

Aus dem Lehrstuhl für Endokrinologie und Diabetologie

Leiter: Professor Dr. Martin Fassnacht

**Effektivität einer Mitotanemonotherapie beim fortgeschrittenen
Nebennierenkarzinom**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Wiebke Beck

aus Schwerin

Würzburg, August 2021

Referent: Prof. Dr. Martin Fassnacht

Koreferent: Prof. Dr. Nicolas Schlegel

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 07.09.2022

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Nebenniere.....	1
1.1.1	Anatomie und Physiologie der Nebenniere.....	1
1.1.2	Einteilung der Nebennierentumore	1
1.2	Nebennierenkarzinom.....	2
1.2.1	Epidemiologie	2
1.2.2	Klinik.....	3
1.2.3	Pathogenese und molekulare Onkogenese	4
1.2.4	Diagnostik	5
1.2.4.1	Hormonelle Diagnostik	5
1.2.4.2	Bildgebung	5
1.2.4.3	Biopsie	6
1.2.4.4	Histopathologie.....	6
1.2.4.5	Stadien Einteilung	7
1.2.5	Therapieoptionen des Nebennierenkarzinoms	9
1.2.5.1	Chirurgische Therapie	9
1.2.5.2	Mitotanetherapie.....	9
1.2.5.3	Chemotherapie.....	11
1.2.5.4	Radio-/ Nukleotidtherapie	12
1.2.5.5	Alternative Therapien.....	13
1.2.5.6	Monotherapie mit Mitotane beim fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom .	14
1.2.6	Prognosefaktoren und Follow- up.....	17
2	Fragestellung.....	18
3	Patienten und Methoden.....	19
3.1	Das deutsche Nebennierenkarzinomregister und das ENSAT- Register	19
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien für die Analyse	19
3.3	Definition der untersuchten Parameter.....	20
3.3.1	Demographische Parameter.....	20
3.3.2	Histopathologische Charakteristika des Tumors bei Erstdiagnose	21
3.3.3	Tumorlast bei Mitotanestart und im Verlauf.....	21
3.3.4	Zeitpunkt des Beginns der Mitotanetherapie und Mitotane-Blutspiegel	22
3.3.5	Beurteilung des Therapieansprechens.....	22
3.4	Endpunkte.....	24
3.5	Statistik	25
4	Ergebnisse.....	26
4.1	Beschreibung der Patientenkohorte	26
4.1.1	Demographische Analyse.....	26
4.1.2	Patienten- und tumorspezifische Parameter	28
4.1.3	Mitotanespezifische Parameter	30
4.2	Analyse der Endpunkte.....	32
4.2.1	Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben.....	32
4.2.2	Bestes Gesamtansprechen und deren Verteilung in der Gesamtkohorte	32

4.3	Analyse der prädiktiven Faktoren in der Gesamtkohorte	35
4.3.1	Endpunkt: Progressionsfreies Überleben	35
4.3.1.1	Univariate Analyse	35
4.3.1.2	Multivariate Analyse	40
4.3.2	Endpunkt: Gesamtüberleben	43
4.3.2.1	Univariate Analyse	43
4.3.2.2	Multivariate Analyse	49
4.4	Ansprechraten in den Subgruppen der potenziellen prädiktiven Faktoren	53
5	Diskussion.....	60
5.1	In welcher Häufigkeit und über welchen Zeitraum wird ein Ansprechen auf eine Monotherapie mit Mitotane beim fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom erzielt?	61
5.2	Wie ist das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben dieser Patienten mit Mitotanemonotherapie?	63
5.3	Können bereits in der Literatur beschriebene Prognosefaktoren für ein verbessertes progressionsfreies Überleben bzw. Gesamtüberleben in der hier untersuchten Kohorte bestätigt werden?	67
5.4	Lassen sich weitere mögliche Prognosefaktoren für ein verlängertes progressionsfreies Überleben bzw. Gesamtüberleben ableiten, um daraus einer geeigneten Subgruppe von Patienten diese Therapie empfehlen zu können?.....	72
6	Zusammenfassung	75
7	Literaturverzeichnis	77
I	Tabellenverzeichnis	
II	Abbildungsverzeichnis	
III	Danksagung.....	

In dieser Arbeit wurde aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulin gewählt. Dabei bezieht sich die männliche Form gleichermaßen auf weibliche und andere Geschlechtsidentitäten.

Wesentliche Teile dieser Arbeit sind in die bereits publizierte Studie von Megerle F, Herrmann W et al. mit dem Titel „Mitotane Monotherapy in Patients With Advanced Adrenocortical Carcinoma“, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2018, eingeflossen (2).

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Adrenocortical Carcinoma
CR	Komplette Remission
CT	Computertomographie
DDD	Dichlorodiphenyldichlorethan
ED	Erstdiagnose
EDP-M	Etoposid- Doxorubicin- Cisplatin- Mitotane
EMA	European Medicine Agency
ENSAT	European Network for the Study of Adrenal tumors
FDA	Food and Drug Administration
FDG-PET	¹⁸ Fluor-2-Deoxy-d-Glucose- Positron- Emissionstomographie
IGF	Insulin- like- growth- factor
mg/l	Milligramm pro Liter
miRNA	micro Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
NKR	Nebennierenkarzinomregister
PD	Progressive Erkrankung
PR	Partielle Remission
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SD	Stabile Erkrankung
Sz-M	Streptozotozin- Mitotane
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Nebenniere

1.1.1 Anatomie und Physiologie der Nebenniere

Die Nebennieren (Glandulae suprarenales) sind paarig angelegte Organe, welche eine Größe von circa 5 x 2,5 cm erreichen und retroperitoneal dem jeweils oberen Nierenpol aufliegen. Eine schützende bindegewebige Kapsel, die Gerota- Faszie, umschließt das Fettgewebslager, in welches Niere und Nebenniere gemeinsam eingebettet sind (3). Entwicklungsgeschichtlich und makroskopisch besteht die Nebenniere aus zwei Anteilen, welche funktionell unterschiedliche Bedeutungen im Hormonhaushalt einnehmen: Aus dem Mesoderm entsteht die Nebennierenrinde, welche den Hauptteil der adulten Nebenniere ausmacht. Sie lässt sich von außen nach innen in drei Schichten unterteilen. In der außen gelegenen Zona glomerulosa werden Mineralkortikoide (Aldosteron) zur Regulierung des Natrium- und Kaliumhaushaltes gebildet. Die mittlere Zona fasciculata bildet den überwiegenden Teil der Nebennierenrinde. Sie sezerniert Glucocorticoide, welche Einfluss auf den Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel nehmen, eine immunmodulatorische Wirkung besitzen und Stressfunktionen steuern. In der innersten Schicht liegt die Zona reticularis. Ihre Hauptaufgabe besteht in der Bildung von Vorstufen von Androgenen (Androstendion, Dehydroepiandrosteron, Dehydroepiandrosteron-Sulfat) (4). Der Nebennierenrinde schließt sich das Nebennierenmark an. Es entsteht aus der Neuralleiste und entspricht einem sympathischen Ganglion, das der Produktion von Adrenalin und Noradrenalin dient. Die Nebenniere unterliegt einer übergeordneten Steuerung, sowohl des hypothalamisch- hypophysären Systems, als auch des Renin-Angiotensin- Aldosteron- Systems (RAAS- System) sowie des sympathischen Nervensystems (5).

1.1.2 Einteilung der Nebennierentumore

Aufgrund des strukturellen und funktionellen Aufbaus der Nebenniere, unterscheiden sich Tumore des Nebennierenmarks von Tumoren der Nebennierenrinde (6). Die Hauptentität eines Nebennierenmarktumors im Erwachsenenalter stellt das katecholaminproduzierende Phäochromozytom dar. Nebennierenrindentumore lassen

sich in Adenome, Karzinome und weiteren selteneren Unterformen unterscheiden. Bei den Adenomen wird zwischen Aldosteron- produzierenden- Adenome (APA) und Nicht- Aldosteron- produzierenden- Adenome (NAPACA) differenziert (7). Hiervon abzugrenzen sind weitere seltene Formen, wie Keimstrang- Stroma- Tumore, mesenchymale und adenomatoide Tumore, Schwannome und Myolipome, Hämangiome und Metastasen anderer Primarien (6). Nicht- Aldosteron- produzierende- Adenome repräsentieren den Hauptteil der benignen Tumore der Nebennierenrinde. Ein spezieller Begriff in diesem Kontext ist das Inzidentalom, welches sich über die Art und Weise, wie es entdeckt wurde definiert, nämlich zufällig im Rahmen der Bildgebung aus anderen Gründen. Dieser Begriff sagt weder etwas über die Dignität des Tumors noch über einen möglichen Hormonexzess aus; auch wenn die meisten dieser Tumore benigne hormoninaktive Adenome darstellen.

1.2 Nebennierenkarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Adrenale Neoplasien zählen in ihrer Gesamtheit mit 2-8% zu den häufigen Tumorentitäten (8, 9). Berücksichtigt man die Definition der Europäischen Union einer seltenen Erkrankung von unter 2000 Krankheitsfällen in der Bevölkerung (10, 11), stellt das Karzinom der Nebennierenrinde mit einer Inzidenz von 0,7–2 Krankheitsfällen/Millionen Einwohner/Jahr hingegen eine seltene Erkrankung dar (12, 13). In der Literatur ist ein medianes Erkrankungsalter von 46 Jahren und das Vorkommen von zwei Altersgipfeln beschrieben (14). Treten Nebennierenrindenkarzinome vor allem in der ersten Lebensdekade und zwischen der fünften und sechsten Lebensdekade auf, sind die adulten Karzinome mit einer deutlich ungünstigeren Prognose assoziiert (8, 13, 14). Circa 30-40% der Patienten mit einem Nebennierenrindenkarzinom befinden sich bei Erstdiagnose in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (14, 15). Bevorzugte Lokalisationen von Fernmetastasen sind vor allem die Lunge und Leber, seltener finden sich Skelett- oder zerebrale Metastasen (16-18). Die 5- Jahres Überlebensrate bei Patienten mit einem fortgeschrittenen adrenokortikalen Karzinom beträgt unter 15%, während sie bei Patienten im Stadium I und II bei 60-80% liegt (12, 17, 19). Das weibliche Geschlecht ist häufiger betroffen mit einer Frauen-

Männer- Verteilung von 2:1 (1, 8, 13, 18). Als Grund hierfür wird ein östrogenabhängiges Wachstum des Nebennierenkarzinoms diskutiert (20, 21).

1.2.2 Klinik

Insgesamt ist darauf hinzuweisen, dass die Diagnose der adrenokortikalen Karzinome bei häufig milder oder fehlender Symptomatik spät gestellt wird. Der autonome Hormonexzess ist mit 50-60% die häufigste Manifestation eines Nebennierenrindencarzinoms (1). Der Hypercortisolismus stellt hier in 50-80% die Mehrheit der hormonproduzierenden Karzinome dar, gefolgt von einer Hyperandrogenämie oder häufiger mit Hypercortisolismus kombinierten Hyperandrogenämie (1, 8, 14, 22). In unter 5% der Fälle treten seltene hormonproduzierende Phänomene wie isolierte Estrogenproduktion, isolierter Hyperaldosteronismus oder erythropoetinassoziierte Polyzythämie auf (8, 22). Unspezifische tumorassoziierte Symptome wie Gewichtsverlust, Nachtschweißigkeit oder Fieber sind untypisch (8, 22). Hypercortisolismus äußert sich in dem häufig für die Patienten stigmatisierenden Cushing- Syndrom mit zum Teil ausgeprägter Stammfettsucht und proximaler Muskelatrophie, Striae rubrae, Hirsutismus, Akne, sowie Pergamenthaut. Neuropsychologische Auswirkungen, wie Depressionen oder Schlafstörungen, oder stoffwechselerändernde Prozesse, wie eine cortisolvermittelte Insulinresistenz mit Diabetes mellitus oder Osteoporose, führen außerdem zu einer Senkung der Lebensqualität (8, 23, 24). Hohe Cortisolwerte im Serum führen zu einer verminderten Inaktivierung des Cortisols durch das 11- Beta- Dehydrogenase- Isoenzym 2, codiert auf dem HSD11B2- Gen, was wiederum zu einer gesteigerten Aktivierung des Mineralkortikoidrezeptors und folglich zu arteriellem Hypertonus und lebensgefährlicher Hypokaliämie führen kann (8, 25). Hyperandrogenämie äußert sich bei weiblichen Patienten mit Hirsutismus, Oligo- und Metrorrhagien sowie Virilisierung. Eine isolierte Östrogenproduktion findet bei Männern mit einem Nebennierentumor wie bereits erwähnt selten in ca. 1-3% der Fälle statt, ist aber nahezu pathognomonisch für ein Nebennierenrindencarzinom (8, 14). Männliche Patienten werden in diesem Fall mit zum Teil ausgeprägter Gynäkomastie und/oder testikulärer Atrophie vorstellig. Nicht-hormonproduzierenden Karzinome werden in circa 48% der Fälle aufgrund einer palpablen Raumforderung, abdominalen Schmerzen oder weiterer unspezifischer Symptomatik wie Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen oder Fatigue detektiert (1, 8, 22)

1.2.3 Pathogenese und molekulare Onkogenese

Wenn auch die Pathogenese des Nebennierenkarzinoms noch nicht vollständig verstanden ist, konnte in den letzten Jahrzehnten vor allem durch die Genomik ein Fortschritt erreicht werden (1). Um das individuelle genetische Tumormuster zu identifizieren, werden Genexpressionsanalysen am Tumor durchgeführt (26). Hierdurch ist eine Aussage über die Aggressivität des Tumors möglich (27). So weisen Karzinome im Vergleich zu den Adenomen eine Hypermethylierung im Bereich von CpG-Inseln auf, was zu einer deutlich geringeren Genexpression von Tumorsuppressorgenen und folglich schlechteren Prognose führt (13, 26-28). Eine Überexpression von miR483-5p ist unter anderem mit einer Überexpression des Insulin-like-growth-factor 2 (IGF-2) assoziiert (26, 27, 29). Barlaskar et al. konnte in einer experimentellen Studie zeigen, dass eine in vitro Inhibition des IGF-2 Rezeptors mit IGF-1 Rezeptorantagonisten zu einem Rückgang der Zellproliferation in adrenokortikalen Karzinomen führte. Vor allem in Kombination mit dem adrenolytischen Medikament Mitotane konnte dieser Effekt beobachtet werden (27, 30). IGF-2 spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Beckwith- Wiedemann-Syndroms (BWS) (26). Es ist eines von zahlreichen hereditären Syndromen, die neben den häufiger auftretenden sporadischen Karzinomvarianten eine weitere Säule der Pathogenese darstellen. Die Genregion des BWS liegt auf Chromosom 11p15 (31). Dieser Gen- Locus exprimiert IGF-2, H19 sowie CDKN1C (Cyclin dependent Kinase Inhibitor 1C) (8). Eine uniparentale Disomie führt dazu, dass das maternale Allel, codierend für H19 und CDKN1C, verloren geht und das paternale Allel, codierend für IGF-2, verdoppelt wird und somit IGF-2 überexprimiert wird. Dies führt zu einem unkontrollierten Zellwachstum. Die Patienten weisen neben den Nebennierenkarzinomen auch embryonale Tumore auf (27, 30, 31). Hier sind der Vollständigkeit halber weitere hereditäre Syndrome zu erwähnen, wie das Li- Fraumeni- Syndrom mit einer Inaktivierung des p53-Tumorsuppressorgens, das Lynch- Syndrom assoziiert mit Keimbahnmutationen der Mismatch-Repairgene oder die Multiple- endokrine Neoplasie mit Mutationen des Menin- Gens (21, 32, 33). Noch ist die einheitliche genetische Testung eines jeden Patienten kein Gegenstand der aktuellen Guidelines in der Diagnostik des ACC. In der Erforschung der molekularen Onkogenese dieser Tumorentität spielt diese Testung jedoch eine wichtige Rolle. Die Etablierung weiterer Targeted- Therapien ist hierbei das Ziel (1).

1.2.4 Diagnostik

1.2.4.1 Hormonelle Diagnostik

Die präoperative hormonelle Diagnostik ist bei Verdacht auf ein Nebennierenkarzinom unabdingbar. Zum einen ist ein Steroidexzess hinweisend für einen adrenalen Tumor. Zum anderen kann über die Art des Steroidexzesses eine Aussage über das Verhalten der Neoplasie getroffen werden. Hohe DHEAS-Konzentrationen (Dehydroepiandrosteron) im Serum oder erhöhte 17- β -Estradiolserumlevel bei Männern oder postmenopausalen Frauen sind Anzeichen für Malignität, während cortisolproduzierende Tumore generell mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind (1, 34-36). Da es bei cortisolproduzierenden Tumoren nach Adrenalektomie zu einer lebensgefährlichen Nebenniereninsuffizienz kommen kann, ist die präoperative Hormondiagnostik außerdem eine lebensrettende Maßnahme. Weiterhin nimmt das Serumcortisol postoperativ die Funktion eines Tumormarkers ein. Bei inadäquatem Abfall besteht der Verdacht auf verbleibende Manifestationen. Um einen ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) produzierenden Tumor auszuschließen und somit eine etwaige adrenale Metastase, ist der ACTH-Basalwert von großer Bedeutung (1). Auch der Ausschluss eines Phäochromozytoms durch die Messung von Metanephrinen im 24h-Urin ist unerlässlich (37). Hohe Dopaminkonzentrationen im Urin sind hochverdächtig für ein malignes Phäochromozytom (38).

1.2.4.2 Bildgebung

Um eine adrenale Raumforderung als benigne oder maligne einzustufen, werden in der Routine drei unterschiedliche bildgebende Verfahren eingesetzt: Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) und ^{18}F -2-Deoxy-d-Glucose-Positron-Emissionstomographie (FDG-PET). Im CT stellen sich adrenale Karzinome als inhomogene, unscharf begrenzte meist große Raumforderungen dar (39, 40). Sie zeigen im Kontrastmittel-CT im Gegensatz zu den Adenomen eine ebenso schnelle Kontrastmittelaufnahme, bei jedoch deutlich langsameren Wash-out im Vergleich (37, 41). Eine weitere wichtige Rolle spielt die Beurteilung der Hounsfield-Units (HU). In einer Metaanalyse aus 17 Studien konnten Dinnes et al. zeigen, dass in einem nativen CT, bei hoher Sensitivität aber geringer Spezifität ein wahrscheinlich maligner Prozess ab einem Cut-off Wert von >10 HU vorliegt (42). Das MRT ist neben dem CT eine

gleichwertige Methode, jedoch aufgrund der geringeren Studienlage weniger aussagekräftig in seiner Wertigkeit (27). Im MRT zeigt sich ein maligner Nebennierenrindentumor mit heterogener Struktur aufgrund zahlreicher Nekrosen und Hämorrhagien (39). In der T1- Wichtung stellt sich, im Vergleich zur Leber, ein hypointenses bis isointenses Signal, in der T2- Wichtung ein hyperintenses Signal dar (40). Durch den fettarmen Gehalt eines ACC eignet sich die Chemical-Shift Untersuchung im MRT gut zur Differenzierung ACC versus ACA (43). Kann die Differenzierung einer adrenalen Raumforderung durch ein CT oder MRT nicht sicher beurteilt werden, hat sich die Durchführung eines FDG- PET/CT als Zweituntersuchung bewährt (1). Auch als Ganzkörperbildgebung zur Metastasensuche oder zur Detektion eines Rezidivs ist das FDG-PET eine geeignete Methode (1, 40). In jedem Fall sollte bei jedem Patienten mit dem hochgradigen Verdacht auf ein ACC ein CT- Thorax zur Detektion von pulmonalen Metastasen durchgeführt werden (1, 27). Gibt es einen klinischen Verdacht auf zerebrale oder skelettale Metastasen, wird die weitere Diagnostik angeschlossen. Als Option kann hier ein neueres technologisches Verfahren in Erwägung gezogen werden: Radioaktives mit Iod 123 markiertes Metomidat wird intravenös verabreicht und bindet spezifisch unter anderem an die 11 β -Hydroxylase und Aldosteronsynthetase. Beides Enzyme, welche originär in den Nebennieren produziert werden (44). Mithilfe des SPECT- Tracers (Single Photon Emission Computed Tomography- Tracer) wird dies sichtbar gemacht. Dieses Verfahren kommt auch in der Therapie des ACC zum Tragen (19, 44).

1.2.4.3 Biopsie

Die Biopsie zur Diagnosesicherung eines ACC wird nur noch in einzelnen Fällen bei inoperablen Patienten zur histologischen Sicherung der Diagnose empfohlen. Das Outcome rechtfertigt das Risiko einer transkutanen Biopsie nicht bei schwerwiegenden Komplikationen wie postoperativen Blutungen, Abszessbildungen, Pneumothorax oder die Aussaat von Tumorzellen durch Verletzen der Tumorkapsel (1, 37, 45).

1.2.4.4 Histopathologie

Die histopathologische Untersuchung sollte einem auf dem Gebiet der Nebennierenhistologie spezialisierten Pathologen obliegen (46). Makroskopisch gelten ein Tumorgewicht von >100g, Kapseldurchbruch, Hämorrhagien und landkartenartige

Nekrosen als malignitätssuspekt (24). In der histologischen Diagnostik haben sich insgesamt drei Scoringssysteme bewährt: Hough- Score (1979), Slooten- Score (1985) und Weiss- Score (1989) (47-49), von denen Letzterer im klinischen Alltag am meisten Gebrauch findet. Der Weiss- Score umfasst 9 Kriterien mit jeweils einem Punktwert. Sie umfassen die Beschreibung des Nukleus (Kernatypen, Mitosen, atypische Mitosen), der Architektur (spongiozytäre Tumorzellen, Architektur, Nekrosen) und der Invasion (Venen-, Sinus-, Kapselinvasion). Ein Summenwert von ≥ 3 wird als Karzinom gewertet (13, 49). Zur weiteren Einschätzung der Dignität und Abgrenzung zu anderen Tumorentitäten eignet sich das Verfahren der Immunhistochemie. Hier werden im histologischen Präparat Tumorzellen mit einem spezifischen Antikörper farblich kenntlich gemacht. Chromogranin-A, D11, Keratin und Synaptophysin sind unter anderem geeignete Marker zur Differenzierung von anderen Tumorentitäten (50). Ein weiterer Marker mit einer hohen Sensitivität und Spezifität zur Bestätigung der adrenokortikalen Herkunft ist SF-1 (51). Von prognostischem Wert sind der Proliferationsindex Ki67 und die Mitoserate. Ein hoher Ki67- Wert von $>10\%$ ist mit einer schlechteren Prognose und einer hohen Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert (52).

1.2.4.5 Stadien Einteilung

Die Einteilung adrenokortikaler Karzinome in 4 Stadien ist ein bedeutungsvolles Mittel zur Prognoseeinschätzung und Therapieplanung. Erst im Jahre 2004 wurde ein internationales Stagingssystem von der „World Health Organisation“ (WHO) und „International Union against Cancer“ (UICC) für das Nebennierenkarzinom etabliert. Es basiert auf der TNM- Klassifikation, in der die Tumorausbreitung, die Lymphknoteninvasion und die Fernmetastasierung bei Erstdiagnose und vor Beginn der Therapie evaluiert werden (53). Dieser Empfehlung liegt jedoch der Limitation zu Grunde, dass sie nicht auf einer Studie bestehend aus einem größeren Patientenkollektiv beruht, sondern auf einen Expertenkonsens (53, 54). Nach Einführung einheitlicher, international grenzübergreifender Registrierungssysteme bei dieser seltenen Erkrankung, war es später möglich das TNM- Klassifikationssystem zu reevaluieren. In einer 2008 von dem „European Network for the Study of Adrenal Tumors“ (ENSAT) durchgeführten multizentrischen Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass sich die Prognose der im TNM- System Stadium II und III befindlichen Patienten nicht signifikant unterscheiden (53). Die Invasion des Tumors in Nachbarorgane, Lymphknotenbefall und das Aufweisen

eines Tumorthrombus in die Vena cava oder Vena renalis sind weitere Einflussfaktoren, die einen negativen prognostischen Wert auf das Überleben der Patienten ausüben (53). Aus diesem Grund kam es zur Integration und Neueinstufung dieser Faktoren. Auch das Vorhandensein von Fernmetastasen schließt den kurativen Ansatz einer Therapie aus und gilt seither als Stadium IV unabhängig vom Vorliegen einer Invasion von Nachbarorganen oder Lymphknotenbefall (53). Das ENSAT Stagingssystem gilt aktuell als die weitgehend anerkannteste Einteilung der Nebennierenkarzinome und konnte durch weitere multizentrische Kohortenstudien validiert werden (54, 55). Eine tabellarische Darstellung der heutigen ENSAT- Klassifikation ist in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Tumorklassifikation ENSAT 2008*

ENSAT- Stadium	TNM- Klassifikation
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3-T4, N1
IV	T1-T4, N0-N1, M1

* in Anlehnung Fassnacht et al., 2009, Cancer, Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for aadrenocortical carcinoma, Table 3, S.248 (53)

T1: Tumor ≤ 5 cm; **T2:** Tumor > 5 cm; **T3:** Tumorinvasion in umliegendes Gewebe;
T4: Tumorinvasion in benachbarte Organe; **N0:** keine positiven Lymphknoten;
N1: positive Lymphknoten; **M0:** keine Fernmetastasen; **M1:** Fernmetastasen

1.2.5 Therapieoptionen des Nebennierenkarzinoms

Insgesamt sollte die bestmögliche Behandlung der betroffenen Patienten von einem interdisziplinären Expertenteam, bestmöglich in nationalen Referenzzentren, geplant werden.

1.2.5.1 Chirurgische Therapie

Die einzig kurative Option bei Erkrankungen im Stadium I und II, sowie ausgewählten Fällen im Stadium III ist die komplette En- Bloc- Resektion der betroffenen Nebenniere in Form einer Adrenalektomie sowie dem periadrenalen und -tumoralen Fettgewebe mit dem Ziel der R0- Resektion (13, 56-58). Sie sollte von einem erfahrenen, auf dem Gebiet der Nebennierenchirurgie spezialisierten Chirurgen durchgeführt werden, da dies in retrospektiven Analysen mit einer kürzeren Aufenthaltsdauer und verlängertem rezidivfreien Überleben assoziiert wird (59, 60). Auch wenn die Datenlage bezüglich des chirurgischen Zugangsweges variiert, ist dieser standardmäßig offen chirurgisch (22, 60, 61). Eine Ausnahme kann bei einer Tumorgröße <10cm, lymphknotenfreien, nicht-invasiven Karzinomen erwogen werden (58, 61). Eine lokoregionale Lymphadenektomie wird mit steigender Evidenz empfohlen (1, 58, 62). Bei Tumorinvasion in große Gefäße hat sich ein individuelles Vorgehen etabliert, da sich daraus bei operativem Vorgehen eine Verbesserung der Lebensqualität und des Tumorstadiums ergeben kann (8). Im Falle eines lokal begrenzten Rezidivs ist eine Re- Operation zu diskutieren. Hierfür haben Patienten mit einem Rezidiv nach >12 Monaten und nach R0- Resektion nach initialer Operation die beste Prognose (17).

