

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik I

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. G. Ertl

**Evaluation der unterschiedlichen Therapieoptionen beim Rezidiv eines
Nebennierenkarzinoms**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Ilknur Erdogan

aus Kirchheim/Teck

Würzburg, Mai 2012

Referent: Prof. Dr. med. Martin Fassnacht
Koreferent: Prof. Dr. med. Christoph-Thomas Germer
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

10.05.2013

Die Promovendin ist Ärztin.

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Anatomie und Physiologie der Nebennierenrinde.....	1
1.2	Nebennierenkarzinom	2
1.2.1	Epidemiologie.....	2
1.2.2	Pathogenese	2
1.2.3	Klinik.....	3
1.2.4	Diagnostik.....	5
1.2.4.1	Hormondiagnostik	5
1.2.4.2	Bildgebung.....	5
1.2.4.3	Nuklearmedizinische Bildgebungsverfahren	6
1.2.4.4	Biopsien	7
1.2.5	Histopathologie.....	8
1.2.6	Tumorstadium.....	9
1.2.7	Therapie.....	10
1.2.7.1	Chirurgie.....	10
1.2.7.2	Strahlentherapie	11
1.2.8	Mitotane.....	12
1.2.9	Zytotoxische Chemotherapie	13
1.2.10	Prognose	14
1.3	Rezidive und deren Therapie	15
2	FRAGESTELLUNG	17
3	PATIENTEN UND METHODEN	18
3.1	Das deutsche Nebennierenkarzinom-Register	18
3.2	Einschlusskriterien	18
3.3	Definition der analysierten Gruppen	19
3.3.1	Gesamtkollektiv aller Patienten	19
3.3.2	Subgruppe der Patienten mit potentiell komplett resektablem Rezidiv	19
3.4	Definition der untersuchten Parameter	20
3.5	Endpunkte der Analyse	22
3.6	Statistik	23

4	ERGEBNISSE.....	24
4.1	Beschreibung der Patientenkohorte.....	24
4.1.1	Demographische Parameter.....	24
4.1.1.1	Alter und Geschlecht.....	27
4.1.2	Tumorspezifische Parameter.....	27
4.1.2.1	Zeit zum Rezidiv.....	27
4.1.2.2	Lokalisation.....	27
4.1.2.3	Anzahl der befallenen Organe.....	28
4.1.2.4	Anzahl der Läsionen.....	28
4.1.2.5	Tumorausdehnung.....	29
4.1.3	Therapeutische Ansätze beim Rezidiv.....	29
4.1.3.1	Re-Operation.....	29
4.1.3.2	Zusätzliche Therapie.....	30
4.2	Analysen der prädiktiven Faktoren in der Gesamtkohorte.....	31
4.2.1	Endpunkt: Tumorprogression.....	31
4.2.1.1	Univariate Analyse.....	31
4.2.1.2	Multivariate Analyse.....	32
4.2.2	Endpunkt: Überleben nach dem Rezidiv.....	35
4.2.2.1	Univariate Analyse.....	35
4.2.2.2	Multivariate Analyse.....	36
4.3	Analysen der prädiktiven Faktoren in der Subgruppe mit potentiell komplett resektablem Rezidiv.....	40
4.3.1	Endpunkt: Tumorprogression.....	40
4.3.1.1	Univariate Analyse.....	40
4.3.1.2	Multivariate Analyse.....	40
4.3.2	Endpunkt: Überleben nach dem Rezidiv.....	43
4.3.2.1	Univariate Analyse.....	43
4.3.2.2	Multivariate Analyse.....	43
5	DISKUSSION.....	47
5.1	Identifikation von Prognosefaktoren in der Gesamtkohorte.....	48
5.1.1	Demographische Prädiktoren.....	48
5.1.2	Tumorspezifische Prädiktoren.....	48
5.1.3	Therapiespezifische Prädiktoren.....	50

5.2	Identifikation von Prognosefaktoren in der Subgruppe der Patienten mit potentiell komplett resektablem Rezidiv	51
5.2.1	Demographische Prädiktoren.....	51
5.2.2	Tumorspezifische Prädiktoren	52
5.2.3	Therapiespezifische Prädiktoren.....	53
6	DER VERSUCH EINER THERAPIEEMPFEHLUNG	55
7	ZUSAMMENFASSUNG.....	56
8	LITERATURVERZEICHNIS	58
9	TABELLENVERZEICHNIS	65
10	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	66
11	DANKSAGUNG	
12	LEBENS LAUF	

1 Einleitung

1.1 Anatomie und Physiologie der Nebennierenrinde

Die paarigen Nebennieren sitzen kappenartig den beiden Nierenoberpolen auf. Sie werden von einer bindegewebigen Organkapsel umgeben und liegen im retroperitonealen Fettgewebe. Makroskopisch voneinander unterschieden werden die zwei endokrinen Drüsen unterschiedlicher embryonaler Herkunft: die außen liegende gelbliche Nebennierenrinde und das sie umschließende rötliche Nebennierenmark.

Das Nebennierenmark, ein modifiziertes sympathisches Ganglion, produziert in den chromaffinen Zellen Adrenalin und Noradrenalin.

Mikroskopisch und funktionell kann die Nebennierenrinde in drei Zonen gegliedert werden:

Die außen gelegene Zona glomerulosa ist der Syntheseort der Mineralkortikoide Aldosteron und Desoxykortikosteron, die eine wichtige Rolle im Kalium- und Natriumhaushalt spielen.

