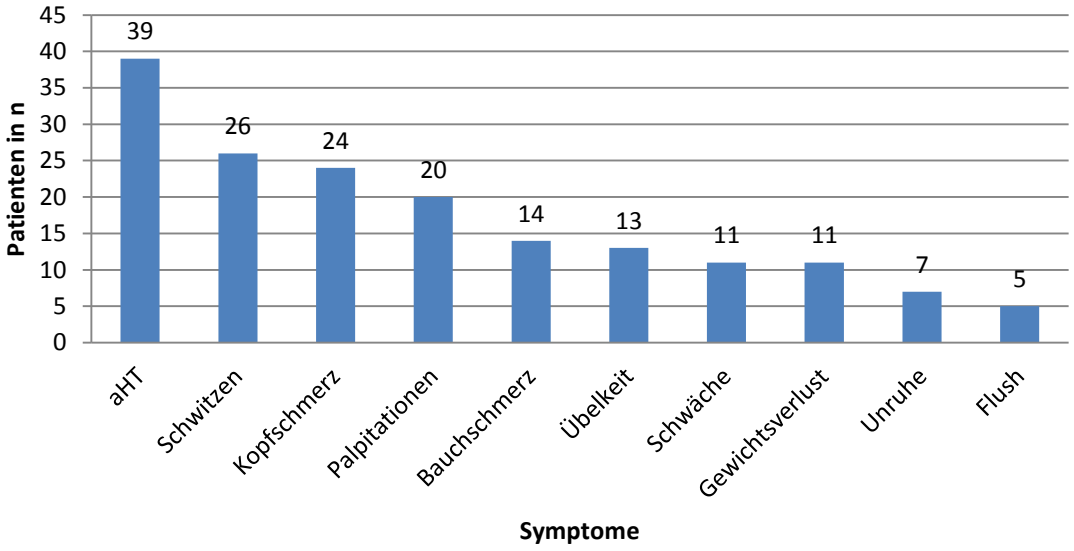


Tabelle 9: Symptomatik chromaffiner Tumoren

	Gesamt		PCC		PGL		PCC+PGL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Symptomatik								
• symptomatisch	47	87	25	86,2	16	88,9	6	85,7
• asymptomatisch	7	13	4	13,8	2	11,1	1	14,3
Blutdruck								
• <95. Perzentile	8	14,8	3	10,3	4	22,2	1	14,3
• >95. Perzentile	39	72,2	23	79,4	10	55,6	6	85,7
• k.A.	7	3	3	10,3	4	22,2	0	0
Allgemeinzustand								
• Grad 0	13	24	8	27,6	3	16,7	2	28,6
• Grad 1	31	57,4	17	58,6	11	61,1	3	42,9
• Grad 2	7	13	3	10,3	3	16,7	1	14,3
• Grad 3	2	3,7	1	3,4	0	0	1	14,3
• k.A.	1	1,9	0	0	1	5,6	0	0

4.2 Genetische Analysen

Eine genetische Untersuchung wurde bei 41 der 54 Kinder dokumentiert. Bei 34 der Patienten konnte ein PCC- bzw. PGL-assoziiertes genetisches Syndrom nachgewiesen werden, bei sieben Kindern wurde die Diagnose eines sporadischen PCC bzw. PGL gestellt. Unter den hereditären Tumoren waren Mutationen des *vHLS*-Genes am häufigsten zu identifizieren, gefolgt von Mutationen der SDH-Untereinheiten B und D. Eine familiäre MEN2A und NF1 war jeweils bei einem Kind nachweisbar (Tabelle 10).

Tabelle 10: Genetik chromaffiner Tumoren

	Gesamt		PCC		PGL		PCC+PGL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
vHLS	20	37	13	44,8	2	11,1	5	71,4
SDHx	12	22,2	2	6,9	8	44,4	2	28,6
• SDHB	8	14,8	2	6,9	5	27,8	1	14,3
• SDHD	4	7,4	0	0	3	16,7	1	14,3
MEN2A	1	1,9	1	3,4	0	0	0	0
NF1	1	1,9	1	3,4	0	0	0	0
sporadisch	7	13	5	17,2	2	11,1	0	0
k.A.	13	24	7	24,1	6	33,3	0	0

Die Erhebung der Familienanamnese und die Durchführung genetischer Analysen im familiären Umfeld der GPOH-MET 97 Studienteilnehmer bestätigte das Vorkommen eines PCC oder PGL sowie syndromassoziierter Begleiterkrankungen bei erst- bis viertgradig Verwandten in 24 Familien. Dem Nachweis einer PCC- oder PGL-assoziierten genetischen Mutation ging daher oftmals eine positive Familienanamnese voraus. Alle Patienten mit sporadischer Tumorgenese wiesen keine familiäre Vorbelastung auf. Bilaterale bzw. multifokale Tumoren traten bei Patienten mit sporadischen Tumoren nicht auf. Ein Vergleich der Tumorgrößen von hereditären und sporadischen Tumoren zeigte keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 11).

Syndromspezifische Veränderungen wurden im klinischen Verlauf bei fünf Kindern dokumentiert: zystische und angioblastische Veränderungen traten bei vier vHLS-Patienten auf (jeweils einmalig Kleinhirnzyste, Ovarialzyste, Mikroangiome des Auges, Pankreaszyste). Im Falle des Kindes mit familiär bekannter MEN2A verhalf das MEN2A-Routinescreening neben der Diagnose eines rechtsseitig gelegenen PCC zur Diagnose eines MTC.

Tabelle 11: Vergleich hereditärer und sporadischer Tumoren

	hereditär		sporadisch		p-Wert
Tumorgröße [cm] Mittel (Min-Max)	4,83 (1,7-15,0)		3,9 (2-6,5)		0,56 (T-Test)
	N	%	N	%	
Anzahl (k.A. n=13)	34	82,9	7	17,1	-
Familienanamnese					-
• positiv	24	70,6	0	0	
• negativ	6	17,6	7	100	
• k.A.	4	11,8	0	0	
Lokalisation					-
• einseitig/unifokal	24	70,6	6	85,7	
• bilateral/multifokal	10	29,4	0	0	
• k.A.	0	0	1	14,3	

4.3 Bildgebende Diagnostik

Tabelle 12 zeigt die bei den Patienten der GPOH-MET 97 Studie verwendete Bildgebung bei Erstdiagnose. Bei über 90% der Patienten erfolgte eine bildgebende Diagnostik mittels Sonografie sowie Schnittbildgebung (CT bzw. MRT).
In der Sonografie konnten 94% und in CT bzw. MRT 100% der Tumoren dargestellt werden. Eine ^{123}I-MIBG-Szintigrafie erfolgte bei 43 Kindern und erzielte eine Sensitivität von 90,7%. Sechs Patienten erhielten eine PET-CT, wobei DOTA-TOC, FDG und 11C-HED als Tracer Verwendung fanden und 50% der untersuchten Tumoren dargestellt wurden.

Tabelle 12: Bildgebende Verfahren im Rahmen der initialen Diagnostik

	durchgeführt N	**alle Patienten %**	**positiv N**	**Sensitivität %**
Sono	51	94,4	48	94,1
CT/MRT	50	92,6	50	100
^{123}I-MIBG	43	79,6	39	90,7
PET-CT	6	11,1	3	50,0

4.4 Diagnostik mittels Feinnadelpunktionen

Die Indikation zur FNP im lokalen Behandlungszentrum wurde im Zeitraum von 1995 bis 2010 bei sechs Patienten im Alter von 4,7 bis 13,7 Jahren gestellt. Eine FNP erfolgte bei fünf nahe der Nebenniere gelegenen PGL und einem PCC. Die Indikation zur FNP begründete sich in drei Fällen bei Verdacht auf ein Neuroblastom, in drei Fällen wegen unklarer Raumforderungen. Eine familiäre Vorbelastung hinsichtlich PCC- bzw. PGL-assoziierter genetischer Syndrome konnte bei keinem der punktierten Kinder in der Familienanamnese eruiert werden. Tabelle 13 zeigt eine Übersicht über Indikation, Symptome und Komplikationen der FNP bei den Patienten der GPOH-MET 97 Studie.

Tabelle 13: Übersicht über Charakteristika, Symptome und Komplikationen der Patienten mit durchgeführten Feinnadelpunktionen

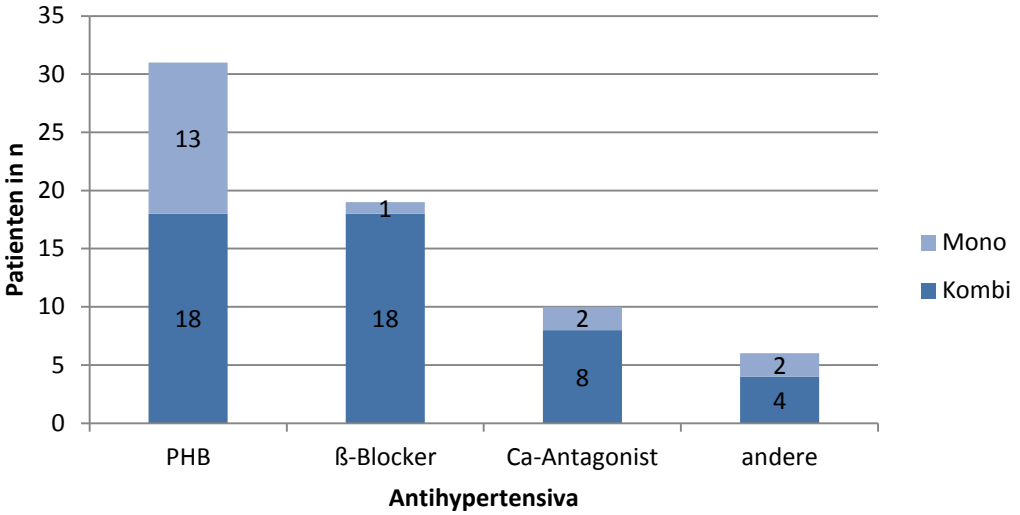
ED	Alter	Tumor	Indikation	Symptome	aHT	Kat	Komplikation
1995	4,7	PGL	Neuroblastom	+ (T)	+	+	-
1999	13,8	PGL	Neuroblastom	+ (T)	+	+	Tachykardie RR-Anstieg
2000	6,0	PCC	unklare Raumforderung	+	+	norm	-
2006	9,9	PGL	unklare Raumforderung	+	k.A.	k.A.	Tachykardie RR-Anstieg Blutung
2006	13,7	PGL	unklare Raumforderung	+	-	+	-
2010	9,3	PGL	Neuroblastom, Wilms-Tumor	+	+	norm	-

ED=Erstdiagnose; Tumor=Tumorentität nach pathologisch-histologischem Befund; Indikation=rechtfertigende Indikation, die zur FNP führte; Kat=Katecholamine im 24h-Sammelurin; norm =normwertig; (T) Symptomtrias vor FNP bekannt

4.5 Präoperative antihypertensive Therapie

Eine antihypertensive Prämedikation erhielten 39 Kinder (Tabelle 14). Der nichtselektive α-Blocker Phenoxybenzamin fand dabei sowohl in der Mono- (n=13) als auch Kombinationstherapie (n=18) bevorzugt Verwendung. β-Blocker (n=1) und Calciumkanalblocker (n=2) wurden als Einzelmedikament selten verabreicht. Als Kombinationstherapie fanden Präparate dieser Substanzklassen jedoch häufig Anwendung. Bei elf Patienten (20,4%) wurde auf die präoperative Gabe von Antihypertensiva verzichtet. Einen Überblick über die Häufigkeit der verwendeten Wirkstoffe gibt Abbildung 8.

Abbildung 8: Antihypertensive Mono- und Kombinationstherapien



Es wurde analysiert, inwiefern die Symptomatik bei Diagnosestellung Einfluss auf die Verordnung einer antihypertensiven Prämedikation hatte und inwiefern sich Komplikationsraten unterscheiden (Tabelle 14). Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie führte in nahezu allen Fällen zur Durchführung einer präoperativen antihypertensiven Therapie, wohingegen lediglich bei der Hälfte der normotensiven Patienten präoperativ eine Einstellung auf Antihypertensiva erfolgte.

Zwei Drittel der präoperativ antihypertensiv eingestellten Patienten zeigten während des operativen Verlaufs stabile Blutdruckwerte. Unter den Patienten ohne Antihypertensiva ergab sich jedoch ein ähnliches Ergebnis.