1.2.5.2 Mitotanetherapie

In der medikamentösen Mono- und Kombinationstherapie des Nebennierenkarzinoms übernimmt Mitotane (o.p'- Dichlorodiphenyldichlorethan; o.p'-DDD, Handelsname: Lysodren®) aufgrund seiner adrenalspezifischen Wirkung seit über 60 Jahren eine führende Rolle. Die Entdeckung lässt sich auf das Jahr 1949 zurückführen, in dem Nelson und Woodard eine adrenokortikale Atrophie in Hunden beobachteten nachdem diese dem Insektizid- Analogon „Dichlorodiphenyldichlorethan“ (DDD) ausgesetzt waren (63). Bergenstal et al. konnten 10 Jahre später den adrenolytischen Effekt des Isomers „o'p'-DDD“ erstmalig an Nebennierenrindencarzinom erkrankten Menschen, anhand Tumorregression in 7 von 18 Patienten und Verminderung des Cortisolexzesses in

weiteren 7 Patienten validieren (64). Seit 1970 durch die „Food and Drug Administration“ (FDA) zur Zulassung freigegeben, aber erst im Jahre 2004 durch die „European Medicine Agency“ (EMA) genehmigt, wurde Mitotane als einziges Medikament in der oralen Darreichungsform zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen Nebennierenkarzinoms zugelassen (65) und gilt seitdem als einzig zugelassenes Medikament in der Therapie des Nebennierenkarzinoms. Bis dahin lag das Augenmerk der Forschung vor allem in der Mitotanetherapie beim fortgeschrittenen, inoperablen und metastasierten Nebennierenkarzinom. Objektive Ansprechraten konnten in zahlreichen Studien bestenfalls in bis zu 24% erreicht werden (66). Den Studien liegen jedoch einige Limitationen zu Grunde. Kleine Fallzahlen wurden zum Großteil in retrospektiven Analysen bei uneinheitlichen Kriterien zur Verlaufsbeurteilung eingeschlossen. Zudem wurden die Analysen in den meisten Fällen vor 1990 vollzogen (hierzu siehe Kapitel „Monotherapie mit Mitotane beim fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom“). Prädiktive Faktoren zur Eignung einer Mitotanetherapie am fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom wurden nie etabliert. Bei einer Rezidivrate von >80% nach kompletter Resektion ist Mitotane als adjuvante Therapie zusehend in den Vordergrund gerückt (22, 65) und lieferte in einer retrospektiven Analyse von Terzolo et al. 2007 überzeugende Daten zur Effektivität einer Mitotanetherapie im adjuvanten Setting (67). Deshalb ist es seit dieser Zeit zur Therapieempfehlung bei High- Risk- Rezidiv Patienten im Stadium III nach erfolgreicher kompletter Resektion, Ki-67 >10% oder inkompletter Resektion aufgenommen worden (68) und ist weiterhin Bestandteil der Forschung in einer großen prospektiven Phase III Studie (ADJUVO- Trial) (69). Zu berücksichtigen ist, dass die molekulare Wirkungsweise noch nicht in ihrer Gänze verstanden wird. Der zytotoxische Effekt beruht wahrscheinlich unter anderem auf einer fokalen Degeneration und mitochondrialen Schädigung der normalen und neoplastischen Zellen durch die Inhibition der Sterol- O- Acyl- Transferase 1 (SOAT-1) in der Lipidbiosynthese (51, 70). Somit kommt es zu oxidativem Stress in der Zelle und einer Bildung freier Radikale der Nebennierenrinde (65). Aber auch ein wirkungssteigernder Effekt auf Chemotherapeutika in einer Kombinationstherapie werden durch die Mitotane vermittelte Hemmung der Multi- Drug- Resistance- Genexpression und dem zugehörigen Protein P- Glykoprotein vermutet (71, 72). Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaft akkumuliert Mitotane im Fettgewebe und führt zu einer langen Halbwertszeit von 13-159 Tagen (22,

73). Dies resultiert zum einen in einem langsamen Aufbau wirksamer Plasmaspiegel im Blut und somit verzögertem Wirkungseintritt von bis zu 3 Monaten (35) und zum anderen zu einem verspäteten Einsetzen von zum Teil dosislimitierender Nebenwirkungen bei gleichbleibender Dosis. In >80% der mit Mitotane therapierten Patienten tritt mindestens eine klinische Nebenwirkung auf (65), welche hauptsächlich zentralnervöse (Schwindel, Fatigue, Polyneuropathie, Depression und andere) und digestive Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Anorexie und andere) umfassen (22, 65). Dabei korreliert die Höhe des Mitotaneplasmaspiegels oft mit der Schwere der Nebenwirkungen (74). Ab einem Plasmalevel von >14 mg/l scheint in retrospektiven Analysen ein antineoplastischer Effekt vorzuliegen und sollte als Cut- Off- Wert zur Erreichung eines suffizienten Plasmaspiegels berücksichtigt werden (74-77). Aufgrund der adrenolytischen Wirkung wird eine Nebenniereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer hochdosierten Glucocorticoids substitution herbeigeführt. Außerdem ist Mitotane ein Induktor des CYP3A4- Enzyms, über welches die Metabolisierung vieler weiterer supportiver Medikamente erfolgt (22, 65). Durch die Induktion kommt es zu erheblicher Beeinträchtigung der Wirksamkeit dieser Medikamente (wie beispielweise Konvulsiva, Spironolactone, Barbiturate) (78). Der Einsatz von Mitotane erfordert deshalb ein ausgewogenes Medikamentenmanagement. Hierfür haben sich zwei Dosis- Regime durchgesetzt: das Hochdosis-Regime und Niedrigdosis-Regime. Sie unterscheiden sich in Anfangsdosis und sukzessiver Dosissteigerung und werden unter 2-3 -wöchiger Kontrolle des Blutplasmaspiegels je nach Erreichung des angestrebten Plasmalevels und Dositoleranz individuell adjustiert (1).

1.2.5.3 Chemotherapie

Eine der größten Errungenschaften in der Therapie des Nebennierenkarzinoms wurde in der ersten internationalen randomisiert kontrollierten Phase III Studie zur Chemotherapie in fortgeschrittenen und metastasierten ACC „FIRM-ACT“ erreicht (12). Insgesamt wurden 304 Patienten aus 40 Zentren eingeschlossen und zwei Kombinationstherapien aus „Etoposid- Doxorubicin- Cisplatin- Mitotane“ (EDP-M) und „Streptozotozin- Mitotane“ (Sz-M) miteinander verglichen (12). Ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zeigte sich nicht (14,8 Monate unter EDP-M vs. 12 Monate unter Sz-M). In der Gruppe der EDP-M behandelten Patienten zeigte sich jedoch eine signifikant

höhere Ansprechrate von 23,2% im Vergleich zur Therapie mit Sz-M mit 9,2% sowie ein längeres progressionsfreies Überleben von 5,3 Monaten im Unterschied zur Vergleichsgruppe mit 2 Monaten (12). Dies etablierte die Kombinationstherapie EDP+ Mitotane als Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen ACC bei Versagen einer Mitotanemonotherapie oder bei Diagnose eines äußerst aggressiven Tumors, der eine Therapieeskalation erfordert (19, 22). Bei Progression unter dieser Therapie sind neben Sz-M weitere Agenzien, wie Capecitabine in Kombination mit Gemcitabine (+/- Mitotane), Gegenstand aktueller Forschung. Sie zeigen jedoch deutlich schlechtere Überlebensdaten bei einer objektiven Ansprechrate <10%. Die Gemcitabin- basierte Therapie konnte in einer Studie mit 145 eingeschlossenen Patienten eine Ansprechdauer von 26,8 Wochen aufzeigen bei einer Krankheitsstabilisierung von 25% und einem partiellen Ansprechen bei 4,9% (79, 80).

1.2.5.4 Radio-/Nukleotidtherapie

Lange herrschte Uneinigkeit über die Effektivität einer Radiotherapie beim lokal begrenzten oder fortgeschrittenen ACC. Galt das Nebennierenrindenzinom zunächst als strahlenresistent (18, 81, 82), gaben mehrere ausschließlich retrospektive Studien Hinweise auf eine Verminderung der lokalen Rezidivwahrscheinlichkeit nach Erhalt einer postoperativen Strahlentherapie des ehemaligen Tumorbettes ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben zu übernehmen (83, 84). Es ist darauf hinzuweisen, dass die Studien in ihrer Aussagekraft, aufgrund der geringen Fallzahlen und uneinheitlichen Auswertungskriterien, beschränkt sind. Dennoch wird die postoperative Bestrahlung des Tumorbettes nach R1-/Rx- Resektion und hoher Rezidivwahrscheinlichkeit nach individueller Abwägung empfohlen (1). Im palliativen Setting hat sich die Radiotherapie zur Symptomlinderung bei Fernmetastasen, vor allem skelettaler und zerebraler Herkunft, bewährt (19, 21, 85, 86). Des Weiteren steht die Radionuklidtherapie mit [¹³¹I] - Metomidat für etwa ein Drittel der am metastasierten ACC erkrankten Patienten zur Verfügung (87). Eine Tumorkontrolle von ≥ 5 Monaten konnte in 54% der Patienten bei n=11 von Hahner et al. gezeigt werden (88).

1.2.5.5 *Alternative Therapien*

Targeted Therapien

In den ersten Studien hierzu konnten keine vielversprechenden Ergebnisse verzeichnet werden. Die Anwendung des EGFR- Rezeptorantagonisten (Epidermal-growth-factor) „Erlotinib“ in Kombination mit Gemcitabine (89) sowie die Erprobung des monoklonalen Anti-VEGF-Antikörpers (Vascular-epidermal-growth-factor) „Bevacizumab“ in Kombination mit Capezitabinen waren enttäuschend (90). Der Einsatz des Multi-Tyrosinkinaseinhibitor „Sorafenib“ führte in Kombination mit dem Chemotherapeutikum Paclitaxel in einer Studie mit 25 Probanden sogar zu einem vorzeitigen Abbruch bei Progress aller Probanden nach 8 Wochen (91). Jedoch konnte in einer weiteren klinischen Phase II Studie zur Anwendung von „Sunitinib“, einem weiteren Tyrosinkinaseinhibitor, bei n=23 eine Ansprechrate von 15% und ein medianes progressionsfreies Überleben von 83 Tagen verzeichnet werden. Interessant war, dass die Wirksamkeit von Sunitinib in einer Kombinationsbehandlung mit Mitotane durch die CYP3A4- Induktion von Mitotane herabgesetzt wird (92).

Durch die Hochregulierung des IGF-2 Rezeptors versprach der Einsatz eines Rezeptorantikörpers eine hohe Wirksamkeit in der Behandlung des ACC und konnte in kleinen Studien einen antitumorösen Effekt bestätigen (93). Dem wurde durch die Placebo- kontrollierte Phase III „GALACCTIC-Studie“ von Fassnacht et al. widersprochen, in der kein signifikanter Unterschied in progressionsfreiem und Gesamtüberleben in der Anwendung von „Linsitinib“, einem IGFR-1 Inhibitor, im Vergleich zu einer Placebogruppe verzeichnet wurde (94). Aktuelles Augenmerk der Forschung liegt auf der Kombination verschiedener Targeted- Therapien.

Lokalablative Verfahren

In der Domäne der lokalablativen Verfahren ist die Datenlage limitierend bei kleinen Fallzahlen. Es gibt jedoch Hinweise auf eine vielversprechende Tumorkontrolle beim fortgeschrittenen ACC. Bei kleinen irresektablen Tumoren <5cm hat sich die perkutane Radiofrequenzablation in einer Studie von Bradford et al., bei einer objektiven Ansprechrate bei 8 von insgesamt 15 Tumoreläsionen, am meisten bewährt (95). Das Verfahren der transarteriellen Chemoembolisation findet außerdem immer mehr klinische Anwendung und hat sich vor allem in der Behandlung von einzelnen, auf einen Lobus beschränkten hepatischen Metastasen bewährt (19, 96).

1.2.5.6 Monotherapie mit Mitotane beim fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom

Nach Diagnose eines fortgeschrittenen adrenokortikalen Karzinoms sollte eine individuelle Therapiemodalität je nach Ausbreitungsmuster des Tumors, prognostischen Faktoren und Allgemeinzustand des Patienten in einem interdisziplinären Team diskutiert werden. Als Therapiestandard wird aktuell ein unverzüglicher Beginn einer Mitotanetherapie empfohlen (1). Mitotane ist das in Europa seit 2004 einzig zugelassene und nebennierenspezifische Medikament des fortgeschrittenen ACC. Die Datenlage zum Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben und Ansprechen unter einer Monotherapie mit Mitotane ist jedoch äußerst limitiert. Die Ansprechraten differieren in unterschiedlichen Reviews von 25-30% (8, 65, 97). Dieser Fragestellung widmeten sich bisher 11 Studien (siehe Abbildung 1), in denen eine Mindestanzahl von $n > 10$ Patienten eingeschlossen wurde (18, 74-76, 82, 98-103). Sie unterliegen jedoch einigen Schwächen: Die meisten wurden in den 80'er und 90'er Jahren durchgeführt mit deutlich schlechterer Bildgebung als heute. Als weitere Limitation gilt das überwiegend retrospektive Studiendesign in 8 Studien. Ein Problem in der Objektivierung der Effektivität dieser Therapie liegt in der heterogenen radiologischen Beurteilung des Therapieansprechens. Wurden die Verfahren und die jeweiligen Kriterien oftmals noch nicht mal erwähnt oder heute in den Hintergrund geratene Verfahren eingesetzt, wie zum Beispiel die Sonografie, nahm man vor dem Jahre 2001 außerdem teils die WHO- Kriterien als Standardmaß. Diese differieren aber zum Teil stark von den im Jahre 2001 etablierten „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST). Daten zum progressionsfreien Überleben unter dieser Therapie sind weitestgehend unbekannt (104).

In den bisherigen 11 Studien wurden insgesamt 404 Patienten mit der Diagnose eines fortgeschrittenen ACC als Erstdiagnose oder Rezidiv und der Monotherapie mit Mitotane eingeschlossen, welches die jeweils kleinen Fallzahlen von 11 bis maximal 72 Patienten widerspiegelt. Über zwei Drittel der Patienten ($n=299$) zeigten kein Ansprechen auf die Therapie, sondern eine Progression. Bei 105 Patienten wurde ein Ansprechen aus kompletter, partieller Remission oder stabiler Erkrankung verzeichnet. Es resultiert eine mediane Ansprechrate von 24,1%. Orientiert man sich an den RECIST Kriterien 1.1, in denen sich ein objektives Ansprechen auf die Ereignisse komplette und partielle Remission reduziert, wurde im Median eine objektive Ansprechrate von 23,5% erreicht. Das beste Ansprechereignis verteilt sich überwiegend auf eine partielle Remission bei 74

(70,5%) der 105 Patienten. 18 Patienten (17,1%) erreichten eine komplette Remission. In 13 Patienten (12,4%) wird eine stabile Erkrankung als bestes Ansprechereignis beschrieben. Welche Parameter sind jedoch hinweisend für ein Ansprechen auf die Therapie und welches Patientengut ist somit besonders geeignet für dieses Therapiemodul? Der Einfluss des Mitotaneblutspiegels auf das Ansprechen der Therapie als prognostischen Parameter wurde in 3 der 11 Studien beleuchtet (74-76). Van Slooten et al. beschrieben als Erste einen Zusammenhang zwischen einem antitumorösen Effekt ab einem Mitotaneblutspiegel von >14 mg/l. In der Analyse von Haak et al. weisen 15 von 55 Patienten ein Ansprechen auf die Therapie vor, von denen alle ein Level >14 mg/l erreichten. Baudin et al. beschreiben in einer kleineren Analyse von $n=13$ zum Zeitpunkt des Progresses bei allen 4 Patienten einen Blutspiegel von <14 mg/l, wobei sie jedoch zuvor bei Ansprechen der Therapie einen Spiegel von >14 mg/l aufwiesen. Spätestens seit Veröffentlichung dieser Daten gilt das Erreichen eines Mitotaneplasma spiegels von 14-20 mg/l als Empfehlung in der Mitotanetherapie und gesteigerten Ansprechraten. Der Versuch einer Definition von weiteren prognostischen Parametern wurde lediglich in der Analyse durch Reidy- Lagunes et al. unternommen, in der ein prognoseverbessernder Effekt bei einem ECOG von 0-1 und einer geringen Tumorlast von <3 cm angenommen wird (101). Insgesamt beschränkten sich nur 3 Studien auf den Aspekt einer Monotherapie mit Mitotane (18, 76, 101), während 8 Analysen das Hauptaugenmerk auf das Ansprechen in verschiedenen Therapiemodalitäten legten. Aus diesem Grund wurden Überlebensdaten unter palliativer Mitotanetherapie nur oberflächlich thematisiert.

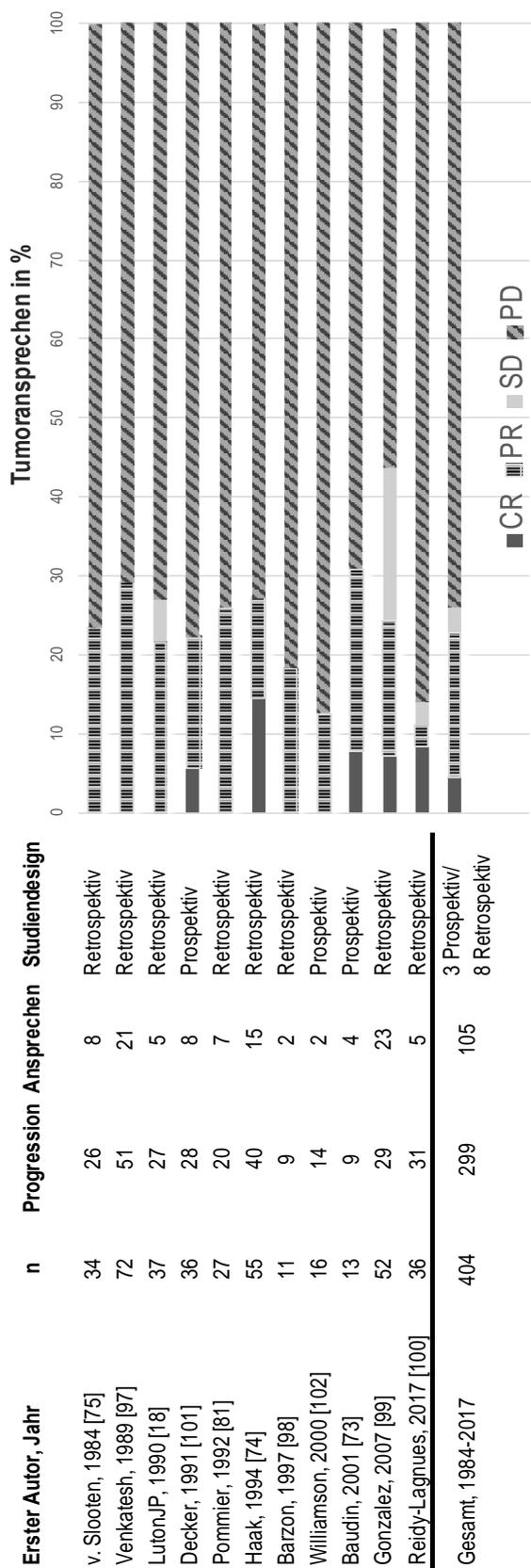


Abbildung 1: Aufstellung der bisherigen 11 Studien zur Mitotanemotherapie nach der Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten (n), der Ansprechergebnisse (Progression, Ansprechen), dem Studiendesign und der prozentualen Verteilung der Ansprechergebnisse

* stark modifiziert nach Fassnacht M, et al., 2018, *European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults*, *European Journal of Endocrinology*, Figure 2, G11, (1) Lizenz zur Nutzung und Modifikation durch Rechtsinhaber erfolgt

CR: Komplett Remission, **PR:** Partielle Remission, **SD:** Stabile Erkrankung, **PD:** Progressive Erkrankung

1.2.6 Prognosefaktoren und Follow- up

Zur Abschätzung der Prognose haben sich in einer Vielzahl von multizentrischen Studien diverse Faktoren bewährt. Dabei ist das Tumorstadium das wohl bedeutendste klinische Kriterium (1, 13). Wie bereits im Teil des Abschnitts „Epidemiologie“ erwähnt, differiert die 5- Jahres- Überlebensrate von Stadium I bis IV erheblich. Das Gesamtüberleben im Stadium IV ist sehr heterogen, beläuft sich von Wochen bis vereinzelt Jahrzehnte. Hier wird die Anzahl der betroffenen Organe als prognostisch bedeutungsvoll eingestuft (105). In die weitere Prognoseabschätzung hat sich außerdem die Einbeziehung des Resektionsstatus bewährt, wobei eine deutlich bessere Prognose nach R0- Resektion besteht (13, 106). Als vielversprechendste immunhistochemische Prognoseparameter gelten der Proliferationsindex Ki67 und die Mitoserate (52). Nichtsdestotrotz sollte hierbei auch der gesundheitliche Allgemeinzustand des Patienten berücksichtigt werden (1). Insgesamt sind eine hohe Tumorlast, ein hohes Grading, ein hoher Ki67- Index und eine ausgeprägte tumorassoziierte Symptomatik mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert (1). Zur regelmäßigen Verlaufskontrolle sollte eine bildgebende, laborchemische und klinische Diagnostik erfolgen. Neben Anamnese, körperlicher Untersuchung und hormoneller Laboranalyse sollte ein CT des Thorax und ein CT oder MRT des Abdomens erfolgen. Abhängig von der Prognose und laufenden Therapie sollten diese in fortgeschrittenen Stadien alle 2-3 Monate erfolgen. Es sollte unter einer Therapie auf eine einheitliche Beurteilung des Therapieansprechens geachtet werden. Hierbei hat sich die Beurteilung nach RECIST 1.1. bewährt. Erstmals im Jahre 2000 wurde eine Empfehlung zur Befundung des Ansprechens einer Therapie und Definition einzelner Evaluationskriterien, der RECIST- Kriterien, bei soliden Tumoren veröffentlicht (Response Evaluation criteria in solid tumors) (107), der eine aktuell geltende überarbeitete Version im Jahre 2009 von Eisenhauer et al. folgte (108).

2 Fragestellung

Das Nebennierenkarzinom ist eine seltene und aggressive Tumorerkrankung mit infauster Prognose. Die Diagnose wird häufig erst in fortgeschrittenen Tumorstadien gestellt. Das einzig zugelassene Medikament für die systemische Therapie des fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom ist Mitotane. Obwohl es seit über 60 Jahren im klinischen Alltag Einsatz findet, sind wenige aussagekräftige Überlebensdaten zur Monotherapie mit Mitotane in fortgeschrittener Erkrankung vorhanden. Den meisten früheren Studien liegen außerdem diverse Limitationen zu Grunde: Neben den geringen Fallzahlen und heterogenen radiologischen Beurteilungskriterien des Therapieansprechens, wurde nur rudimentär der Versuch einer Definition möglicher Prognosefaktoren für ein Ansprechen der Mitotanetherapie unternommen. Um die Effektivität einer Mitotanetherapie beim fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom zu beurteilen und mögliche Prognosefaktoren und Prädiktoren für ein Ansprechen der Therapie zu definieren, führten wir die aktuell weltweit größte, multizentrische Kohortenstudie mit 127 Patienten durch. Hieraus ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. In welcher Häufigkeit und über welche Dauer wird ein Ansprechen auf eine Monotherapie mit Mitotane beim fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom erzielt?
2. Wie ist das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben bei diesen Patienten mit Mitotanemonotherapie?
3. Können bereits in der Literatur beschriebene Prognosefaktoren für ein verbessertes progressionsfreies- bzw. Gesamtüberleben in der hier untersuchten Kohorte bestätigt werden?
4. Lassen sich weitere mögliche Prädiktoren für ein verlängertes progressionsfreies Überleben bzw. Gesamtüberleben ableiten, um daraus einer geeigneten Subgruppe von Patienten diese Therapie empfehlen zu können?

3 Patienten und Methoden

3.1 Das deutsche Nebennierenkarzinomregister und das ENSAT-Register

Das deutsche Nebennierenkarzinom- Register (NKR), gegründet im Jahre 2003 (17), beinhaltet das Ziel möglichst viele Patienten mit der Diagnose eines Nebennierenkarzinoms sowie deren Verlauf einheitlich zu erfassen und somit die bestmögliche Betreuung der Patienten zu gewährleisten. Im Jahre 2011 konnte das deutsche durch ein europäisches Register des ENSAT- Netzwerkes erweitert werden. Demnach ist es nun möglich, internationale Zusammenarbeit zu stärken und eine Optimierung und Vereinheitlichung in der Patientenversorgung und in Behandlungskonzepten zu erreichen. Voraussetzung für die Aufnahme in das ENSAT-Register ist eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten. Erst- und Folgeerhebungsbögen werden primär mittels Arztbriefen, Operationsberichten und Pathologiebefunden erhoben. Anschließend werden diese Befunde von medizinischem Personal in die Datenbank übertragen. Dies ermöglicht retrospektive und prospektive Analyseerhebungen zugleich. Hierbei gilt es zu erwähnen, dass alle Daten pseudonymisiert werden. Das Nebennierenkarzinomregister ist von der Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt (Nr. 86/03 und Nr. 88/11).

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien für die Analyse

Um ein geeignetes Patientenkollektiv aus dem deutschen Teil des europäischen Nebennierenkarzinomregisters (ENSAT) zu erhalten, definierten wir folgende Einschlusskriterien als Voraussetzung für die Aufnahme in die Analyse. Der Zeitraum der Untersuchung beläuft sich vom 01.01.1997 bis zum 31.12.2016 und das Mindestalter der Patienten auf 18 Jahre. Alle Patienten mit einem irresektablen lokal fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom oder der Diagnose eines metastasierten adrenokortikalen Karzinoms wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Dabei waren sowohl die Patienten von Bedeutung, welche bereits bei Erstdiagnose ein fortgeschrittenes ACC (ENSAT Stadium IV) aufwiesen als auch jene, welche im Laufe der Erkrankung ein irresektables Rezidiv oder irresektable Metastasen entwickelten. Diese Patienten mussten ausschließlich eine Monotherapie mit dem Medikament Mitotane (Lysodren®) erhalten

haben, welche über mindestens 30 Tage verabreicht wurde. Um die Beurteilung des Therapieerfolgs nach den RECIST Kriterien 1.1 zu gewährleisten, mussten Bildgebungen vor Beginn der Mitotanetherapie (≤ 30 Tage) und im regelmäßigen Verlauf stattfinden. Hier wurden die Aufnahmen oder schriftlichen Befunde der Untersuchungsmethoden in Form von CT, MRT oder FDG- PET herangezogen. Schriftliche Befunde wurden nur gewertet, sofern sie eine explizite Aussage über die Anzahl der Tumorläsionen und deren Diameter gaben. Bei unklaren Befunden oder jenen, welche sich nicht an den RECIST Kriterien 1.1. orientierten, erfolgte in diesen Fällen eine erneute verblindete radiologische Beurteilung der Bildbefunde nach RECIST Kriterien 1.1. durch eine radiologische Fachärztin. Es wurden nur Patienten mit einer gültigen Einverständniserklärung zur Aufnahme in das ENSAT-Register oder des zuvor bestehenden deutschen NKR eingeschlossen. Patienten, die während der Einnahme von Mitotane begleitende Therapien wie Radio- oder Chemotherapie erhielten oder Patienten, bei denen keine regelmäßigen Bildgebungen zur Beurteilung des Therapieerfolgs nachvollzogen werden konnten, wurden ausgeschlossen. Sollte bei Patienten mit einem Rezidiv bereits eine zuvorige Therapie mit Mitotane bei Erstdiagnose erfolgt sein, wurde diese ebenfalls nicht in das Patientenkollektiv einbezogen. Zum Zeitpunkt der Therapie bestehende aktive Sekundärmalignome stellten ein Ausschlusskriterium dar.

3.3 Definition der untersuchten Parameter

Mit dem Ziel prognostische und prädiktive Faktoren zu ermitteln, wurden zahlreiche Parameter erfasst. Bei den meisten dieser Parameter wurde bereits vor der Auswertung festgelegt, wie die Analyse erfolgen sollte. Dies soll im Folgenden kurz erläutert werden.

3.3.1 Demographische Parameter

Das Alter, im Median erfasst, wurde in 2 Subgruppen unterteilt (≤ 58 Jahre; > 58 Jahre). Auch das Geschlecht (m=männlich, w=weiblich) wurde für jeden Patienten aufgeführt und in die Auswertungen eingeschlossen. Der Body- Maß- Index (BMI) wurde ebenfalls in die Statistik mitaufgenommen. $BMI = \text{Körpergewicht (kg)} / \text{Körpergröße (m}^2\text{)}$.

Bei allen Patienten wurde ermittelt, ob der Patient einen Hormonexzess aufwies. Zeigte das Karzinom eine hormonelle Aktivität, stand hier der Hypercortisolismus im Vordergrund. Alle weiteren isolierten hormonellen Hypersekretionen wurden unter „Nicht- Cortisolproduzierende Tumore“ zusammengefasst.