Die sich daran anschließende Zona fasciculata, die 70% des Rindenvolumens ausmacht, bildet Glukokortikoide, die überwiegend den Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel sowie das Immunsystem beeinflussen. Die Zona reticularis bildet die innerste Schicht und produziert Androgene (DHEA (Dehydroepiandrosteron), Androstendion).

Die Synthese und Sekretion der Steroide unterliegen einem komplexen Regulationsmechanismus. Die Glukokortikoid- und Androgensekretion wird durch den hypothalamo-hypophyse-adrenalen Regelkreis mit CRH (Corticotropin-releasing Hormon) aus dem Hypothalamus und ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) aus der Hypophyse reguliert, während die Aldosteronsekretion über das Renin-Angiotensin-System gesteuert wird.

1.2 Nebennierenkarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Die Prävalenz von Nebennierentumoren nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Bei Sektionsstudien lassen sich bei 3% der über 50-jährigen Patienten Nebennierentumore unterschiedlichster Genese nachweisen^{1,2}. Das Inzidentalom (zufällig in der Bildgebung entdeckte Nebennieren-Raumforderung) kann als Erkrankung der modernen Technologie betrachtet werden, da aufgrund der breiten Anwendung hochauflösender Bildgebung Nebennieren-Raumforderungen zunehmend häufig entdeckt werden.

Das Nebennierenkarzinom (NN-Ca) hingegen ist ein sehr seltener maligner Tumor mit einer Inzidenz von 1-2 pro 1.000.000 Einwohner mit variierender klinischer Präsentation. Im Großen und Ganzen hat das NN-Ca eine sehr ungünstige Prognose³⁻⁵. Die bimodale Altersverteilung weist einen ersten Gipfel im Kindesalter und einen zweiten höheren Gipfel in der vierten bis fünften Lebensdekade auf^{3,6,7}. Das Nebennierenkarzinom hat im Kindesalter eine günstigere Prognose als im Erwachsenenalter. Kinder aus dem Süden Brasiliens zeigten eine deutlich höhere Inzidenzrate mit 3,4 – 4,2 pro 1.000.000 Kinder im Vergleich zur weltweiten Inzidenz von ca. 0,3 pro 1.000.000 bei Kindern unter 15 Jahren. Diese erhöhte Prävalenz ist auf eine Mutation des p53-Tumorsuppressorgens zurückzuführen^{8,9}.

Wooten et al. konnten in der großen Metaanalyse einen höheren Frauenanteil von 4:3⁷ zeigen. Als weitere mögliche Risikofaktoren für die Entstehung des NN-Ca werden die Einnahme von oralen Kontrazeptiva und der Nikotinkonsum bei Männern in epidemiologischen Studien genannt¹⁰.

1.2.2 Pathogenese

Die Pathogenese des NN-Ca ist bis dato nicht hinreichend geklärt^{11,12}. Die Entstehung des NN-Ca aus der Adenom-Karzinom-Sequenz mit dem second-hit Ereignis konnte in einzelnen Fällen beschrieben werden^{13,14}. Jedoch konnte dieser Zusammenhang in anderen Daten aus Langzeitfolgerhebungen nicht bestätigt werden^{15,16}. Das NN-Ca ist

in einzelnen Fällen mit hereditären Tumorsyndromen assoziiert, wie das Li-Fraumeni-Syndrom und das Beckwith-Wiedemann-Syndrom¹⁷.

Das Li-Fraumeni-Syndrom, eine Keimbahnmutation des p53-Tumorsuppressorgens auf dem 17p13 Locus, ist assoziiert mit dem frühen Auftreten maligner Tumore insbesondere im Kindesalter und im frühen Erwachsenenalter^{18,19}. Zu diesen Tumoren gehören das Mammakarzinom, Hirntumore, Weichteilsarkome, Leukämie und das Nebennierenkarzinom.

Die Häufigkeit von Nebennierenkarzinomen unter dem Li-Fraumeni-Syndrom liegt bei 1%¹⁷. In diesen Tumoren ist das p53-Tumorsuppressorgen komplett inaktiviert, dabei führt eine zweite somatische Mutation zum kompletten Verlust der Wildtyp-p53-Aktivität²⁰. Diese Keimbahnmutation mit der erhöhten Inzidenzfrequenz für das NN-Ca konnte bei den Kindern in Süd-Brasilien gezeigt werden⁸.

Das Beckwith-Wiedemann-Syndrom ist neben dem NN-Ca auch mit dem Hepatoblastom und dem Wilms Tumor assoziiert. Die korrespondierende Mutation ist auf dem Gen-Lokus 11p15.5 lokalisiert, der IGF-2 (Insulin-like growth factor 2), H19-Gen und CDKN1C (Cyclin-dependent kinase inhibitor 1C, p57/KIP2) exprimiert. Diese Gene zeigen ein funktionales Imprinting. Normalerweise wird das väterliche IGF-II und das mütterliche H19 sowie die p57/KIP2 Gene transkribiert. Beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom kommt es aufgrund einer unipaternalen Isodisomie zum gestörten Imprinting. Hierbei führt der Verlust des mütterlichen Allels zur doppelten Expression des väterlichen Allels mit einer daraus resultierenden Überexpression des IGF-2 und mit einer deutlich verminderten bis kaum nachweisbaren Expression von H19 und p57/KIP2¹². Der IGF-2- und IGF-1-Rezeptor stehen im Zusammenhang mit der Zellproliferation beim NN-Ca^{21,22}.

In sporadischen Nebennierenkarzinomen sind sowohl p53-Mutationen als auch IGF-2 Überexpressionen nachweisbar²³.