Tabelle 14: Vergleich der Patienten mit und ohne präoperativer antihypertensiver Therapie hinsichtlich primärer Symptomatik und intraoperativer Blutdruckstabilität

Antihypertensiva präoperativ	**Ja**		**Nein**		**p-Wert**
	N	**%**	**N**	**%**	
Gesamt (k.A. n=4)	39	72,2	11	20,4	-
Symptomatik					0,48 (Fisher's Exact)
• symptomatisch	34	87,2	10	90.9	
• asymptomatisch	5	12,8	1	9,1	
Blutdruck (systolisch)					-
• <95. Perzentile	3	7,7	3	27,3	
• >95. Perzentile	34	87,2	5	45,5	
• k.A.	2	5,1	3	27,3	
RR intraoperativ					1,0 (Fisher's Exact)
• stabil	22	56,4	6	54,5	
• instabil	11	28,2	3	27,3	
• k.A.	6	15,4	2	18,2	

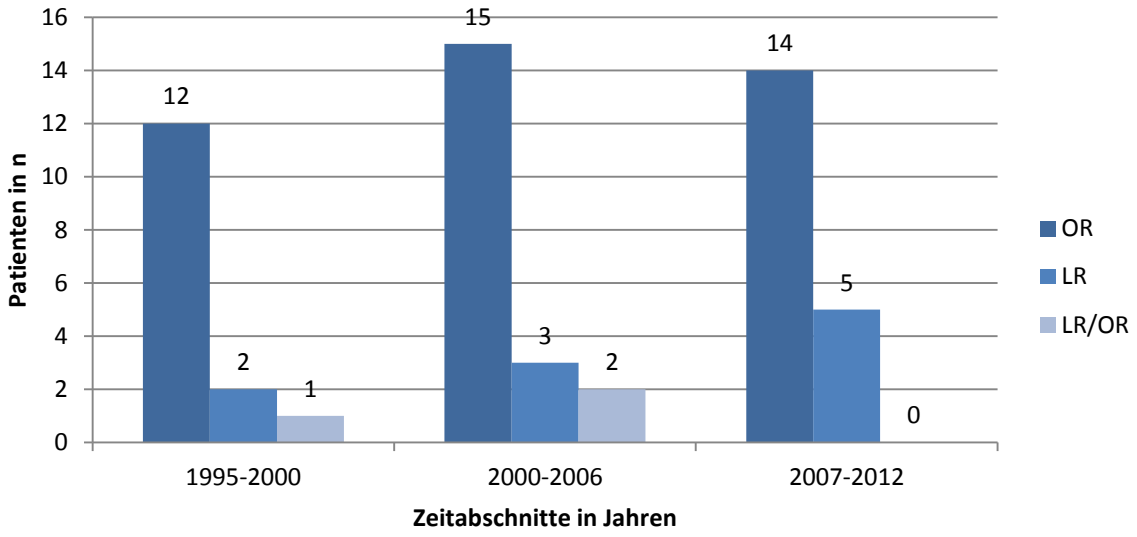
4.6 Konventionell-offene und laparoskopische Operationen im Vergleich

Wie Tabelle 15 zeigt, überstieg die Anzahl der offen operierten Patienten (n=41; 75,9%) jene der laparoskopischen Eingriffe um das Vierfache (n=10; 18,5%). Der Anteil von laparoskopisch durchgeführten Operationen blieb über den Zeitraum der GPOH-MET 97 Studie konstant (Abbildung 9).

Tabelle 15: Operative Verfahren bei chromaffinen Tumoren

	Gesamt		PCC		PGL		PCC+PGL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Operation								
• offen	41	75,9	21	72,4	15	83,3	5	71,4
• laparoskopisch	10	18,5	6	20,7	3	16,7	1	14,3
• LR/OR	3	5,6	2	6,9	0	0	1	14,3

Abbildung 9: Anteil offen und laparoskopisch durchgeführter Resektionen sowie Konversionsoperationen im zeitlichen Verlauf



Es wurde untersucht, ob Tumorlokalisation und Tumorgröße Einflussfaktoren zur Wahl des Operationsverfahrens waren (Tabelle 16). Die Wahl des operativen Vorgehens war jedoch weder von der Tumorlokalisation noch von der Tumorgröße abhängig. Die laparoskopisch resezierten Tumoren maßen im Schnitt 4,1cm, die offen operierten Tumoren waren mit 4,8cm unbedeutend größer (T-Test, p=0,24).

Drei laparoskopisch begonnene Tumorresektionen wurden abgebrochen und offen weitergeführt. Alle drei Konversionen wurden bei rechtsseitig gelegenen Tumoren

erforderlich, darunter zwei PCC und ein PGL nahe der rechten Nebenniere. Als Gründe für den Abbruch des laparoskopischen Verfahrens wurde in einem Fall eine Läsion im Bereich der Vena cava inferior genannt. Die hieraus resultierende stärkere Blutung konnte endoskopisch nicht zum Stillstand gebracht werden. Bei einem weiteren Kind war die Größe der Leber für ein sicheres laparoskopisches Instrumentieren hinderlich. Eine Relaparotomie wurde infolge eines Adhäsionsileus einige Monate später erforderlich. Im dritten Fall erwies sich der Tumor mit 6x4x4cm für eine retroperitoneoskopische Entfernung als zu groß, sodass der Tumor schließlich über einen offenen retroperitonealen Zugang entfernt wurde. Dieses Kind blieb frei von perioperativen Komplikationen, entwickelte aber nach 44 Monaten ein kontralaterales PCC. Die drei Konversionsoperationen erfolgten ohne Ruptur der Tumorkapsel (R0-Resektion).

Unter den laparoskopischen Eingriffen kam es bei einem Patienten zu einer Tumorkapselruptur. Blutdruckveränderungen traten bei einem Patienten auf, der allerdings unter keiner präoperativen antihypertensiven Therapie stand. R0-Resektionen wurden bei acht der zehn laparoskopischen Operationen erreicht.

Bei 34% der konventionell offen operierten Patienten traten intraoperative Blutdruckschwankungen auf. Neun der hämodynamisch instabilen Patienten hatten zuvor keine antihypertensive Medikation erhalten. Die Tumorkapsel blieb bei 32 (78%) der konventionell operierten Tumoren intakt. Insgesamt konnte nach offener Tumorresektion überwiegend eine R0-Resektion (n=29; 70,7%) gesichert werden. Perioperative Komplikationen nach offener Tumorresektion wurden bei zehn Patienten (24,4%) beschrieben. Es wurden bei drei offen operierten Patienten Lungenatelektasen, zwei Patienten mit Pleuraergüssen und Aszites, vier transfusionspflichtige Blutungen nach Verletzung renaler Gefäße und ein Patient mit Pneumothorax sowie Spinalnervenverletzung geschildert. Ebenfalls wurden in zwei Fällen im postoperativen Verlauf mehrere Relaparotomien zur Adhäsiolyse notwendig.

Insgesamt ergaben sich in der statistischen Auswertung hinsichtlich der Sicherheitskriterien Blutdruckstabilität, Auftreten von Tumorrupturen und postoperativer Resektionsbefund keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Operationsalternativen im Fisher‘s Exact Test (Tabelle 16).

Tabelle 16: Vergleich offen und laparoskopisch durchgeführter Resektionen sowie Konversionsoperationen in der Übersicht hinsichtlich Tumorcharakteristika und definierter operativer Sicherheitskriterien

	OR		**LR**		**LR/OR**		**p-Wert[1]**
Tumorgröße [cm] Mittel (Min-Max)	4,8 (1,7-15)		4,1 (2,6-5)		4,1 (2,4-6,0)		0,24 (T-Test)
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	
Lokalisation							
• adrenal	24	58,5	7	70	2	66,7	0,38
• abdominal/ retroperitoneal	15	36,6	2	20	1	33,3	(Fisher's Exact)
• zervikal/cranial thorakal	2	4,8	1	10	0	0	
Blutdruck intraoperativ							
• stabil	19	46,3	8	80	1	33,3	0,08
• instabil	14	34,1	1	10	0	0	(Fisher's
• k.A.	8	19,5	1	10	2	66,7	Exact)
Tumorkapsel							
• intakt	32	78	9	90	3	100	0,1
• rupturiert	7	17,1	1	10	0	0	(Fisher's
• k.A.	2	4,9	0	0	0	0	Exact)
Resektionsbefund							
• R0	29	70,7	8	80	3	100	0,43
• R1	3	7,3	1	10	0	0	(Fisher's
• R2	8	19,5	1	10	0	0	Exact)
• k.A.	1	2,4	0	0	0	0	

[1]Vergleich der Gruppe OR und LR ohne Berücksichtigung der Konversionsoperationen LR/OR

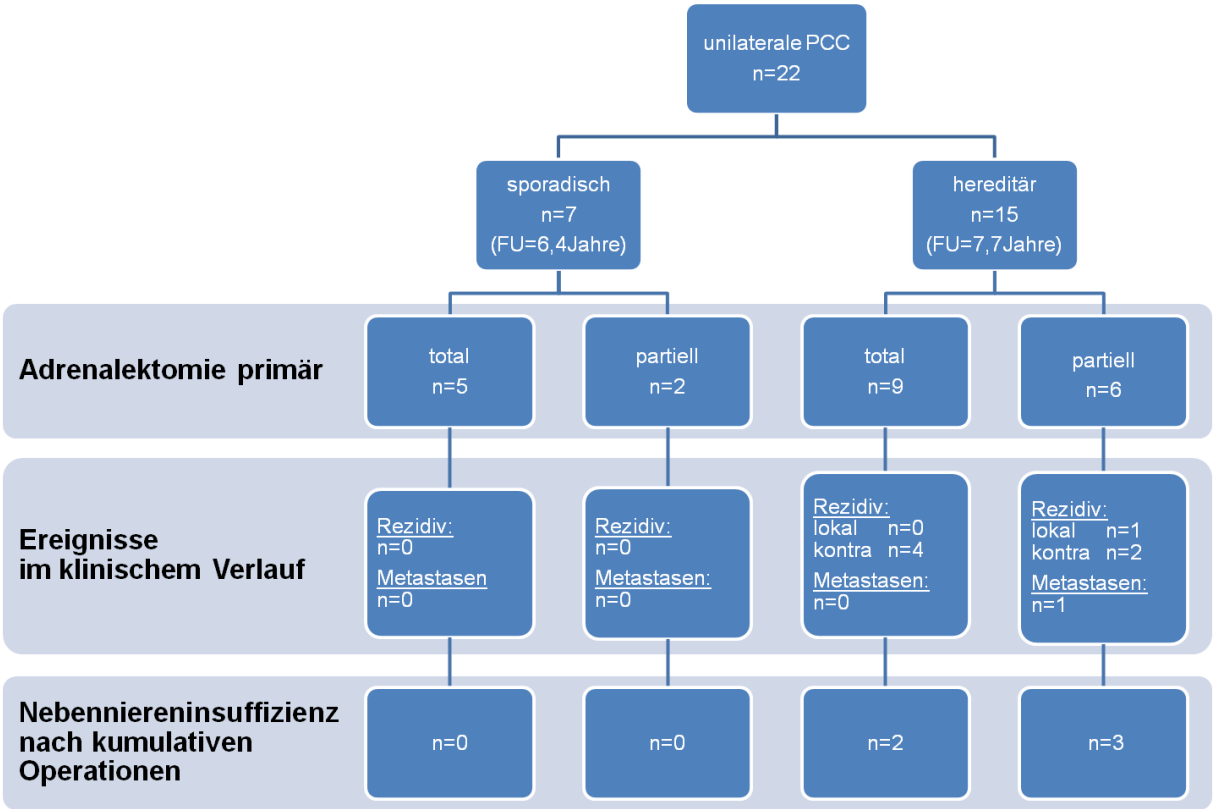
4.7 Partielle und totale Adrenalektomie im Vergleich

Die Resektion eines initial einseitig angelegten PCC erfolgte bei 22 Patienten. Fünf von sieben sporadischen PCC wurden im Rahmen einer TAE und zwei Tumoren unter vollständigem Erhalt der Nebenniere entfernt. Im FU zeigten alle Kinder und Jugendlichen mit sporadischen Tumoren unabhängig vom Ausmaß der AE keine Anzeichen einer Nebennierenrindeninsuffizienz. Ebenfalls traten in der Gruppe der sporadischen PCC keine weiteren Tumoren in der kontralateralen Nebenniere auf, sodass kein erneuter Eingriff erforderlich wurde (mittleres FU=6,4 Jahre). Bei den partiell adrenalektomierten Patienten mit sporadischen PCC wurde bis zum aktuellen Zeitpunkt kein Auftreten von Metastasen registriert.

Bei neun von 15 Patienten mit hereditären PCC erfolgte ebenfalls eine TAE. In der

Nachbeobachtung entwickelten vier dieser Patienten ein PCC in der kontralateralen Nebenniere. Kumulative Operationen führten bei zwei dieser Patienten zu einer Nebenniereninsuffizienz mit Bedarf einer regelmäßigen Corticosteroidsubstitution. Metastasen konnten in dieser Gruppe in der Nachbeobachtung nicht nachgewiesen werden (mittleres FU=7,7 Jahre). Eine PAE wurde bei sechs der nachweislich genetisch bedingten unilateralen PCC durchgeführt. In dieser Gruppe fand sich ein Lokalrezidiv bei einem Kind, ein PCC der kontralateralen Nebenniere trat bei zwei Kindern auf. Metastasen ließen sich histopathologisch bei einem Kind im LK-Gewebe im Verlauf nachweisen. Eine Nebenniereninsuffizienz mit Corticosteroidabhängigkeit resultierte nach kumulativen Folgeoperationen bei der Hälfte der Kinder mit initial durchgeführter PAE (n=3) (Abbildung 10).

Abbildung 10: Vergleich des klinischen Verlaufs nach TAE und PAE unter primär unilateralen sporadischen und hereditären PCC



4.8 Malignität und Chemotherapie

Insgesamt hatten sieben Kinder (13%) histologisch bestätigte Metastasen in nicht chromaffinen Organen (Tabelle 17). Bei sechs Kindern bestanden Metastasen bereits bei Erstdiagnose. Ein Kind verstarb infolge von Knochenmetastasen, welche etwa vier Monate nach Erstdiagnose szintigrafisch diagnostiziert wurden. Zwei der malignen Tumoren waren adrenal lokalisiert, drei extraadrenal und zwei multifokal.

Von einer Metastasierung chromaffiner Tumorzellen waren am häufigsten die regionalen LK (n=3), Skelettsystem (n=2) und Lunge (n=2) betroffen. Hirn- oder Lebermetastasen waren bei keinem Kind nachweisbar (Tabelle 18).

Unter den Patienten mit LK- und Fernmetastasen fanden sich überwiegend Kinder mit genetischen Syndrom: zwei mit *vHLS*- und ebenfalls zwei mit *SDHB*-Mutation. In den übrigen drei Fällen lagen der GPOH-MET 97 Studie keine genetischen Analysen vor. Maligne Tumoren waren mit 5,4cm (2,5 bis 9cm) im Durchschnitt größer als nicht-maligne Tumoren mit 4,6cm (1,7 bis 15cm). Dieser Unterschied war im T-Test nicht signifikant (Tabelle 17).