3.3.2 Histopathologische Charakteristika des Tumors bei Erstdiagnose

Anhand histologischer Befunde wurde der Ki-67 Index ermittelt. Dieser wurde außerdem in Subgruppen unterteilt und in Prozent angegeben: Ki67 $\leq 10\%$, Ki67 10,1-20%, Ki67 $>20\%$. Mit Hilfe des ENSAT- Registers konnte von den Patienten das ENSAT- Stadium (ENSAT III, ENSAT IV) und die Größe des Primarius (5cm-24cm) abgerufen werden. Bei Patienten, die im Vorfeld operiert wurden, wurde der prognostisch sehr relevante Resektionsstatus erfasst.

R0: Keine Tumorreste mikroskopisch und makroskopisch am Resektatrand erkennbar, keine Metastase

R1: Mikroskopisch Tumorreste am Rand des Resektats nachweisbar

R2: Ein makroskopisch sichtbarer Tumoranteil wurde in situ belassen oder ist makroskopisch am Randbereich sichtbar

Rx: Es ist nicht möglich eine Aussage über den Resektionsstatus zu treffen bzw. die Tumorkapsel wurde intraoperativ verletzt.

Da in die hier durchgeführte Untersuchung nur Patienten aufgenommen wurden, die eine nicht resektable Erkrankung hatten, wurden nur Patienten mit R2 Resektion bei der Erstoperation mit analysiert. Patienten, die ohne eine Operation oder jeglicher anderer Therapie eine Monotherapie mit Mitotane erhielten, wurden unter „keine Operation“ aufgeführt.

3.3.3 Tumorlast bei Mitotanestart und im Verlauf

Hier wurde anhand der Bildgebungen oder deren schriftlichen Befunde sowohl die Anzahl der Tumorknoten als auch die Summe der Tumordiameter bestimmt. Dies erfolgte sowohl zum Zeitpunkt des Mitotanestarts als auch zu jeder Bildgebung im Verlauf. Folgende Einteilung wurde vorgenommen: ≤ 2 Läsionen, 3-4 Läsionen, 5-9 Läsionen, ≥ 10 Läsionen. Die Summe der Tumordiameter wurden in folgende Gruppen gegliedert, wobei jede Tumormasse inklusive der Metastasen inkludiert wurde: ≤ 3 cm, 3,1-10 cm, ≥ 10 cm Diameter. Waren in den Befunden Worte wie multipel, disseminiert oder diffus zu finden, ordnete man diese in die Gruppe ≥ 10 zu. Um in dieser Analyse eine Aussage über die Auswirkung auf die verschiedenen Lokalisationen von Metastasen auf den Therapieerfolg treffen zu können, ist es von Bedeutung die betroffenen Organe (nur Lunge, nur Leber, nur Lokalrezidiv und multipel betroffene Organe) zu erfassen.

3.3.4 Zeitpunkt des Beginns der Mitotanetherapie und Mitotane-Blutspiegel

Der Parameter „Zeitpunkt Beginn der Mitotanetherapie“ richtete sich nach dem zeitlichen Zusammenhang zwischen der Diagnose eines fortgeschrittenen Nebennierenkarzinoms und der Einleitung der Mitotanetherapie. Es konnte hier in vier Subgruppen unterteilt werden: Mitotanebeginn zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED) eines inoperablen Stadiums ENSAT III/IV befindlichen ACC, Mitotanebeginn nach Diagnose eines fortgeschrittenen Frührezidivs (<360 Tage nach ED), Mitotanebeginn nach Diagnose eines fortgeschrittenen frühen Spätrezidivs (360-999 Tage nach ED) und nach Diagnose eines späten Spätrezidivs (≥ 1000 Tage nach ED).

Da es klare Hinweise gibt, dass der Mitotanespiegel mit dem Therapieansprechen korreliert, erfassten wir sowohl den maximalen Mitotanespiegel während der gesamten Mitotanemonotherapie als auch den Mitotanepeak während der ersten drei Monate der Einnahme. Angegeben wird die Serumkonzentration im Blut in mg/l. Bei einem Teil der Patienten wurde der Mitotanespiegel mit Hilfe des europaweiten Lysosafe®- Service der Firma HRA Pharma bestimmt. Um eine valide Aussage über den Einfluss des Mitotanespiegels auf das Ansprechen der Therapie treffen zu können, wurde ein Medianwert und eine Einteilung in Subgruppen vorgenommen: <10 mg/l, 10-13,9 mg/l, 14-20 mg/l, >20 mg/l.

3.3.5 Beurteilung des Therapieansprechens

In einem Abstand von minimal vier Wochen bis maximal sechs Monaten musste bei dem Patienten eine Verlaufsuntersuchung mittels CT, MRT, PET/CT erfolgt sein. Hier erfassten wir das Datum dieser Untersuchung und die Tumorlast um daraus resultierend eine Aussage über das Ansprechen des Tumors auf die Therapie treffen zu können. Dabei orientierten wir uns an den RECIST Kriterien 1.1, welche das Tumoransprechen in folgende Ereignisse unterteilen (108):

Komplette Remission (CR): Der vollständige Rückgang aller Tumorkläsionen

Partielle Remission (PR): Definiert den Rückgang der Tumorkläsionen um mindestens 30% in ihrem längsten Gesamtdurchmesser. Als Referenzkläsionen dient die Gesamtsumme des längsten Querschnitts aus allen Tumorkläsionen in der Basisbildgebung.

Progression (PD): Nimmt die Gesamtsumme der Tumorläsionen aus dem größten Querschnitt im Vergleich zu der Gesamtsumme der Tumorläsionen aus dem kleinsten Querschnitt in der Basisbildgebung um mindestens 20% zu, gilt dies als Progressive Erkrankung.

Stabile Erkrankung (SD): Ist weder eine partielle Remission noch eine progressive Erkrankung zu verzeichnen und messbar, gilt dies als stabiles Ereignis.

Konnte dem Befund keine quantitative Messung entnommen werden, wurden jene Ereignisse als progressiv gewertet, welche eindeutig neue Tumorläsionen in der Bildgebung zeigten. Waren die uns zur Verfügung stehenden Befunde jedoch weiterhin zu ungenau und keine CT- Bilder vorhanden, nahmen wir mit den behandelnden Kliniken und Praxen unter Berücksichtigung der Datenschutzerklärung telefonisch oder via E-Mail Kontakt auf, um fehlende, veraltete oder ungenaue Bildgebungen und Befunde einzuholen. Bestand in den zu dem Zeitpunkt erhobenen Befunden der Bildgebungen Zweifel, wurde eine fachärztliche Radiologin zur verblindeten radiologische Evaluierung nach den RECIST Kriterien 1.1 hinzugezogen. Sollte diese Auswertung eine stabile Situation oder partielle Remission ergeben haben, in der damaligen klinischen Situation jedoch ein progressives Ereignis gewertet und eine Erweiterung der Therapie gestartet worden sein, wurde dieser Patient zensiert.

3.4 Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben festgelegt. Dieses wird in Tagen gemessen und ermittelt aus der Zeitspanne zwischen dem Tag des Beginns der Mitotanetherapie und dem Datum des Auftretens eines erstmaligen Progresses oder dem Todeszeitpunkt durch das Nebennierenkarzinom. Betraf die Todesursache nicht das Nebennierenkarzinom, wurde der Patient zensiert.

Das Gesamtüberleben, errechnet aus der Zeitspanne zwischen dem Therapiebeginn mit Mitotane und dem Todesdatum, definierten wir als einer der sekundären Endpunkte. War das NN- Karzinom nicht der Grund für das Eintreten des Todes oder wurde die Monotherapie mit Mitotane über den Zeitpunkt des Abschlusses der Datenerhebung hinaus verabreicht, wurde dieser Patient ebenfalls zensiert.

Das beste objektive Ansprechen (siehe Kapitel 3.3.5) wurde definiert als Komplette Remission (CR/Complete Response), Partielle Remission (PR/ Partial Response), Progression (PD/ Progressive Disease) oder Stabile Erkrankung (SD/ Stable Disease). Die Angabe erfolgte stets in Prozent. War eine Quantifizierung nicht möglich, wurde der Fall nicht gewertet.

3.5 Statistik

Die Auswertung der pseudonymisierten Daten erfolgte durch die Promovendin mittels der Statistik- und Analysesoftware SPSS (Statistical Package for the Social Science Version 26.0, IBM, USA). Das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben wurden über Kaplan- Meier-Überlebenskurven ermittelt. Zusätzlich wurden potenzielle Prognosefaktoren prädefiniert. Unter Berücksichtigung dieser erfolgte nach dem Cox- Regressionsmodell die Untersuchung der definierten Endpunkte des progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens. Hierbei wurde in univariaten Analysen die Hazard-Ratio und das 95%- Koinfidenzintervall in Abhängigkeit von einem Endpunkt untersucht. Bei Erreichen eines Signifikanzniveaus von $p < 0,1$ in der univariaten Analyse, wurde dieser Faktor in der Multivariatanalyse mit im Voraus ausgewählten Prädiktoren (Alter, Geschlecht, Zeitpunkt des Beginns der Mitotanetherapie, Anzahl der Tumorläsionen) gemeinsam analysiert. Die Verteilung der Ansprechereignisse wurden mittels Kreuztabellen ermittelt. Als langfristige Krankheitskontrolle und damit als Ansprechen auf die Therapie wurde mindestens eine stabile Erkrankung für >180 Tage definiert, orientierend an den Ergebnissen einer placebokontrollierten Studie von Fassnacht et al., in der bei keinem Patienten eine Krankheitskontrolle von >150 Tagen ohne aktive Therapie erreicht wurde (94). Ergebnisse werden, sofern nicht anders erwähnt, im Median und Bereich angegeben. Das Signifikanzniveau der statistisch ausgewerteten Ergebnisse dieser Arbeit liegt bei $p=0,05$.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Patientenkohorte

4.1.1 Demographische Analyse

Bei Schluss der Analyse im Dezember 2016 befanden sich insgesamt 1080 registrierte Patienten im deutschen Teil des Nebennierenkarzinomregisters der ENSAT- Datenbank. Zu Beginn der Analyse wurde eine Suche nach folgenden Kriterien durchgeführt: histologisch gesichertes Nebennierenkarzinom, Alter ≥ 18 Jahre, zu Beginn der Mitotane-Therapie lag eine fortgeschrittene (= nicht komplett resektable) Erkrankung vor, Beginn der Mitotanebehandlung zwischen 1997 und 2016. Hier ergab sich eine Gesamtsumme von 449 Patienten. Von der Auswertung wurden nach sorgfältigem Screening folgende Patienten nach vorab definierten Kriterien ausgeschlossen: 191 Patienten aufgrund einer Vorbehandlung mit Chemotherapie/ interventionellen Therapie oder einer initialen Kombinationstherapie mit Chemotherapie. 36 Patienten erhielten eine initiale Radiotherapie oder Kombinationstherapie aus Mitotane und Radiotherapie. Bei 16 Patienten kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Mitotanetherapie (< 30 Tage). Bei 38 Patienten konnten keine bildgebenden Verlaufskontrollen nachvollzogen werden. Hiervon sind 9 Patienten zwischen Mitotanebeginn und erster Bildgebung verstorben. Weitere 14 Patienten wurden ausgeschlossen, da zwischen der Monotherapie mit Mitotane und Therapieeskalation keine Bildgebung erfolgte. Bei 22 Patienten zeigte sich ein Eingabefehler in der ENSAT Datenbank und eine Mitotanetherapie im adjuvanten Setting, da diese vor Beginn der Therapie als tumorfrei galten und es bei Schluss der Analyse weiterhin waren. 2 Patienten erhielten nach gründlicher Recherche eine Mitotanetherapie bereits vor 1990, 3 Patienten erhielten während der Monotherapie diverse Operationen an betroffenen Organen, sodass die Mitotanetherapie nicht ausgesetzt werden konnte. Es ergibt sich eine Gesamtsumme von 127 Patienten, welche in die Auswertung eingeschlossen wurden. Hiervon haben 49 Patienten (38,6%) die Erstdiagnose eines fortgeschrittenen Nebennierenkarzinoms im ENSAT Stadium III oder IV erhalten und eine Monotherapie mit Mitotane innerhalb der ersten 3 Wochen nach Diagnosestellung begonnen. Weitere 78 Patienten (61,4%) erhielten diese Diagnose bei einem Rezidiv. Eine Auflistung der Rekrutierung ist in Abbildung 2 dargestellt.

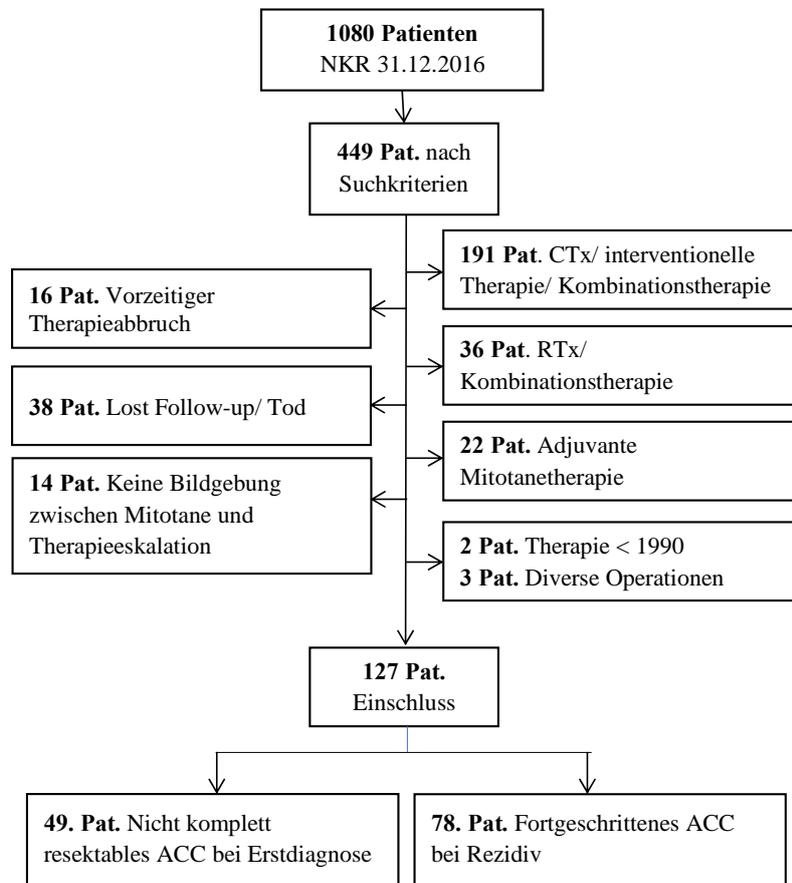


Abbildung 2: Flowchart zur Patientenrekrutierung aus dem deutschen Teil des Nebennierenkarzinomregisters ENSAT

NKR: Nebennierenkarzinomregister, *Pat:* Patienten, *CTx:* Chemotherapie, *RTx:* Radiotherapie

Die untersuchten Parameter wurden der Übersicht wegen in patientenspezifische Parameter (Alter, Geschlecht und BMI), tumorspezifische Parameter (Hormonaktivität, Anzahl der Tumorläsionen, Summe der Tumordiameter, Betroffene Organe und Ki67-Index) sowie mitotanspezifische Parameter (Beginn der Mitotanetherapie, Peak des Mitotanspiegels während der gesamten Therapie, Peak innerhalb der ersten 3 Monate Mitotanetherapie) unterteilt und werden im Folgenden in diesen Hauptgruppen vorgestellt.

4.1.2 Patienten- und tumorspezifische Parameter

Das Alter der Patienten liegt in der Gesamtkohorte zwischen 19,8 bis 85,8 Jahren bei einem medianen Alter von 58,6 Jahren. Mit 77 Frauen (60,6%) und 50 Männern (39,4%) liegt ein Frauen: Männer Anteil von ca. 2:1 vor. Der Body-Mass-Index beträgt im Median 25,1 kg/m². Aus der Gesamtkohorte von 127 Patienten handelt es sich in 49 Fällen (38,6%) um einen cortisolproduzierenden Tumor (in Verbindung mit oder ohne einer anderen Hormonhypersekretion). Die Verteilung weiterer seltener isoliert vorkommenden hormonezernierenden Phänomene sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Bei 90 Patienten war der Ki-67 Index verfügbar und betrug im Median 10%. In der Gesamtkohorte weist die Mehrheit der Patienten mit einem Anteil von 43,3% eine Anzahl von ≥ 10 Tumorläsionen auf. Mit einer geringen Anzahl von ≤ 2 Tumorläsionen zählen 28 Fälle (22,0%) in die Gesamtkohorte. Bezugnehmend auf die Gesamtheit der Tumordiameter nimmt auch hier die Gruppe der größten Tumordiameter ≥ 10 cm, mit einem Anteil von 47,6%, die überwiegende Mehrheit ein. Bei 65 Patienten konnten Tumorläsionen in multiplen Organen nachgewiesen werden. Bei 14 Patienten wurden andere Tumorlokalisationen diagnostiziert, die nicht in diese Analyse eingeschlossen wurden.

Tabelle 2: Patienten- und tumorspezifische Charakteristika der Gesamtkohorte**Patientenspezifische Parameter**

Alter bei Mitotanebeginn in Jahre (J)	
Median	58,6
Bereich	19,8-58,8
≤ 58, n (%)	63 (49,6%)
> 58, n (%)	64 (50,4%)
Geschlecht, n (%)	
Weiblich	77 (60,6%)
Männlich	50 (39,4%)
Body Mass Index in kg/m ² (n=99)	
Median	25,1
Bereich	17,2-42,9

Tumorspezifische Parameter

Hormonaktivität Tumor n=127, n (%)	
Cortisol (+/- Andere)	49 (38,6%)
Nur Androgene und Vorstufen	9 (7,1%)
Nur Aldosteron	2 (1,6%)
Nicht- Hormonproduzierender Tumor	20 (15,7%)
Nicht bestimmte Hormonaktivität	47 (37%)
Definierte Subgruppen Endokrine Aktivität n=80, n (%)	
Cortisolhypersekretion	49 (61,2%)
Nicht- Cortisolhypersekretion	31 (38,8%)
Ki67- Index in %, n=90, n	
Median	10
Bereich	1-70
Subgruppen Ki-67- Index, n (%)	
≤ 10%	46 (51,1%)
10,1-20%	22 (24,4%)
> 20%	22 (24,4%)
Anzahl der Tumorerläsionen Mitotanebeginn, n (%)	
≤ 2	28 (22,0%)
3 oder 4	23 (18,1%)
5-9	21 (16,5%)
≥ 10	55 (43,3%)
Summe der Tumordiameter Mitotanebeginn n=124, n (%)	
≤ 3cm	19 (15,3%)
3,1-<10cm	46 (37,1%)
≥ 10cm	59 (47,6%)
Betroffene Organe n=127, n	
Nur Lunge	30
Nur Leber	10
Lokalrezidiv	8
Andere Tumorlokalisationen	14
Multiple betroffene Organe	65

4.1.3 Mitotanespezifische Parameter

Insgesamt wurden 489 Blutprobenergebnisse zur Plasmalevelbestimmung eingeschlossen. Im Median erhielt jeder Patient 4 Blutproben in einem Bereich von 1-12 Blutproben/ Patient. 51 Patienten waren in der Mitotanedatenbank „Lysosafe- Service“ der Firma HRA Pharma registriert. 49 Patienten (38,6%) erhielten, wie oben beschrieben, Mitotane als initiale Therapie innerhalb der ersten 3 Wochen nach Erstdiagnosestellung eines fortgeschrittenen, irresektablen ACC. Die Rezidivgruppen aus insgesamt 78 Patienten verteilen sich relativ gleichmäßig und sind detailliert der Tabelle 3 zu entnehmen. Bei 96 von 127 Patienten konnten die Daten des Serumhöchstwertes der gesamten Mitotaneblutspiegel ermittelt werden, welcher im Median bei 19,6 mg/l lag. Dabei wurden zum weiteren Verständnis Subgruppen gebildet, in denen insgesamt 69 Patienten und ein Anteil von 71,9% einen angestrebten Peak- Serumspiegel von >14 mg/l erreichten. Bei 36 Patienten (37,5%) wurde sogar ein als äußerst toxisch geltender Peak Mitotaneblutspiegel von >20 mg/l gemessen. Interessant ist, ob o.g. Peaks innerhalb der ersten 3 Monate Mitotanetherapie erreicht wurden und wie diese sich verteilten. Diese Angaben konnten bei insgesamt 74 Patienten der Gesamtkohorte ermittelt werden. Erstaunlicherweise beträgt der Anteil der angestrebten Peak Mitotaneblutspiegel von >14mg/l nach 3 Monaten 50% bei einer Anzahl von 37 Patienten, wobei im Vergleich zum Gesamtpeakwert nur 15 Patienten mit einem Anteil von 20% einen Wert >20mg/l erreichten. Dennoch verteilen sich die Gruppen „3-Monatspeak <14mg/l“ und „3-Monatspeak \geq 14mg/l“ gleich mit je 37 Patienten. Eine Verteilung der Subgruppen sowohl des Gesamtpeaks als auch des 3-Monatspeaks ist als Balkendiagramm in der Abbildung 3 dargestellt.

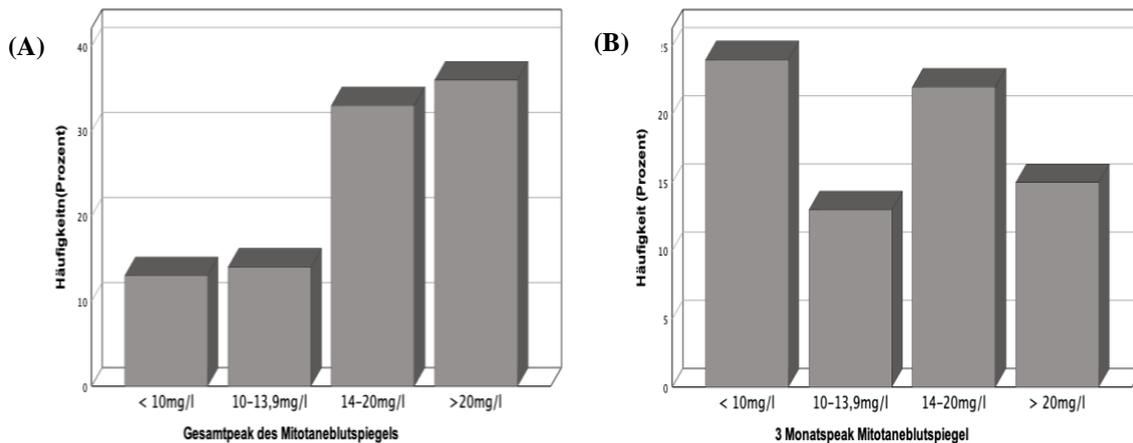


Abbildung 3: Balkendiagramm der prozentualen Verteilung des Gesamtpeaks des Mitotaneblutspiegels (A) und des erreichten Peaks innerhalb der ersten 3 Therapiemonate in der Gesamtkohorte (B)

Tabelle 3: Mitotanespezifische Charakteristika der Gesamtkohorte

Mitotanespezifische Parameter

Zeitpunkt Beginn der Mitotanetherapie, n (%)	
Bei Erstdiagnose	49 (38,6%)
Bei Frührezidiv < 360 Tage nach Erstdiagnose	22 (17,3%)
Bei frühen Spätrezidiv 360-999 Tage nach Erstdiagnose	33 (26,0%)
Bei späten Spätrezidiv \geq 1000 Tage nach Erstdiagnose	23 (18,1%)
Peak Mitotaneblutspiegel in mg/l n=96	
Median	19,6
Bereich	2,5-66,4
Subgruppen Peak Mitotaneblutspiegel, n (%)	
< 10 mg/l	13 (13,5%)
10-13,9 mg/l	14 (14,6%)
14-20 mg/l	33 (34,3%)
> 20 mg/l	36 (37,5%)
Peak 3- Monats- Mitotaneblutspiegel in mg/l n=74	
Median	13,05
Bereich	2,46-66,40
Subgruppen Peak 3- Monats- Mitotaneblutspiegel, n (%)	
< 10 mg/l	24 (32,4%)
10-13,9 mg/l	13 (17,6%)
14-20 mg/l	22 (29,7%)
> 20 mg/l	15 (20,2%)

4.2 Analyse der Endpunkte

4.2.1 Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

In der Gesamtkohorte beträgt das Progressionsfreie Überleben im Median 4,1 Monate (\cong 122 Tage) mit einem Minimum von einem Monat und einem Maximum von 72,2 Monaten (\cong 2196 Tage). Die Darstellung ist der Abbildung 4 in Form einer Kaplan-Meier Kurve des progressionsfreien Überlebens zu entnehmen. Von der Gesamtkohorte erreichten 50 Patienten (39,4%) eine Krankheitsstabilität von ≥ 180 Tagen (\cong 6 Monate), 28 Patienten (22,0%) zeigten eine Krankheitsstabilität von >12 Monaten. Das Gesamtüberleben liegt in der Gesamtkohorte im Median bei 18,5 Monaten (\cong 563 Tage) in einem Bereich von 1,3 Monaten (\cong 39 Tage) bis 220 Monaten (\cong 6611 Tage). Die Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens ist in Abbildung 5 dargestellt.

Dabei zeigt die Cox- Regressionsanalyse einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zu jenen Patienten, welche einen direkten Progress unter der Therapie erfuhren mit einem medianen Gesamtüberleben von 389 Tagen und jenen, welche ein bestes Ansprechen in Form einer stabilen Erkrankung mit einem Gesamtüberleben im Median von 920 Tagen, partiellen Remission von 2196 Tagen oder gar kompletten Remission von 2577 Tagen vorwiesen. Es konnten 18 Langezeitlebende von >5 Jahren unter dieser Therapie identifiziert werden. Davon zeigten 14 Patienten mindestens ein objektives Ansprechen, während 4 Patienten davon jedoch unmittelbar nach Mitotanebeginn einen Progress entwickelten und somit eine Therapieeskalation erhielten.

4.2.2 Bestes Gesamtansprechen und deren Verteilung in der Gesamtkohorte

Insgesamt zeigten 26 Patienten (20,5%) ein objektives Ansprechen (komplette oder partielle Remission nach RECIST 1.1) auf die Therapie. Davon erreichten 3 Patienten (2,4%) unter einer Mitotanetherapie eine komplette Remission der Tumorerkrankung und 23 Patienten (18,1%) eine partielle Remission. Eine bestenfalls stabile Erkrankung konnte bei 32 Patienten (25,2%) erreicht werden, von denen 23 Patienten eine Tumorkontrolle von ≥ 180 Tagen aufwiesen. Eine Progression bei erster Verlaufskontrolle nach Therapiebeginn wurde bei 69 Patienten (54,3%) festgestellt. Die Verteilung der Ansprecheignisse ist in Abbildung 6 veranschaulicht.