1.2.3 Klinik

Unter dem klinischen Erscheinungsbild wird das NN-Ca in funktionell und nicht-funktionell unterschieden. In 60% der Fälle zeigt sich beim funktionellen NN-Ca ein Steroidhormonexzess mit erhöhten Cortisolwerten. Dieser Hormonexzess kann auch mit

einer Überproduktion anderer Steroiden einhergehen⁵. Manchmal bleibt eine Hormonüberproduktion (Androgenproduktion bei Männern und Östrogenproduktion bei Frauen sowie Vorstufen von Steroiden (17a-Hydroxyprogesteron)) inapparent. Das Cushing-Syndrom (CS) mit oder ohne Virilisierungszeichen wird zahlenmäßig bei funktionellen NN-Ca am häufigsten beobachtet^{3,24,25}. Hier entwickelt sich bei bestehendem Cortisolexzess eine diabetogene Stoffwechsellage mit erhöhter Insulinsekretion, die wiederum die Entstehung von Steroiddiabetes begünstigt. Des Weiteren wird eine Fettumverteilung mit „Stammfettsucht“, „Mondgesicht“ und „Stiernacken“ beobachtet. Die Proteolyse begünstigt Striaebildung, Muskelatrophie sowie Osteoporose. Bei Frauen mit Androgenüberproduktion zeigen sich Symptome wie Hirsutismus, männlicher Behaarungstyp, tiefer werdende Stimme, Brustatrophie und Regelstörungen. Männer mit erhöhter Östrogenproduktion entwickeln eine Gynäkomastie und eine testikuläre Atrophie, die hinweisend für ein NN-Ca sein können²⁶. Bei postmenopausalen Frauen kann der Sexualhormonexzess zu Zwischenblutungen führen. Ein weiterer richtungsweisender Laborparameter für das Vorliegen eines NN-Ca sind erhöhte DHEAS-Werte, die nicht durch exogenes Dexamethason supprimierbar sind²⁶. Hingegen führt ein Aldosteron produzierendes NN-Ca im Verlauf zur Hypertension und Hypokaliämie. Dieselben Symptome können aber auch bei jedem endogenen Cushing-Syndrom mit massiver Hypercortisolämie vorliegen, da Cortisol durch den insuffizienten Abbau der 11-β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 kumuliert und am Mineralkortikoid-Rezeptor wirkt²⁷.

Die nicht-funktionellen Nebennierenkarzinome führen erst im fortgeschrittenen Tumorleiden mit Symptomen der lokalen Raumforderung wie abdominelle Schmerzen, Übelkeit und rezidivierendes Erbrechen zur Diagnosestellung⁴. Ein kleiner Anteil der Patienten zeigt typische B-Symptomatik wie Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß sowie allgemeine Schwäche. Durch den zunehmenden Einsatz von bildgebenden Verfahren werden ca. 10% der NN-Ca als Zufalls- oder Nebenbefund entdeckt^{28,29}.

1.2.4 Diagnostik

1.2.4.1 Hormondiagnostik

Eine sorgfältige hormonelle Diagnostik ist bei Verdacht auf ein NN-Ca zwingend erforderlich. Insbesondere die präoperative Hormondiagnostik ermöglicht die Operationsplanung, da bei einem Verdacht auf Malignität gegebenenfalls die OP-Strategie variiert. Zudem können Rezidive anhand regelmäßiger Messung entsprechender Hormone früher detektiert werden.

Hinweise für ein malignes Geschehen sind erhöhte DHEAS (Dehydroepiandrosteronsulfat) und auch Vorläuferhormone, wie Androstendion und 17-OH-Progesteron, sowie erhöhte Östrogenwerte bei Männern^{30,31}.

Der zahlenmäßig am häufigsten beobachtete Cortisolexzess beim NN-Ca sollte präoperativ durch den Dexamethason-Hemmtest, freie Cortisol-Konzentration im Urin und ACTH-Plasmakonzentration gesichert werden. Um das Risiko einer sekundären Nebenniereninsuffizienz nach Adrenalektomie einschätzen zu können, hat sich die CRH Bestimmung bewährt³².

Selten produziert das NN-Ca auch Aldosteron. In diesen Fällen sind erhöhte Serum-Aldosteron-Werte bei erniedrigtem Renin und Hypokaliämien im Labor wegweisend³³.

Vor jeder invasiven Maßnahme muss differentialdiagnostisch das Phäochromozytom mit der laborchemischen Bestimmung der Metanephrine im 24 Stunden Urin oder im Plasma ausgeschlossen werden²⁶.

1.2.4.2 Bildgebung

Die Größe und die Morphologie werden in der Bildgebung zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Raumforderungen der Nebenniere mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) sowie FDG-PET (Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluordesoxyglucose) herangezogen. Tumore größer als 6 cm gelten hoch malignitätssuspekt und sollten nach der NIH-Consensus-Konferenz reseziert werden¹. Für Tumore zwischen 3 bis 6 cm sind alle 3 bis 12 Monate

bildgebende Kontrollen empfohlen, um eine Größenzunahme der Raumforderung im noch kurativ operablen Ausmaß zu detektieren.

CT

Im CT sind NN-Ca als inhomogene, unregelmäßig begrenzte Struktur mit irregulärer Kontrastmittelaufnahme charakterisiert. Die gemessenen Hounsfield units (HU) können zur Unterscheidung von Adenomen und Karzinomen herangezogen werden. In einer Metaanalyse von 10 Studien berechnete sich ein Cut-off-Wert von 10 HU für gutartige und bösartige Läsionen, dabei sind Läsionen mit >10 HU als karzinomverdächtig einzustufen³⁴. Zudem zeigen Karzinome und Adenome aufgrund ihrer unterschiedlichen Lipiddichte charakterisierende Kontrastmittel-Washouts auf, die zur Dignitätsklärung angewendet werden können^{35,36}.