Eine Übersicht der unterschiedlichen Behandlungsstrategien und Therapieziele der verschiedenen Zentren gibt Tabelle 18. Zwei Patienten erreichten nach operativer Metastasenresektion eine CR. Eine Chemotherapie erhielten fünf der sieben Patienten. Die Chemotherapie nach GPOH-MET 97 Protokoll erfolgte bei drei Patienten, wobei eine CR und zwei SD erzielt wurden. Zwei Patienten erhielten eine Behandlung nach alternativem chemotherapeutischem Schema, worunter ein PD und ein letaler Ausgang zu verzeichnen waren (Tabelle 18).

Tabelle 17: Benigne und maligne PCC und PGL

	benigne		**Maligne**	
Tumorgröße [cm] Mittel (Min-Max)		4,6 (1,7-15,0)		5,4 (2,5-9,0)
	N	**%**	**N**	**%**
Anzahl	47	87	7	13
Genetik				
• hereditär	29	61,7	4	57,1
• sporadisch	6	12,8	0	0
• k.A.	12	25,5	3	42,9

Tabelle 18: Übersicht aller malignen chromaffinen Tumoren hinsichtlich Charakteristika, Therapie und Outcome

Tumor	Genetik	Metastasen-Lokalisation	Resektions-befund	Metastasen-Resektion	MIBG-Therapie	Chemotherapie adjuvant	Outcome	FU [Jahre]
PGL	vHLS	LK	R1	+	-	6 Blöcke MET97	SD	14,6
PCC	k.A.	Knochen	R0	-	-	Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid, Vincristin, Carboplatin, MTX, Vindesin, Cyclophosphamid, Daunoxome	†	0,7
PCC+PGL	SDHB	LK	R0	+	-	-	CR	6,7
PCC	SDHB	LK, Knochen	R2	-	1x50Gbq	4 Blöcke MET97	SD	2,2
PCC+PGL	vHLS	Knochen	R0	-	-	-	CR	4,2
PGL	k.A.	Lunge	R0	+	-	6 Blöcke MET97	CR	6,7
PGL	k.A.	Lunge	R0	+	-	Vincristin, Venesid, Cyclophosphamid, Doxorubizin, Endoxan, Cisplatin, Carboplatin, Vepesid	PD	1,6

Resektionsbefund=bezogen auf Primäroperation des chromaffinen Tumors, FU=Follow-up-Zeit; (SD) stable disease; (CR) curative remission; (PD) progressive disease; (†) Tod

4.9 Klinischer Verlauf und Prognose

Von den 54 Patienten der GPOH-MET 97 Studie waren nach einem mittleren FU von 5,5 Jahren (0 bis 17 Jahre) zwei Patienten verstorben. Die Gesamtüberlebensrate der Kinder und Jugendlichen mit PCC oder PGL lag somit bei 96,3% bei einer mittleren OS-Zeit von 16,4 Jahren (Abbildung 11).

Ein Kind verstarb nach zunächst lokal rezidivierendem, später metastasierendem rechtsseitig gelegenen malignen PCC bei unbekannter Genetik an einer tumorbedingten Herz-Kreislauf- und Ateminsuffizienz. In diesem Fall erwies sich die Diagnose eines PCC besonders schwierig aufgrund einer unauffälligen Familienanamnese und unauffälliger biochemischer Befunde. Als Todesursache des zweiten Kindes wurde eine akute myeloische Leukämie (AML) genannt. Ein Zusammenhang des Todes mit der endokrinen Tumorerkrankung eines PCC konnte in diesem Fall nicht festgestellt werden.

19 (35,2%) Kinder bzw. Jugendliche wurden nach 6,8 Jahren aus der Betreuung der GPOH-MET 97 Studienleitung verloren. Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung waren die Patienten durchschnittlich 18,6 (4 bis 32) Jahre alt.

Das EFS betrug im Mittel 6,6 (5,0 bis 7,7) Jahre. Mit dem Eintreten des ersten Ereignisses war nach durchschnittlich 2,3 Jahren zu rechnen. Fast die Hälfte der Kinder (n=26; 48,2%) waren von einem Ereignis betroffen, wobei 15 Patienten Neubildungen der chromaffinen Tumoren in Form von Lokalrezidiven oder Zweittumoren aufwiesen. Lokalrezidive traten etwa ein Jahr früher in Erscheinung (1,6 Jahre nach ED) als chromaffine Zweittumoren (2,8 Jahre nach ED) (Tabelle 19). Neben Zweittumoren und Lokalrezidiven traten weitere Ereignisse auf. Hierzu zählen Mikrometastasen eines MTC bei MEN2A (n=1), terminale Niereninsuffizienz mit Arteriolosklerose als Zeichen einer malignen Hypertonie (n=1), Hämangioblastome (n=2) und Mikroangiome der Augen (n=1) jeweils bei vHLS-Patienten, sowie das das Auftreten eines Zweitmalignoms AML bei einem NF1- und einem SDHB-Patienten.

Einflussfaktoren auf das EFS wurden mittels Log-Rank-Test im Kaplan-Meier Verfahren verglichen. Im Log-Rank-Test konnte kein signifikanter Unterschied der EFS hinsichtlich der Lokalisation, der Multifokalität des Tumors, des Geschlechtes, des Ausmaßes der AE, der Art des Operationsverfahrens oder der Dignität nachgewiesen werden.

Signifikante Unterschiede im kumulativen EFS ergaben sich zwischen sporadischen und genetischen Tumoren (Abbildung 12). In Nachfolgeuntersuchungen wurden bei Kindern ohne nachgewiesenes genetisches Syndrom im Gegensatz zu Kindern mit genetischem Syndrom keine Rezidive, Metastasen oder andere Folgeerkrankungen gefunden. Das Fehlen eines genetischen Syndroms ging mit einem EFS von 100% einher. Lag hingegen ein genetisches Syndrom einem PCC bzw. PGL ursächlich zugrunde, sank das EFS auf 41,2%. Dieser Unterschied erreichte statistische Signifikanz (Log Rank, p=0,013). Die Art des genetischen

Syndroms schien hinsichtlich des Auftretens eines Ereignisses von untergeordneter Rolle in der statistischen Auswertung.

Ein signifikanter Unterschied im Log-Rank-Test konnte zwischen Patienten mit R0-Resektion und Patienten mit R1- oder R2-Resektion festgestellt werden (Log Rank, p=0,04). R0-Resektionen erreichten ein EFS von 67,5%, für höhere Resektionsgrade wurde ein EFS von 28,6% berechnet (Abbildung 13). Eine Darstellung der Ereignisse im Detail nach postoperativen Resektionsgrad bietet Tabelle 20.

Tabelle 19: Dokumentierte Ereignisse nach Art im Verlauf der Nachuntersuchungen mit mittlerer Zeit des Auftretens des 1.Ereignisses

	1.Ereignis		Auftreten 1.Event [Jahre]	2.Ereignis		3.Ereignis		4.Ereignis		5.Ereignis	
	N	%		N	%	N	%	N	%	N	%
Lokalrezidiv	4	7,4	1,6	3	5,6	1	1,9	-	-	-	-
Zweittumor	6	11,1	2,8	6	11,1	1	1,9	1	1,9	1	1,9
Metastase	4	7,4	0,02	-	-	-	-	-	-	-	-
Sonstiges[1]	6	11,1	4,9	-	-	1	1,9	1	1,9	-	-
Lokalrezidiv+ Zweittumor	3	5,6	0,9	-	-	-	-	-	-	-	-
Lokalrezidiv+ Metastase	2	3,7	1,3	-	-	-	-	-	-	-	-
Metastase+ Sonstiges	1	1,9	0,08	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt	26	48,2	2,3	9	16,7	3	5,6	2	3,7	1	1,9

[1]Sonstiges: Mikrometastasen eines MTC bei MEN2A (n=1), terminale Niereninsuffizienz mit Arteriolosklerose als Zeichen einer malignen Hypertonie bei VHLS (n=1), Hämangioblastome bei VHLS (n=2), Mikroangiome der Augen bei VHLS (n=1), Zweitmalignom AML bei NF1 und SDHB (n=2)

Abbildung 11: Kumulatives OS von 54 Patienten der GPOH-MET 97 Studie

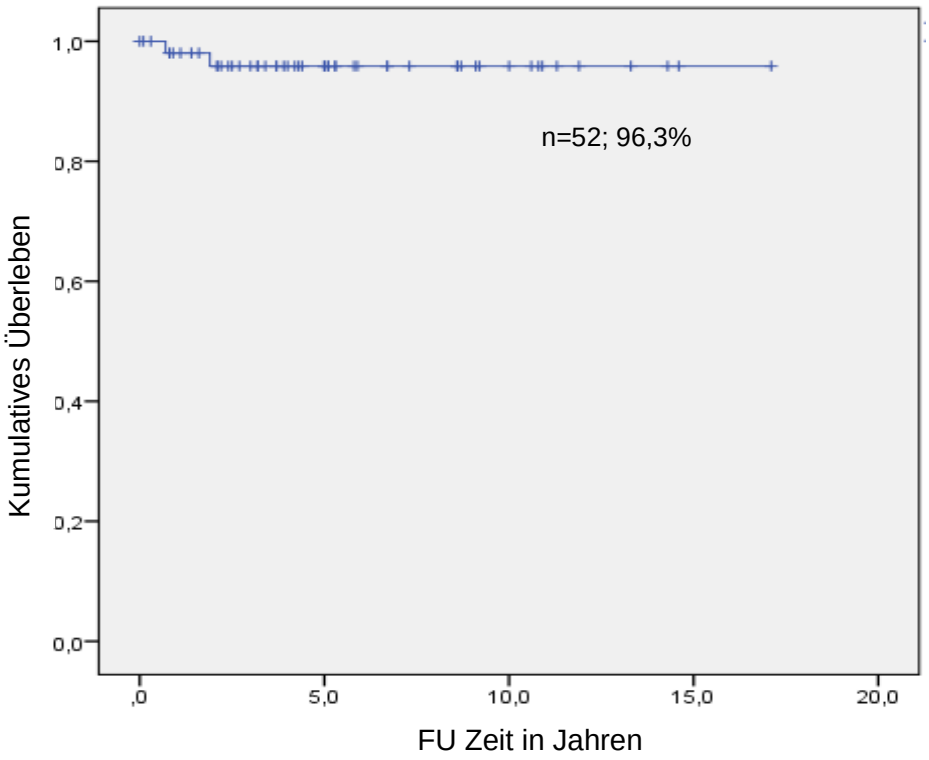
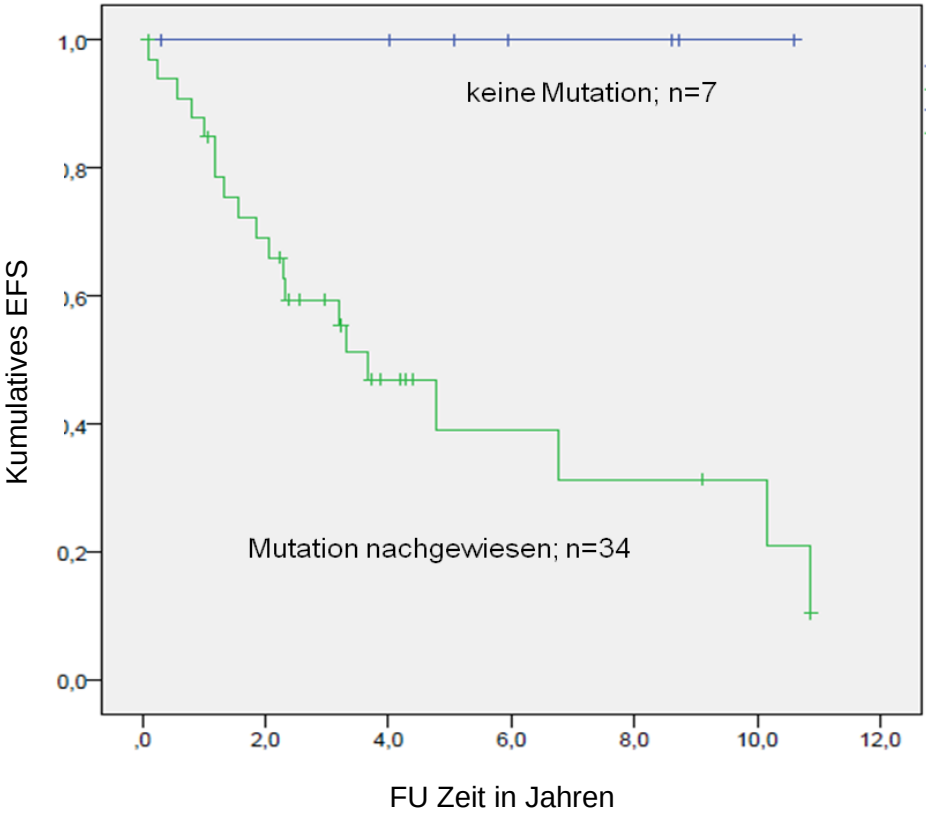