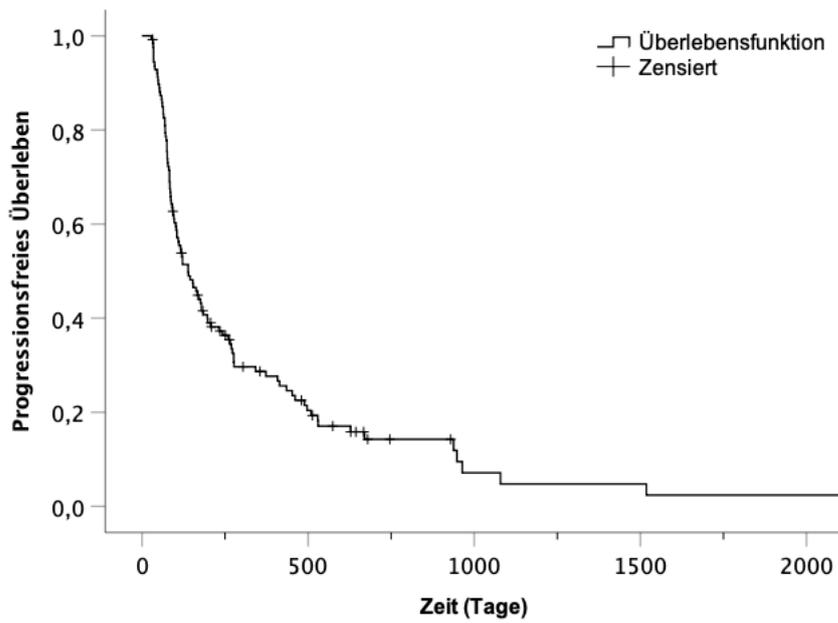


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens aller Patienten

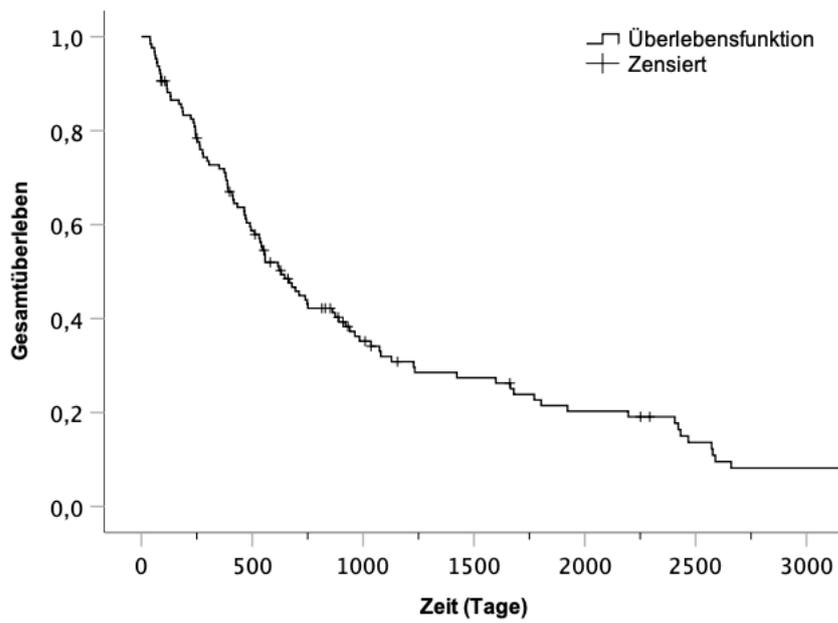


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten

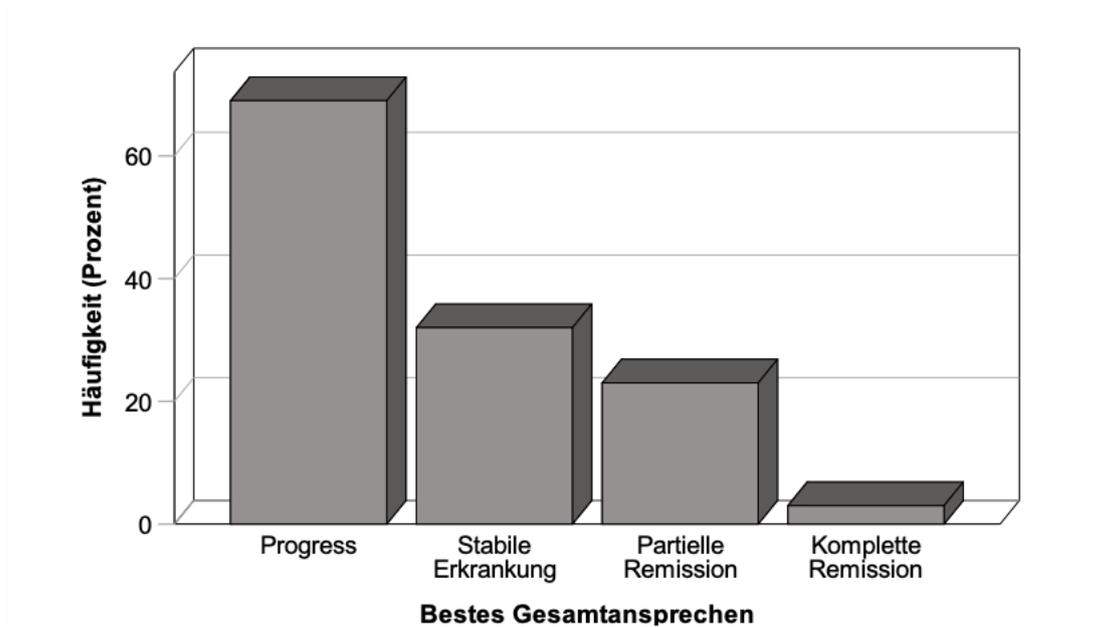


Abbildung 6: Balkendiagramm der prozentualen Verteilung des besten Gesamtansprechens

4.3 Analyse der prädiktiven Faktoren in der Gesamtkohorte

Es wurde zunächst jeder einzelne potenziell prognostische Faktor auf seine Signifikanz in einer univariaten Cox- Regression Analyse geprüft. Konnte dieser als signifikant identifiziert werden oder zeigte sich in der Univarianz eine Signifikanz von mindestens $p < 0,10$, wurden diese einer multivariaten Cox Regression Analyse unterzogen.

4.3.1 Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

4.3.1.1 Univariate Analyse

Patienten- und tumorspezifische Parameter

In der für Alter ($p=0,648$), Geschlecht ($p=0,07$) und BMI ($p=0,39-0,77$) durchgeführten univariaten Analyse konnte keine Signifikanz erreicht werden. Die Ergebnisse der unia- als auch multivariaten Analyse der patienten- und tumorspezifischen Parameter sind in Tabelle 4 aufgeführt. In der statistischen Auswertung der tumorspezifischen Parameter wurde in der von uns untersuchten Kohorte keine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in Bezug auf die Hormonaktivität des Tumors und dem betroffenen Organ erreicht. Das progressionsfreie Überleben unterscheidet sich signifikant in der Subgruppe mit einer Anzahl von ≥ 10 Läsionen im Vergleich zu allen Subgruppen mit einer kleineren Anzahl von Tumorkläsionen (siehe Tabelle 4 und Abbildung 7). In der Auswertung der Gesamtheit der Tumordiameter zeigte sich eine Signifikanz im Vergleich einer Gesamtheit von ≥ 10 cm Tumordiameter zu einer Gesamtheit von ≤ 3 cm (HR: 0,49; $p=0,017$; 95%-CI: 0,27 -0,88), während dieser nicht im Vergleich zu einer Diametergesamtheit von 3,1–10cm (HR:0,67; $p=0,07$; 95%-CI: 0,43-1,04) vorliegt (siehe Abbildung 7).

Tabelle 4: Uni-/Multivariate Cox- Regressionsanalyse der potenziell prädiktiven patienten- und tumorspezifischen Faktoren bezogen auf das progressionsfreie Überleben (nur Parameter mit einem p<0,1 in der Univariate- Analyse wurden multivariat analysiert)

Parameter	Anzahl(n)	PFS Median(d)	Bereich (d)	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
				Hazard Ratio	95% CI	p- Wert	Hazard Ratio	95% CI	p- Wert
Alter									
≤ 58 Jahre	63	117	28-1518	1,09	0,74-1,61	0,65			
> 58 Jahre	64	165	32-2196	1					
Geschlecht									
Weiblich	77	109	28-1518	1					
Männlich	50	181	34-2196	0,69	0,46-1,03	0,07	0,85	0,56-1,29	0,45
BMI									
< 20	6	102	71-938	1,15	0,43-3,07	0,77			
≥ 20 - 24,9	43	176	33-2196	0,68	0,36-1,31	0,25			
≥ 25 - 29,9	37	145	32-964	0,74	0,38-1,46	0,39			
≥ 30	14	103	28-1518	1					
Hormonaktivität									
Cortisol-produzierend	49	102	28-1518	1					
Nicht-Cortisol produzierend	31	122	33-964	1,07	0,66- 1,73	0,79			
Ki- 67 Index									
≤ 10%	46	197	46-948	0,63	0,36-1,1	0,10	0,80	0,43-1,5	0,50
10,1 – 20%	22	90	28-2196	1,06	0,54-2,06	0,86	1,07	0,52-2,2	0,85
> 20%	22	92	33-644	1					
Anzahl der Tumorerläsionen									
≤ 2	28	171	35-1079	0,57	0,35-0,94	0,027	0,53	0,31-0,92	0,023
3 oder 4	23	139	35-746	0,52	0,29-0,92	0,026	0,48	0,26-0,91	0,025
5 - 9	21	185	52-2196	0,56	0,32-0,98	0,042	0,50	0,28-0,91	0,023
≥ 10	55	83	28-1518	1					
Betroffene Organe									
Nur Lunge	52	169	34-1079	0,85	0,51-1,44	0,55			
Nur Leber	26	100	35-461	1,19	0,65-2,18	0,58			
Nur Lokalrezidiv	8	272	49-964	0,67	0,29-1,58	0,36			
Multiple Organe	27	86	28-2196	1					
Gesamtheit Tumordiameter									
≤ 3cm	19	179	35-1079	0,49	0,27-0,88	0,017	0,71	0,31-1,61	0,41
3,1 - 10cm	46	191	33-938	0,67	0,43-1,04	0,07	1,1	0,51-2,23	0,86
≥ 10cm	59	85	28-2196	1					

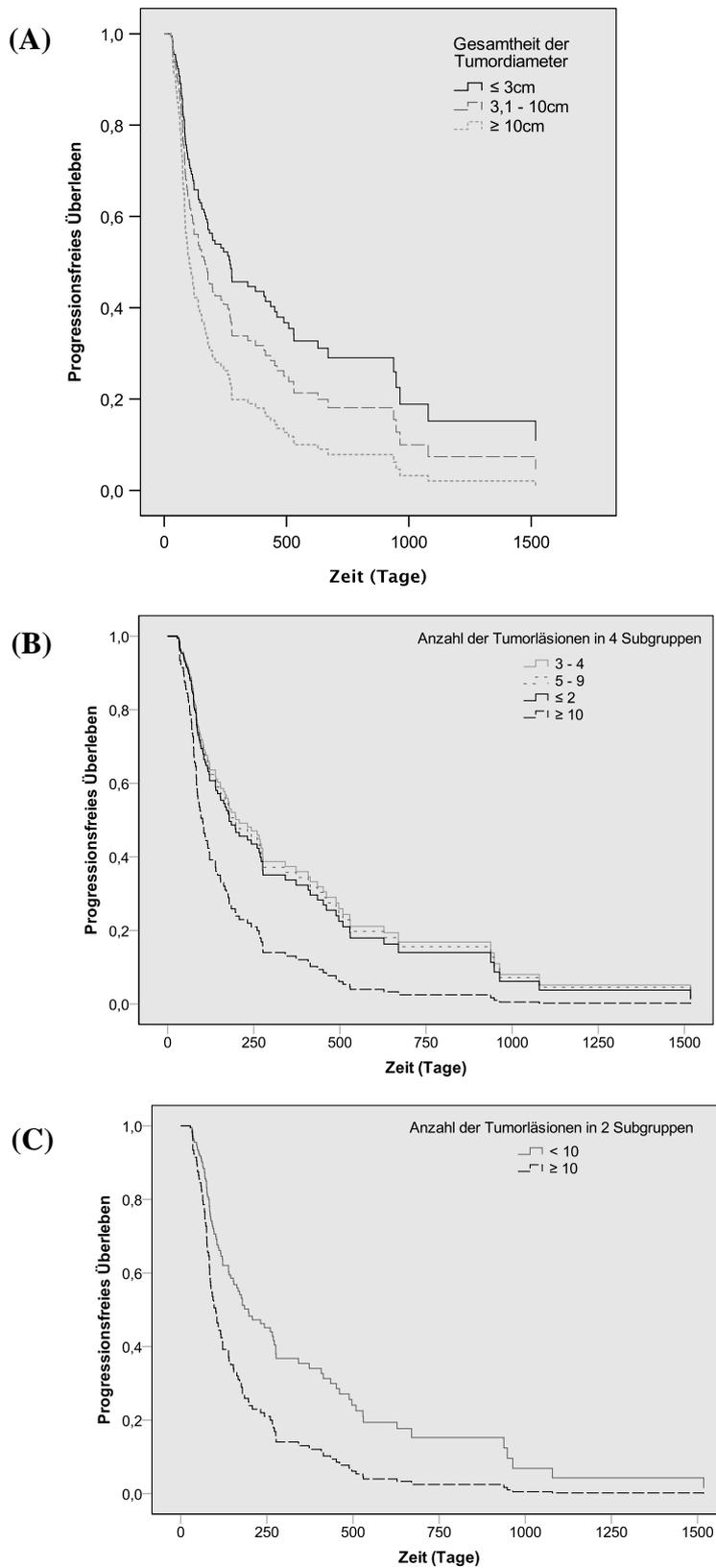


Abbildung 7: Univariat progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von **(A)** Gesamtheit der Tumordiameter, Anzahl der Tumorläsionen nach Unterteilung in **(B)** 4 Subgruppen und **(C)** 2 Subgruppen

Mitotanespezifische Parameter

Führte man die univariate Cox- Regression Analyse bezüglich des Zeitpunktes des Beginns der Mitotanetherapie durch, so zeigte sich eine Signifikanz von der Subgruppe der Patienten, die Mitotane bei Erstdiagnose erhielten im Vergleich zu den drei Vergleichsgruppen mit Beginn sowohl nach Frührezidiv ($p=0,041$) als auch nach frühen ($p= <0,001$) und späten ($p= 0,001$) Spätrezidiv. Reduziert man diese vier Subgruppen auf zwei Subgruppen (Mitotanebeginn bei Erstdiagnose oder Frührezidiv versus Beginn bei Spätrezidiv ≥ 360 Tage nach ED), ergibt sich ebenfalls ein signifikantes Ergebnis. Patienten, die einen Mitotaneblutspiegel $>14\text{mg/l}$ erreichten, bilden außerdem einen potenziellen Prädiktor für eine bessere Prognose im progressionsfreien Überleben. Betrachtet man den 3- Monats Mitotaneblutspiegel konnte kein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich aufgezeigt werden. Betrachtet man jedoch das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten, welche einen Peak von $>20\text{mg/l}$ erreichten mit 277 Tagen und derer, welche unter einem Peak von $<10\text{mg/l}$ blieben mit 125 Tagen, bedeutet dies ein verlängertes PFS von $>50\%$ (siehe hierzu Tabelle 5, Abbildung 8).

Tabelle 5: Uni- und multivariate Cox- Regressionsanalyse der potenziell prädiktiven mitotanespezifischen Faktoren bezogen auf das progressionsfreie Überleben (nur Parameter mit einem $p<0,1$ in der Univariate- Analyse wurden multivariat analysiert)

Parameter	An- zahl (n)	PFS Median (d)	Be- reich (d)	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
				Ha- zard Ratio	95% CI	p- Wert	Ha- zard Ratio	95% CI	p- Wert
Beginn Mitotanetherapie									
Erstdiagnose	49	92	28-644	1					
Frührezidiv < 360 d nach ED	22	99	52-1079	0,56	0,32-0,98	0,041	0,65	0,35-1,2	0,17
Frühes Spätrezidiv 360- 999 d nach ED	33	232	32-1518	0,40	0,24-0,66	<0,001	0,33	0,19-0,56	<0,001
Spätes Spätrezidiv >999 d nach ED	23	269	49-2196	0,26	0,14-0,48	<0,001	0,27	0,14-0,50	<0,001
Peak Mitotaneblutspiegel									
< 10mg/l	13	77	34-667	1					
10-13,9mg/l	14	146	32-509	0,73	0,32-1,66	0,46	0,71	0,29-1,74	0,45
14-20 mg/l	33	208	39-2196	0,40	0,19-0,82	0,014	0,55	0,24-1,27	0,16
> 20mg/l	36	181	28-1518	0,42	0,20-0,85	0,016	0,49	0,22-1,2	0,09
3- Monats Peak Mitotaneblutspiegel									
< 10mg/l	24	125	32-1079	1					
10-13,9mg/l	13	179	38-644	0,82	0,37-1,81	0,62			
14-20 mg/l	22	144	39-2196	0,85	0,45-1,64	0,64			
> 20mg/l	15	277	52-1518	0,64	0,31-1,34	0,23			

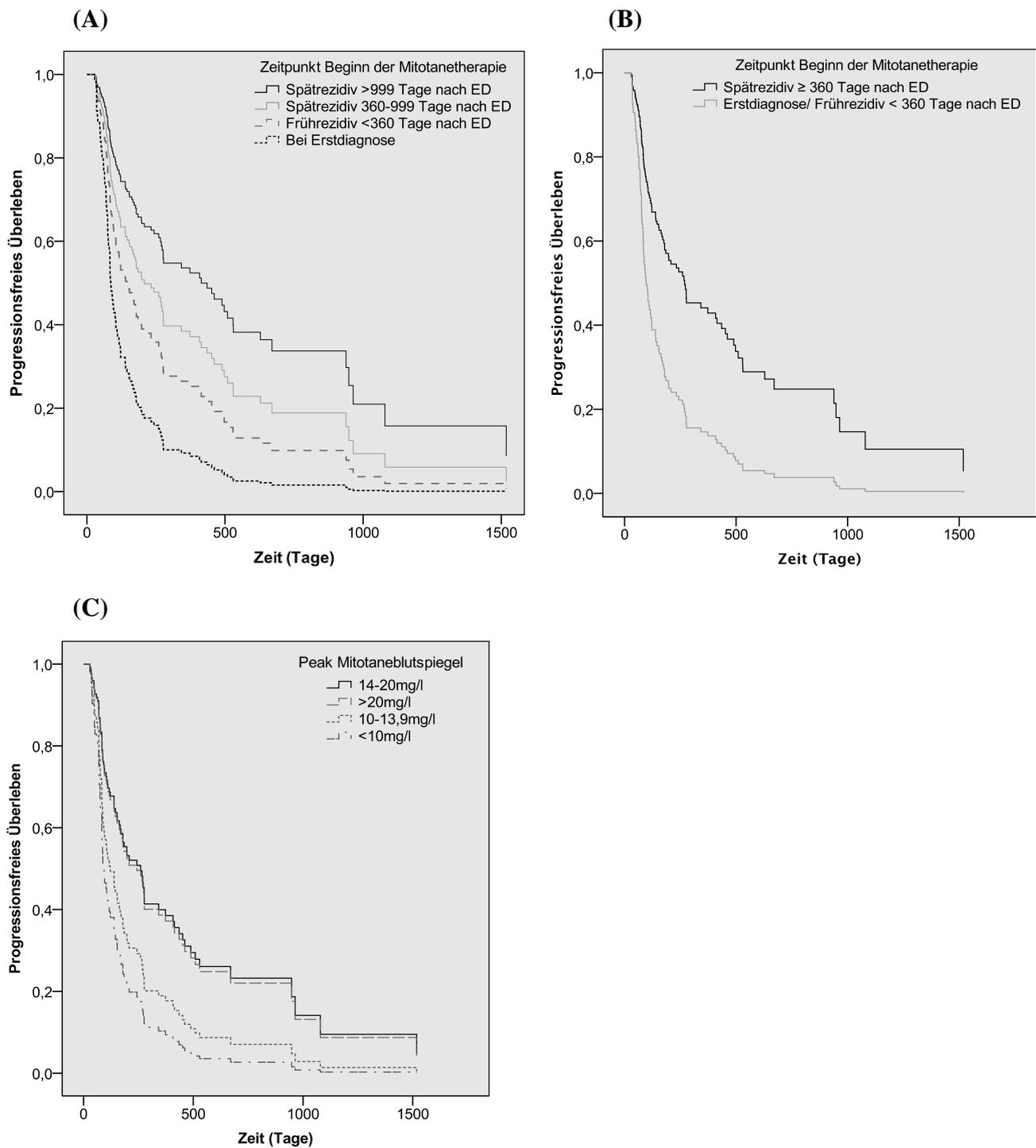


Abbildung 8: Univariat progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Beginn der Mitotanetherapie nach Unterteilung in **(A)** 4 Subgruppen und **(B)** 2 Subgruppen sowie in Abhängigkeit vom Peak des Mitotaneblutspiegels **(C)**

4.3.1.2 *Multivariate Analyse*

In der multivariaten Analyse wurden all jene Faktoren einbezogen, welche in der univariaten Analyse eine Signifikanz aufzeigten:

- Anzahl der Tumorläsionen
- Gesamtheit der Tumordiameter
- Beginn der Mitotanetherapie bei Frührezidiv (< 60 Tage) und Spätrezidiv (>360 Tage)
- Peak Mitotaneblutspiegel

In folgenden Parametern weist die univariate Analyse eine Signifikanz von $p < 0,1$ auf, weshalb sie ebenfalls in die multivariate Analyse eingeschlossen wurden:

- Ki- 67- Index
- Alter bei Mitotanebeginn

Als demographische Variablen wurden das Alter bei Beginn der Mitotanetherapie und das Geschlecht in die multivariate Analyse eingeschlossen sowie als tumorspezifische Variablen die Tumorlast in Form der Anzahl der Tumorläsionen und der Zeitpunkt des Beginns der Mitotanetherapie. Aus der multivariaten Cox- Regressions- Analyse ergaben sich 2 unabhängige, signifikante Prädiktoren für ein verlängertes progressionsfreies Überleben (siehe Tabelle 4 und 5). Eine Anzahl von <10 Tumorläsionen sowie der Beginn einer Mitotanetherapie bei einem Spätrezidiv von >360 Tagen. In einem nächsten Schritt wurden in den jeweiligen Analysen zur Veranschaulichung aus 4 Subgruppen nun 2 Gruppen gebildet (siehe Abbildung 9 und 10). Auch hier ergibt sich ein signifikantes, über 50% verlängertes progressionsfreies Überleben bei Patienten, die eine Gesamtheit von <10 Tumorläsionen aufweisen bzw. die eine Therapie bei einem Spätrezidiv >360 Tage nach Erstdiagnose erhielten. In der multivariaten Analyse des Peaks der Mitotanemotherapie konnte in keiner der Subgruppen ein signifikantes Ergebnis erzielt werden (siehe Abbildung 10). Auffällig ist, dass das mediane progressionsfreie Überleben bei einem erreichten Peak >20mg/l 181 Tage (\cong 6 Monate) betrug während dies in der Gruppe mit einem Peak von <10mg/l nur bei 77 Tagen (\cong 2,5 Monate) lag (Tabelle 5).

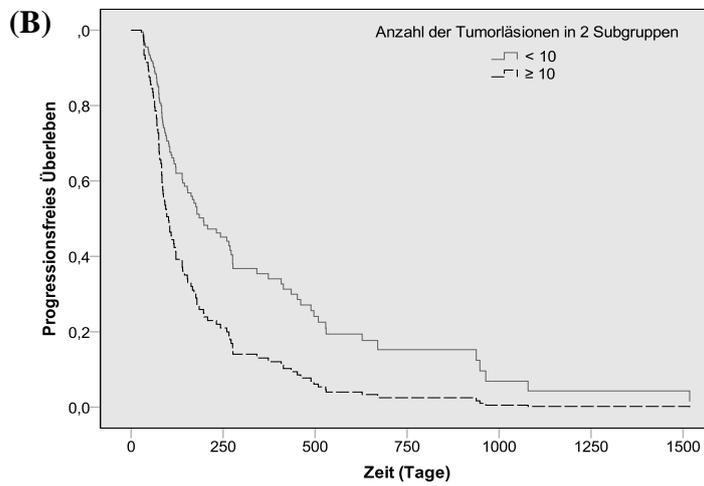
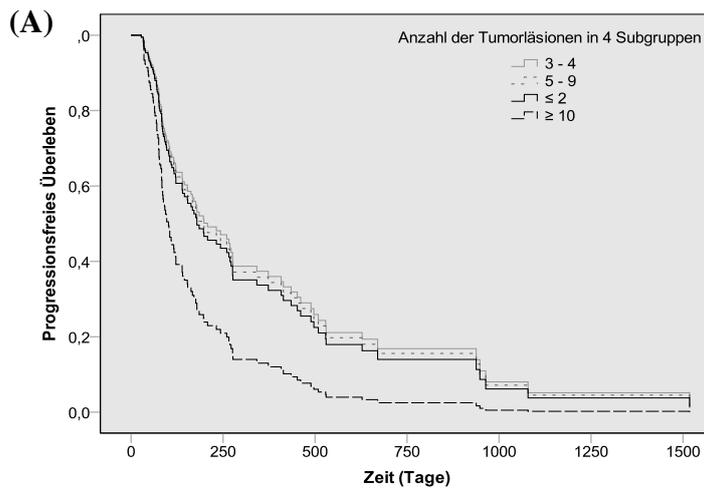


Abbildung 9: Multivariat- adjustiertes progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorkläsionen nach Unterteilung in **(A)** 4 Subgruppen und **(B)** 2 Subgruppen

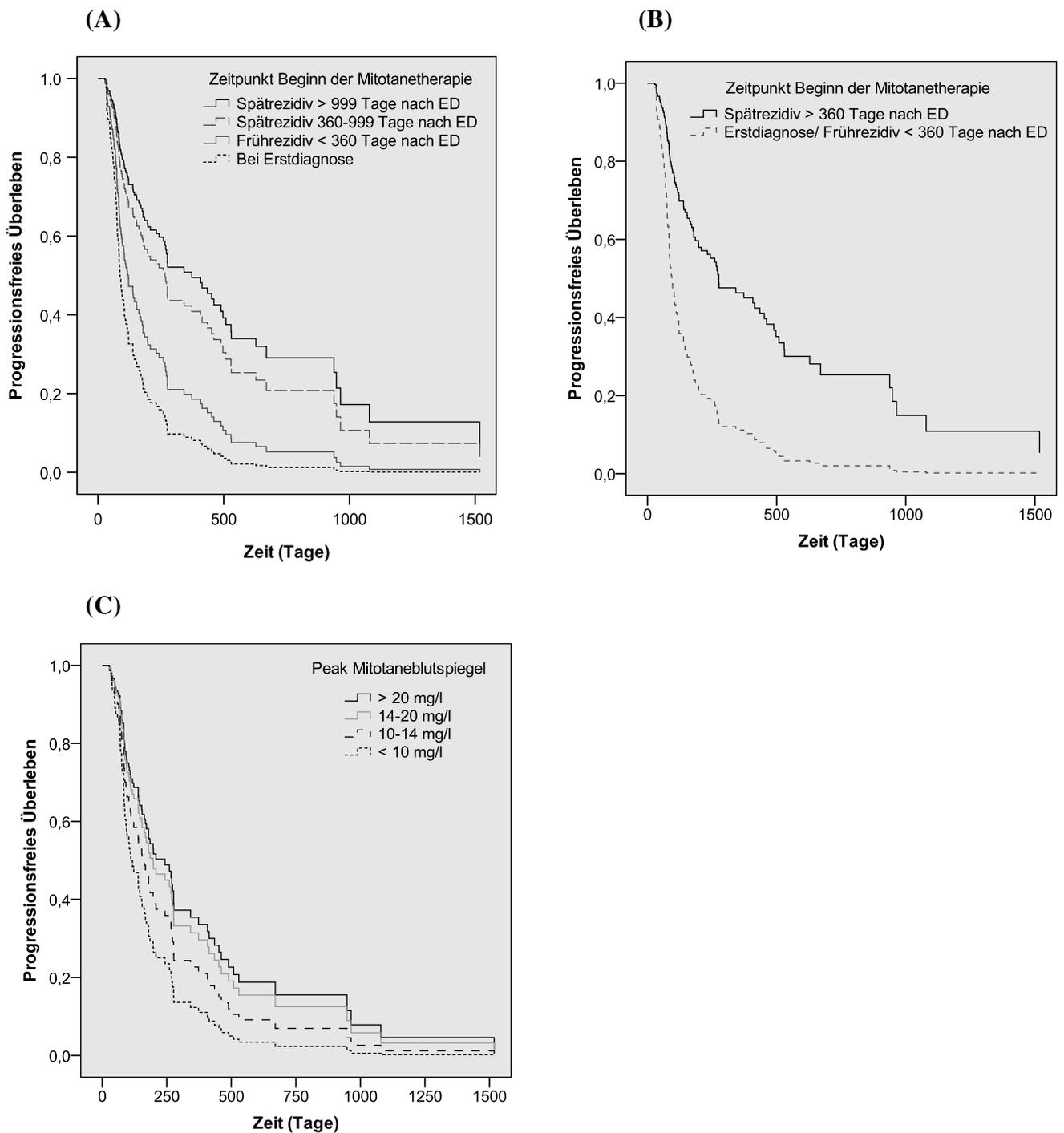


Abbildung 10: Multivariat- adjustiertes progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt des Beginns der Mitotanetherapie nach Unterteilung in **(A)** 4 Subgruppen und **(B)** 2 Subgruppen sowie **(C)** in Abhängigkeit vom Peak des Mitotaneblutspiegels

4.3.2 Endpunkt: Gesamtüberleben

4.3.2.1 Univariate Analyse

Patienten- und tumorspezifische Parameter

Auch in der univariaten Cox- Regressions- Analyse konnte hinsichtlich des Gesamtüberlebens für Alter ($p=0,55$), Geschlecht ($p=0,24$) und BMI ($p=0,37-0,98$) keine signifikante Verbesserung der Prognose aufgezeigt werden. Entsprechende Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 6 aufgeführt. Aus der Analyse ging eine Signifikanz für den histopathologischen Parameter Ki- 67 Index von $\leq 10\%$ hervor (HR: 0,36; $p=0,001$; 95%-CI: 0,2-0,67) im Vergleich zu den darüber liegenden Indices. Dies wird auch in der grafischen Darstellung in Abbildung 12 deutlich. Es zeigte sich in der Anzahl der Tumorkläsionen bei einem Signifikanzniveau von $p=0,08$ (HR:0,63; 95%-CI: 0,38-1,06) die Tendenz eines verbesserten Gesamtüberlebens bei einer Anzahl von ≤ 2 Tumorkläsionen im Vergleich zu ≥ 10 Tumorkläsionen. Fasst man wieder die vier gebildeten Subgruppen in zwei Gruppen (≥ 10 Tumorkläsionen versus < 10 Tumorkläsionen) zusammen, ergibt sich ein Signifikanzniveau von $p= 0,051$ bei einer Hazard- Ratio von 0,68 und einem 95%- Koinfidenzintervall von 0,46–1,00 (siehe Abbildung 13). Bezüglich der Gesamtheit der Tumordiameter wurde, der Tabelle 6 und Abbildung 11 entnehmend, keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben erzielt.