MRT

Das MRT ist mit dem Kontrastmittel Gadolinium und dem Chemical-Shift der Computertomographie zur Dignitätsklärung der Nebennieren-Raumforderung gleichwertig^{1,29}. In der T1 gewichteten Sequenz stellt sich das NN-Ca isodens zur Leber dar und weist in der T2 gewichteten Abbildung eine gesteigerte Intensität auf. Nach Kontrastmittelgabe mit Gadolinium kommt es zum deutlichen Enhancement im Tumor mit langsamen Wash-out³⁷. Mithilfe der axialen und koronaren Sequenzen ist eine bessere Beurteilung der Invasion in benachbarte Organe als mit axialen CT-Aufnahmen möglich. Insbesondere ist das Ausmaß der Infiltration in die Vena cava mit dem MRT am besten zu beurteilen.

1.2.4.3 Nuklearmedizinische Bildgebungsverfahren

Die Jod-Cholesterol-Szintigraphie findet aufgrund ihrer Strahlenbelastung in der Klinik keine Anwendung mehr^{2,26,29}. Hingegen zeigte das 18F-FDG-PET in aktuellen Studien gute Ergebnisse in der Differenzierung von malignen und benignen Raumforderungen³⁸⁻

⁴⁰.

Ebenfalls vielversprechend sind die Daten zur Bildgebung mit Metomidate, mit der spezifisch die adrenale 11- β -Hydroxylase dargestellt wird. Dieses Verfahren ist allerdings als experimentell einzustufen^{41,42}.

Die bildgebende Diagnostik ist nicht nur zur Dignitätsbestimmung von Nebennierentumoren von großer Wichtigkeit, sondern sie ist auch in der präoperativen Planungsphase bei Erstdiagnose oder beim rezidivierenden NN-Ca obligat. Sie ermöglicht eine exakte Abgrenzung des Tumors von seinen Nachbarorganen und stellt mögliche Gefäßinvasionen oder einen LK-Befall dar, so dass sie einen wesentlichen Einfluss auf die OP-Strategie hat. Zur frühzeitigen Erfassung eines Rezidivs werden regelmäßig bildgebende Kontrollen und die Bestimmung des Hormonstatus empfohlen. Typischerweise metastasiert das NN-Ca in Lunge und Leber (bei 45% bzw. 40% der Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung). Bei spontanen oder anhaltenden Knochenschmerzen sollte eine Knochenszintigraphie erfolgen, um Knochenmetastasen ausschließen zu können.

1.2.4.4 Biopsien

Biopsien werden bei anderen Tumorentitäten zur Diagnosesicherung häufig durchgeführt. Beim NN-Ca wird von einer Biopsie abgeraten, da sie unter Umständen eine Tumorzellverschleppung mit eventuellen Stichkanalmetastasen zur Folge haben kann. Außerdem ist die Unterscheidung von benignen und malignen Nebennieren-Raumforderungen aus den gewonnenen Biopsaten nicht sicher möglich^{26,43}.

Biopsien sind bei Tumoren im inoperablen Zustand zur Diagnosesicherung indiziert, um weitere adäquate medikamentöse Therapien je nach Histologiebefund dem Patienten anbieten zu können. Vor jeder Biopsie der Nebenniere muss ein Phäochromozytom laborchemisch ausgeschlossen werden, da es sonst durch die Biopsie zur Katecholaminfreisetzung und infolgedessen eine hypertensive Krise ausgelöst werden kann.

1.2.5 Histopathologie

Die Histologie führt mit den makroskopischen Befunden zur endgültigen Differenzierung und Diagnose zwischen benignen und malignen Nebennieren-Raumforderungen. Makroskopisch sind ein Tumorgewicht über 100 Gramm, Hämorrhagien im Tumorgewebe und/oder ein Kapseldurchbruch malignitätssuspekt⁴⁴. Für die histologische Auswertung haben sich drei Diagnose-Scores etabliert: Der Hough-Score, der Weiss-Score und der van Slotten-Score. Alle drei Scores definieren folgende histologische Malignitätsmerkmale: Kernatypien, atypische Mitosen, eine hohe Zahl an Mitosen (d. h. >5/50 High-Power-Field), Gefäß- und Kapselinvasion sowie vermehrte Nekrosen. Die berücksichtigten Merkmale werden graduiert und zu einem Score addiert. Ein bestimmter Cut-off Wert definiert das Vorliegen eines Nebennierenkarzinoms. Der Hough-Score berücksichtigt neben den histologischen Merkmalen auch klinische Symptome. Der Weiss-Score findet im klinischen Alltag am meisten Anwendung (Tabelle 1).

Tabelle 1: Weiss-Score

Weiss-Score	
High nuclear grade	1
>5 Mitose pro 50 HPF	1
Atypische Mitose	1
< 25% der Tumorzellen sind clear cells	1
Diffuse Architektur (>33% des Tumor)	1
Nekrosen	1
Veneninvasion	1
Sinusinvasion	1
Kapselinvasion	1
Index: >3 Kriterien Malignität	

Die Immunhistochemie liefert zusätzliche Informationen zur Dignität. In diesem Verfahren werden bestimmte Proteine mit Hilfe von Antikörpern sichtbar gemacht. Beim NN-Ca kann die Bestimmung des Proliferationsmarker Ki67 hinweisende Informationen zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen liefern, wie es in unterschiedlichen Studien gezeigt werden konnte⁴⁵⁻⁴⁸. Eine schlechte Prognose geht mit einem Ki67-Index von größer 10% einher.