Abbildung 12: Kumulatives EFS hereditärer und sporadischer Tumoren

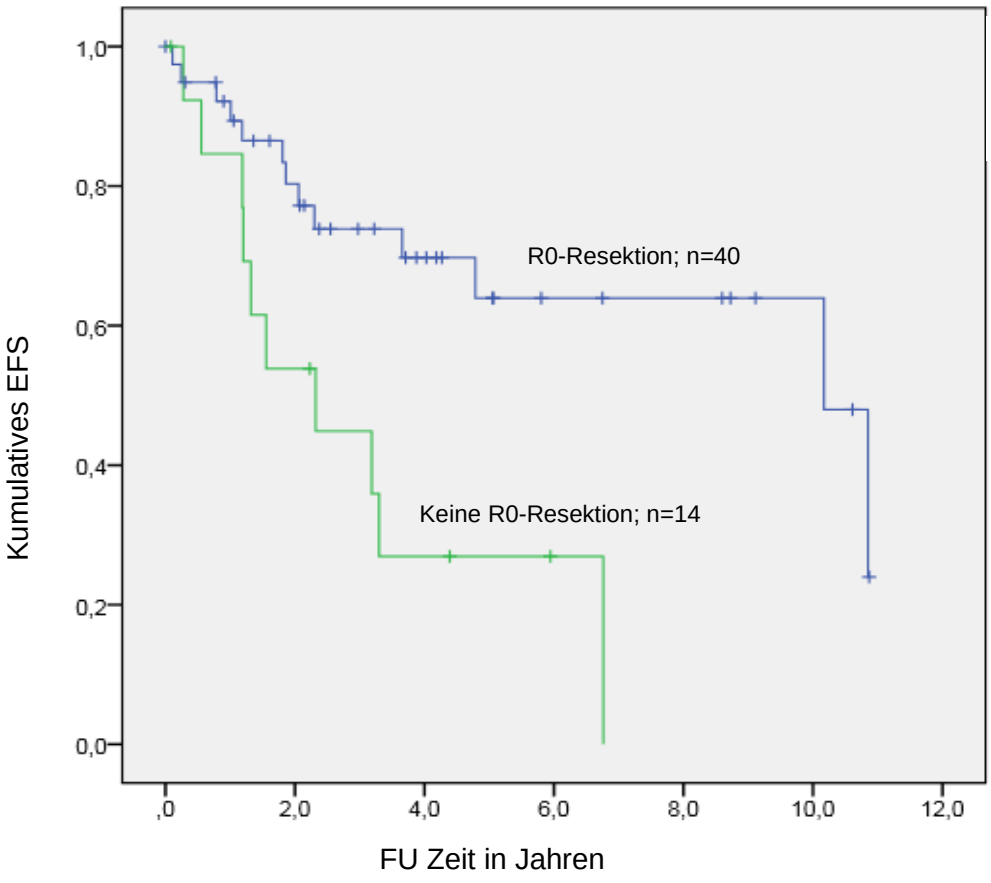


Log Rank, p=0,013

Tabelle 20: Ereignisse im Detail nach postoperativen Resektionsgrad

	R0		R1		R2		k.A.	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Gesamt	40	74,1	4	7,4	9	16,7	1	1,8
Kein Ereignis	27	67,5	0	0	4	44,4	0	0
Erstereignis	13	32,5	4	100	5	55,6	1	100
• Lokalrezidiv	4	10	3	75	0	0	0	0
• Zweittumor	4	10	1	25	0	0	1	100
• Metastase	0	0	0	0	1	11,1	0	0
• Sonstiges	4	10	0	0	3	33,3	0	0
• Lokalrezidiv+ Zweittumor	1	2,5	0	0	0	0	0	0
• Lokalrezidiv+Metastase	0	0	0	0	1	11,1	0	0
Weitere Ereignisse im Verlauf	4	10	3	75	2	22,2	1	100

Abbildung 13: Kumulatives EFS nach postoperativen Resektionsgrad



Log Rank, p=0,04

5 Diskussion

5.1 Patienten- und Tumorcharakteristika

Im Hinblick auf das durchschnittliche Diagnosealter bei Kindern ordnet sich die GPOH-MET 97 Studie mit 12,2 Jahren zwischen den Ergebnissen vorhergehender Studien ein [9;24]. Auch die Inzidenz entspricht mit zwei bis drei diagnostizierten Kindern mit PCC oder PGL pro 1.000.000 im Jahr bisherigen Studienergebnissen. Bei der berechneten Inzidenz muss jedoch berücksichtigt werden, dass einerseits neben den Meldungen aus Deutschland der GPOH-MET 97 Studie die Daten von drei Kindern aus Österreich und zwei Kindern aus der Schweiz zur Auswertung vorlagen. Andererseits ist mit einer Dunkelziffer an nicht gemeldeten Fällen zu rechnen, sowie mit ausgeschlossenen Fällen bei fehlender Einwilligung oder unzureichender Datenweitergabe an die Studienzentrale.

In der GPOH-MET 97 Studie zeigte sich eine deutliche Jungenwendigkeit. Eine Dominanz des männlichen Geschlechts unter pädiatrischen PCC- und PGL-Patienten wurde in mehreren kleineren Studien beschrieben [11;24;52;58;59]. Pham et al. fanden in ihrer Studie gleich viele Jungen und Mädchen [10]. Barontini et al. konnten in ihrer Studie einen höheren Anteil männlicher Patienten nur bei den unter 10-Jährigen feststellen [8].

Der Anteil extraadrenaler Tumoren lag mit 33,3% zwischen den differierenden Angaben von 12,5% und 60% PGL in der kindlichen Population, entspricht jedoch der überwiegenden Mehrzahl verschiedener Studien, die die kindliche Population auf PCC und PGL untersuchten [10;11;24]. Bilaterale bzw. multifokale Läsionen kamen bei 22,2% der Kinder vor, was ebenfalls bisherige Angaben von 19% bis 38% in bisherigen Fallstudien widerspiegelt [8;9;24].

Die Patienten der GPOH-MET 97 Studie präsentierten ein breites Spektrum typischer Symptome der arteriellen Hypertonie im Kindesalter. Während im Erwachsenenalter das Vorliegen der PCC-typischen Symptomtrias bestehend aus Kopfschmerz, Palpitationen und Schwitzen wegweisend bei der Diagnose eines PCC oder PGL sein kann, fanden sich in der GPOH-MET 97 Studie nur sieben Patienten mit dieser Symptomkombination. Dennoch wurden diese drei Symptome einzeln in der GPOH-MET 97 Studiengruppe wie auch in anderen Studien über PCC und PGL im Kindesalter am häufigsten neben dem Hauptsymptom der arteriellen Hypertonie beobachtet [6;8;10;11]. Im Vergleich zu Erwachsenen, die vermehrt hypertone Krisen zeigten, beobachteten mehrere Autoren einen persistierenden Hypertonus bei der kindlichen und jugendlichen Population [8;9;58-60]. Die Erscheinungsform der arteriellen Hypertonie wurde in der GPOH-MET 97 Studie jedoch nicht erfasst. Mit 72,2% der Kinder fiel die Mehrheit durch einen erhöhten Blutdruck auf. Eine arterielle Hypertonie sollte daher im Kindesalter differentialdiagnostisch an ein PCC bzw.

PGL denken lassen, sofern andere häufigere Ursachen bereits ausgeschlossen werden konnten. Eine Langzeit-Blutdruckmessung sowie bildgebende und laborchemische Untersuchungen sind zur Eingrenzung der Diagnose anzuschließen. Bei bildgebend nachgewiesener adrenaler Raumforderung oder Raumforderungen entlang des Grenzstranges sollte eine fehlende Symptomatik nicht zu einem generellen Ausschluss eines chromaffinen Tumors verleiten, da Symptome bei PCC und PGL im Kindesalter nicht obligat in Erscheinung treten. So präsentierten sich sieben Patienten (13%) ohne jegliche Symptomatik. Zu demselben Ergebnis bezüglich des Anteils asymptomatischer Patienten im Kindesalter kamen auch Ludwig et al. in ihren Analysen [6]. Belsevich et al. berichteten über 17% asymptomatischer kindlicher PCC- und PGL-Patienten [9]. Bei einem Patienten der GPOH-MET 97 Studie verhalf eine Routineuntersuchung im Rahmen des MEN2-Screeningprogrammes zu einer frühzeitigen Diagnose des PCC im symptomfreien Intervall. Dies unterstreicht die Rolle des genetischen Screenings in betroffenen Familien.

5.2 Genetische Analysen

Eine gezielte Erhebung der Familienanamnese trägt zu einer Eingrenzung möglicher zugrundeliegender Mutationen bei [6]. Autoren fanden in der kindlichen Population im Vergleich zu Erwachsenen öfter eine positive Familienanamnese, welche mit 30% bis 33% angegeben wird [6;10]. 24 Familien der GPOH-MET 97 Studienteilnehmer bestätigten das Vorkommen eines PCC oder PGL bei erst- bis viertgradig Verwandten. Eine positive Familienanamnese ging immer mit dem Nachweis einer genetischen Mutation eines PCC- oder PGL-assoziierten Syndroms einher.

Bei der körperlichen Untersuchung sollte auf syndromspezifische Veränderungen und Fehlfunktionen geachtet werden, obwohl diese in der GPOH-MET 97 Studiengruppe nur bei einem Kind mit MEN2A und vier Patienten mit vHLS dokumentiert wurden [28].

Im Unterschied zu der Mehrzahl der Studien über PCC bei Kindern, die den Anteil hereditärer Tumoren im Kindesalter mit 9% bis 40% bestimmten, konnte bei 82,9% der genetisch untersuchten GPOH-MET 97 Studienpatienten ein PCC- bzw. PGL-assoziiertes genetisches Syndrom nachgewiesen werden [8;10;61;62]. Bei sieben Patienten blieb die Suche genetischer Mutationen im Zusammenhang mit PCC ergebnislos. Anhand dieser differenten Werte ist eine bisherige Unterschätzung des Anteiles familiärer PCC und PGL in der pädiatrischen Patientengruppe anzunehmen. Entsprechend Neumann et al. liegen 56% der sporadisch definierten Tumoren bei unter 18-Jährigen eine Syndrom-assoziierte genetische Mutation zugrunde [7;59;63]. Auch Karasek et al. berichteten, dass 7,5% bis 27% der Patienten mit sporadischen Tumoren Träger von Keimbahnmutationen sind, die mit

genetischen Syndromen assoziiert sind. Als Ursache für eine verkannte hereditäre Genese werden genetisches Imprinting, inkomplette Penetranz und de novo Mutationen genannt. Deshalb sind auch alle vermeintlich sporadischen Tumoren auf hereditäre Ursachen zu überprüfen [64]. Mit der Identifizierung weiterer bisher unbekannter genetischer Mutationen ist eine Verringerung des Anteiles sporadischer Tumoren in Zukunft zu erwarten [65].

Nach Ergebnissen der GPOH-MET 97 Studie sind Mutationen des *vHLS*-Genes besonders häufig im Kindes- und Jugendalter vertreten: Nahezu die Hälfte der genetisch untersuchten Patienten (20 von 41) entwickelten einen chromaffinen Tumor infolge einer Mutation im *vHLS*-Gen. Einen hohen Anteil an Kindern mit einer Mutation im *vHLS*-Gen fand ebenfalls Barontini et al. in ihrer Studie. Ein vHLS war bei 28% der 58 Patienten im Alter der vier bis zwanzig Jahren vertreten. Andere Syndrome traten in dieser Studie mit Einzelfällen ebenfalls nur selten auf [8]. Erst in jüngster Zeit konnten Gene neu identifiziert werden, deren Mutationen mit der Ausbildung chromaffiner Tumoren assoziiert sind. Diese Mutationen betreffen das *SDHAF2*-Gen, welches ein Enzym zur Flavination der SDHA-Untereinheit encodiert, sowie die Tumorsupressorgene *TMEM 127* und *MAX* [28;64]. Eine Berücksichtigung dieser Mutationen in den genetischen Analysen der GPOH-MET 97 Studie konnte aufgrund ihrer relativen Aktualität nicht erfolgen. Der Anteil dieser neu beschriebenen genetischen Mutationen in der kindlichen Population ist jedoch in Hinblick auf einen hohen Nachweis von Mutationen im *vHLS*-Gen sowie einen geringen Anteil sporadischer Tumoren als entsprechend gering einzuschätzen. Dennoch bleibt die Verteilung genetischer Syndrome innerhalb der Gruppe von Patienten ohne genetische Testung offen, die immerhin 24% der Studiengruppe darstellt. Eine standardisierte Untersuchung der neu beschriebenen Mutationen wird sich erst in Zukunft in der genetischen Diagnostik etablieren, wodurch genaue Angaben über ihre Verteilung ermöglicht werden.

Die Erkenntnis über Neumutationen und die Identifizierung neuer PCC-assoziierter Mutationen führten zu einem Paradigmenwandel. Wurde in der Vergangenheit zunächst die Familienanamnese verwendet, um Patienten mit genetischen Syndromen zu erkennen und dann zu testen, sieht der diagnostische Algorithmus heute eine genetische Testung aller Kinder vor. Bis zum Jahr 2000 waren nur MEN2, vHLS und NF1 als PCC und PGL-assoziierte Syndrome bekannt [3]. Erst seit 2002 gehört das genetische Screening zum diagnostischen Standard von PCC und PGL-Patienten. Dies erklärt den hohen Anteil nicht genetisch untersuchter Tumorträger. Eine Berücksichtigung dieses Standards erfolgte erst im Verlauf der GPOH-MET 97 Studie und wird einen festen diagnostischen Bestandteil zukünftiger Studien und Register darstellen [21].

Einen Unterschied der Tumorgröße zwischen hereditären und sporadischen PCC und PGL konnte die GPOH-MET 97 Studie nicht finden, weshalb die Tumorgröße als Prädiktor der Tumorgenese ungeeignet scheint. Multifokalität des Tumors hingegen kann auf hereditäre

Genese des Tumors hinweisen. Obwohl im Fisher's Exact Test kein signifikanter Unterschied im Vorkommen von uni- und bilateralen bzw. multifokalen chromaffinen Tumoren in Abhängigkeit vom Vorliegen einer sporadischen oder einer hereditären Tumorgenese erbrachte, zeigten Kinder mit sporadischem Tumor ausschließlich unifokale Läsionen. Daher sollte bei der Altersgruppe der unter 18-Jährigen besonders bei multifokalen und bilateralen chromaffinen Tumoren an eine hereditäre Tumorgenese gedacht werden [7;35].