Tabelle 6: Uni- und multivariate Cox- Regressionsanalyse der potenziell prädiktiven patienten- und tumorspezifischen Faktoren bezogen auf das Gesamtüberleben (nur Parameter mit einem p<0,1 in der Univariate- Analyse wurden multivariat analysiert)

Parameter	Anzahl (n)	OS Median (d)	Bereich (d)	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
				Hazard-Ratio	95% CI	p- Wert	Hazard-Ratio	95% CI	p- Wert
Alter									
≤ 58 Jahre	63	621	39-6611	0,88	0,60-1,31	0,55			
> 58 Jahre	64	511	40-4033	1					
Geschlecht									
Weiblich	77	553	39-6611	1					
Männlich	50	556	70-3848	0,78	0,52-1,18	0,24			
BMI									
< 20	6	801	243-2572	0,99	0,37-2,66	0,98			
≥ 20-25	43	739	39-3848	0,82	0,42-1,60	0,56			
≥ 25-30	37	668	46-4033	0,73	0,37-1,44	0,37			
≥ 30	14	586	61-6611	1					
Hormonaktivität									
Cortisolproduzierend	49	555	39-3603	1					
Nicht-Cortisolproduzierend	31	531	40-6611	0,94	0,56-1,57	0,82			
Ki-67 Index									
≤ 10%	46	754	72-4033	0,36	0,20-0,67	0,001	0,52	0,25-1,08	0,08
10,1–20%	22	512	70-2572	0,75	0,40-1,42	0,38	0,77	0,37-1,57	0,47
> 20%	22	374	39-2432	1					
Anzahl der Tumorerläsionen									
≤ 2	28	790	81-4033	0,63	0,38-1,06	0,08	0,55	0,32-0,96	0,035
3 oder 4	23	711	64-3820	0,65	0,38-1,13	0,13	0,55	0,31-0,99	0,047
5-9	21	553	251-2660	0,78	0,44-1,38	0,39	0,70	0,39-1,29	0,26
≥ 10	55	433	39-6611	1					
Betroffene Organe									
Nur Lunge	52	549	46-3848	0,94	0,56-1,58	0,82			
Nur Leber	26	502	61-2660	1,05	0,57-1,93	0,88			
Nur Lokalrezidiv	8	859	81-2432	0,72	0,27-1,90	0,50			
Multiple Organe	27	535	39-6611	1					
Gesamtheit Tumordiameter									
≤ 3cm	19	751	117-3156	0,66	0,36-1,20	0,17			
3,1-10cm	46	556	39-4033	0,81	0,53-1,25	0,34			
≥ 10cm	59	470	40-6611	1					

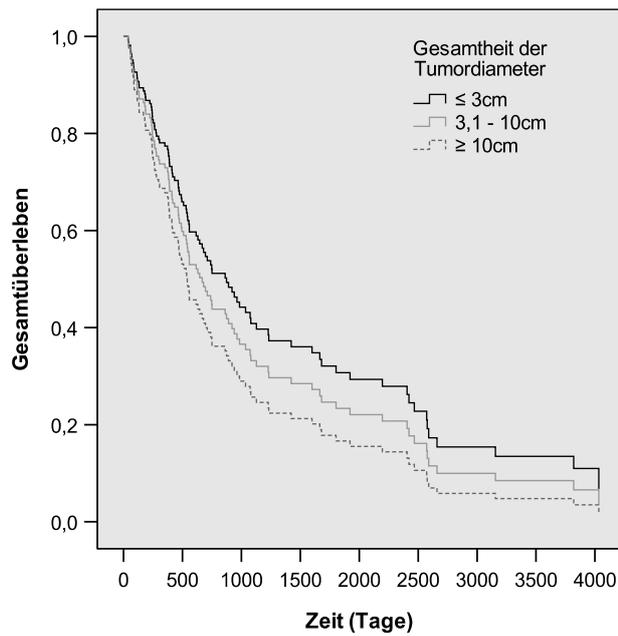


Abbildung 11: Univariates Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Gesamtheit der Tumordiameter

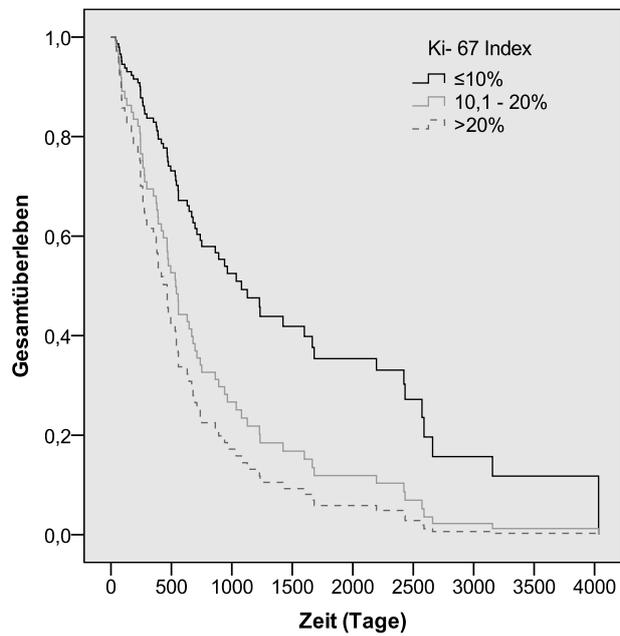


Abbildung 12: Univariates Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem Ki-67 Index

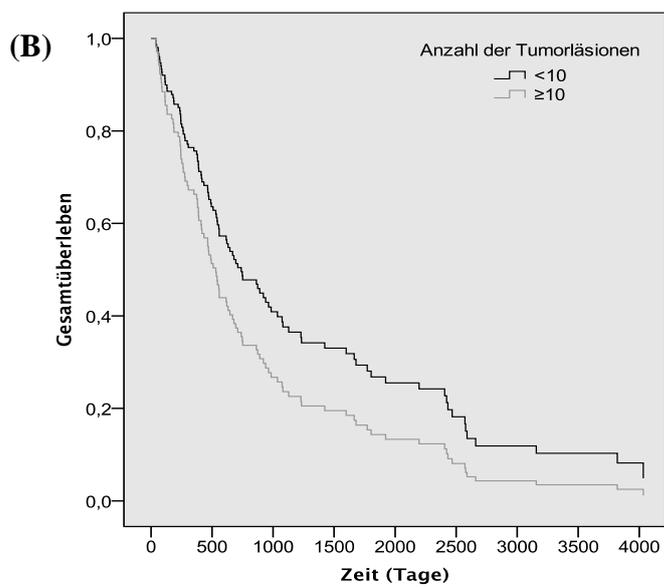
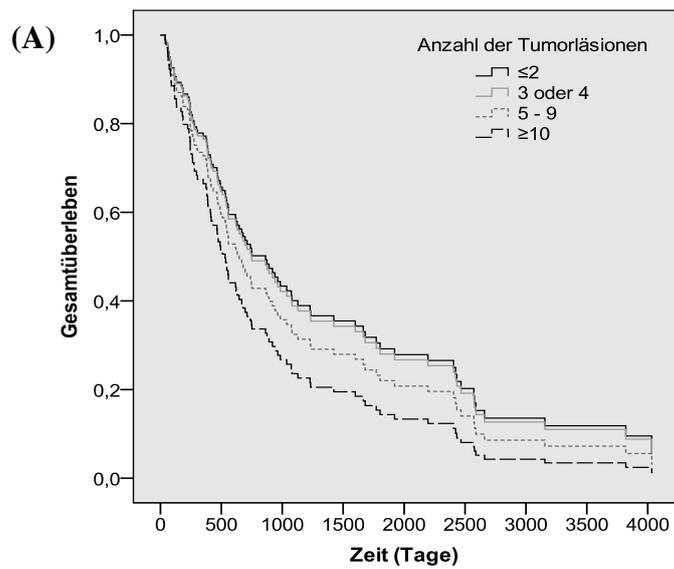


Abbildung 13: Univariates Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorkläsionen nach Unterteilung in **(A)** 4 Subgruppen und **(B)** 2 Subgruppen

Mitotanespezifische Parameter

In der univariaten Cox- Regressions- Analyse der tumorspezifischen Parameter zeigen Patienten, die Mitotane bei einem Spätrezidiv ab ≥ 60 Tagen nach Erstdiagnose erhalten haben, ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben ($p < 0,001$) im Vergleich zu den Patienten welche das Medikament bei Erstdiagnose oder im Falle eines früheren Rezidivs erhalten haben (siehe Abbildung 14). Ebenfalls gilt ein erreichter Peak des Mitotaneblutspiegels von $>14\text{mg/l}$ als signifikanter Prädiktor für ein verbessertes Gesamtüberleben ($p < 0,001$) im Vergleich zu einem maximalen Spiegel von $<14\text{mg/l}$. In der Abbildung 14 lässt sich im Verlauf der Grafen zu den unterschiedlichen Subgruppen diese Signifikanz deutlich erkennen. Die Untersuchung der Subgruppen der innerhalb der ersten 3 Monate erreichten Peaks ergab keine Signifikanz ($p = 0,24-0,60$). Alle Ergebnisse der uni- als auch multivariaten Analyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit der mitotanespezifischen Parameter sind in Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 7: Uni- und multivariate Cox- Regressionsanalyse der potenziell prädiktiven mitotanespezifischen Faktoren bezogen auf das Gesamtüberleben (nur Parameter mit $p < 0,1$ in der Univariat-Analyse wurden Multivariat analysiert)

Parameter	Anzahl (n)	OS Median (d)	Bereich (d)	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
				Hazard Ratio	95% CI	p- Wert	Hazard Ratio	95% CI	p- Wert
Beginn Mitotanetherapie									
Bei Erstdiagnose	49	389	39-3848	1					
Frührezidiv <360 d nach ED	22	415	64-3820	0,69	0,40-1,2	0,18	0,78	0,44-1,38	0,39
Frühes Spätrezidiv 360-999 d nach ED	33	874	59-6611	0,38	0,23-0,63	<0,001	0,33	0,2-0,57	<0,001
Spätes Spätrezidiv >999 d nach ED	23	863	72-4033	0,31	0,17-0,56	<0,001	0,27	0,14-0,51	<0,001
Peak Mitotaneblutspiegel									
< 10mg/l	13	262	70-1599	1					
10-13,9mg/l	14	502	46-2577	0,60	0,28-1,30	0,2	0,35	0,15-0,83	0,017
14-20 mg/l	33	814	106-3820	0,29	0,14-0,58	0,001	0,26	0,12-0,59	0,001
> 20mg/l	36	770	84-6611	0,25	0,12-0,51	<0,001	0,18	0,08-0,42	<0,001
3- Monats Peak Mitotaneblutspiegel									
< 10mg/l	24	685	70-2660	1					
10-13,9mg/l	13	535	46-1803	1,52	0,67-3,44	0,31			
14-20 mg/l	22	857	90-2422	0,83	0,41-1,67	0,60			
> 20mg/l	15	679	84-6611	0,62	0,28-1,38	0,24			

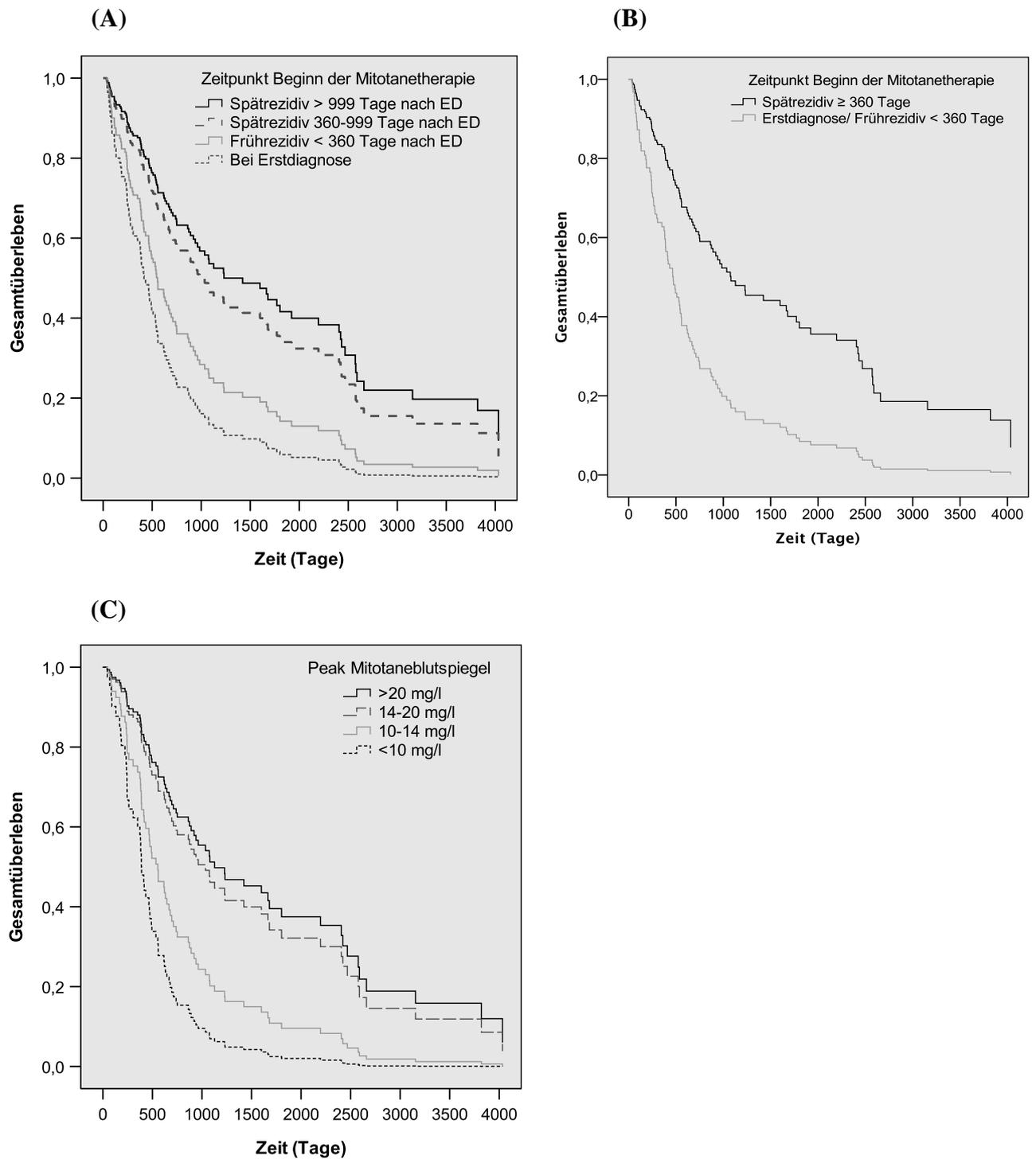


Abbildung 14: Univariates Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt des Beginns der Mitotanetherapie nach Unterteilung in **(A)** 4 Subgruppen und **(B)** 2 Subgruppen sowie **(C)** in Abhängigkeit vom Peak des Mitotaneblutspiegels

4.3.2.2 *Multivariate Analyse*

Bei einer Signifikanz von $p < 0,05$ wurden folgende Parameter einer multivariaten Cox-Regressions- Analyse unterzogen und angepasst durch die Variablen Alter, Geschlecht, Tumorlast in Form von Anzahl der Tumorerläsionen und Zeitpunkt des Beginns der Mitotanetherapie:

- Ki- 67 Index
- Beginn der Mitotanetherapie bei Spätrezidiv (>360 Tage)
- Peak Mitotaneblutspiegel

Da folgender Parameter einen Trend von einer Signifikanz $p < 0,1$ aufweist, war auch dieser Bestandteil der multivariaten Analyse:

- Anzahl der Tumorerläsionen

Auch hier ergeben sich 3 Faktoren als signifikant: Der Zeitpunkt des Beginns einer Mitotanetherapie, die Anzahl der Tumorerläsionen und das Erreichen eines Mitotaneblutspiegels von >14 mg/l. Eine Anzahl von ≤ 10 Tumorerläsionen scheint mit einem verlängerten Gesamtüberleben assoziiert zu sein (siehe Abbildung 16). Fasst man die 4 Subgruppen der Tumorerläsionen der Übersicht wegen in 2 Gruppen zusammen, ergibt sich in der Multivarianz eine Signifikanz von $p = 0,017$ (HR:0,59; 95%- CI: 0,30–0,91). Patienten, die mit der Einnahme von Mitotane nach Erstdiagnose eines inoperablen ACC oder der Diagnose eines Frührezidivs <360 Tage begonnen haben, zeigen ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben von $>50\%$. Hier ergibt sich nach Zusammenfassung in 2 Gruppen ein Signifikanzlevel von $p < 0,001$ (HR: 0,34; 95%- CI: 0,22–0,52) (siehe Tabelle 7 und Abbildung 17). Auch ein Peak des Mitotaneblutspiegels von >14 mg/l während des gesamten Therapiezeitraumes ist mit einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben assoziiert. Die Unterteilung der 4 Subgruppen in 2 Subgruppen, welche sich in dem Cut-off Wert von 14mg/l unterscheiden, unterstützt diese Annahme mit einer Signifikanz von $p = 0,03$, einer Hazard- Ratio von 0,42 bei einem 95% Koinfidenzintervall von 0,24-0,74 (siehe Abbildung 15). Betrachtet man das mediane Gesamtüberleben innerhalb der Subgruppen, ist wieder eine deutliche Differenz auffällig. Patienten, welche unter einem Spiegel von <10 mg/l blieben, zeigten im Vergleich zu denen, welche einen Peak von >20 mg/l erreichten, eine reduziertes medianes Gesamtüberleben um 75%.

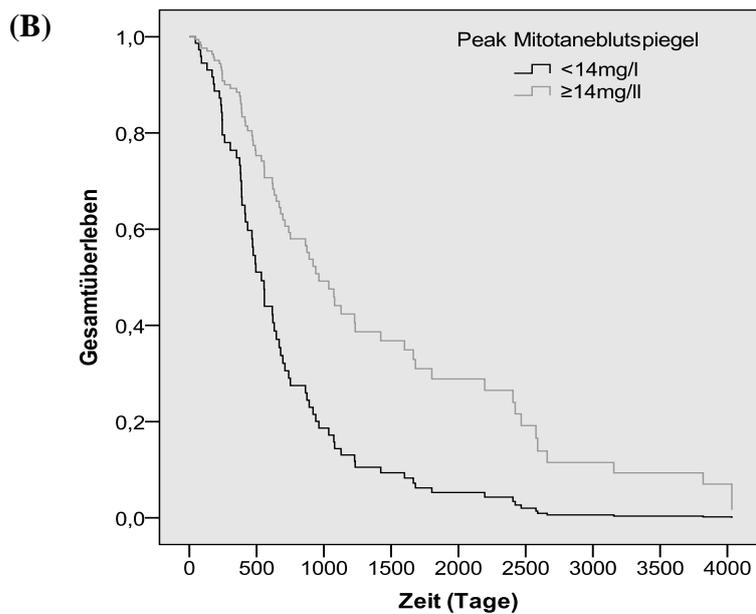
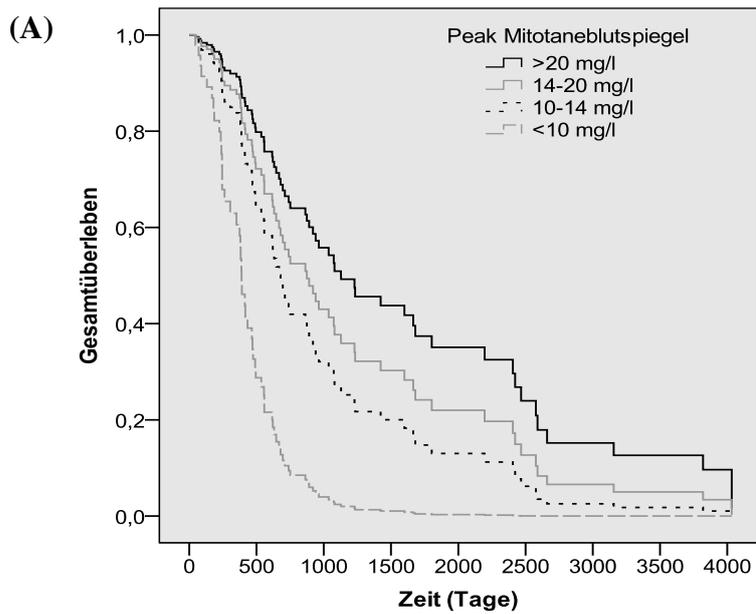


Abbildung 15: Multivariat- adjustiertes Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Peak des Mitotaneblutspiegels nach Unterteilung in **(A)** 4 Subgruppen und **(B)** 2 Subgruppen

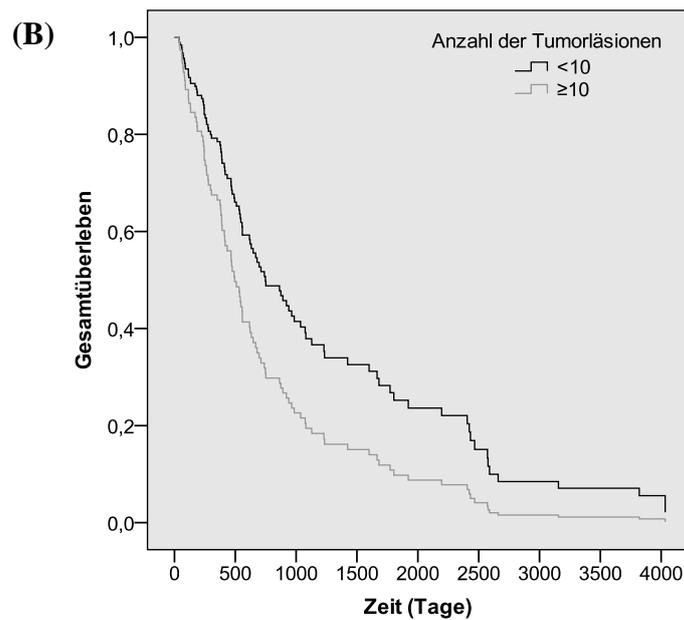
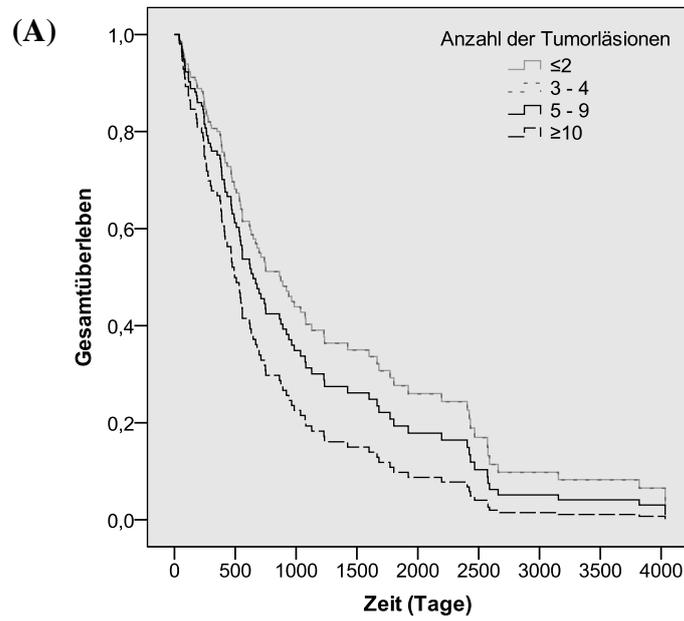


Abbildung 16: Multivariat- adjustiertes Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorerläsionen Unterteilung in **(A)** 4 Subgruppen und **(B)** 2 Subgruppen

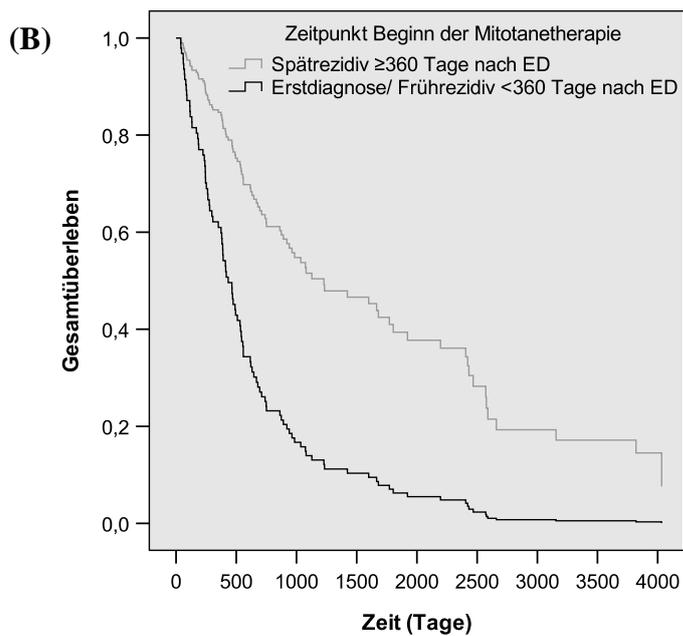
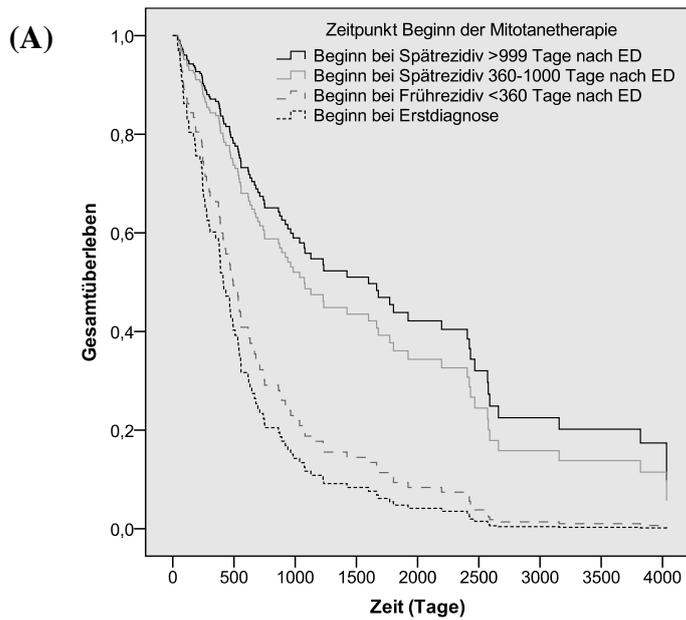


Abbildung 17: Multivariat- adjustiertes Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem Beginn der Mitotanetherapie nach Unterteilung in **(A)** 4 Subgruppen und **(B)** 2 Subgruppen

4.4 Ansprechraten in den Subgruppen der potenziellen prädiktiven Faktoren

Um sich einen Überblick über die unterschiedlichen Ansprechereignisse und deren Verteilung innerhalb der Subgruppen der signifikanten Prädiktionsfaktoren der hiesigen Analyse und der in der Literatur am häufigsten beschriebenen Prädiktoren zu schaffen, wurde eine Ermittlung der Häufigkeiten mittels einer Kreuztabelle durchgeführt. Die Werte sind stets der Tabelle 8 zu entnehmen.