Mit den Markern D11, Inhibin alpha, Melan A und SF-1 kann der adrenokortikale Ursprung bestätigt oder ausgeschlossen werden⁴⁴.

Weitere Marker wie LOH 17p13, IGF-2-Überexpression oder Cyclin E werden zur Dignitätsklärung eingesetzt⁴⁹.

Am aussagekräftigsten für weitere Therapieempfehlungen und Prognoseabschätzung ist und bleibt der Resektionsstatus, der jedoch in vielen pathologischen Berichten nicht genau angegeben wird⁵⁰.

1.2.6 Tumorstadium

Erste Klassifikationen zum Staging des Nebennierenkarzinoms, die Einzug in die klinische Diagnostik fanden, wurden von Macfarlane, Sullivan und Lee entwickelt (siehe unten).

Tabelle 2: Alte Klassifikationssysteme

Stage	Macfarlane (1958)	Sullivan (1978)	Lee (1995)
I	T1 (<5 cm), N0, M0	T1 (<5 cm), N0, M0	T1 (<5 cm), N0, M0
II	T2 (>5 cm), N0, M0	T2 (>5 cm), N0, M0	T2 (>5 cm), N0, M0
III	T3 (lokale Invasion ohne Beteiligung der Nachbarorgane) oder mobile positive LK, M0	T3 (lokale Invasion), N0, M0 oder T1-2, N1 (positive LK), M0	T3/T4 (lokale Invasion mit histologischer Bestätigung der Invasion der Nachbarorgane, direkte Invasion der Vena cava inferior oder Tumorthrombus in der Vena cava inferior) und/oder N1 (positive LK), M0
IV	T4 (Invasion der Nachbarorgane) oder fixierte positive LK oder M1 (Fernmetastasen)	T4 (lokale Invasion), N0, M0 oder T3, N1, M1 oder T1-T4, N0-1, M1	T1-4, N0-N1, M1

Im Jahr 2004 wurde von der Union Internationale Contre Cancer (UICC) und der World Health Organisation (WHO) ein neues Klassifikationssystem eingeführt⁵¹, das auf dem von Macfarlane⁵² entwickelten und von Sullivan⁵³ modifizierten System basiert. Fassnacht et al. konnte jedoch in einer Studie die limitierte prognostische Aussagekraft dieses Klassifikationssystems aufzeigen⁵⁴: Patienten im Tumorstadium 2 unterschieden

sich in den stadiumspezifischen Überlebensanalysen nicht wesentlich von Patienten im Tumorstadium 3. Zudem konnte auch kein signifikanter Unterschied zwischen Tumorstadium 1 und 2 gezeigt werden. Daher wurde im Jahre 2008 in einer prospektiven Kohortenstudie mit 416 Patienten aus dem Nebennierenkarzinom-Register ein neues Klassifikationssystem nach ENSAT etabliert⁵⁴, das inzwischen weitestgehend anerkannt ist⁵⁵ (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Tumorklassifikationssystem nach WHO und ENSAT

Stage	UICC/WHO 2004	ENSAT 2008
I	T1, N0, M0	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0	T2, N0, M0
III	T1-T2, N1, M0	T1-T2, N1, M0
	T3, N0, M0	T3-T4, N0-N1, M0
IV	T1-T4, N0-N1, M1	T1-T4, N0-N1, M1
	T3, N1, M0	
	T4, N0-N1, M0	

T1, Tumor ≤5 cm; **T2**, Tumor >5cm; **T3**, Tumor infiltriert umgebenes Gewebe; **T4**, Tumordinvasion in benachbarte Organe (ENSAT: auch Tumorthrombus in der Vena cava und Nierenvenen); **N0**, keine positive Lymphknoten; **N1**, positive Lymphknoten; **M0**, keine Fernmetastasen; **M1**, Fernmetastasen

1.2.7 Therapie

1.2.7.1 Chirurgie

Für Patienten mit lokalisiertem Nebennierenkarzinom sind zwei wichtige und kritische Gesichtspunkte zu beachten: die Chirurgie und die adjuvante Therapie.

Bei allen Patienten im Tumorstadium I und II und bei einem Großteil der Patienten in Stadium III ist eine komplette Resektion mittels offener Adrenaektomie anzustreben, da eine R0-Resektion die einzige Chance auf Heilung bietet^{4,56-58}. Diese Operationen sollten daher nur durch erfahrene Chirurgen durchgeführt werden, um die Wahrscheinlichkeit einer inkompletten Resektion und der Tumorstreuung gering zu halten⁴.

Bei einer Tumordinfiltration in Nachbargewebe und Nachbarorgane muss eine erweiterte Resektion der befallenen Organe ins Auge gefasst werden. Auch bei einem

Tumorthrombus in der Vena cava oder in den Nierenvenen ist eine komplette Resektion gegebenenfalls mit Hilfe eines kardialen Bypasses möglich^{4,59,60}.

Bei lokalisierten Tumoren kleiner 10 cm ist die chirurgische Annährungsweise bis dato umstritten. Die laparoskopische Adrenalektomie, die zum ersten Mal 1992 für benigne Nebennierentumore mit einem Durchmesser kleiner als sechs cm als minimal invasive Operationstechnik beschrieben wurde^{2,61}, stößt beim Nebennierenkarzinom auf ein offenes Dogma^{62,63}. Jedoch konnte mit steigender Evidenz gezeigt werden, dass eine laparoskopische Adrenalektomie im Tumorstadium I und II einer offenen Adrenalektomie hinsichtlich des onkologischen Outcomes nicht unterlegen ist⁶⁴.