5.3 Bildgebende Diagnostik

Insgesamt erwiesen sich die konventionellen bildgebenden Verfahren wie Sonografie, MRT und CT effektiv in der Darstellung der adrenalen und extraadrenalen Raumforderungen mit Sensitivitäten von 94,1% und 100%. Mit einer Sensitivität von 90,7% reicherte auch ein Großteil der PCC und PGL das Nukleid ^{123}I-MIBG an. Die Spezifitäten und der prädiktive Wert konnten für die bildgebenden Verfahren nicht ermittelt werden, da sich die Studie ausschließlich aus Patienten mit histologisch gesichertem PCC bzw. PGL zusammensetzt. Eine statistisch vergleichende Analyse der Sensitivitäten funktioneller bildgebender Verfahren bei verschiedenen genetischen Subgruppen erschien aufgrund niedriger Fallzahlen in dieser Studie insuffizient. Eine Evaluation nuklearmedizinischer bildgebender Verfahren bei PCC und PGL im Kindesalter wird erst in den kommenden Jahren möglich werden, da sich diese erst im Verlauf der Studienphase etablierten und daher nicht jeder teilnehmenden Klinik im Verlauf der Studienzeit zur Verfügung standen.

5.4 Diagnostik mittels Feinnadelpunktionen

Die Hälfte der FNP erfolgte bei Verdacht auf ein Neuroblastom. Neuroblastome stellen eine wichtige Differentialdiagnose von PCC und PGL im Kindesalter dar. Aufgrund ihrer gemeinsamen Abstammung von Neuralleistenzellen sind Neuroblastome wie auch chromaffine Tumoren, zur Freisetzung von Katecholaminen fähig, sodass sie in ihrem klinischen Erscheinungsbild, Histologie und Lage chromaffinen Tumoren ähneln [10;60]. Die feingewebliche Untersuchung von Tumorgewebe gehört zum standardisierten Prozedere bei fortgeschrittenen Neuroblastomen bestimmter Risikofaktoren [66]. Die Entnahme von Tumormaterial zur Diagnosesicherung erfolgt in der Regel mit der Operation. FNP sind durchaus üblich, bergen jedoch im Falle von chromaffinen Tumoren eine erhöhte Gefahr für Komplikationen wie Hämorrhagien, Tumorkapselruptur, hypertensive Krisen, Myokardinfarkt, Arrhythmien und intrakraniellen Blutungen. Tödliche Ausgänge sind in der Literatur beschrieben [67]. Die Indikation zur Feinnadelbiospie muss insbesondere im Kindesalter

streng gestellt und in Zusammenschau der Befunde abgewogen werden. In der GPOH-MET 97 Studie erfolgten FNP in drei Fällen bei differentialdiagnostischem Verdacht auf ein Neuroblastom, in den restlichen drei Fällen bei unklarer Raumforderung. Symptomatisch fielen alle punktierten Kinder zuvor durch einen erhöhten Blutdruck auf. Arterielle Hypertension tritt bei Neuroblastomen im Vergleich zu PCC symptomatisch selten auf und wird mit Inzidenzen von 7% bis 13% angegeben [60]. Das Alter der Kinder, die eine FNP erhielten, betrug zwischen vier und 13 Jahre. Neuroblastome treten bei 40% der Kinder bis zum vierten Lebensjahr auf, 90% werden bis zum sechsten Lebensjahr diagnostiziert, was die Diagnose eines Neuroblastoms ab Schulkindalter unwahrscheinlich macht [1;68].
Komplikationen wurden bei zwei von sechs Kindern der GPOH-MET 97 Studie infolge der FNP in Form von Tachykardie und Blutdruckinstabilität sowie einer Blutung beobachtet. Entsprechend der Leitlinien zum Umgang mit adrenalen Inzidentalomen sollte daher jeder Feinnadelbiopsie eine biochemische Analyse vorangehen, da Feinnadelbiopsien bei PCC und PGL nicht grundsätzlich indiziert und potenziell lebensgefährlich sind [7;69].
Zusammenfassend sollte von einer FNP im Kindesalter abgesehen werden, sofern klinisch Symptome in Zusammenhang mit einem Katecholaminexzess, insbesondere arterielle Hypertonie sowie eine positive Familienanamnese vorliegen. Ebenfalls sollten nach dem sechsten Lebensjahr die Differentialdiagnose eines PCC bzw. PGL aufgrund der unterschiedlichen Inzidenzspitzen eher in Betracht gezogen werden. Bei Erfüllung dieser Kriterien sollte eine totale Resektion des Tumors angestrebt und eine FNP vermieden werden.

5.5 Präoperative antihypertensive Therapie

Die Mehrzahl der Studienzentren der GPOH-MET 97 Studie entschied sich für eine Prämedikation ihrer Patienten mit Antihypertensiva. Auch bei normotensiven Patienten wurde die Gabe als prophylaktische Maßnahme eingesetzt. Dennoch traten unter antihypertensiver Vorbehandlung, ungeachtet ob eine Symptomatik zuvor bestand oder nicht, sowohl unter Mono- als auch Kombinationstherapie Blutdruckschwankungen auf. Umgekehrt wurden auch stabile Blutdruckverhältnisse unter Patienten ohne vorhergehende antihypertensive Therapie beobachtet. Eine signifikante Wirkung der präoperativen Antihypertensivagabe auf die intraoperative Blutdruckstabilität zeigte sich bei der Auswertung der betrachteten Patienten nicht.
Der GPOH-MET 97 Studie lagen weder Dosierungsangaben noch Anästhesieprotokolle zur präzisen Auswertung des Blutdruckverlaufes vor. Es konnten daher keine exakten Blutdruckwerte in Vergleich gezogen werden. Eine Einschätzung der intraoperativen Blutdruckverhältnisse erlaubten lediglich die Berichte der Operateure. Daher können aus der

vorliegenden Auswertung nur begrenzt Empfehlungen abgeleitet werden.

Obwohl weder für Erwachsene noch für Kinder mit PCC oder PGL evidenzbasierte Untersuchungen zum präoperativen antihypertensiven Therapiemanagement existieren, empfahl das erste internationale Symposium zu PCC von 2005 generell die präoperative Gabe von Antihypertensiva bei PCC und PGL sympathischen Ursprungs [13]. Diese Empfehlung stützt sich beispielsweise auf Untersuchungen von Goldstein et al., die bei 69% der Patienten ohne angemessene präoperative α-Adrenorezeptorblockade perioperative Komplikationen feststellten im Vergleich zu 3% bei Patienten, die vor chirurgischen Eingriff eine antihypertensive Therapie erhielten [13;47;70]. Ebenfalls berichten Studien über 30% bis 40% intraoperative Schwankungen bei sogenannten low-risk-Patienten mit präoperativer Normotension [71]. Dennoch wird die Gabe von α-Rezeptorblockern und anderen Antihypertensiva durch Autoren in Frage gestellt, die in ihren Studien einen Anstieg des intraoperativen Blutdruckes über 200mmHg trotz einer hoch dosierten α-Rezeptorenblockade beobachteten. Für Patienten ergebe sich demnach kein Vorteil durch eine antihypertensive Therapie, da sich die Antihypertensiva eher durch zahlreiche Nebenwirkungen, als durch eine Stabilisierung des intraoperativen Blutdruckes bemerkbar machen würden [49]. Ähnliche Beobachtungen beschrieben Shao et al. in ihrer Studie, die 58 Patienten mit normotensiven PCC bzw. PGL in zwei Gruppen teilte, wovon die erste Gruppe eine α-Adrenorezeptorblockade mit Doxazosin präoperativ erhielt, die zweite Gruppe nicht. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der intraoperativen Blutdruck- und Herzfrequenzwerte konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden. Es bestand ein signifikant höherer intraoperativer Bedarf an vasoaktiven Substanzen wie Nitroglycerin, Noradrenalin, Phentolamin und kolloidalen Flüssigkeiten für die Gruppe mit präoperativer Doxazosin-Gabe, um den Blutdruck dieser Gruppe auf einem normotensiven Niveau zu halten. Aus diesen Ergebnissen leiteten Shao et al. die Empfehlung ab, auf die präoperative α-Adrenorezeptorblockade bei normotensiven bzw. asymptomatischen Patienten zu verzichten und dadurch gleichzeitig Nebenwirkungen einer antihypertensiven Medikation zu vermeiden [72;73].

Als Therapie der Wahl bei Kindern mit PCC oder PGL gilt die α1-Adrenorezeptorblockade mit dem nichtkompetitiven α-Rezeptorblocker Phenoxybenzamin [60;66]. Dieser Wirkstoff fand auch unter den Patienten der GPOH-MET 97 Studie sowohl in der Mono- sowie in der Kombinationstherapie bevorzugt Verwendung. β-Blocker und Calciumkanalblocker wurden als Co-Medikament ergänzend zu Phenoxybenzamin angewandt. In Bezug auf ein optimales präoperatives Therapieregime für Kinder mit PCC oder PGL sind nur wenige Studien bekannt und basieren meist auf einem kleinen Patientenkollektiv. Ganesh et al. erzielten mit der präoperativen Gabe von Prazosin oder Doxazosin bei elf Kindern unter zwanzig Jahren perioperativ stabile Blutdruckwerte, drei Patienten zeigten Fluktuationen des Blutdruckes

[74].

Prospektive Studiendesigns mit der Zielstellung des Vergleiches intraoperativer Blutdruckverläufe unter der Anwendung verschiedener präoperativer Therapieregime könnten Aufschluss über eine optimale präoperative Behandlung von Kindern erbringen. Derartige Studiendesigns werden jedoch in Anbetracht der Seltenheit der PCC und PGL im Kindesalter eine länderübergreifende Zusammenarbeit erfordern.

5.6 Konventionell-offene und laparoskopische Operationen im Vergleich

Obwohl die Mehrzahl der Autoren der Kinder- und Erwachsenenliteratur eine laparoskopische Tumorentfernung bei PCC- und PGL-Patienten empfiehlt und diese als Goldstandard gewertet wird, überwog in der GPOH-MET 97 Studie die Gruppe der offen durchgeführten Operationen jene der laparoskopischen um ein Vierfaches in der Anzahl [50;73;75-77]. Die Tumorgröße oder Tumorlokalisation (adrenal bzw. extraadrenal, rechts bzw. links) unterschieden sich zwischen laparoskopisch und offen operierten Patienten in der GPOH-MET 97 Studie nicht.

Bei einem Patienten war ein rechtsseitig gelegener Tumor von 6cm Größe der Grund für eine Konversionsoperation. Dieser Tumor war gleichzeitig der größte unter den primär laparoskopisch operierten Tumoren. Mehrere Fallstudien bei erwachsenen Patienten definierten einen Tumordurchmesser von 6cm als kritische Größe für ein laparoskopisches Vorgehen, da ab dieser Größe vermehrt Komplikationen auftraten und Konversionsoperationen erforderlich wurden [50;75]. Andererseits wurde über komplikationslose laparoskopische Tumorresektionen bei Erwachsenen bis hin zu 14,5cm berichtet [51;77]. Eine maximale Tumorgröße für laparoskopische Tumorresektion bei Kindern wird in der Literatur nicht determiniert. Generell wird jedoch die Entscheidung über ein laparoskopisches Vorgehen bei AE in Abhängigkeit von Körpergröße und Gewicht des Kindes empfohlen [66].

Blutungen oder Behinderungen bei rechtsseitig gelegenen Tumoren durch die Leber wurden in anderen Studien als Grund für eine Konversion bei Resektionen von Nebennierentumoren angegeben [50]. Generell lässt sich aufgrund der Lokalisation chromaffiner Primärtumoren jedoch keine Tendenz zu Konversionsoperationen aus der Literatur ableiten.

Laparoskopische Resektionen bei PCC und PGL wurden erst in den letzten zwanzig Jahren vermehrt durchgeführt und im Rahmen von Studien evaluiert. In der GPOH-MET 97 Studie zeigte sich jedoch keine Zunahme der laparoskopischen Eingriffe im Zeitverlauf. Möglicherweise begründet sich dieses Ergebnis in der Seltenheit des Tumors, die den Operateuren auch in spezialisierten Zentren kaum Möglichkeit für die Entwicklung einer persönlichen Lernkurve im chirurgischen Management mit katecholaminsezernierenden PCC

und PGL erlaubt. Somit scheint die Wahl des operativen Vorgehens zur Resektion eher von den persönlichen Fähigkeiten und Erfahrung des behandelnden Operateurs als von individuellen Tumorcharakteristika beeinflusst zu sein.

Der Vergleich von laparoskopisch und offen operierten Patienten der GPOH-MET 97 Studie ließ keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von intraoperativen Tumorkapselrupturen, Blutdruckschwankungen oder postoperativen Resektionsergebnissen erkennen.

Unter den zehn minimalinvasiven laparoskopischen Primäroperationen wurden eine Tumorruptur sowie instabile Blutdruckwerte bei jeweils einem Patienten beobachtet, postoperative Komplikationen fanden sich nicht. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Komplikationsrate zwischen beiden operativen Verfahren wird in der Literatur selten beschrieben. Die meisten Studien über erwachsene PCC- und PGL-Patienten berichten über ähnliche Bludruckverläufe oder weniger Blutdruckinstabilitäten unter laparoskopischen im Vergleich zu offenen Verfahren. Bei Tumormanipulation wurden Katecholaminexzesse häufiger bei offen operierten Patienten beobachtet als unter laparoskopischen Vorgehen [76;77]. Tiyadath et al. konnten in ihrer Studie keine Rupturen der Tumorkapseln feststellen, auch bei laparoskopisch entfernten Tumoren mit Durchmessern über 8cm. Allerdings existieren Studien, die nach laparoskopischer PCC-Resektion höhere Rezidivraten bei einer hohen Anzahl an Tumorrupturen feststellten, insbesondere beim Vorliegen maligner oder großer Tumoren [76-80]. Vergleichende Analysen in der kindlichen Population konnten bisher keine Unterschiede hinsichtlich hämodynamischer Instabilität oder Rezidivneigung offen und minimal-invasiv resezierter PCC oder PGL feststellen [81;82].