Tumorspezifische Parameter

Hier zeigt sich dann die beste objektive Ansprechrate aus kompletter und partieller Remission bei den Subgruppen der Patienten, die Mitotane bei Diagnose eines Spätrezidivs erhalten haben (33%) und derer, die eine geringe Tumorlast von <10 Tumorkläsionen (23,6%) aufweisen (siehe Abbildung 18 und 19). Wobei in der Gruppe ≥ 10 Tumorkläsionen im Verhältnis deutlich mehr Fälle mit einer Progression auffallen. Bei Patienten, die bei einer Anzahl von >10 Tumorkläsionen die Mitotanetherapie innerhalb der ersten 3 Wochen nach Erstdiagnosestellung oder <360 Tage nach Diagnose eines Rezidivs begonnen haben, konnte kein objektives Ansprechereignis verzeichnet werden. Auch das progressionsfreie Überleben >180 Tage lag hier nur bei 6,8% bei nur 2 erreichten stabilen Erkrankungen als bestes Ansprechereignis. Im Gegensatz hierzu zeigten ein Drittel der Patienten, die eine Gesamtheit von <10 Kläsionen und gleichzeitig einen Mitotanebeginn ≥ 360 Tage nach Erstdiagnose aufweisen, eine objektive Ansprechrate von 30,3%. Von diesen in der Subgruppe befindlichen Patienten konnten 66,7% >180 Tage von dieser Therapie profitieren. Thematisiert werden sollen auch die in der Literatur beschriebenen Parameter, welche mit einer signifikant höheren Ansprechrate assoziiert werden: ein niedriger Ki67- Index und nicht-cortisolproduzierende Tumore. Auch, wenn der Ki67- Index in der multivariaten Analyse keine Signifikanz aufweist, wird doch deutlich, dass Patienten mit einem niedrigen Index besonders geeignet für eine Monotherapie mit Mitotane sein können. 54,3% der Patienten (n=46) mit einem Ki67- Index von $\leq 10\%$ profitierten >180 Tage von dieser Therapie versus 15,9% bei einem Ki67- Index von >10% (n=44). Auch das objektive Ansprechen war in der Gruppe der Indices <10% mit 26,1% höher im Vergleich zu der Summe der Indices >20% mit 15,9%. Die Verteilung der Subgruppen wird in der Abbildung 21 veranschaulicht. In Bezug auf die Hormonaktivität des Tumors, ist es diffizil eine valide

Aussage über die Relevanz des Faktors zu treffen. Unterscheiden sich cortisol- und nicht-cortisolproduzierende Tumore hier kaum von der objektiven Ansprechrate mit 29,0% versus 20,4%, scheint hier eine (nicht signifikante) Tendenz der besseren Krankheitskontrolle >180 Tage bei den cortisolproduzierenden Tumoren zu liegen mit 51,6% versus 26,5% der nicht-cortisolproduzierenden Tumore. Jedoch ist die Hormonaktivität nur bei 80 Patienten der 127 Patienten verfügbar gewesen und bei 4 der Patienten mit einer kompletten Remission waren die Befunde der hormonellen Diagnostik bei Erstdiagnose unbekannt. Somit darf diese Auswertung nicht überinterpretiert werden. Zum Vergleich sind die Ansprechereignisse innerhalb der Subgruppen der Hormonaktivität des Tumors in Abbildung 20 dargestellt. In der Literatur wird auch das jeweilige betroffene Organ als Prädiktionsfaktor erwähnt (105). Auch wenn es in der hiesigen Überlebensanalyse keinen signifikanten Parameter darstellt und die Fallzahl in den einzelnen Subgruppen stark differieren von n= 8 bis n=65, weisen nur von einem Lokalrezidiv betroffene Patienten (n=8) eine Tendenz zu einem relativ guten Ansprechen auf. Auffällig ist auch, dass nur an Leber betroffene Patienten eine relativ hohe Progressionsrate von 70% innerhalb der Subgruppe bei n=10 und ein relativ kleiner Teil eine progressionsfreie Zeit von > 180 Tagen zeigt. Immerhin 53,3% der Patienten, welche nur an dem Organ Lunge betroffen sind, haben eine Ansprechdauer von > 180 Tagen bei n=30. In dieser Gruppe sind auch 2 Komplettremission zu verzeichnen.

Tabelle 8: Verteilung der Ansprechereignisse in Abhängigkeit der potenziellen Prognosefaktoren (Fortsetzung auf Seite 56)

	CR	PR	CR+PR	SD	Benefit > 180 Tage	Progress
Zeitpunkt Beginn Mitotanetherapie						
Bei Erstdiagnose oder Frührezidiv < 360 Tage nach ED (n=71)	0	7 (9,9%)	7 (9,9%)	17 (24%)	16 (22,5%)	47 (66,2%)
≥ 360 Tage nach ED (n=56)	3 (5,3%)	16 (28,6%)	19 (33%)	15 (26,7%)	34 (60,7%)	22 (39,3%)
Anzahl der Tumorläsionen						
< 10 Tumorläsionen (n=72)	2 (2,8%)	15 (20,8%)	17 (23,6%)	25 (34,7%)	36 (50%)	30 (41,7%)
≥ 10 Tumorläsionen (n=55)	1 (1,8%)	8 (14,5%)	9 (16,4%)	7 (12,7%)	14 (25,5%)	39 (70,9%)
Beginn Mitotane zum Zeitpunkt x+ Anzahl Tumorläsionen x						
Beginn der Mitotanetherapie bei ED/ < 360 Tage nach ED + ≥ 10 Tumorläsionen (n=32)	0	0	0	3 (9,4%)	2 (6,3%)	29 (90,6%)
Beginn der Mitotanetherapie + < 10 Tumorläsionen (n=33)	2 (6,1%)	8 (24,2%)	10 (30,3%)	11 (33,3%)	22 (66,7%)	12 (36,4%)
Peak Mitotaneblutspiegel						
< 14 mg/l (n=27)	1 (3,7%)	2 (7,4%)	3 (11,1%)	8 (29,6%)	8 (29,6%)	16 (59,3%)
≥ 14 mg/l (n=69)	2 (2,9%)	20 (29,0%)	22 (31,9%)	20 (29,0%)	33 (52,2%)	27 (39,1%)
Cortisolproduktion						
Ja (n=31)	1 (3,2%)	8 (25,8%)	9 (29,0%)	6 (19,4%)	16 (51,6%)	16 (51,6%)
Nein (n=49)	0	10 (20,4%)	10 (20,4%)	10 (20,4%)	13 (26,5%)	29 (59,2%)

	CR	PR	CR+PR	SD	Benefit > 180 Tage	Progress
Ki-67 Index						
≤ 10% (n=46)	1 (2,2%)	11 (23,9%)	12 (26,1%)	15 (32,6%)	25 (54,3%)	19 (41,3%)
10,1 – 20% (n=22)	0	3 (13,6%)	3 (13,6%)	4 (18,2%)	2 (9,1%)	15 (68,2%)
> 20% (n=22)	0	4 (18,2%)	4 (18,2%)	3 (13,6%)	5 (22,7%)	15 (68,2%)
Betroffenes Organ						
Nur Lunge (n=30)	2 (6,7%)	5 (16,7%)	7 (23,3%)	10 (33,3%)	16 (53,3%)	13 (43,3%)
Nur Leber (n=10)	0	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)	2 (20%)	7 (70%)
Nur Lokalrezidiv (n=8)	0	2 (25%)	2 (25%)	4 (50%)	6 (75%)	2 (25%)
Multiple Organe (n=65)	1 (1,5%)	14 (21,5%)	15 (23,1%)	11 (16,9%)	21 (32,3%)	39 (60,0%)

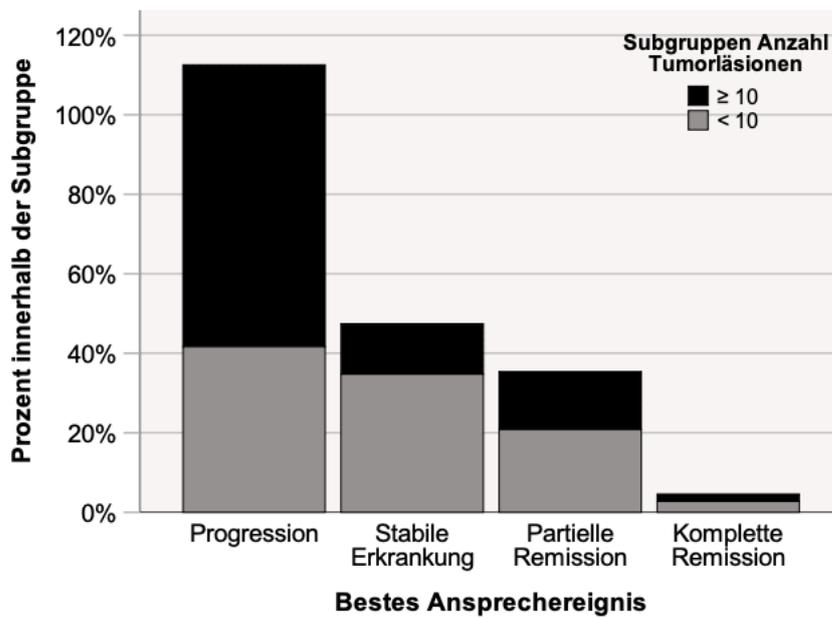


Abbildung 18: Gestapeltes Balkendiagramm der Verteilung der Ansprechereignisse in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorläsionen

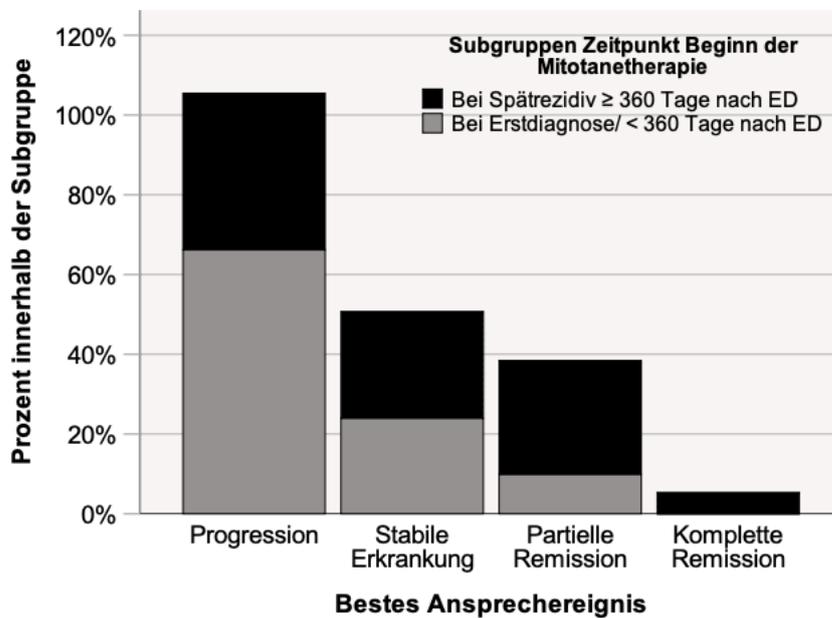


Abbildung 19: Gestapeltes Balkendiagramm der Verteilung der Ansprechereignisse in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Beginn der Mitotanetherapie

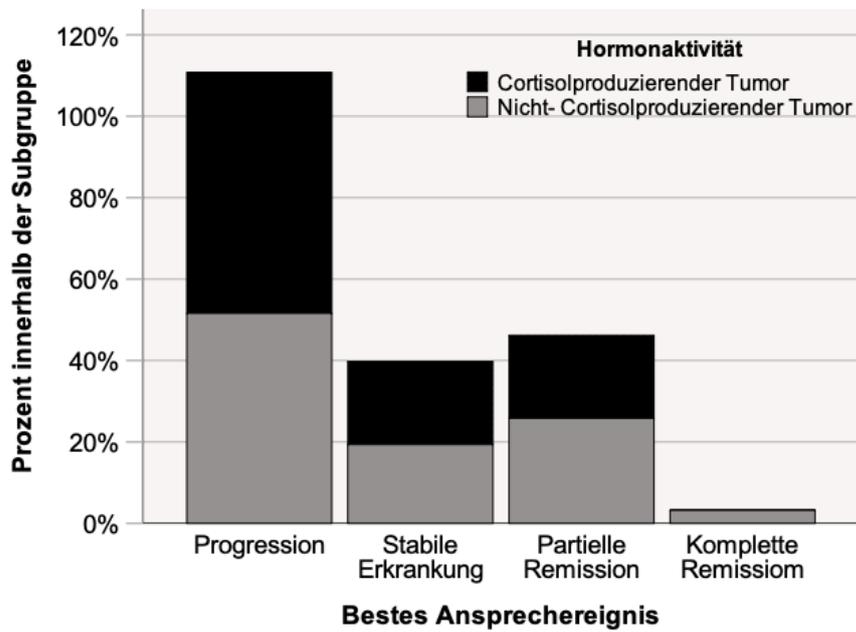


Abbildung 20: Gestapeltes Balkendiagramm der Verteilung der Ansprehereignisse in Abhängigkeit von der Hormonaktivität

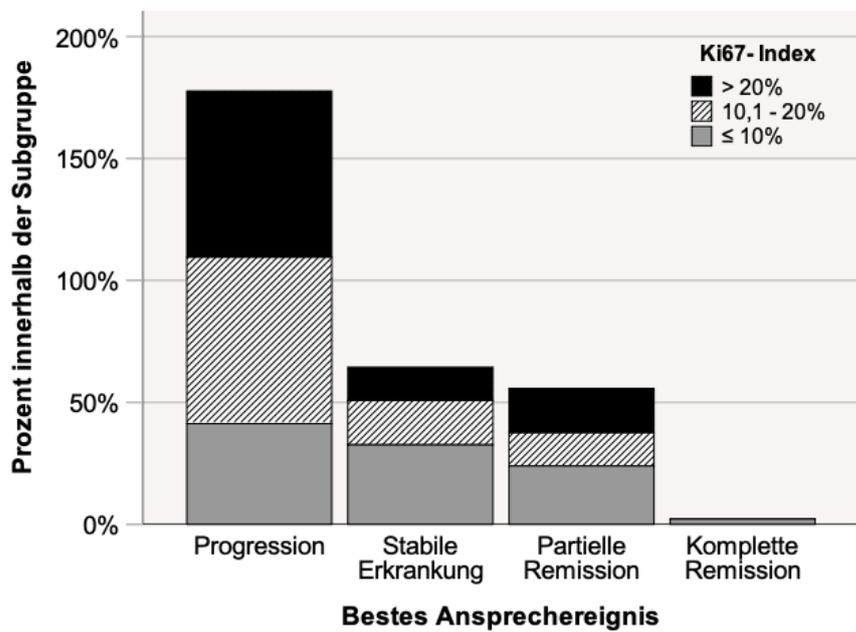


Abbildung 21: Gestapeltes Balkendiagramm der Verteilung der Ansprehereignisse in Abhängigkeit vom Ki-67 Index

Mitotanespezifische Parameter

Auch hier kann man einen klaren Unterschied, siehe Abbildung 22, in der Rate des objektiven Ansprechens in der Subgruppe der Mitotanespiegel von $\geq 14\text{mg/l}$ erkennen (31,9% im Vergleich zu 11,1% in der Gruppe der Mitotaneblutspiegel $< 14\text{mg/l}$). Dieser Unterschied stellt sich als signifikant mit $p= 0,041$ dar. Immerhin konnte bei 22 Patienten mit einem Peak von $\geq 14\text{mg/l}$ und innerhalb dieser Gruppe über 50% der Patienten ein Fortschreiten der Erkrankung für >180 Tage verhindert werden. Auch die Rate an Progressionsereignissen ist in dieser Gruppe prozentual geringer. Dennoch muss erwähnt werden, dass 2 Patienten mit einer partiellen und 1 Patient mit einer kompletten Remission niemals einen Peak von $>13\text{mg/l}$ erreichten.

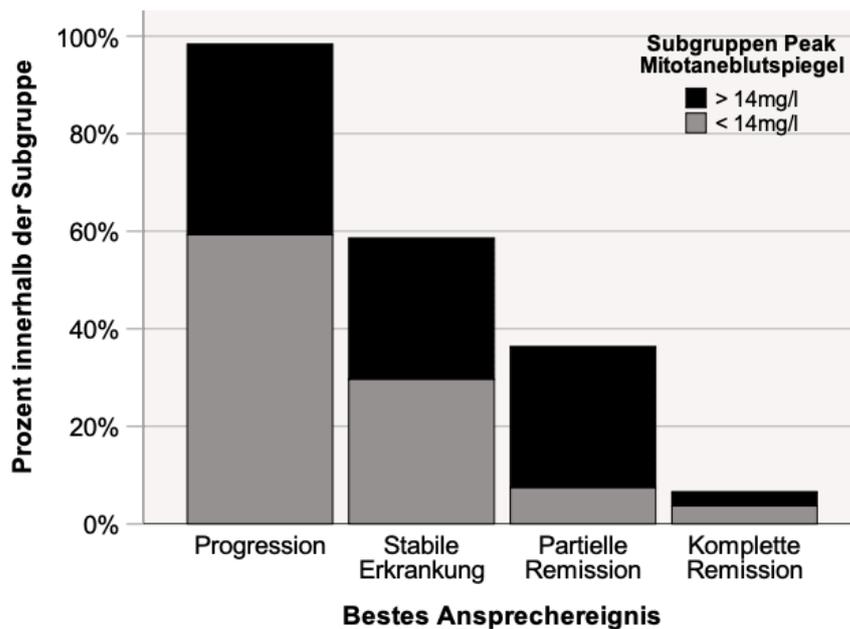


Abbildung 22: Gestapeltes Balkendiagramm der Verteilung der Ansprechereignisse in Abhängigkeit von dem Peak des Mitotaneblutspiegels

5 Diskussion

Zum Diagnosezeitpunkt eines Nebennierenkarzinoms befinden sich 30-40% der Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium (21). Zudem neigt das Nebennierenkarzinom trotz kompletter Resektion häufig zu einem irresektablen Rezidiv. In der Behandlung des fortgeschrittenen, inoperablen ACC nimmt Mitotane als Erstlinientherapeutikum eine zentrale Rolle ein. Dies kommt dann entweder als Monotherapie oder in Kombination mit zytotoxischen Chemotherapien zum Einsatz (1, 19). Dennoch fehlen bis heute große Studien zur Mitotanemonotherapie, welches die Aussagekraft über die Effektivität deutlich einschränkt. Es existieren bisher nur wenige Arbeiten mit kleinen Fallzahlen und diversen Limitationen, die sich der Fragestellung nach der Effektivität widmen und ausführlich in Kapitel 1.2.5.6 beschrieben wurden. In Bezug auf diese Problematik führten wir in der vorliegenden Arbeit eine retrospektive Kohortenanalyse von 127 Patienten durch, die sich mit der Erstdiagnose oder der Rezidivdiagnose eines fortgeschrittenen, inoperablen Nebennierenkarzinoms einer palliativen oralen Monotherapie mit Mitotane unterzogen. Sie wurden auf das Ansprechen der Therapie in Form vom progressionsfreien Überleben, Gesamtüberleben und objektiven Ansprechen untersucht. Es wurde außerdem der Versuch einer Identifikation von prädiktiven Faktoren für ein verbessertes Ansprechen unternommen. Von der Gesamtheit aus 127 Patienten erhielten 49 Patienten eine Mitotanetherapie unmittelbar nach Erstdiagnose eines fortgeschrittenen ACC, 78 Patienten nach einem inoperablen Rezidiv. Allgemeindemographisch zeigt sich in dieser Gesamtkohorte eine Geschlechterverteilung von Frauen zu Männern von 2:1. Diese Verteilung stimmt mit der generellen Literaturangabe überein (8, 14, 27). Das Erkrankungsalter der Patienten beläuft sich in vielen Quellenangaben zwischen der fünften und sechsten Lebensdekade (14). Bilimoria et al. gibt ein medianes Erkrankungsalter von 55 Jahren bei einer Gesamtsumme von 3982 Patienten an (106). Diese Angabe deckt sich nahezu mit dem medianen Erkrankungsalter unserer Analyse von 58,6 Jahren. In den zurückliegenden 11 Analysen zur Mitotanemonotherapie ergibt sich im Durchschnitt ein Erkrankungsalter von 46,1 Jahren und somit unter dem hier ermittelten Alter. In diesen Studien wurden jedoch zum Teil auch Patienten mit einem Erkrankungsalter von <18 Jahren eingeschlossen, welches in unserer Arbeit ein Ausschlusskriterium darstellte. Für die

Analyse der Ergebnisse wurden unterschiedliche Leitfragen gestellt, die im Folgenden diskutiert werden sollen.

5.1 In welcher Häufigkeit und über welchen Zeitraum wird ein Ansprechen auf eine Monotherapie mit Mitotane beim fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom erzielt?

Insgesamt erreichten in dieser Kohorte unter einer Mitotanemonotherapie 3 Patienten (2,4%) eine komplette Remission und 23 Patienten (18,2%) eine partielle Remission. Dies ergibt eine objektive Ansprechrate (aus den Ereignissen einer kompletten und partiellen Remission nach RECIST 1.1) von 20,5%. Bezugnehmend auf die mediane objektive Ansprechrate der früheren zur Mitotanemonotherapie durchgeführten Studien (siehe Abbildung 1) von 23,5%, liegt die hier ermittelte Rate etwas darunter. Dabei ist anzumerken, dass sich die vor 2001 durchgeführten Studien nicht an den einheitlichen Evaluationskriterien nach RECIST 1.0. orientierten und nur eine Studie die neusten Evaluationskriterien RECIST 1.1 aus dem Jahre 2009 berücksichtigten. Viele der Studien zählten das Ereignis einer stabilen Erkrankung zu einem Ansprechen hinzu. Würde man das in dieser Arbeit ebenso vollziehen, ergibt sich mit weiteren 32 stabilen Erkrankungsereignissen und einer Gesamtheit von 58 Ansprechereignissen eine Ansprechrate von 45,7%. Diese liegt deutlich über der medianen Ansprechrate in der Historie von 24,1% und würde auch den höchsten Wert der in der Literatur beschriebenen Ansprechrate einer Mitotanemonotherapie bedeuten. Unter dem Gesichtspunkt, dass dann jedoch der Großteil des Ansprechens aus stabilen Erkrankungsereignissen besteht, sollte diese Aussage mit Vorsicht betrachtet werden. Bei der Behandlung einer fortgeschrittenen Erkrankung stellt häufig nicht die Remission das Therapieziel dar, sondern die Verzögerung des Krankheitsprogresses unter Therapie. Dabei würde sich auch eine zusätzliche nebenwirkungsreiche Chemotherapie verhindern lassen. Unter diesem Gesichtspunkt stellt das relativ häufige Auftreten eines stabilen Ereignisses durchaus ein Teilerfolg dar. Doch für welcher Dauer wurde ein Ansprechen in dieser Kohorte erreicht? Als Krankheitskontrolle wurde eine Ansprechdauer von ≥ 180 Tagen definiert. Von der Gesamtkohorte erreichten 47 Patienten (37,0%) dieses Ziel, während 80 Patienten (63,0%) bereits früher oder unmittelbar nach Beginn einer Mitotanetherapie eine progressive Erkrankung entwickelten. Dies erscheint zunächst wenig und lässt vermuten, dass nur ein kleiner Teil unter Voraussetzung noch unbekannter Faktoren von

dieser Therapie profitiert. Von den Patienten, welche als bestes Ansprechereignis eine stabile Erkrankung aufwiesen, lebten 23 (71,9%) der 32 Patienten ≥ 180 Tage ohne Progress. Aus der Gruppe der Patienten mit einer partiellen Remission konnte nur ein minimaler Anteil (2 Patienten) diesen Benefit nicht erreichen. Wohingegen alle Patienten mit einer kompletten Remission mindestens >440 Tage auf diese Therapie ansprachen. Soll heißen, sobald Patienten auf diese Therapie ansprechen, ist eine Krankheitskontrolle von über einem halben Jahr und sogar deutlich darüber hinaus möglich. Else et al. bestätigen im Jahre 2014 die allgemeine Annahme, dass in den bisher dazu durchgeführten Studien eine Subgruppe der Patienten einen sehr langsamen Progressionsverlauf zeige (8). Die Autoren gehen hierbei aber von einem Konfundierungseffekt aus. So berichten Baudin et al. von einem Fall mit einer kompletten Remission für insgesamt 48 Monate und drei Fällen mit einer partiellen Remission für 10, 11 und 33 Monaten (74). In der Analyse von Barzon et al. beläuft sich die Ansprechdauer der 2 Patienten mit einer partiellen Remission auf 12 und 21 Monate (99). Auch in unserer Kohorte lässt sich in dem Fall einer kompletten Remission eine Ansprechdauer von 650 Tagen ermitteln. Das letzte bildgebende Follow-up, in der weiterhin eine komplette Remission unter Mitotanemonotherapie bestand, erfolgte hier unmittelbar vor Schluss der Datenbank. Wir würden uns unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Studie der Annahme anschließen, dass es Langzeitansprechen und langsame Progressionsverläufe unter dieser Therapie gibt. Es gilt dabei jedoch herauszufinden, ob sich die Frage beantworten lässt, welche Patienten unter welchen Faktoren potenzielle Kandidaten hierfür sind. Dieser Fragestellung widmet sich Kapitel 5.2. und Kapitel 5.3.