Der Benefit von Tumordebulking bei fortgeschrittenem NN-Ca ist kontrovers. Insbesondere verzögert die lange postoperative Erholungsphase nach einem großen operativen Eingriff die Applikation einer systemischen Therapie⁶⁵. Eine Ausnahme stellt ein stark ausgeprägtes Cushing-Syndrom dar. In diesem Fall kann durch eine Tumordebulking-Operation die exzessive Hormonproduktion unter Kontrolle gebracht werden.

1.2.7.2 Strahlentherapie

Die Studienlage zeigt unterschiedliche Ansprechraten der Strahlentherapie beim NN-Ca. Jedoch muss beachtet werden, dass sämtliche Studien aufgrund der kleinen Fallzahlen und aufgrund der ungenau beschriebenen Methodik in ihrer Aussagekraft limitiert sind. Während einige Autoren nach erfolgter Strahlentherapie eine Responderate von 42% beschrieben^{24,66-69}, konnte diese Beziehung in anderen Studien nicht nachgewiesen werden^{6,70}. Sinnvoll erscheint die Strahlentherapie bei chirurgisch nicht resezierbaren Tumoren sowie bei Knochen- oder Hirnmetastasen^{41,71}.

Zudem ist die Rolle der adjuvanten postoperativen Nachbestrahlung bis dato nicht hinreichend geklärt. Erstmals zeigte Stewart im adjuvanten Setting, dass 3 von 4 am Lokalrezidiv bestrahlten Patienten länger als 10 Jahre rezidivfrei blieben. In einer weiteren kleinen Studie mit 4 Patienten konnte zusätzlich gezeigt werden, dass alle Patienten nach Bestrahlung mehr als 5 Jahre überlebten. Eine Matched-Pair-Analyse des Nebennierenkarzinom-Registers ergab ein signifikant geringeres Risiko für die Entwicklung eines Lokalrezidivs bei Patienten mit postoperativer Bestrahlung⁷². Daher

wird eine Tumorbettbestrahlung bei allen inkompletten Resektionen (R1 und RX) empfohlen⁶⁵. Ferner wird eine Empfehlung für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumor und mutmaßlich aggressivem Tumor (Ki67 >20%) ausgesprochen⁶⁵.

1.2.8 Mitotane

Für die medikamentöse Therapie des NN-Ca steht als einziger adrenospezifischer Wirkstoff Mitotane (Wirkstoff: o,p'-DDD, Handelsname: Lysodren®) zur Verfügung. Mitotane wirkt zytotoxisch auf die Zellen der Nebennierenrinde. Insbesondere in der Zona fasciculata und reticularis bewirkt Mitotane durch Schädigung der Mitochondrien eine fokale Degeneration der Zellen. Die adrenolytische Wirkungsweise ist aber erst nach metabolischer Aktivierung von Mitotane möglich und ist wahrscheinlich durch die Bildung von freien Radikalen vermittelt⁷³.

Die Zulassung von Mitotane ist seit 1970 durch die FDA (Food and Drug Administration) freigegeben, aber in Europa erst seit 2004 durch die EMA (European Medicines Agency) genehmigt.

Die Darreichung erfolgt in Tablettenform. Die Anfangsdosis wird schrittweise erhöht, bis der tolerable Nebenwirkungsbereich und der therapeutisch wirksame Mitotane-Spiegel im Blut erreicht sind. Retrospektiv wurde ein Mitotanespiegel von 14 mg/l für den antitumorösen Effekt definiert. Darauf folgende Studien konnten aber zeigen, dass Mitotanespiegel von 14-20 mg/l für diesen Effekt verantwortlich sind. Es ist daher zwingend erforderlich, in regelmäßigen Abständen den Blutspiegel bestimmen zu lassen, um die Zielwerte im Blut zu erreichen und um die Nebenwirkungen, die ab Konzentrationen von mehr als 20 mg/l beobachtet werden, minimal zu halten. Dosislimitierend sind Nebenwirkungen des gastrointestinalen Traktes wie Erbrechen, Diarrhoe und Übelkeit, die vor allem bei einer hohen Tagesdosis beobachtet werden. Die Einnahme von 5-HT-Blockern und Loperamid können diese Symptome mindern. Blutwerte über 20 mg/l können mit schweren Nebenwirkungen des zentralnervösen Systems, wie Ataxie, mentale Beeinträchtigung und Schläfrigkeit einhergehen. Bei stark beeinträchtigenden Nebenwirkungen muss die Mitotane-Therapie unterbrochen werden, bis eine klinische Besserung beim Patient beobachtet wird. Die Therapie sollte in diesem Fall mit niedriger Dosis wieder begonnen werden.

Aufgrund des adrenolytischen Effektes sowohl des Tumors als auch der gesunden Nebenniere führt Mitotane zwangsläufig zu einer Nebenniereninsuffizienz. Zusätzlich erhöht Mitotane die metabolische Clearance von Glukokortikoiden und die Konzentration des Kortison-Binding-Globulins. Daher ist eine täglich hoch dosierte Glukokortikoid-Substitution (50-80 mg Hydrocortison) erforderlich. Eine insuffiziente Substitution erhöht die gastrointestinalen Nebenwirkungen.