Die höhere Anzahl von Komplikationen bei offenen Resektionen der GPOH-MET 97 Studienpatienten muss unter dem Aspekt der weit differierenden Fallzahlen beider operativer Gruppen betrachtet werden, die deren Vergleich zweifelsfrei einschränken. Eine Vielzahl an Studien, darunter auch Studien über PCC und PGL im Kindesalter, bestätigte dem laparoskopischen Vorgehen bei PCC-Resektionen gegenüber dem konventionell-offenen Verfahren einen Vorteil bezüglich des intraoperativen Blutverlustes, Operationszeiten, Krankenhausliegedauer, der Notwendigkeit intensivmedizinischer Überwachung und postoperativer Analgesie, postoperativen oralen Kostaufbaus und des operativen Ergebnisses [6;50;75;77;83;84]. Diese Parameter wurden von der GPOH-MET 97 Studie nicht analysiert.

Zusammenfassend sind das offene und das laparoskopische Verfahren zur Resektion chromaffiner Tumoren bei Kindern und Jugendlichen hinsichtlich der untersuchten Parameter als gleichwertig zu betrachten.

5.7 Partielle und totale Adrenalektomie im Vergleich

Das Abtragen von funktionalem Nebennierenrindengewebe im Rahmen einer TAE birgt insbesondere bei bilateralen Läsionen die Gefahr einer Nebennierenrindeninsuffizienz bis hin zu einer lebensbedrohlichen Addison-Krise. Das Risiko trotz adäquater Steroidzufuhr eine Addison-Krise nach bilateraler TAE zu entwickeln, wird mit 23% bis 35% angegeben [85;86]. Eine solche Situation ist besonders bei Tumorneubildungen in der kontralateralen Nebenniere zu befürchten, wenn aufgrund erneuter Operationen erhaltene Reserven verloren gehen. Somit stellt die PAE eine logische Alternative insbesondere für Patienten mit hereditären Tumoren dar. Allerdings ist eine zweifelsfreie inspektorische Unterscheidung zwischen Cortex und Medulla nicht möglich, sodass bei PAE automatisch mit einem erhöhten Risiko für lokale Rezidive zu rechnen ist [73;86].

Ein Vergleich der Patienten mit TAE und PAE der GPOH-MET 97 Studie ergab keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Rezidiven, Zweittumoren, Metastasen oder einer Nebenniereninsuffizienz. Gehäufte PAE bei familiären PCC wurden nicht beobachtet. Sporadische Tumoren wurden initial überwiegend im Rahmen einer TAE reseziert. Obwohl in der Gruppe der TAE bei sporadischen Tumoren weder Folgetumoren noch Metastasen beobachtet wurden, lässt sich ein Vergleich zur Gruppe der PAE aus den GPOH-MET 97 Studiendaten kaum ableiten.

Es bleibt unklar, ob ähnlich gute Therapieergebnisse unter einer nebennieren-gewebesparenden Prozedur bei sporadischen Tumoren erreicht werden könnten. In der Gruppe der hereditären PCC traten sowohl nach TAE als auch nach PAE in vergleichbarer Häufigkeit Neutumoren, Metastasen sowie die Notwendigkeit einer Steroidersatztherapie auf. Insgesamt wurden in dieser Patientengruppe im Verlauf mehr Zweittumoren in der kontralateralen Nebenniere als Lokalrezidive beobachtet. Diesbezüglich birgt eine primäre TAE bei familiär bedingten PCC ein höheres Risiko für eine Corticoidersatztherapie, da ein erneuter Eingriff auf der kontralateralen Seite wahrscheinlich ist. Auch andere Studien konnten belegen, dass nach PAE das Risiko eines Lokalrezidivs geringer war als das Risiko einer Addison-Krise nach TAE [73;86;87]. So zeigten beispielsweise Germain et al. bei 179 Patienten mit unilateralen und bilateralen PCC bei familiärem Syndrom, dass mit 86% die Mehrzahl der Patienten keine Steroidersatztherapie nach PAE benötigte und ein Rezidiv des Tumors bei 5% nach einem FU von 20 Monaten zu erwarten war. Von einem Anstieg der Rezidivrate auf 17% ist bei einer längeren FU auszugehen [51].

Rezidive hereditärer PCC nach PAE wurden auch 27 Jahre nach Primäroperation beschrieben, weshalb jedes Kind auch bis ins Erwachsenenalter aufgrund später Rezidivbildung an ein regelmäßiges dem genetischen Syndrom angepasstes Nachsorgeprogramm gebunden werden sollte [73;88;89]. Welander et al. verweisen zudem

auf die zugrundeliegende genetische Mutation als Entscheidungskomponente und plädieren aufgrund der erhöhten Malignitätstendenz bei SDHB-Mutation im Vergleich zu MEN2- und vHLS-Patienten für eine TAE bei SDHB-assoziierten PCC [52;65].

Scholten et al. berichteten, dass Steroidabhängigkeit in ihrem untersuchten MEN2-Patientenkollektiv nur nach sekundärer TAE auftrat, Patienten nach primärer oder kumulativer subtotaler Resektion blieben unbeeinträchtigt [90]. Eine multinational angelegte Studie von Castinetti et al. mit 563 MEN2-Patienten älter als 15 Jahre mit PCC aus dreißig medizinischen Zentren aus Europa, Amerika und Asien untersuchte ihr Patientenkollektiv ebenfalls auf Unterschiede nach TAE (79%) und PAE (21%). Hinsichtlich der Rezidivrate, die mit 2% und 3% beziffert wurde, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Eine Steroidabhängigkeit wurde bis zum finalen FU bei allen Patienten beobachtet, die bei synchronen oder metachronen PCC eine TAE einer oder beider Nebennieren (257 von 257) erhielten, eine Steroidabhängigkeit wurde nach PAE hingegen bei 43% (35 von 82) festgestellt [91].

Anhand der vorliegenden GPOH-MET 97 Studiendaten kann aufgrund der geringen Fallzahlen keine Therapieempfehlung abgeleitet werden. Sie unterstützen jedoch die Argumente für eine PAE bei multifokalen, genetisch bedingten Tumoren. Im Einzelfall ist die Entscheidung zudem von der Erfahrung und intraoperativen Einschätzung des Chirurgen abhängig.

5.8 Malignität und Chemotherapie

Maligne Tumoren traten unter den GPOH-MET 97 Studienpatienten mit insgesamt 13% sehr selten auf. Barontini et al. berichteten ebenfalls über einen Anteil von 12% maligner PCC und PGL unter Kindern [8]. Über eine Malignitätsrate von 7% bis 56% unter Kindern wurde berichtet [9;10]. Metastasen bestanden überwiegend bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und fanden sich in LK, Skelettsystem und Lungen. In einer Analyse von Studien und Fallberichten von insgesamt dreißig Kindern mit malignen chromaffinen Tumoren von Coutant et al. wiesen diese Gewebe in absteigender Reihenfolge ebenfalls am häufigsten metastatische Herde auf (LK 53%> Knochen 40%> Lungen 25%> Leber 16%) [92].

Als Indikatoren eines malignen Verlauf mit Metastasenbildung wurden in Studien neben histologischen und biochemischen Eigenschaften bisher eine extraadrenale Lokalisation des Primärtumors, eine Mutation der B-Untereinheit im Komplex II der SDH, sowie eine Tumorgröße von über 5cm angeführt [10;37-40;93;94]. Zuverlässige Prädiktoren einer Malignität chromaffiner Tumoren sind bisher nicht bekannt. Schwierigkeiten in der Vorhersage maligner Verläufe werden durch die Daten der GPOH-MET 97 Studie bestätigt: Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen malignen und benignen Tumoren

hinsichtlich der zugrundeliegenden Genetik, der Tumorgröße sowie der Lokalisation des Primärtumors nach adrenaler bzw. extraadrenaler Lage festgestellt werden. Dennoch fanden sich unter den malignen Tumoren häufiger genetische Syndrome, insbesondere vHLS und SDHB.

Die geringe Zahl der Patienten, die eine Chemotherapie nach GPOH-MET 97 Protokoll erhalten haben, erlaubt keinen evidenzbasierten Vergleich zu anderen chemotherapeutischen Protokollen oder möglichen Alternativen wie Radiotherapie oder ^{131}I-MIBG-Therapie. Die Erfahrung bezüglich therapeutischer Optionen bei pädiatrischen malignen PCC und PGL wird durch geringe Fallzahlen limitiert, sodass kein Konsensus für ein optimales Vorgehen besteht. Die aktuell angewandten Chemotherapie-Regime beruhen vorwiegend auf Erfahrungen mit erwachsenen Patienten. Therapeutische Erfolge wurden bisher bei der Kombination von Cyclophosphamid, Vincristin und Dacarbazin gesammelt [95;96]. Edström et al. erzielten hierunter bei acht von 14 ihrer an malignen PCC bzw. PGL erkrankten Patienten verbesserte oder stabile Zustände im Sinne einer kompletten oder partiellen Remission nach 21 Monaten [95].

Dennoch zeigten auch Patienten ohne Chemotherapie über Jahre eine CR bei guter Lebensqualität, sodass ein aggressives Vorgehen nicht in jedem Fall zu vertreten ist. Sofern der Tumor MIBG speichert, ist alternativ eine ^{131}I-MIBG-Therapie zu erwägen, die in Studien bei 30% bis 80% der Patienten mit malignen PGL und PCC einen stabilen Verlauf oder eine partielle Remission erreichte [54]. Eine ^{131}I-MIBG-Therapie erfolgte in der GPOH-MET 97 Studie nur bei einem Patienten mit malignen Tumor in Kombination mit Chemotherapie und führte zu einer SD. Bei weitgehend vergleichbarer Toxizität und Responserate bleibt unklar, ob eine Kombination beider Strategien das Outcome bei Kindern verbessern würde [96].

Eine Alternative zu chemo- und radiotherapeutischen Behandlungsstrategien von metastasierten chromaffinen Tumoren wurde in einer Studie von Kulke et al. beschrieben. Hierin erhielten 29 Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren, darunter drei metastasierte PCC, eine antiangiogenetische Therapie mit vergleichsweise niedrig dosierter Chemotherapie. Ziel der antiangiogenetischen Therapie ist es, die Blutversorgung zu drosseln und somit das Wachstum sowie den Metastasierungsweg über die Blutbahn zu unterbinden. So konnte unter der Gabe von Temozolomid kombiniert mit dem antiangiogenetisch wirksamen Talidomid eine stabile Erkrankung ohne signifikante Tumorzunahme bei 68% der Patienten beobachtet werden. Das Nebenwirkungsprofil umfasst neben einer hämatologischen Toxizität des Weiteren Müdigkeit, Haarausfall und Übelkeit sowie Erbrechen. Die Therapie ermöglicht Kindern und Jugendlichen den Krankenhausaufenthalt maximal zu reduzieren und die Therapie im häuslichen Umfeld zu vollziehen [97].

Ein adäquates chemotherapeutisches Vorgehen ist anhand der GPOH-MET 97 Studiendaten nicht abzuleiten. Eine Evaluierung chemotherapeutischer Therapieansätze stellt bereits im Erwachsenenalter im Rahmen von Studien eine Herausforderung dar, weshalb zunehmend eine internationale Zusammenarbeit praktiziert wird. Dies wird in Zukunft auch im Kindesalter erforderlich sein.

5.9 Klinischer Verlauf und Prognose

Die Gruppe der minderjährigen PCC- und PGL-Patienten der GPOH-MET 97 Studie zeigten insgesamt ein OS von 96,3% nach 16,4 Jahren. Zwei Patienten der GPOH-MET 97 Studie verstarben, wobei nur in einem Fall ein direkter Zusammenhang zur endokrinen Tumorerkrankung nach Metastasenbildung in der Lunge festgestellt werden konnte. Bei diesem Kind erwies sich die Diagnose des PCC besonders schwierig, da vom Tumor weder eine auffällige Symptomatik noch eine typische biochemische Konstellation von Katecholaminen in Urin- und Serumuntersuchungen ausging. Eine genetische Analyse wurde in diesem Fall leider nicht dokumentiert. Eine sichere Diagnose erbrachte die histopathologische Aufarbeitung des Tumors nach chirurgischer Resektion. Dieser Fall verdeutlicht, dass selbst bei primär unauffälligen Inzidentalomen chromaffine Tumoren differentialdiagnostisch nicht vollständig ausgeschlossen und sogar letale Verläufe nehmen können.

Maligne Transformationen sowie letale Verläufe sind insgesamt im Kindesalter selten. Obwohl Metastasen überwiegend wenige Jahre nach Erstdiagnose zu erwarten sind, wurde über Metastasenentwicklung nach 41 Jahren berichtet, was ein lebenslanges FU über das Adoleszentenalter hinaus erforderlich macht [95]. Annähernd valide Aussagen bezüglich des Ausmaßes maligner Entartungen sind erst über längeres FU zu erfassen und waren daher kein Gegenstand der Zielstellung.

Prognose und Krankheitsverlauf der Kinder mit PCC und PGL werden signifikant durch die zugrundeliegende Tumorgenese bestimmt. Während Kinder mit sporadischem PCC bzw. PGL eine EFS von 100% zeigten, war die EFS der Kinder mit nachgewiesenem genetischem Syndrom auf 41,2% reduziert. Andere Kriterien wie Geschlecht, Alter, Tumorgröße, Multifokalität sowie Lokalisation des Primärtumors schienen keinen Einfluss auf das EFS im Kindesalter zu haben.