5.2 Wie ist das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben dieser Patienten mit Mitotanemonotherapie?

Das Gesamtüberleben wird in zahlreichen onkologischen Studien als bedeutender primärer Endpunkt eingesetzt. Da aber der Großteil der Patienten in unserer Studie Folgetherapien erhalten haben, kann somit nicht beurteilt werden, ob nicht die Folgetherapien wesentlich zum Erfolg dieser Therapie beigetragen haben. Deshalb ist der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ für die Beurteilung der eigentlichen Therapie aus unserer Sicht der bessere Endpunkt und soll im Folgenden zuerst diskutiert werden. In dieser Arbeit ergibt sich ein medianes progressionsfreies Überleben von 4,1 Monaten ($\hat{=}$ 122 Tage). Die geringste Ansprechdauer beläuft sich definitionsgemäß auf einen Monat, da dieser als minimale Therapiedauer definiert wurde. Die höchste Ansprechdauer betrug 72,2 Monate ($\hat{=}$ 2196 Tage). Drei Patienten lebten \geq 1000 Tage ($\hat{=}$ 33 Monate) progressionsfrei. Eine mediane Krankheitsstabilisierung von 4,1 Monaten erscheint nicht beeindruckend, ist aber mit Ergebnissen anderer Therapieregime vergleichbar. In einer randomisierten Phase 3 Studie mit dem IGF-1 Rezeptor- Antagonist „Linsitinib“ versus einer Placebogruppe (n=90) konnte ein progressionsfreies Überleben von 44 Tagen ermittelt werden (94). Ähnliche Größenverhältnisse wurden in der Kombinationstherapie aus Mitotane mit dem IGFR- Rezeptor Antagonist Cixutumumab (n=20) mit 42 Tagen erzielt (104). Auch die Therapiealternativen des fortgeschrittenen Nebennierenkarzinoms erwiesen in den Studien von Kroiss et al. mit Trofosamid (n=27) oder Henning et al. mit Gemcitabin-basierter Chemotherapie (n=145) keine bedeutend verbesserten progressionsfreien Zeiträume mit jeweils 84 Tagen (109) (79). Lediglich in der Studie von Ciara O`Sullivan et al., in der der VEGF- Rezeptor- Antagonist Axitinib bei 13 Patienten angewendet wurde und in der FIRM- ACT Studie von Fassnacht et al., in der unter anderem das Regime Etoposid+Doxorubicin+Cisplatin in Kombination mit Mitotane untersucht wurde, zeigten längere progressionsfreie Überleben von rund 160 Tagen (12, 104, 110). Diese Studienergebnisse lassen sich nicht in ihrer Gänze mit denen unserer Analyse vergleichen, da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlichen Verlaufskontrollintervallen bei unterschiedlich stark fortgeschrittenen Erkrankungen angewendet wurden. Zudem erhielten Patienten in den Studien zum Teil diverse Kombinationstherapien unter anderem mit Mitotane. Dennoch bringt es zum Ausdruck, dass Mitotane als Monotherapie unter bestimmten Bedingungen anderen

Therapiemöglichkeiten nicht unbedingt unterlegen ist und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bestehen kann. Vergleicht man die hiesigen Überlebensdaten mit den in der Vergangenheit durchgeführten 11 Studien zur Monotherapie mit Mitotane, finden sich nur spärlich Daten zum progressionsfreien Überleben. In der Studie von Reidy-Lagunes et al. wurden 36 Patienten eingeschlossen mit einem fortgeschrittenen ACC und einer Monotherapie mit Mitotane. Hier ergab sich ein progressionsfreies Überleben von 3 Monaten (\cong 90 Tage) (101). Das progressionsfreie Überleben liegt damit in unserer Kohorte etwas höher. Decker et al. berichten von einer deutlich längeren Ansprechdauer von 8,9 Monaten (\cong 270 Tage) bei 8 Patienten, welche auf die Therapie ansprachen und betont, dass Mitotane vor allem zur Induktion einer Tumorregression geeignet sei (102). Zu beachten ist aber wieder die deutliche Differenz der rekrutierten Summe der Patienten in den Analysen. Wie bereits in Kapitel 5.1. thematisiert, liegt ein wesentliches Ziel bei der Therapie einer aggressiven Tumorerkrankung in der Verhinderung bzw. Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung. Dafür definierten wir das Progressionsfreie Überleben als Endpunkt. Er soll Hinweise über die Krankheitskontrolle unter einer Therapie geben und gilt als richtungsweisend bei der Reduzierung von Krankheitssymptomen (111, 112). Diesbezüglich steht der Faktor „progressionsfreies Überleben“ jedoch zusehends in der Kritik, da er die Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausklammert (113). Ein verlängertes progressionsfreies Überleben ist nicht gleichbedeutend mit einer Verbesserung von Krankheitssymptomen unter der zu untersuchenden Therapie. In Hinblick auf die äußerst aggressive Tumorerkrankung „Nebennierenkarzinom“, sollte es jedoch ein wesentliches Ziel sein, die Erkrankung unter Einhaltung der individuellen Lebensqualität zu kontrollieren. Dennoch wurde in unserer Analyse der Parameter Progressionsfreies Überleben als primärer Endpunkt gewählt, da er den rein wissenschaftlichen Aspekt der Wirkung einer Therapie gut beleuchtet. Ob das progressionsfreie Überleben formal durch eine Mitotanemonotherapie verlängert werden kann, lässt sich nicht abschließend beantworten. Dennoch scheint eine Krankheitsstabilisierung, vor allem unter bestimmten Voraussetzungen, möglich. Das Gesamtüberleben beträgt in unserer untersuchten Kohorte im Median 18,5 Monate (\cong 563 Tage). Hier ist darauf hinzuweisen, dass 84 Patienten im Laufe ihrer Erkrankung eine Therapieeskalation erfuhren und dass vom Gesamtüberleben deshalb nicht direkt auf

die Effektivität speziell mit Mitotane geschlussfolgert werden kann. Das Gesamtüberleben unterscheidet sich signifikant ($p < 0,001$) zwischen den Gruppen mit dem jeweiligen objektiven Ansprechen. So liegt das mediane Gesamtüberleben in der Gruppe der progressiven Erkrankungen bei 389 Tagen (\cong 13 Monate) im Vergleich zu der Gruppe mit stabiler Erkrankung als dem besten Ereignis bei 920 Tagen (\cong 30 Monate) oder einem objektiven Ansprehereignis bei 2196 (\cong 72 Monate) und 2577 Tage (\cong 85 Monate). In den in der Vergangenheit 11 durchgeführten Arbeiten zur Mitotanemonotherapie sind die Daten zum Effekt auf das Gesamtüberleben sehr heterogen. Barzon et al. berichten von einem medianen Gesamtüberleben von 14 Monaten bei insgesamt 11 Patienten mit einem irresektablen, fortgeschrittenen ACC unter Mitotanemonotherapie. Mit einer leicht höheren Tendenz in unserer Kohorte entspricht dies unserem Ergebnis des Gesamtüberlebens unter Berücksichtigung der niedrigeren Fallzahl in der Analyse von Barzon et al. (99). Gonzalez et al. konnten in ihrer Analyse aus dem Jahre 2007 ein verbessertes Gesamtüberleben bei Patienten mit einem Ansprechen auf eine Therapie mit 18 Monaten (\cong 548 Tage) im Vergleich zu der Gruppe ohne Ansprechen auf eine Mitotanetherapie mit 9 Monaten herausarbeiten (100). Hier zeigt die untersuchte Subgruppe von Gonzalez et al. ein deutlich kürzeres medianes Gesamtüberleben als dies in unserer Analyse der Fall ist. Auch Decker et al. konnten bereits im Jahre 1991 ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben bei Patienten nachweisen, die auf die Mitotanetherapie ein Ansprechen zeigten bei $n=8$ mit 50 Monaten (\cong 1521 Tage) im Vergleich zu denen, die einen Progress entwickelten bei $n=28$ mit 14,5 Monaten (\cong 441 Tage). Letzteres liegt eher in dem Bereich des medianen Gesamtüberlebens der Subgruppen in unserer Analyse (102). Möglich ist, dass hier wieder der Störfaktor der rekrutierten Patientenanzahl vorliegt. Außerdem sollte wieder darauf hingewiesen werden, dass eine deutliche Anzahl von Patienten eine erweiterte Therapie nach der Diagnose eines Progresses erhalten haben. Auch Haak et al. schließen sich einem verbesserten Gesamtüberleben in ihrer Analyse an (75). Im Gegensatz dazu weisen Luton et al. im Jahre 1990 auf keinen signifikanten Effekt einer Mitotanetherapie auf das Gesamtüberleben hin (18). In der Studie von Venkatesh et al. starben 50% der 42 metastasierten Patienten innerhalb eines Jahres (98). Nur ein Patient innerhalb dieser Gruppe überlebte >5 Jahre. Dabei kommt nicht zum Ausdruck, ob alle 42 Patienten nur Mitotane erhielten oder weitere alternative Therapieformen zum Tragen kamen. In

unserer Gesamtkohorte starben 39 der 127 Patienten innerhalb des ersten Jahres. Das heißt, zwei Drittel der Patienten überlebten über 1 Jahr. Von den 58 Patienten, welche ein Ansprechen (SD/PR/CR) zeigten, starben nur 5 Patienten innerhalb des ersten Jahres (8,7%). Somit könne man sich der Studie von Decker et al. anschließen mit der Annahme, dass Mitotane als Monotherapie zur Induktion einer Tumorregression geeignet ist. Barzon et al. können ebenfalls auf keinen signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben verweisen, betonen aber, dass es unter dieser Therapie Fälle zu Langzeitüberlebenden >3 Jahren kam (99). Es gibt durchaus weitere, vereinzelte Berichte von Langzeitüberlebenden unter einer Mitotane-Monotherapie (74, 99, 114). Auch in unserer Beobachtung zeigten sich 18 Langzeitüberlebende (14,2%) von >5 Jahren, von denen 14 Patienten ein objektives Ansprehereignis unter Mitotane erfuhren. Eine Aussage zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bzw. Gesamtüberlebens unter einer Mitotanemonotherapie ist in dieser Analyse aufgrund des Fehlens einer Vergleichsgruppe nicht möglich. Auch die Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Studien zu diesem Thema gestaltet sich als schwierig aufgrund der teilweise unübersichtlichen Darstellung der Daten, deutlich kleineren Fallzahlen und unterschiedlichen Endpunkten in den Analysen. Dennoch wurden ähnliche Ergebnisse zu dem progressionsfreien und Gesamtüberleben beschrieben. Nur welche Parameter und demzufolge welche Subgruppe von Patienten scheint besonders von dieser Therapie zu profitieren?

5.3 Können bereits in der Literatur beschriebene Prognosefaktoren für ein verbessertes progressionsfreies Überleben bzw. Gesamtüberleben in der hier untersuchten Kohorte bestätigt werden?

Faktor: Cortisolproduzierender Tumor

Die verbreitete Annahme, dass cortisolproduzierende Tumore mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert sind, wurde in einer großen Metaanalyse aus 19 Studien von Vanbrabant et al. aus dem Jahre 2018 bestätigt (36). Aus dem Grund wurde dieser potenziell prognostisch negative Faktor in die hiesige Analyse eingeschlossen, in der aber dieser Effekt nicht bestätigt werden konnte. Es ergibt sich in der uni- als auch multivariaten Analyse in den Endpunkten des Gesamtüberlebens (HR:1,07; p=0,79; 95%-CI: 0,66-1,73) und progressionsfreien Überlebens (HR: 0,94; p=0,82; 95%-CI: 0,56-1,57) keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen cortisolproduzierender Tumor und nicht-cortisolproduzierender Tumor. Dieses Ergebnis könnte auf die kleine Fallzahl (n=80) zurückzuführen sein, in der die entsprechende Hormonsekretion vorlag. Die Unterschiede in den objektiven Ansprechraten zwischen den beiden Gruppen sind nur marginal mit 29% bei 31 Fällen eines cortisolproduzierenden Tumors und 20,4% bei 49 Fällen eines nicht-cortisolproduzierenden Tumors. Ähnlich viele Progressionsereignisse wurden in den Gruppen ermittelt. Kehrt man aber unsere Ergebnisse um, so kann man annehmen, dass es eine Effektivität von Mitotane ganz unabhängig von der endokrinen Aktivität des Tumors gibt. Eine Mitotanetherapie sollte also sowohl in hormonproduzierenden als auch in nicht-hormonproduzierenden adrenokortikalen Karzinomen angewandt werden. Zu diesem Schluss sind auch Berruti et al. in ihrer 2014 durchgeführten Studie gekommen (115). In dieser Studie wurde zwar ebenfalls ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben in cortisolproduzierenden Tumoren ermittelt, der Effekt einer Mitotanetherapie auf das krankheitsfreie Überleben zeigte jedoch keinen Unterschied in cortisol- und nicht-cortisolproduzierenden Karzinomen.

Faktor: Betroffenes Organ

Assié et al. führten erstmalig eine Studie zu dem Überleben von Patienten mit Fernmetastasen durch (105). Eine ihrer Schlussfolgerungen beinhaltete, dass der Faktor „Tumorlast“ beim metastasierten ACC von höherem prognostischem Wert sei als die Lokalisation des betroffenen Organs. Sie konnten keinen signifikanten Unterschied im Überleben von Patienten mit isolierten Leber- oder Lungenmetastasen nachweisen. In ihrer univariaten Analyse ergab sich zwar ein verlängertes Überleben bei Patienten mit den Tumorlokalitäten in der Nebenniere + Lunge bzw. Nebenniere + Knochen, führten diesen Effekt aber auf die hohe Tumorlast dieser Patienten zurück. Um also neben der Tumorlast den prognostischen Effekt der Lokalität einer Metastase zu untersuchen, wurde dieser Faktor mit einbezogen. Ein signifikanter Unterschied im Gesamt- oder progressionsfreien Überleben zwischen den Gruppen wurde in unserer Analyse ebenfalls nicht gefunden. Die Ansprechrate bei Patienten mit isolierter Lungenmetastase und isoliertem Lokalrezidiv waren mit 23,3% und 25% zwar vergleichsmäßig hoch, war sie aber auch bei multipel betroffenen Organen mit 23,1%. Ein Grund für dieses Ergebnis kann die relativ hohe Anzahl an multipel erkrankten Patienten im Vergleich zu nur an einem Organ betroffenen Patienten sein. Bei ähnlicher Fallzahl scheinen isolierte Lebermetasen mit 10% weniger gut auf die Therapie anzusprechen und mit 70% relativ häufig einen Progress zu entwickeln, im Gegensatz zu Patienten mit einem isolierten Lokalrezidiv. Weitere Studien wären hierzu interessant. Obwohl man sich der Schlussfolgerung von Assié et al. anschließen muss, dass hier der Bias der Tumorlast eine Schwierigkeit darstellt. Um diesen aber isoliert zu betrachten, im Folgenden die Ergebnisse zu dem Faktor Tumorlast.

Faktor: Tumorlast

Eines der zentralen Erkenntnisse dieser Studie beinhaltet den prognostischen Einfluss des Parameters „Tumorlast“ auf das Überleben und Ansprechen unter einer Mitotanemotherapie. Bestand zu Beginn der Mitotanetherapie eine Tumorlast von <10 Tumorkläsionen, lag bei diesen Patienten im Vergleich zu einer höheren Anzahl an Tumorkläsionen nach univariater (HR: 0,55; p=0,03; 95%-CI: 0,38-0,81) als auch multivariater Analyse (HR: 0,51; p=0,02; 95%-CI: 0,33-0,79) ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben vor. Die besagte Subgruppe zeichnet sich auch durch ein

verlängertes Gesamtüberleben aus. Ein weiterer Parameter, der die Tumorlast beschreibt, ist die Gesamtheit der Tumordiameter. Die Analyse dieses Parameters konnte jedoch nicht die gleiche Aussagekraft aufzeigen wie der Parameter der Summe der Läsionen. Dass also eine hohe Tumorlast, repräsentiert durch eine hohe Anzahl an Tumorkläsionen, mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist, wurde zum einen in der Literatur oft beschrieben und wird zum anderen durch unsere Ergebnisse bestätigt (8, 105). Aber auch das Ansprechen auf die Mitotanetherapie scheint innerhalb dieser Subgruppe verbessert zu sein: 50% der in dieser Subgruppe befindlichen Patienten erreichten eine Krankheitskontrolle von >6 Monaten. Dabei profitierten über diesen Zeitraum nur 25,5% der Patienten, welche eine höhere Tumorlast aufwiesen. Die objektive Ansprechrare war ebenfalls höher in der Subgruppe von <10 Tumorkläsionen. Damit stimmen wir Reidy-Lagnues et al. in ihrer Analyse zu, dass Patienten mit einer geringen Tumorlast besonders von der Mitotanemonotherapie profitieren (101). Wir würden weiterhin postulieren, dass Patienten mit einer hohen Tumorlast, unter Einbeziehung weiterer Prognoseparameter wie z.B. des Allgemeinzustandes, eher geeignet sind für eine anfängliche aggressivere Therapie wie das Regimen EDP (Etoposid- Doxorubicin- Cisplatin) in Kombination mit Mitotane (1). Da eine hohe Tumorlast für ein aggressives Verhalten des Tumors spricht, wurden diese Patienten aber in vielen Fällen unmittelbar eben dieser zusätzlichen Chemotherapie ausgesetzt und entfallen aus diesem Grund dem Patientenkollektiv dieser Studie. So spiegelt unser Kollektiv sicherlich nicht jedes Ausbreitungsmaß dieser Erkrankung wider. Wenn auch die Tumorlast in zahlreichen Studien und Reviews als wichtiger Prognoseparameter aufgeführt wird (8, 105, 116), ist die Datenlage zur Evidenz dieses prognostischen Faktors beim fortgeschrittenen Karzinom limitiert. Als uns bisher bekannten einzigen Studie arbeiteten wir die Bedeutung der Tumorlast beim fortgeschrittenen ACC unter einer Mitotanetherapie heraus.

Faktor: Ki-67 Index

Ein Ki-67 Index von $\leq 10\%$ ist in der hier durchgeführten univariaten Analyse im Vergleich zu einem Index von $>20\%$ mit einem verbesserten Gesamtüberleben ($p=0,001$) bei einer Hazard-Ratio von 0,36 und einem 95% Koinfidenzintervall von 0,20-0,67 assoziiert. Dieser signifikante Unterschied konnte in der multivariaten Analyse nicht wiederholt werden bei einem Signifikanzniveau von $p=0,08$ (HR: 0,53; 95%-CI: 0,25-1,08). Hierbei ist nicht auszuschließen, dass die geringe Anzahl der eingeschlossenen

Patienten die Effektstärke beeinflusst. Libé et al. berichten ebenfalls in ihrer univariaten Analyse von einem signifikanten Effekt des Proliferationsindex Ki-67 auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Karzinom im Stadium 3 oder 4, betonen aber auch die geringe Verfügbarkeit des Ki-67 Index in der Gesamtkohorte (116). Damit ist diese Analyse mit einer Gesamtsumme von >200 Patienten, die nach unserem Kenntnisstand einzige Analyse, die den Ki-67 Index als Prognosemarker bei fortgeschrittenen Nebennierenkarzinomen untersuchte. Dass dieser histopathologische Marker ein starker Prädiktor für das Rezidivrisiko nach R0- Resektion bei dem lokalisierten Karzinom und auch für das Gesamtleben bei lokalisierter und fortgeschrittener Erkrankung ist, wurde bereits in vielen bedeutungsvollen Studien zum Ausdruck gebracht (52, 116-118). Die Datenlage zur Prognose unter Einbeziehung des Ki-67 Index unter einer Mitotanetherapie beim fortgeschrittenen Karzinom ist jedoch ausbaufähig. Dass in unserer Analyse 54,3% der Patienten mit einem Ki-67- Index $\leq 10\%$ über 180 Tage von der Therapie unter Mitotane profitierten und insgesamt eine höhere Rate an objektiven Ansprehereignissen besitzt, im Gegensatz zu der Krankheitskontrolle bei 15,9% der Patienten mit einem Index $>10\%$, ist ein Hinweis darauf, dass der Ki-67 Index von prädiktiver Bedeutung in dieser Therapiemodalität sein kann. Unsere Studie zeigt, dass weitere Analysen zu diesem Thema unter Einbeziehung größerer Datensätze nötig sind.

Faktor: Mitotaneblutspiegel

Einer der Faktoren, welcher in der Literatur zahlreich als Prognosefaktor für das Ansprechen und Überleben unter Mitotane deklariert wird, ist der Mitotaneblutspiegel. Es gibt aber Autoren, die den Einfluss dieses Faktors nicht bestätigen konnten (98, 119). Van Slooten et al. waren im Jahre 1984 die Ersten, die diesen Effekt untersuchten und in einer Serie von 34 Patienten ein statistisch signifikantes verbessertes Überleben und höhere Ansprechraten bei Patienten mit einem Mitotaneblutspiegel >14 mg/l ermittelten (76). In ihrer Analyse erreichten 7 der 8 Patienten, welche objektiv auf die Therapie ansprachen, dieses Level. Haak et al. und Baudin et al. schließen sich dieser Hypothese an (74, 75). In ihren Analysen wurde in allen Fällen eines objektiven Ansprechens ein Peak von >14 mg/l gemessen. Spätestens seitdem hat das Anstreben dieses Cut-off-Wertes in der allgemeinen Empfehlung des Therapiemanagements mit Mitotane Einzug gehalten (1, 8, 22, 68). In unserer Arbeit kann die Hypothese eines verlängerten

Überlebens und höherer Ansprechrate bei einem Höchstlevel >14 mg/l im Vergleich zu darunterliegenden Peaks unter Berücksichtigung einiger Störfaktoren bestätigt werden. Das progressionsfreie Überleben unterscheidet sich signifikant in der univariaten Analyse in der Patientengruppe mit einem Peak >14 mg/l (HR: 0,49; p=0,006; 95%- CI: 0,30-0,81) zu den darunterliegenden Peaks, nicht jedoch in der multivariaten Analyse (HR:0,64; p=0,12; 95%- CI:0,37-1,13). Es zeigt sich in der uni- als auch multivariaten Analyse ein statistisch signifikant längeres Gesamtüberleben bei Patienten, welche einen Peak von >14 mg/l (multivariat: HR: 0,42; p=0,03; 95%-CI: 0,24-0,74) erzielten als jene Patienten, welche unter diesem Wert blieben. Hierbei fällt auf, dass Patienten mit einem erreichten Peak von 14-20 mg/l im Median mit 814 Tagen um 75% länger lebten als Patienten mit einem Peak <10 mg/l mit 262 Tagen im Median. In einer retrospektiven, multizentrischen ENSAT- Studie aus dem Jahre 2010 wurde der Mitotanespiegel als Prädiktor für ein Ansprechen bei Patienten mit Mitotanemono- oder kombinationstherapie mit Chemotherapie untersucht (77). Das Gesamtüberleben war länger bei Patienten mit einem Level von >14 mg/l oder höher. Der mediane Mitotaneblutspiegel war höher unter den auf die Therapie angesprochenen Patienten. In der von uns untersuchten Kohorte kann diese Erkenntnis ebenfalls beobachtet werden, in dem ein Anteil von 31,9% der 69 Patienten mit einem Peak >14 mg/l auf die Therapie objektiv ansprechen im Gegensatz zu 11,1% der 27 Patienten mit einem Peak <14 mg/l. Dieser Unterschied stellt sich als signifikant dar mit p=0,041. Außerdem wurde in 50% der Patienten mit einem Peak >14 mg/l und einem objektiven Ansprecheereignis eine Krankheitskontrolle von >180 Tagen erzielt. Wiederum haben zwei Patienten mit dem Ereignis einer partiellen Remission und ein Patient mit dem Ereignis einer kompletten Remission nie einen Spiegel von <13 mg/l erreicht. Dieses Phänomen beschreibt auch van Slooten in seiner Analyse, in der 2 Patienten mit einem Ansprechen nie über ein Serumlevel von >10mg/l gekommen sind (76). Soll also heißen, dass das Nicht- Erreichen eines Peaks von >14mg/l nicht unbedingt ein Ansprechen oder Langzeitüberleben ausschließt. Zudem sollte in der hiesigen Analyse der Immortal-Time-Bias berücksichtigt werden: Höhere Mitotanespiegel korrelieren womöglich mit einer längeren Therapiedauer und anschließenden erweiternden Therapiealternativen. Dies resultiert schlussendlich in einem längeren Gesamtüberleben. Um diesen Effekt möglichst zu umgehen, wurde der höchste erreichte Peak innerhalb der ersten 3 Monate unter den

Patienten ermittelt. In der Cox- Regressions Analyse konnte unter Einschluss dieses Parameters jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen im Gesamtüberleben und auch progressionsfreien Überleben dargestellt werden. Auffällig ist aber, dass die Gruppe der Patienten (n=15), welche einen 3- Monats Peak von >20 mg/l aufweisen, ein medianes progressionsfreies Überleben von 277 Tagen erreichten. Klare Rückschlüsse auf diese doch relativ hohen progressionsfreien Zeiträume innerhalb dieser Gruppe und das Ergebnis der Analyse innerhalb der 3- Monatspeaks lassen sich hier aus verschiedenen Gründen nicht ziehen. Es kann an der kleinen Fallzahl der eingeschlossenen Patienten (n=74) liegen, aber auch in dem unterschiedlich eingesetzten Dosisregime „Low-Dose Regime“ versus „High-Dose Regime“ des Medikaments. Obwohl diesem Effekt in einer Studie von Kerkhofs et al. widersprochen wurde (120). Um den Einfluss der Mitotaneblutspiegel in den ersten Wochen nach Beginn der Therapie auf das Outcome zu analysieren, sind weitere Studien erforderlich. Hierbei ist eventuell auch der o,p‘DDA Spiegel interessant. O,p‘ DDA ist der aktive Metabolit von Mitotane (o,p‘DDD), der gemeinsam mit einem Mitotanespiegel von >14 mg/l und einem o,p‘DDA-Spiegel von 92mg/l mit einem verbesserten Überleben korrelieren soll (77).

5.4 Lassen sich weitere mögliche Prognosefaktoren für ein verlängertes progressionsfreies Überleben bzw. Gesamtüberleben ableiten, um daraus einer geeigneten Subgruppe von Patienten diese Therapie empfehlen zu können?

Betrachtet man die Ergebnisse der uni- als auch multivariaten Cox- Regressionsanalyse zu dem Faktor „Zeitpunkt des Beginns der Mitotanetherapie“, lässt sich eine weitere wichtige Kernaussage dieser Arbeit ableiten. Hinsichtlich der definierten Endpunkte zeigt sich bei jenen 71 Patienten, welche die Therapie unmittelbar nach Erstdiagnose oder nach Diagnose eines Frührezidivs (<360 Tage nach Erstdiagnose) erhalten haben, ein signifikant reduziertes Gesamtüberleben und verkürzte progressionsfreie Zeit im Vergleich zu der Gruppe von 56 Patienten, welche die Therapie erst bei Diagnose eines Spätrezidivs (>360 Tage nach Erstdiagnose) erhalten haben. Dass Frührezidive ein aggressiveres Verhalten zeigen als Spätrezidive, wird auch in der Arbeit von Erdogan et al. deutlich (17). Die Ergebnisse unserer Studie lassen dies ebenfalls vermuten. Darüber hinaus ist die Progressionsrate bei den Patienten mit Erstdiagnose oder Frührezidiv

deutlich erhöht mit 66% im Vergleich zur Gegengruppe mit 39,3%, die Ansprechrate jedoch vergleichsweise gering mit einem zehnpromtigen Anteil an objektiven Ansprehereignissen innerhalb der Frührezidivgruppe. Dabei scheint bei einer objektiven Ansprechrate von 33% innerhalb der Spätrezidivgruppe die Krankheitskontrolle hier auch deutlich besser zu gelingen. Diese Subgruppe scheint unter dieser Therapie einen statistischen Überlebensvorteil zu besitzen und besonders für diese Form der medikamentösen Monotherapie geeignet zu sein. Betrachtet man die Ansprehereignisse derer Patienten, welche innerhalb der prognostisch günstigen Gruppen mit <10 Tumorläsionen und der Initiierung einer Mitotanetherapie nach Diagnose eines Spätrezidivs angehören, fallen 2 der 4 kompletten Remission unter diese Gruppe und ein objektives Ansprechen von ca. 30% innerhalb dieser Gruppe. Im Vergleich dazu kann kein einziges objektives Ansprechen in der Gruppe der Patienten verzeichnet werden, welche >10 Tumorläsionen aufwiesen und eine Mitotaneinitiierung <360 Tage nach Erstdiagnose oder bei Erstdiagnose erfuhren. 91% innerhalb dieser Gruppe entwickelten unter dieser Therapie einen unmittelbaren Progress.

Daraus lässt sich der Versuch einer Therapieempfehlung unter Berücksichtigung der Limitationen dieser Studie ableiten. Eine medikamentöse Monotherapie mit Mitotane lässt sich besonders für Patienten mit der Diagnose eines inoperablen, fortgeschrittenen Spätrezidivs (≥ 360 Tage nach ED) eines Nebennierenkarzinoms und geringer Tumorlast empfehlen. Dabei ist für ein verbessertes Ansprechen das Erreichen eines Mitotaneblutspiegels von >14 mg/l von prognostischer Bedeutung. Im Umkehrschluss sollte bei Patienten mit einem aggressiven Tumorverhalten in Form von einer hohen Tumorlast bei Erstdiagnose oder Frührezidivs eines fortgeschrittenen Nebennierenkarzinoms direkt eine Kombinationsbehandlung mit Mitotane und zytostatischer Chemotherapie erwogen werden.