In der ersten durchgeführten Studie wurde bei 7 von 18 Patienten eine Tumorregression beschrieben^{74,75}. Die darauffolgende Studie mit 75 Patienten konnte sogar eine Ansprechrates von 61% verzeichnen⁷⁶. Nachfolgende Studien konnten aber die guten Responderaten nicht bestätigen. In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2005 wurden von den letzten 20 Jahren nur prospektive Analysen oder Studien mit größeren Patientenzahlen analysiert. Hierbei konnte nur eine Responderate von 25% gezeigt werden⁷³. Erfreulicherweise wurde in sämtlichen Studien eine klinische Verbesserung des Hormonexzesses unter der Einnahme von Mitotane beobachtet.

Die hohe Rezidivrate von bis zu 85%²⁴, die auch nach kompletter Resektion beobachtet wurde, führte zu der Überlegung, Mitotane im adjuvanten Setting zu testen. Ältere Arbeiten dazu verzeichneten keinen Benefit der adjuvanten Mitotane Einnahme⁷⁷⁻⁸⁰. Terzolo et al. konnten in einer großen Studie mit 177 Patienten signifikant höhere Überlebensraten bei Patienten mit adjuvanter Mitotanetherapie im Vergleich zu der Kontrollgruppe zeigen⁸¹. Weitere randomisierte Studien sind aber zur Verifizierung der Ergebnisse erforderlich. Gegenwärtig wird auf eine adjuvante Mitotanetherapie nur bei Patienten mit geringem Rezidivrisiko verzichtet, wie zum Beispiel eine R0-Resektion bei einer Tumorgöße kleiner als 8 cm mit keiner nachweisbaren Gefäßinvasion sowie einer Ki67-Expression <10%.

1.2.9 Zytotoxische Chemotherapie

Bis dato wurde eine Vielzahl von zytotoxischen Substanzen als Mono- und Kombinationstherapie beim NN-Ca eingesetzt. Die meisten Substanzen und Kombinationen konnten aber nicht die gewünschte Wirkung zeigen. Die hohe Expression des Multidrug-Resistance-Gens 1 und seinem synthetisierten p-Glykoprotein erklärt das schlechte Ansprechen der Zytostatika. Dieses p-Glykoprotein fungiert als

Effluxpumpe, die die zytotoxischen Substanzen aus der Tumorzelle pumpt. In-vitro Untersuchungen zeigen eine Hemmung dieses Proteins durch Mitotane. In-vivo Untersuchungen sind aber noch erforderlich, um die durch Mitotane vermittelte Sensibilität der Tumorzellen auf zytotoxische Substanzen zu belegen.

In einer multizentrischen Phase-II-Studie mit 72 Patienten konnte die Kombinationstherapie mit Mitotane, Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin (EDP) eine Ansprechrates von 48,6% verzeichnen. Eine weitere vielversprechende Kombination stellte Mitotane und Streptozotocin mit einer Responserate von 36,4% in einer durchgeführten Phase II Studie mit 40 Patienten dar⁸². Diese beiden Therapieregime wurden in einer großen randomisierten Phase-III Studie, der FIRM-ACT-Studie, miteinander verglichen. Insgesamt wurden 304 Patienten aus 40 Zentren weltweit eingeschlossen. EDP-Mitotane zeigte eine signifikante Ansprechrates von 23% hingegen Streptozotocin-Mitotane nur 9%. Auch das progressionsfreien Intervall (5 Monate) war mit der Viererkombination signifikant länger als mit Streptozotocin-Mitotane (2 Monate). Im Gesamtüberleben zeigte sich kein statistischer Unterschied (EDP-Mitotane 15 Monate, Streptozotocin-Mitotane 12 Monate)⁸³.

1.2.10 Prognose

Das Gesamtüberleben ist bis dato limitiert und zeigt die Notwendigkeit für verbesserte Therapien. Das 5-Jahres-Überleben schwankt in den verschiedenen Studien zwischen 16% bis 50%. Diese große Schwankungsbreite und die schlechte Prognose kann durch einen Selektionsbias erklärt werden, da die chirurgisch kurativ geheilten Patienten in diesen Studien wahrscheinlich unterrepräsentiert sind.

Eine Auswertung des Nebennierenkarzinom-Registers mit 478 eingeschlossenen Patienten im Jahre 2008 zeigte eine 5-Jahresüberlebensrate von 47% und eine 10 Jahresüberlebensrate von 41%. Nach Unterteilung in das ENSAT-Klassifikationssystem errechnete sich ein 5-Jahresüberleben für das Stadium I von 84%, für das Stadium II von 63%, für das Stadium III von 51% und für das Stadium IV von 15%.

Aufgrund der limitierten Datenlage ist die Definition von Prognosefaktoren äußerst schwierig. Hormonproduktion, Alter und Geschlecht spielten als Prognosefaktoren eine untergeordnete Rolle. Hingegen waren Tumorstadium und eine Tumorgröße >12 cm

auch nach kompletter Resektion mit einem signifikant schlechteren Überleben verbunden. Zusätzlich konnte in einigen Serien gezeigt werden, dass hohe Mitoserate, Tumornekrose, atypische mitotische Figures, hohe Ki67 Expression und eine nachgewiesene TP-53 Mutation mit fortgeschrittenem NN-Ca mit einer schlechten Prognose einhergehen. Aus den Daten des NN-Ca-Registers konnte gezeigt werden, dass die Ki67 Expression der vielversprechendste immunhistochemische Prognoseparameter ist.

1.3 Rezidive und deren Therapie

Trotz erfolgreicher operativer Entfernung ist das Risiko des Auftretens eines Rezidivs beim Nebennierenkarzinom sehr hoch. Es liegen allerdings wenige Arbeiten mit begrenzten Fallzahlen zum Rezidiv bei Nebennierenkarzinom vor: In der Literatur werden Langzeit-Rezidivraten von 68-85% nach Primäroperation^{24,66} beschrieben.