Die chirurgische Resektion des PCC bzw. PGL gilt bisher als einzige kurative Therapie. Höhere Resektionsgrade hatten im Vergleich zu R0-Resektionen ein geringeres EFS. Eine R0-Resektion ohne intraoperative Tumorruptur ist daher zu erstreben, um dem Auftreten von Rezidiven, Zweittumoren und Metastasen im Verlauf vorzubeugen. Trotz insgesamt mehrheitlich erzielten R0-Resektionen waren insbesondere Kinder mit hereditärer

Tumorgenese von den definierten Ereignissen betroffen. Jedes Kind mit familiären PCC und PGL sollte daher in eine engmaschige, lebenslange und der zugrundeliegenden genetischen Mutation entsprechend angepasste onkologische Nachsorge eingebunden werden, um frühzeitig Tumorneuentstehungen, Rezidive oder Metastasenbildung zu erkennen [59]**.**

Obwohl unter den sporadischen PCC und PGL keine der definierten Ereignisse zu beobachten waren, sollte auch diesen Patienten regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen zukommen, da Studien bei bis zu 59% der sporadisch definierten Tumoren bei unter 18-Jährigen eine Syndrom-assoziierte genetische Mutation vermuten [59;64].

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit wertete die Daten von 54 Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren der GPOH-MET 97 Studie mit histologisch gesicherten chromaffinen Tumoren hinsichtlich Epidemiologie, klinischer Präsentation, Diagnostik, Therapie und Prognose aus. Basierend auf dieser Datenanalyse lag die Inzidenzspitze im Schnitt bei zwölf Jahren. Männliche Patienten waren deutlich häufiger von einem betroffen als weibliche.

Über 70% der Kinder wiesen Blutdruckwerte über der 95.Perzentile auf. Daneben waren ähnlich wie bei Erwachsenen die PCC-typischen Symptome Kopfschmerzen, Schwitzen und Herzrasen am häufigsten präsent.

Im kindlichen Alter treten chromaffine Tumoren vermehrt im Rahmen familiärer genetischer Syndrome auf, wobei das vHLS und Mutationen der SDH-Untereinheiten B und D am häufigsten vorkamen.

FNP bei chromaffinen Tumoren erfolgten gehäuft unter der Verdachtsdiagnose eines Neuroblastoms, weshalb die Indikation zur FNP bei Raumforderungen der Nebenniere und entlang des Grenzstranges im Kindesalter streng geprüft werden sollte, um das Risiko eines Katecholaminexzesses im Falle von PCC zu vermeiden.

Präoperativ erhielten die meisten Kinder Phenoxybenzamin. Sowohl präoperativ antihypertensiv anbehandelte normotensive als auch hypertensive Patienten zeigten keinen Unterschied hinsichtlich des blutdruckstabilisierenden Effektes der Antihypertensiva im Vergleich zu jenen ohne Medikamente.

Die operativen Verfahren Laparotomie und Laparoskopie waren hinsichtlich der untersuchten Vergleichskriterien Blutdruckstabilität, Tumorruptur und Resektionsergebnis vergleichbar. Angesichts fehlender Metastasierung sowie Rezidivneigung ist eine TAE eine mögliche Option bei sporadischen Tumoren. Im Falle hereditärer Tumoren ist aufgrund der Neigung zur Bildung kontralateraler Tumoren zunächst eine PAE anzustreben.

Maligne PCC und PGL im Kindesalter waren mit sieben Fällen sehr selten. Metastasen betrafen LK, Skelett und Lunge. Unter den hereditären Tumoren waren maligne Transformationen nur bei vHLS- und SDHB-Patienten zu beobachten. Empfehlungen hinsichtlich funktioneller bildgebender Verfahren sowie chemotherapeutischen Umgang mit malignen metastasierten PCC bleibt Gegenstand zukünftiger Studien.

Die Nachbeobachtungszeit der 54 Patienten lag durchschnittlich bei 5,5 Jahren. Insgesamt zeigten die Kinder der GPOH-MET 97 Studie mit 96,3% ein gutes OS. Das EFS zeigte sich reduziert bei Patienten mit hereditären Tumoren gegenüber sporadischen Tumoren. Um dem Auftreten von Rezidiven und Metastasen im Verlauf vorzubeugen, sind R0-Resektionen anzustreben. Höhere postoperative Resektionsgrade gingen mit einer niedrigeren EFS einher.

Literaturverzeichnis

1. Manger WM: An Overview of Pheochromocytoma. Annals of the New York Academy of Sciences 1073 (1). 1-20 (2006)

2. Klöppel G: Tumoren des Nebennierenmarks und der Paraganglien. Der Pathologe 24 (4). 280-286 (2003)

3. Plouin P, Gimenez-Roqueplo A: Initial work-up and long-term follow-up in patients with phaeochromocytomas and paragangliomas. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 20 (3). 421-434 (2006)

4. Renard J, Clerici T, Licker M, Triponez F: Pheochromocytoma and abdominal paraganglioma. Journal of Visceral Surgery 148 (6). 409-416 (2011)

5. Mishra A, Mehrotra, PK, Agarwal G, Agarwal A, Mishra SK: Pediatric and adolescent pheochromocytoma: clinical presentation and outcome of surgery. Indian J Pediatr. 51. 299-302 (2014)

6. Ludwig AD, Feig DI, Brandt ML, Hicks MJ, Fitch ME, Cass DL: Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma in children. The American Journal of Surgery 194 (6). 792-797 (2007)

7. Waguespack SG, Rich T, Grubbs E, Ying AK, Perrier ND, Ayala-Ramirez M, Jimenez C: A current review of the etiology, diagnosis, and treatment of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 95 (5). 2023-2037 (2010)

8. Barontini M, Levin G, Sanso G: Characteristics of Pheochromocytoma in a 4- to 20-Year-Old Population. Annals of the New York Academy of Sciences 1073 (1). 30-37 (2006)

9. Beltsevich DG, Kuznetsov NS, Kazaryan AM, Lysenko MA: Pheochromocytoma Surgery: Epidemiologic Peculiarities in Children. World journal of surgery 28 (6). 592-569 (2004)

10. Pham TH, Moir C, Thompson GB, Zarroug AE, Hamner CE, Farley D, van Heerden J, Lteif AN, Young WF: Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a review of medical and surgical management at a tertiary care center. Pediatrics 118 (3). 1109-1117 (2006)

11. Ciftci AO, Tanyel FC, Şenocak ME, Büyükpamukçu N: Pheochromocytoma in children. Journal of pediatric surgery 36 (3). 447-452 (2001)

12. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C: WHO classification of tumours: pathology and genetics - tumours of endocrine organs. IARC Press. 147-150 (2004)

13. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, Kimura N, Mannelli M, McNicol AM, Tischler AS: Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. October 2005. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 3. 92-102 (2007)

14. Disick GI, Palese MA: Extra-adrenal pheochromocytoma: diagnosis and management. Current urology reports 8 (1). 83-88 (2007)

15. Tischler A: Pheochromocytoma and extraadrenal paragangliomas: updates. Arch Pathol Lab Med 132. 1272-1284 (2008)

16. Lehnert H, Hahn K, Dralle H: Benignes und malignes Phäochromozytom. Der Internist 43 (2). 196-209 (2002)

17. Reisch N, Walz MK, Erlic Z, Neumann HPH: Das Phäochromozytom – noch immer eine Herausforderung. Der Internist 50 (1). 27-35 (2009)

18. Donckier JE, Michel L: Phaeochromocytoma: State-of-the-art. Acta Chir Belg 110 (2). 140-148 (2010)

19. Plöckinger U, Wiedenmann B: Das Phäochromozytom. Der Onkologe 6 (7). 643-650 (2000)

20. Schäffler A: Hypertensive Krisen endokriner Ursache am Beispiel des Phäochromozytoms. Intensivmedizin und Notfallmedizin 42 (1). 16-26 (2005)

21. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, Tuschy U, Wallaschofski H, Fassnacht M, Ventz M, Beuschlein F, Reincke M, Reisch N, Quinkler M: Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma. Eur J Endocrinol 161 (2). 355-361 (2009)

22. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K: Seminar: Phaeochromocytoma. The Lancet 366. 665-675 (2005)

23. Klöppel G: Tumoren des Nebennierenmarks und der Paraganglien. Der Pathologe, 24 (4). 280-286 (2003)

24. Havekes B, Romijn JA, Eisenhofer G, Adams K, Pacak K: Update on pediatric pheochromocytoma. Pediatric Nephrology 24 (5). 943-950 (2009)

25. Anagnostis P, Karagiannis A, Tziomalos K, Kakafika AI, Athyros VG, Mikhailidis DP: Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge. Hormones (Athens, Greece) 8 (3). 163-184 (2009)

26. McHugh K: Renal and adrenal tumours in children. Cancer imaging 7. 41-51 (2007)

27. Galan SR, Kann PH: Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. Clinical endocrinology 78 (2). 165-175 (2013)

28. Karasek D, Shah U, Frysak Z, Stratakis C, Pacak K: An update on the genetics of pheochromocytoma. Journal of human hypertension 27 (3). 141-147 (2013)

29. Korevaar TI, Grossman AB: Pheochromocytomas and paragangliomas: assessment of malignant potential**.** Endocrine 40 (3). 354-365 (2011)

30. Linnoila RI, Keiser HR, Steinberg SM, Lack EE: Histopathology of benign versus malignant sympathoadrenal paragangliomas: clinicopathologic study of 120 cases including unusual histologic features. Human pathology 21 (11). 1168-1180 (1990)

31. Thompson L: Phaeochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. The American Journal of Surgical Pathology 26 (5). 551-566 (2002)

32. Wu D, Tischler AS, Lloyd RV, DeLellis R, de Krijger R, van Nederveen F, Nose V: Observer variation in the application of the Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score. The American Journal of Surgical Pathology 33 (4). 599-608 (2009)

33. Strong VE, Kennedy T, Al-Ahmadie H, Tang L, Coleman J, Fong Y, Brennan M, Ghossein RA: Prognostic indicators of malignancy in adrenal pheochromocytomas: clinical, histopathologic, and cell cycle/apoptosis gene expression analysis. Surgery 143 (6). 759-768 (2008)

34. Guo Z, Lloyd RV: Pheochromocytomas and Paragangliomas: An Update on Recent Molecular Genetic Advances and Criteria for Malignancy. Advances in Anatomic Pathology 22 (5). 283-293 (2015)

35. Moonim MT: Tumours of chromaffin cell origin: phaeochromocytoma and paraganglioma. Diagnostic Histopathology 18 (6). 236-244 (2012)

36. Kimura N, Watanabe T, Noshiro T, Shizawa S, Miura Y: Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. Endocrine pathology 16 (1). 23-32 (2005)

37. Zelinka T, Musil Z, Duskova J, Burton D, Merino MJ, Milosevic D, Widimsky J Jr, Pacak K: Metastatic pheochromocytoma: does the size and age matter?. European journal of clinical investigation 41 (10). 1121-1128 (2011)

38. Jafri M, Maher ER: The genetics of phaeochromocytoma: using clinical features to guide genetic testing. European Journal of Endocrinology 166 (2). 151-158 (2012)

39. Karasek D, Frysak Z, Pacak K: Genetic testing for pheochromocytoma. Current hypertension reports 12 (6). 456-464 (2010)

40. Komminoth P, Perren A, van Nederveen FH, de Krijger RR: Familial endocrine tumours: phaeochromocytomas and extra-adrenal paragangliomas. Diagnostic Histopathology 15 (2). 61-68 (2009)

41. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group: Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (7). 131-138 (2012)

42. Porterfield J, Grant C: Pheochromocytoma and Paraganglioma. Endocrine Surgery 3. 391-404 (2009)

43. Barski D: Management and follow up of extra-adrenal phaeochromocytoma. Central European journal of urology 67 (2). 156-161 (2014)

44. Havekes B, King K, Lai EW, Romijn JA, Corssmit EP, Pacak K: New imaging approaches to phaeochromocytomas and paragangliomas. Clinical endocrinology 72 (2). 137-145 (2010)

45. Taieb D, Timmers HJ, Hindie E, Guillet BA, Neumann HP, Walz MK, Opocher G, de Herder WW, Boedeker CC, de Krijger RR, Chiti A, Al-Nahhas A, Pacak K, Rubello D, European Association of Nuclear Medicine: EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 39 (12). 1977-1995 (2012)

46. Barron J: Pheochromocytoma: diagnostic challenges for biochemical screening and diagnosis. J Clin Pathol (63). 669-674 (2010)

47. Bracker L, Rath S, Dralle H, Bucher M: Präoperative α-Rezeptoren-Blockade beim asymptomatischen Phäochromozytom? -Pro. Der Chirurg. 1-4 (2012)

48. Lewis S: Recognition and management of phaeochromocytoma. Anaesthesia & Intensive Care Medicine 9 (10) 446-450 (2008)

49. Groeben H: Präoperative Alpha-Rezeptoren-Blockade beim Phäochromozytom? – Kontra. Der Chirurg 83 (6). 551-554 (2012)

50. Meyer-Rochow G, Soon PSH, Delbridge LW, Sywak MS, Bambach CP, Clifton-Bligh R, Robinson BG, Sidhu SB: Outcomes of minimally invasive surgery for phaeochromocytoma. ANZ Journal of Surgery 79 (5). 367-370 (2009)

51. Germain A, Klein M, Brunaud L: Surgical management of adrenal tumors. Journal of Visceral Surgery 148 (4). 250-261 (2011)

52. Volkin D, Yerram N, Ahmed F, Lankford D, Baccala A, Gupta GN, Hoang A, Nix J, Metwalli AR, Lang DM, Bratslavsky G, Linehan WM, Pinto PA: Partial adrenalectomy minimizes the need for long-term hormone replacement in pediatric patients with pheochromocytoma and von Hippel-Lindau syndrome. Journal of pediatric surgery 47 (11). 2077-2082 (2012)