Schwächen und Stärken dieser Studie

Wie auch in den meisten früheren Studien zu diesem Thema ist eine Schwäche der Studie in dem retrospektiven Design begründet. Hierdurch ist eine gewisse Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen. Darüber hinaus ist die Verfügbarkeit der gesamten Daten und Fakten der Patienten durch die erschwerte Nachverfolgung begrenzt und führt dazu, dass in der Auswertung bestimmter Faktoren diese nicht bei allen Patienten erfasst werden konnten. Außerdem würde die Einbeziehung einer placebokontrollierten Gruppe zu einer deutlich gesteigerten Aussagekraft führen. Dies stellt aber aus ethischen Gründen eine fast unüberwindbare Limitation dar, da das unbehandelte Nebennierenkarzinom einen äußerst schnell progressiven Verlauf annimmt. Die im Vergleich zu vielen anderen Karzinomkrankungen niedrige Prävalenz des Nebennierenkarzinoms und der meist aggressive Verlauf dieser Erkrankung führt zu der vergleichsweise kleinen Fallzahl dieser Studie. Dennoch ist es die bisher weltweit größte veröffentlichte Studie zu der Effektivität einer Mitotanemonotherapie beim fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom, sodass man die Fallzahl auch als große Stärke der Arbeit benennen kann. Darüber hinaus unternahmen wir erstmalig, unter Einbeziehung statistischer Verfahren wie die Cox-Regressionsanalyse, mit Erfolg den Versuch prognostische Parameter für ein Ansprechen des fortgeschrittenen Nebennierenkarzinoms unter Mitotanemonotherapie zu definieren bzw. zu bestätigen. Größere Fallzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen würden dabei wahrscheinlich zu einem häufigeren Auftreten von statistisch signifikanten Ergebnissen führen. Die Betrachtung weiterer zusätzlicher Einflussfaktoren, wie der Performance Status der Patienten oder die Lebensqualität unter der Therapie, wäre hier außerdem interessant und aus Patientensicht sehr wichtig gewesen.

6 Zusammenfassung

Das fortgeschrittene Nebennierenkarzinom stellt Mediziner:innen im klinischen Alltag mit seinem aggressiven Verhalten vor eine große therapeutische Herausforderung. Bisher nimmt Mitotane die zentrale Rolle der medikamentösen Tumortherapie ein. Obwohl es seit über 60 Jahren im Einsatz ist, wurde die Frage der Effektivität einer Monotherapie im fortgeschrittenen Stadium in der Literatur bisher nur wenig untersucht. Daher wurden in dieser retrospektiven Studie Daten von 127 Patient:innen aus dem deutschen Nebennierenkarzinomregister untersucht, welche eine Mitotanemonotherapie bei Erst-/Rezidivdiagnose eines fortgeschrittenen ACC erhielten. Anhand dieses Datensatzes wurde die Ansprechrate, das progressionsfreie und Gesamtüberleben mithilfe der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Darüber hinaus wurde der Versuch einer Definition potenzieller Prädiktoren für ein verbessertes Ansprechen mittels Cox-Regressionsanalyse unternommen. Insgesamt wurde bei 26 Patient:innen (20,5%) ein objektives Ansprechen erzielt, von denen 3 Patient:innen eine komplette und 23 Patient:innen eine partielle Remission erreichten. Bei 32 weiteren Patient:innen (25,2%) wurde eine Stabilisierung der Erkrankung verzeichnet. Das progressionsfreie Überleben lag im Median bei 4,1 Monaten, das mediane Gesamtüberleben betrug 18,5 Monate. In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse konnten zwei wesentliche, unabhängige Faktoren identifiziert werden: Patient:innen mit einer niedrigen Tumorlast (definiert als <10 Läsionen) scheinen im Vergleich zu Patient:innen mit einer höheren Tumorlast von der Therapie hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (HR:0,51; 95%-CI:0,33-0,79; p=0,02) und Gesamtüberlebens (HR:0,59; 95%-CI: 0,30-0,91; p=0,017) besser zu profitieren. Interessanterweise zeigen Patient:innen, die Mitotane erst zum Zeitpunkt eines Spätrezidivs (>360 Tage nach Erstdiagnose) erhalten haben, ein deutlich besseres Ansprechen im Vergleich zu Patient:innen, welche Mitotane unmittelbar nach Erstdiagnose erhielten: Es zeigte sich ein verlängertes progressionsfreies Überleben (HR: 0,35; 95%-CI: 0,23-0,55; p=0,001) und Gesamtüberleben (HR: 0,34; 95%-CI: 0,22-0,52; p=0,001). In der weiteren Analyse zeigte sich, dass sich ein Mitotanespiegel von >14mg/l günstig auf ein verbessertes Gesamtüberleben auswirkt. Zusammenfassend zeigt unsere bisher weltweit größte zu diesem Thema durchgeführte Studie, dass eine Mitotanemonotherapie unter bestimmten Voraussetzungen zu sehr guten Ergebnissen führen kann: Dabei scheinen Patient:innen mit einer niedrigen Tumorlast und dem späten

Beginn einer Mitotanetherapie besonders geeignet für diese Therapiemodalität zu sein, während man Patient:innen mit Metastasen bei Erstdiagnose bzw. einer hohen Tumorlast zum Zeitpunkt des Rezidivs besser direkt mit einer Kombination aus Mitotane plus zytotoxischer Chemotherapie behandelt.

7 Literaturverzeichnis

1. Fassnacht M, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2018;179(4): S. 1-46.
2. Megerle F, et al. Mitotane Monotherapy in Patients With Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4): S. 1686-1695.
3. Drenckhahn D, Waschke J. Taschenbuch Anatomie. 1. Auflage. München: Urban&Fischer Verlag; 2008, S.368-370
4. Lüllmann- Rauch R, Paulsen F. Taschenlehrbuch Histologie. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012, S.448-453
5. Dutt M, Wehrle CJ, Jialal I. Physiology, Adrenal Gland. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
6. Lam AK. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocrine Pathology*. 2017(3): S. 213-227.
7. ENSAT. ENSAT- european network for the study of adrenal tumors 2002 [What are adrenal tumors? Available from: <http://ensat.org>. Zugriff am: 05.05.2020
8. Else T, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocrine Reviews*. 2014;35(2): S. 282-326.
9. Jockenhövel F, Fottner C. Der Nebennierentumor – Diagnostik und Therapie. *Der Urologe* 2001 2001/03/01:148-159.
10. Wetterauer B, Schuster R. Seltene Krankheiten, Teil 2. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2008;51(5): S. 519-528.
11. Schieppati A, Henter J-I, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *The Lancet*. 2008;371(9629): S. 2039-2041.
12. Fassnacht M, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(23): S. 2189-2197.
13. Libé R. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis, and treatment. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2015;3: S. 45.
14. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;23(2): S. 273-289.
15. Berruti A, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocrine Related Cancer*. 2005;12(3): S. 657-666.
16. Baur J, et al. Outcome after resection of Adrenocortical Carcinoma liver metastases: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2017;17(1): S. 522.
17. Erdogan I, et al. The role of surgery in the management of recurrent adrenocortical carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(1): S. 181-191.

18. Luton JP, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(17): S. 1195-1201.
19. Megerle F, Kroiss M, Hahner S, Fassnacht M. Advanced Adrenocortical Carcinoma - What to do when First-Line Therapy Fails? *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2019;127(2-03): S. 109-116.
20. Sirianni R, et al. Targeting estrogen receptor- α reduces adrenocortical cancer (ACC) cell growth in vitro and in vivo: potential therapeutic role of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for ACC treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(12): S. 2238-2250.
21. Fay AP, et al. Adrenocortical carcinoma: the management of metastatic disease. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology*. 2014;92(2): S. 123-132.
22. Kerkhofs TM, Ettaieb MH, Hermsen IG, Haak HR. Developing treatment for adrenocortical carcinoma. *Endocrine Related Cancer*. 2015;22(6): S. 325-338.
23. Wagner-Bartak NA, et al. Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation. *American Journal of Roentgenology*. 2017;209(1): S. 19-32.
24. Saeger W. Nebenniere. In: Kerstin A, Renate K, Günter K. *Pathologie: Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2016. S. 762.
25. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B. Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(6): S. 323-335.
26. Faillot S, Assie G. ENDOCRINE TUMOURS: The genomics of adrenocortical tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2016;174(6): S. 249-265.
27. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(12): S. 4551-4564.
28. Barreau O, et al. Identification of a CpG Island Methylator Phenotype in Adrenocortical Carcinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(1): S. 174-184.
29. Patterson EE, Holloway AK, Weng J, Fojo T, Kebebew E. MicroRNA profiling of adrenocortical tumors reveals miR-483 as a marker of malignancy. *Cancer*. 2011;117(8): S. 1630-1639.
30. Barlaskar FM, et al. Preclinical targeting of the type I insulin-like growth factor receptor in adrenocortical carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(1): S. 204-212.
31. Weksberg R, Shuman C, Smith AC. Beckwith-Wiedemann syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2005;137c(1): S. 12-23.
32. Petr EJ, Else T. Genetic predisposition to endocrine tumors: Diagnosis, surveillance and challenges in care. *Seminars in Oncology*. 2016;43(5): S. 582-590.
33. Libé R, Bertherat J. Molecular genetics of adrenocortical tumours, from familial to sporadic diseases. *European Journal of Endocrinology*. 2005;153(4): S. 477-487.

34. Fassnacht M, Kenn W, Allolio B. Adrenal tumors: How to establish malignancy? *Journal of Endocrinological Investigation*. 2004;27(4): S. 387-399.
35. Terzolo M, et al. The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurement in the differentiation between benign and malignant adrenal masses. *European Journal of Endocrinology*. 2000;142(6): S. 611-617.
36. Vanbrabant T, Fassnacht M, Assie G, Dekkers OM. Influence of hormonal functional status on survival in adrenocortical carcinoma: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2018;179(6): S. 429-436.
37. Fassnacht M, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2016;175(2): S. G1-G34.
38. John H, Ziegler WH, Hauri D, Jaeger P. Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted? *Urology*. 1999;53(4): S. 679-683.
39. Elsayeres KM, et al. Adrenal masses: mr imaging features with pathologic correlation. *Radiographics*. 2004;24 Suppl 1: S. 73-86.
40. Bharwani N, et al. Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI. *AJR American Journal of Roentgenology*. 2011;196(6): S. 706-714.
41. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Dunnick NR. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. *AJR American Journal of Roentgenology*. 2000;175(5): S. 1411-1415.
42. Dinnes J, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2016;175(2): S. 51-64.
43. Korobkin M, et al. Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1995;197(2): S. 411-418.
44. Hahner S, et al. [123I]Iodometomidate for Molecular Imaging of Adrenocortical Cytochrome P450 Family 11B Enzymes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(6): S. 2358-2365.
45. Williams AR, Hammer GD, Else T. Transcutaneous biopsy of adrenocortical carcinoma is rarely helpful in diagnosis, potentially harmful, but does not affect patient outcome. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170(6): S. 829-835.
46. Tissier F, et al. Adrenocortical Tumors: Improving the Practice of the Weiss System Through Virtual Microscopy: A National Program of the French Network INCa-COMETE. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2012;36(8): S. 1194-1201.
47. Hough AJ, Hollifield JW, Page DL, Hartmann WH. Prognostic factors in adrenal cortical tumors. A mathematical analysis of clinical and morphologic data. *American Journal of Clinical Pathology*. 1979;72(3): S. 390-399.
48. van Slooten H, Schaberg A, Smeenk D, Moolenaar AJ. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer*. 1985;55(4): S. 766-773.

49. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL, Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 1989;13(3): S. 202-206.
50. Saeger W. Histopathological classification of adrenal tumours. *European Journal of Clinical Investigation*. 2000;30(s3): S. 58-62.
51. Sbiera S, et al. High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor-1 expression in adrenal tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(10): S. 161-171.
52. Beuschlein F, et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(3): S. 841-849.
53. Fassnacht M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer*. 2009;115(2): S. 243-250.
54. Fassnacht M, Wittekind C, Allolio B. Aktuelle TNM-Klassifikationssysteme für das Nebennierenkarzinom. *Der Pathologe*. 2010;31(5): S. 374-378.
55. Lughezzani G, et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. *European Journal of Cancer*. 2010;46(4): S. 713-719.
56. Lee JE, et al. Surgical management, DNA content, and patient survival in adrenal cortical carcinoma. *Surgery*. 1995;118(6): S. 1090-1098.
57. Kendrick ML, et al. Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? *The Archives of Surgery*. 2001;136(5): S. 543-549.
58. Gaujoux S, Mihai R. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. *British Journal of Surgery*. 2017;104(4): S. 358-376.
59. Palazzo F, et al. Adrenal surgery in England: better outcomes in high-volume practices. *Clinical Endocrinology*. 2016;85(1): S. 17-20.
60. Kerkhofs TM, et al. Surgery for adrenocortical carcinoma in The Netherlands: analysis of the national cancer registry data. *European Journal of Endocrinology*. 2013;169(1): S. 83-89.
61. Jurowich C, Fassnacht M, Kroiss M, Deutschbein T, Germer CT, Reibetanz J. Is there a role for laparoscopic adrenalectomy in patients with suspected adrenocortical carcinoma? A critical appraisal of the literature. *Hormone and Metabolic Research*. 2013;45(2): S. 130-136.
62. Reibetanz J, et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Annals of Surgery*. 2012;255(2): S. 363-369.

63. Nelson AA, Woodard G. Severe adrenal cortical atrophy (cytotoxic) and hepatic damage produced in dogs by feeding 2,2-bis(parachlorophenyl)-1,1-dichloroethane (DDD or TDE). *Archives of Pathology*. 1949;48(5): S. 387-394.
64. Bergenstal DH. Regression of adrenal cancer and suppression of adrenal function in man by o,p'DDD. *Transactions of the Association of American Physicians*. 1959;72: S. 341-350.
65. Hahner S, Fassnacht M. Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. *Current Opinion in Investigational Drugs*. 2005;6(4): S. 386-934.
66. De Francia S, et al. Mitotane treatment for adrenocortical carcinoma: an overview. *Minerva Endocrinologica*. 2012;37(1): S. 9-23.
67. Terzolo M, et al. Adjuvant Mitotane Treatment for Adrenocortical Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(23): S. 2372-2380.
68. Berruti A, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2012;23: S. 131-138.
69. ENSAT. ENSAT- european network for the study of adrenal tumors 2002 [adiuvo. Zugriff am: 21.08.2020
70. Weigand I, et al. Expression of SOAT1 in Adrenocortical Carcinoma and Response to Mitotane Monotherapy: An ENSAT Multicenter Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(8): S. 2642-2653.
71. Bates SE, et al. Mitotane Enhances Cytotoxicity of Chemotherapy in Cell Lines Expressing a Multidrug Resistance Gene (mdr-1/P-Glycoprotein) which is also Expressed by Adrenocortical Carcinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1991;73(1): S. 18-29.
72. Gagliano T, et al. Mitotane enhances doxorubicin cytotoxic activity by inhibiting P-gp in human adrenocortical carcinoma cells. *Endocrine*. 2014;47(3): S. 943-951.
73. Moolenaar AJ, van Slooten H, van Seters AP, Smeenk D. Blood levels of o,p'-DDD following administration in various vehicles after a single dose and during long-term treatment. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1981;7(1): S. 51-54.
74. Baudin E, et al. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p'DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *Cancer*. 2001;92(6): S. 1385-1392.
75. Haak HR, et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *British Journal of Cancer*. 1994;69(5): S. 947-951.
76. van Slooten H, Moolenaar AJ, van Seters AP, Smeenk D. The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'-DDD: prognostic implications of serum level monitoring. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. 1984;20(1): S. 47-53.
77. Hermesen IG, et al. Plasma concentrations of o,p'DDD, o,p'DDA, and o,p'DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a retrospective ENS@T multicenter study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(6): S. 1844-1851.

78. Kroiss M, Quinkler M, Lutz WK, Allolio B, Fassnacht M. Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma. *Clinical Endocrinology*. 2011;75(5): S. 585-591.
79. Henning JEK, et al. Gemcitabine-Based Chemotherapy in Adrenocortical Carcinoma: A Multicenter Study of Efficacy and Predictive Factors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(11): S. 4323-4332.
80. Sperone P, et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocrine Related Cancer*. 2010;17(2): S. 445.
81. Habra MA, et al. A Retrospective Cohort Analysis of the Efficacy of Adjuvant Radiotherapy after Primary Surgical Resection in Patients with Adrenocortical Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(1): S. 192-197.
82. Pommier RF, Brennan MF. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery*. 1992;112(6): S. 963-971.
83. Fassnacht M, et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(11): S. 4501-4504.
84. Sabolch A, Feng M, Griffith K, Hammer G, Doherty G, Ben-Josef E. Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2011;80(5): S. 1477-1484.
85. Polat B, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer*. 2009;115(13): S. 2816-2823.
86. Pin Y, Paix A, Le Fèvre C, Antoni D, Blondet C, Noël G. A systematic review of palliative bone radiotherapy based on pain relief and retreatment rates. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2018;123: S. 132-137.
87. Kreissl MC, et al. [¹²³I]Iodometomidate imaging in adrenocortical carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(7): S. 2755-2764.
88. Hahner S, et al. [¹³¹I]iodometomidate for targeted radionuclide therapy of advanced adrenocortical carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(3): S. 914-922.
89. Quinkler M, et al. Treatment of Advanced Adrenocortical Carcinoma with Erlotinib plus Gemcitabine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(6): S. 2057-2062.
90. Wortmann S, et al. Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162(2): S. 349-356.
91. Berruti A, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and sorafenib as second/third-line therapy in patients with adrenocortical carcinoma. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166(3): S. 451-458.

92. Kroiss M, et al. Sunitinib in Refractory Adrenocortical Carcinoma: A Phase II, Single-Arm, Open-Label Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(10): S. 3495-3503.
93. Naing A, et al. Insulin growth factor-receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with refractory Ewing's sarcoma family tumors. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(9): S. 2625-2631.
94. Fassnacht M, et al. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a double-blind, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(4): S. 426-435.
95. Wood BJ, Abraham J, Hvizda JL, Alexander HR, Fojo T. Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastases. *Cancer*. 2003;97(3): S. 554-560.
96. Owen DH, et al. Metastatic Adrenocortical Carcinoma: a Single Institutional Experience. *Hormones and Cancer*. 2019;10(4-6): S. 161-167.
97. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer*. 1993;72(11): S. 3145-3155.
98. Venkatesh S, Hickey RC, Sellin RV, Fernandez JF, Samaan NA. Adrenal cortical carcinoma. *Cancer*. 1989;64(3): S. 765-769.
99. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Daniele O, Boscaro M. Adrenocortical carcinoma: experience in 45 patients. *Oncology*. 1997;54(6): S. 490-496.
100. Gonzalez RJ, et al. Response to mitotane predicts outcome in patients with recurrent adrenal cortical carcinoma. *The Surgery*. 2007;142(6): S. 867-875.
101. Reidy-Lagunes DL, et al. Complete Responses to Mitotane in Metastatic Adrenocortical Carcinoma-A New Look at an Old Drug. *The Oncologist*. 2017;22(9): S. 1102-1106.
102. Decker RA, et al. Eastern Cooperative Oncology Group study 1879: mitotane and adriamycin in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *The Surgery*. 1991;110(6): S. 1006-1013.
103. Williamson SK, Lew D, Miller GJ, Balcerzak SP, Baker LH, Crawford ED. Phase II evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotane at disease progression in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer*. 2000;88(5): S. 1159-1165.
104. Lerario AM, et al. The combination of insulin-like growth factor receptor 1 (IGF1R) antibody cixutumumab and mitotane as a first-line therapy for patients with recurrent/metastatic adrenocortical carcinoma: a multi-institutional NCI-sponsored trial. *Hormones and Cancer*. 2014;5(4): S. 232-239.
105. Assié G, et al. Prognostic Parameters of Metastatic Adrenocortical Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(1): S. 148-154.
106. Bilimoria KY, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States. *Cancer*. 2008;113(11): S. 3130-3136.

107. Therasse P, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *Journal of National Cancer Institute*. 2000;92(3): S. 205-216.
108. Eisenhauer EA, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009;45(2): S. 228-247.
109. Kroiss M, et al. Salvage treatment of adrenocortical carcinoma with trofosfamide. *Hormones and Cancer*. 2016;7(3): S. 211-218.
110. O'Sullivan C, et al. The VEGF Inhibitor Axitinib Has Limited Effectiveness as a Therapy for Adrenocortical Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(4): S. 1291-1297.
111. Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA. Intermediate clinical endpoints: A bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. *Cancer*. 2015;121(11): S. 1737-1746.
112. Wilson MK, Karakasis K, Oza AM. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *The Lancet Oncology*. 2015;16(1): S. 32-42.
113. Kovic B, et al. Evaluating Progression-Free Survival as a Surrogate Outcome for Health-Related Quality of Life in Oncology: A Systematic Review and Quantitative Analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2018;178(12): S. 1586-1596.
114. Seki M, et al. Changes in neoplastic cell features and sensitivity to mitotane during mitotane-induced remission in a patient with recurrent, metastatic adrenocortical carcinoma. *Endocrine- Related Cancer*. 1999;6(4): S. 529-533.
115. Berruti A, et al. Prognostic role of overt hypercortisolism in completely operated patients with adrenocortical cancer. *European Urology*. 2014;65(4): S. 832-838.
116. Libé R, et al. Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Annals of Oncology*. 2015;26(10): S. 2119-2125.
117. McNicol AM, Struthers AL, Nolan CE, Hermans J, Haak HR. Proliferation in Adrenocortical Tumors: Correlation with Clinical Outcome and p53 Status. *Endocrine Pathology*. 1997;8(1): S. 29-36.
118. Terzolo M, et al. Immunohistochemical assessment of Ki-67 in the differential diagnosis of adrenocortical tumors. *Urology*. 2001;57(1): S. 176-182.
119. Abraham J, et al. A phase II trial of combination chemotherapy and surgical resection for the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma. *Cancer*. 2002;94(9): S. 2333-2343.
120. Kerkhofs TM, et al. Comparison of Two Mitotane Starting Dose Regimens in Patients With Advanced Adrenocortical Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(12): S. 4759-4767.

I Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumorklassifikation ENSAT 2008*	8
Tabelle 2: Patienten- und tumorspezifische Charakteristika der Gesamtkohorte.....	29
Tabelle 3: Mitotanespezifische Charakteristika der Gesamtkohorte	31
Tabelle 4: Uni- und multivariate Cox- Regressionsanalyse der potenziell prädiktiven patienten- und tumorspezifischen Faktoren bezogen auf das progressionsfreie Überleben	36
Tabelle 5: Uni- und multivariate Cox- Regressionsanalyse der potenziell prädiktiven mitotanespezifischen Faktoren bezogen auf das progressionsfreie Überleben	38
Tabelle 6: Uni- und multivariate Cox- Regressionsanalyse der potenziell prädiktiven patienten- und tumorspezifischen Faktoren bezogen auf das Gesamtüberleben	44
Tabelle 7: Uni- und multivariate Cox- Regressionsanalyse der potenziell prädiktiven mitotanespezifischen Faktoren bezogen auf das Gesamtüberleben	47
Tabelle 8: Verteilung der Ansprecheignisse in Abhängigkeit der potenziellen Prognosefaktoren	55

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufstellung der bisherigen 11 Studien zur Mitotanemotherapie nach der Gesamtzahl der eingeschlossenen Patienten (n), der Ansprechereignisse (Progression, Ansprechen), dem Studiendesign und der prozentualen Verteilung der Ansprechereignisse	16
Abbildung 2: Flowchart zur Patientenrekrutierung aus dem deutschen Teil des Nebennierenkarzinomregisters ENSAT	27
Abbildung 3: Balkendiagramm der prozentualen Verteilung des Gesamtpeaks des Mitotaneblutspiegels (A) und des erreichten Peaks innerhalb der ersten 3 Therapiemonate in der Gesamtkohorte (B)	31
Abbildung 4: Kaplan- Meier- Kurve des progressionsfreien Überlebens aller Patienten	33
Abbildung 5: Kaplan- Meier- Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten	33
Abbildung 6: Balkendiagramm der prozentualen Verteilung des besten Gesamtansprechens	34
Abbildung 7: Univariat progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von (A) Gesamtheit der Tumordiameter sowie Anzahl der Tumorläsionen nach Unterteilung in (B) 4 Subgruppen und (C) 2 Subgruppen.....	37
Abbildung 8: Univariat progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Beginn der Mitotanetherapie nach Unterteilung in (A) 4 Subgruppen und (B) 2 Subgruppen sowie in Abhängigkeit vom Peak des Mitotaneblutspiegels (C).....	39
Abbildung 9: Multivariat- adjustiertes progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorläsionen nach Unterteilung in (A) 4 Subgruppen und (B) 2 Subgruppen.....	41
Abbildung 10: Multivariat- adjustiertes progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt des Beginns der Mitotanetherapie nach Unterteilung in (A) 4 Subgruppen und (B) 2 Subgruppen	42
Abbildung 11: Univariates Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Gesamtheit der Tumordiameter	45
Abbildung 12: Univariates Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem Ki-67 Index .	45
Abbildung 13: Univariates Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorläsionen nach Unterteilung in (A) 4 Subgruppen und (B) 2 Subgruppen.....	46
Abbildung 14: Univariates Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt des Beginns der Mitotanetherapie nach Unterteilung in (A) 4 Subgruppen und (B) 2 Subgruppen sowie (C) in Abhängigkeit vom Peak des Mitotaneblutspiegels	48
Abbildung 15: Multivariat- adjustiertes Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Peak des Mitotaneblutspiegels nach Unterteilung in (A) 4 Subgruppen und (B) 2 Subgruppen	50

Abbildung 16: Multivariat- adjustiertes Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorläsionen Unterteilung in (A) 4 Subgruppen und (B) 2 Subgruppen .	51
Abbildung 17: Multivariat- adjustiertes Gesamtüberleben in Abhängigkeit von dem Beginn der Mitotanetherapie nach Unterteilung in (A) 4 Subgruppen und (B) 2 Subgruppen	52
Abbildung 18: Gestapeltes Balkendiagramm der Verteilung der Ansprechereignisse in Abhängigkeit von der Anzahl der Tumorläsionen	57
Abbildung 19: Gestapeltes Balkendiagramm der Verteilung der Ansprechereignisse in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Beginn der Mitotanetherapie.....	57
Abbildung 20: Gestapeltes Balkendiagramm der Verteilung der Ansprechereignisse in Abhängigkeit von der Hormonaktivität	58
Abbildung 21: Gestapeltes Balkendiagramm der Verteilung der Ansprechereignisse in Abhängigkeit vom Ki-67 Index	58
Abbildung 22: Gestapeltes Balkendiagramm der Verteilung der Ansprechereignisse in Abhängigkeit von dem Peak des Mitotaneblutspiegels	59

III Danksagung

Schließlich ist es nun an der Zeit jenen Menschen meinen Dank auszusprechen, welche mich auf dem Weg der Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt und begleitet haben.

Ohne Herrn Prof. Dr. Martin Fassnacht wäre diese Arbeit auf all ihren Ebenen nicht möglich gewesen. Als mein Doktorvater und antreibende Kraft hat er mein Interesse für das Themengebiet Nebennierenkarzinom geweckt und mir das Vertrauen zur Bearbeitung dieses Themas entgegengebracht. Er hat mich stets auf Augenhöhe geduldig und beständig durch jede Phase dieser Arbeit begleitet und mich an das wissenschaftliche Arbeiten herangeführt. Seine Hilfestellungen und Anregungen haben mich immer wieder auf den richtigen Weg gelenkt. Für seine Betreuung in diesen Jahren bin ich ihm zutiefst dankbar. Seinen Eifer und seine Begeisterungsfähigkeit für diesen Beruf möchte ich mir als Ärztin zum Vorbild nehmen.

Hinter ihm steht das wunderbare Team der Endokrinologie der Universität Würzburg, welchem ich ebenfalls zu Dank verpflichtet bin. Namentlich ist Frau Michaela Haaf zu erwähnen, welche mir Zugang zu Materialien verschaffte und für viel Freude am Arbeitsplatz sorgte. Nicht weniger möchte ich Herrn Dr. Felix Megerle danken, der sich ebenfalls diesem Thema zur Erstellung des Papers widmete und mir jederzeit für Fragen zur Verfügung stand. Ebenfalls möchte ich mich bei Frau Dr. Wiebke Schlötelburg für ihre fachliche Unterstützung in der radiologischen Beurteilung der Bildgebungen bedanken.

Die vorliegende Promotionsarbeit ist ausdrücklich meinen Eltern gewidmet, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und nicht nur während meines gesamten Studiums eine ungebrochene Stütze für mich darstellten. In tiefer Verbundenheit möchte ich außerdem meinem Ehemann danken. Er gab mir die Kraft und den Mut zur Fertigstellung der Promotionsarbeit.

Zu guter Letzt richte ich einen stillen Dank an meine Großmutter, Frau Marlene Hein, die mir auf liebevolle, unbeschwerte und humorvolle Art und Weise vorlebte, dass es „ohne Fleiß keinen Preis“ gibt.