53. Gagner M, Lacroix A, Bolte E: Laparoscopic adrenalectomy in Cushing' syndrome and pheochromocytoma. N Engl J Med 327. 1033 (1992)

54. Baudin E, Habra MA, Deschamps F, Cote G, Dumont F, Cabanillas M, Arfi-Roufe J, Berdelou A, Moon B, Al Ghuzlan A, Patel S, Leboulleux S, Jimenez C: Therapy of endocrine disease: treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies 171 (3). 111-122 (2014)

55. Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, Gelmann EP, Goldstein DS, Stull R, Keiser HR: Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. Annals of Internal Medicine 109 (4). 267-273 (1988)

56. Parlowsky T, Dralle H, Farahati J, Feyerabend T, Reiners C, Schmoll HJ, Bucsky P: Maligne endokrine Tumoren im Kindes- und Jugendalter- Eine interdisziplinäre multizentrische Therapieoptimierungsstudie. Deutsches Ärzteblatt 98 (12). 764-766 (2001)

57. Neuhauser HK, Thamm M, Ellert U, Hense HW, Rosario AS: Blood pressure percentiles by age and height from nonoverweight children and adolescents in Germany. Pediatrics 127 (4). 978-988 (2011)

58. Bissada NK, Safwat AS, Seyam RM, Al Sobhi S, Hanash KA, Jackson RJ, Sakati N, Bissada MA: Pheochromocytoma in children and adolescents: a clinical spectrum. Journal of pediatric surgery 43 (3). 540-543 (2008)

59. Hammond PJ, Murphy D, Carachi R, Davidson DF, McIntosh D: Childhood phaeochromocytoma and paraganglioma: 100% incidence of genetic mutations and 100% survival. Journal of pediatric surgery 45 (2). 383-386 (2010)

60. Hack HA: The perioperative management of children with phaeochromocytoma. Paediatric anaesthesia 10 (5). 463-476 (2000)

61. Heloury Y, Muthucumaru M, Panabokke G, Cheng W, Kimber C, Leclair MD: Minimally invasive adrenalectomy in children. Journal of pediatric surgery 47 (2). 415-421 (2012)

62. Reddy VS, O'Neill JA Jr, Holcomb GW, Neblett WW, Pietsch JB, Morgan WM, Goldstein RE: Twenty-five-year surgical experience with pheochromocytoma in children. The American Surgeon 66 (12). 1085-1091 (2000)

63. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Altehoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Eng C, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reineke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peczkowska M, Szmigielski C, Eng C, Freiburg-Warsaw-Columbus Pheochromocytoma Study Group: Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. The New England journal of medicine 346 (19). 1459-1466 (2002)

64. Karasek D, Frysak Z, Pacak K: Genetic testing for pheochromocytoma. Current hypertension reports 12 (6). 456-464 (2010)

65. Welander J, Soderkvist P, Gimm O: Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. Endocrine-related cancer 18 (6). 253-276 (2011)

66. International Pediatric Endosurgery Group: IPEG guidelines for the surgical treatment of adrenal masses in children. Journal of laparoendoscopic and advanced surgical techniques. Part A 20 (2). 7-9 (2010)

67. Vanderveen KA, Thompson SM, Callstrom MR, Young Jr. WF, Grant CS, Farley DR, Richards ML, Thompson GB: Biopsy of pheochromocytomas and paragangliomas: Potential for disaster. Surgery 146 (6). 1158-1166 (2009)

68. Ladenstein R: Aktuelle Therapiestrategien beim Neuroblastom. Monatsschrift Kinderheilkunde 160 (10). 947-957 (2012)

69. NIH State-of-the-Science Statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci Statements* 19 (2). 1-25 (2002)

70. Goldstein RE, O'Neill Jr. JA, Holcomb GW, Morgan WM, Neblett WW, Oates JA, Brown N, Nadeau J, Smith B, Page DL, Abumrad NN, Scott Jr. HW: Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. Annals of Surgery 229 (6). 755-766 (1999)

71. Pacak K: Preoperative management of the pheochromocytoma patient. J Clin Endocrinol Metab 92 (11). 4069-4079 (2007)

72. Shao Y, Chen R, Shen ZJ, Teng Y, Huang P, Rui WB, Xie X, Zhou WL: Preoperative alpha blockade for normotensive pheochromocytoma: is it necessary?. Journal of hypertension 29 (12). 2429-2432 (2011)

73. Cavallaro G, Polistena A, D'Ermo G, Letizia C, De Toma G: Partial adrenalectomy: when, where, and how? Considerations on technical aspect and indications to surgery. European Surgery. 1-5 (2011)

74. Ganesh HK, Acharya SV, Goerge J, Bandgar TR, Menon PS, Shah NS: Pheochromocytoma in children and adolescents. Indian journal of pediatrics 76 (11). 1151-1153 (2010)

75. Neumann HP: The approach to the patient with paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab 94. 2677-2683 (2009)

76. Tiyadath BN, Sukumar S, Saheed CSM, Hattangadi SB: Laparoscopic Adrenalectomy - Is It Any Different in Phaeochromocytoma and Non-Phaeochromocytoma?. Asian Journal of Surgery 30 (4). 244-249 (2007)

77. Wang H, Li C, Chou Y, Wang C, Wu W, Huang C: Comparison of Laparoscopic Adrenalectomy with Open Surgery for Adrenal Tumors. The Kaohsiung journal of medical sciences 25 (8). 438-444 (2009)

78. Janetschek G, Finkenstedt G, Gasser R, Waibel UG, Peschel R, Bartsch G, Neumann H: Laparoscopic surgery for pheochromocytoma: adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. J Urol 160. 330-334 (1998)

79. Edwin B, Kazaryan A, Mala T, Pfeffer P, Tonnessen T, Fosse E: Laparoscopic and open surgery for pheochromocytoma. BMC Surgery 1 (2). 1-5 (2001)

80. Takeda M, Og H, Imai T: Laparoscopic adrenalectomy for primary aldesteronism: report of initial ten cases. Surgery 115. 621-625 (1994)

81. Osman Y, Hussein N, Sarhan O, Shorrab AA, Dawaba M, Ghoneim MA: Surgical analysis of pediatric and adolescent sporadic pheochromocytoma: single center experience. International urology and nephrology 43 (4). 1-6 (2011)

82. Tiberio GA, Baiocchi GL, Arru L, Agabiti Rosei C, De Ponti S, Matheis A, Rizzoni D, Giulini SM: Prospective randomized comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy for sporadic pheochromocytoma. Surgical endoscopy 22 (6). 1435-1439 (2008)

83. Dickson PV, Alex GC, Grubbs EG, Ayala-Ramirez M, Jimenez C, Evans DB, Lee JE, Perrier ND: Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy is a safe and effective alternative to transabdominal laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. Surgery 150 (3). 452-458 (2011)

84. Nerli RB, Reddy MN, Guntaka A, Patil S, Hiremath M: Laparoscopic adrenalectomy for adrenal masses in children. Journal of pediatric urology 7 (2). 182-186 (2011)

85. Neumann H, Bender BU, Reincke M, Eggstein S, Laubenberger J, Kirste G: Adrenal-sparing surgery for phaeochromocytoma. Br J Surg 86. 94-97 (1999)

86. Yip L, Lee JE, Shapiro SE, Waguespack SG, Sherman SI, Hoff AO, Gagel RF, Arens JF, Evans DB: Surgical management of hereditary pheochromocytoma. Journal of the American College of Surgeons 198 (4). 525-534 (2004)

87. Cheng SP, Saunders BD, Gauger PG, Doherty GM: Laparoscopic partial adrenalectomy for bilateral pheochromocytomas. Annals of surgical oncology 15 (9). 2506-2508 (2008)

88. Lee JE, Curley SA, Gagel RF, Evans DB, Hickey RC: Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. Surgery 120 (6). 1064-1071 (1996)

89. Neumann HP, Reincke M, Bender BU, Elsner R, Janetschek G: Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 84 (8). 2608-2610 (1999)

90. Scholten A, Valk GD, Ulfman D, Borel Rinkes IH, Vriens MR: Unilateral subtotal adrenalectomy for pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 patients: a feasible surgical strategy. Annals of Surgery 254 (6). 1022-1027 (2011)

91. Castinetti F, Qi X, Walz MK, Maia AL, Sansó G, Peczkowska M, Hasse-Lazar K, Links TP, Dvorakova S, Toledo RA, Mian C, Bugalho MJ, Wohllk N Kollyukh O, Canu L, Loli P, Bergmann SR, Costa JB, Makay O, Patocs A, Pfeifer M, Shah NS, Cuny T, Brauckhoff M, Bausch B, von Dobschuetz E, Letizia C, Barczynski M, Alevizaki MK, Czetwertynska M, Ugurlu MU, Valk G, Plukker JTM, Sartorato P, Siqueira DR, Barontini M, Szperl M, Jarzab B, Verbeek HHG, Zelinka T, Vlcek P, Toledo SPA, Coutinho FL, Mannelli M, Recasens M, Demarquet L, Petramala L, Yaremchuk S, Zabolotnyi D, Schiavi F, Opocher G, Racz K, Januszewicz A, Weryha G, Henry J, Brue T, Conte-Devolx B, Eng C, Neumann HPH: Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in phaeochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. The Lancet Oncology 15 (6). 648-655 (2014)

92. Coutant R, Pein F, Adamsbaum C, Oberlin O, Dubousset J, Guinebretière JM, Teinturier C, Bougnères PF: Prognosis of Children with Malignant Pheochromocytoma. Hormone research 52 (3). 145-149 (1999)

93. Lin W, Chen S, Chuang Y, Kuo K, Huang K: Stathmin Immunoreactivity in Phaeochromocytomas and Paragangliomas: Differential Expression Between Benign and Malignant Neoplasms. Asian Journal of Surgery 34 (1). 15-22 (2011)

94. Mitchell JC, Parangi S: Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. Current surgery 60 (6). 561-566 (2003)

95. Edström E, Hjelm SA, Höög A, Hamberger B: The management of benign and malignant pheochromocytoma and abdominal paraganglioma. European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 29 (3). 278-283 (2003)

96. Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, Dralle H, Lehnert H: Current treatment of malignant pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 92 (4). 1217-1225 (2007)

97. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Vincitore M, Michelini A, Fuchs CS: Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 24 (3). 401-406 (2006)

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Klinische Präsentation und Therapie

chromaffiner Tumoren im Kindes- und Jugendalter

-Daten der GPOH-MET 97 Studie-

in der Universitätsklinik mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Peter Vorwerk (Leiter Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Magdeburg) ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.
Bei der Abfassung der Dissertation sind die Rechte Dritter nicht verletzt worden. Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 30.April 2016

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Elisabeth Manke
Geburtsort	Erfurt
Geburtsdatum	19.06.1990
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung

August 1996 bis Juli 2000	Astrid-Lindgren-Grundschule Erfurt
August 2000 bis Juni 2008	Edith-Stein-Schule Erfurt
Juni 2008	Abitur

Hochschulausbildung

Oktober 2008 bis Juni 2015	Studium der Humanmedizin Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus Technische Universität Dresden
September 2010	1.Abschnitt der ärztlichen Prüfung
April 2014	2.Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Juni 2015	3.Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Famulaturen

Juli bis September 2011	Unfall- und Wiederherstellungschirurgie (Dr. Hoffmann) Klinikum Frankfurt (Oder)
Februar bis März 2012	Notfallzentrum (Dr. Orangi) Helios Klinikum Erfurt
Juli bis August 2012	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (Prof. Dr. Jecker) Klinikum Bad Salzungen
September 2012	Anästhesie und Intensivmedizin (Dr. Burgard) Helios Klinikum Erfurt
März 2013	Gastroenterologie (MD PhD Prof. Hayes) Royal Infirmary of Edinburgh (UK)
November 2013	Gefäßchirurgie (Dr. Atkinson) Royal Melbourne Hospital (Australien)
Januar bis Februar 2014	Urologie (MD FRCS Dr. Hayek) Addenbrooke's Hospital Cambridge (UK)

Praktisches Jahr

Mai bis Juli 2014	Unfallchirurgie (Prof. Dr. Zwipp, Prof. Dr. Günther) UniversitätsCentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Juli bis September 2014	Kinderchirurgie (Prof. Dr. Fitze) Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
September bis Dezember 2014	Innere Medizin/ Palliativmedizin (Dr. Seckinger, Dr. Schubert) Krankenhaus St.Joseph-Stift Dresden
Dezember 2014 bis April 2015	Neurologie (PD Dr. Machetanz) Städtisches Klinikum Dresden-Neustadt

Studienbegleitende Tätigkeiten

seit November 2012	Befundübersetzer bei Washabich.de
April 2014	Poster: Serrao E, Manke E, Wadhwa K, Koo B, Gallagher F, Kastner C: False negative rate on pre-biopsy prostate MRI (Cambridge, United Kingdom). 2014. Stockholm, 29th Annual EAU Congress.

Berufliche Tätigkeit

Juni 2015	Approbation als Ärztin
seit Juli 2015	Assistenzärztin in Weiterbildung UniversitätsCentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie (Prof. Dr. Schaser, Prof. Dr. Günther) Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Magdeburg, den 30.April 2016

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir die Bearbeitung und Vollendung meiner Dissertation ermöglichten:

Herrn Prof. Dr. Peter Vorwerk danke ich für die Vergabe der Promotions-Thematik und der Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Für eine ausgezeichnete Betreuung möchte ich mich bei Frau Dr. Katja Wechsung und Frau Dr. Antje Redlich bedanken. Ihre stete Hilfs- und Diskussionsbereitschaft haben konstruktiv zur inhaltlichen und statistischen Umsetzung dieser Arbeit beigetragen.

Für die freundliche Zusammenarbeit bei der Datenverwaltung und –bearbeitung danke ich dem gesamten GPOH-MET 97 Studienteam.