In der Studie von Bellantone mit 140 komplett resezierten Patienten hatten 52 Patienten (37%) im kurzfristigen Verlauf ein Rezidiv entwickelt. Darunter wurden 13 Lokalrezidive, 14 Lokalrezidive mit synchronen Fernmetastasen und 25 Fernmetastasen beschrieben⁶⁶. Die Patienten, die erneut operiert werden konnten, zeigten im Vergleich zu medikamentös behandelten Patienten einen Benefit im Überleben nach Rezidiv auf. Allerdings ist zu vermuten, dass die Tumorlast in der ersteren Gruppe deutlich kleiner war.

Pommier kam in seiner Arbeit 1992, aus einer Gesamtkohorte von 73 Patienten, mit 45 Rezidiv-Patienten zu denselben Ergebnissen: in seiner Studie hatten die 26 Patienten nach einer Reoperation ein medianes Überleben nach dem Rezidiv von 56 Monaten, wohingegen dies bei den 19 medikamentös behandelten Patienten nur bei 19 Monate lag. Seiner Meinung nach bekamen jene Patienten eine Operation angeboten, die eine begrenzte Tumormanifestation zum Zeitpunkt des Rezidivs aufwies. Hingegen befanden sich jene Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhielten, bereits im fortgeschrittenen Tumorstadium. Weitere Prognosefaktoren wurde aber in dieser Arbeit nicht näher untersucht²⁴.

In einer Studie von Schulick mit 47 Rezidiv-Patienten wurde ein signifikant längeres Überleben der 32 Patienten mit R0-Resektion gegenüber den 15 Patienten mit

inkompletter Resektion gezeigt. Zudem konnte in dieser Arbeit nach kompletter Resektion des Rezidivtumors kein Unterschied im Überleben nach dem ersten Rezidiv unter Berücksichtigung der Lokalisation in Lokalrezidiv (n=11) und Fernmetastasen (n=21) gezeigt werden⁸⁴.

Jensen verglich 1991 in einer retrospektiven nicht randomisierten Studie ein homogenes Patientenkollektiv von 15 re-operierten Rezidiv-Patienten mit anschließender adjuvanter Chemotherapie (meist Mitotane) mit 18 nur medikamentös therapierten Rezidiv-Patienten. Auch hier war eine Operation mit adjuvanter Chemotherapie mit einem signifikant längeren Gesamtüberleben nach dem Rezidiv assoziiert (27 Monaten vs. 17 Monaten). Zusätzlich zeichnete sich als ein weiterer Prognosefaktor der Zeitpunkt bis zum Rezidiv ab. Patienten, die nach 12 Monaten ihr erstes Rezidiv entwickelt hatten, zeigten einen Vorteil im Gesamtüberleben nach dem Rezidiv⁸⁵.

Weitere Faktoren, die eine Patientenselektion für oder gegen eine OP ermöglicht, liegen bisher nicht vor. Ferner wurde in keiner der Arbeiten eine Multivariat-Analyse mit Adjustierung der unterschiedlichen Risikofaktoren vorgenommen. Folglich ist die Datenlage für Therapieempfehlungen in dieser Situation sehr schlecht.

Bei fortgeschrittenem Tumorrezidiv gibt es die Möglichkeiten einer systemischen Chemotherapie (z.B. mit einer Kombination von Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin und Mitotane, oder Streptozotocin und Mitotane bzw. die Kombination von Gemcitabine und Capecitabine). Eine palliative Bestrahlung sollte bei Knochenmetastasen mit Spinalkanalkompression, bei Vena-Cava-Kompression und bei ausgeprägter Schmerzkonstellation erfolgen.

Neue Therapieoptionen mit Target-Therapies wurden beim NN-Ca getestet. Leider zeigten weder EGFR-Rezeptor-Antagonisten noch VEGF-Rezeptor-Antagonisten einen Benefit bei fortgeschrittenen Rezidiven des NN-Ca⁸⁶⁻⁸⁹. Vielversprechend waren die Ergebnisse einer Phase-I-Studie mit einem oralen IGF-Rezeptor-Antagonisten (OSI-906), in der bei 5 von 16 Patienten eine Tumorprogression für länger als 12 Wochen verhindert werden konnte⁹⁰. Aktuell wurde in einer Phase-III-Studie mit OSI-906 als Zweit-Linien und Dritt-Linien Therapie weltweit rekrutiert.

2 Fragestellung

Das Nebennierenkarzinom ist ein seltenes Malignom mit schlechter Prognose. Trotz kompletter Resektion des Tumors neigt dieser in 68-85% im Laufe der Erkrankung zum Rezidiv. Obwohl die Rolle der Chirurgie im Falle eines Rezidivs nicht eindeutig definiert ist, wird die operative Entfernung bis dato von vielen Zentren als Therapie der ersten Wahl angesehen. Dieses Vorgehen ist aber nicht unumstritten und wahrscheinlich nicht für alle Patienten sinnvoll.

Daher werden in dieser Studie mit den Daten aller Patienten des deutschen Nebennierenkarzinom-Registers die unterschiedlichen Therapiemodalitäten nach dem ersten Rezidiv untersucht.

Es ergaben sich hierbei folgende Fragestellungen:

1. Ist eine erneute Operation bei einem Rezidiv eines NN-Ca mit einem verlängerten progressionsfreien Überleben bzw. Gesamtüberleben nach dem Rezidiv assoziiert?
2. Gibt es bestimmte Patientensubgruppen, die besonders deutlich oder gar nicht von einer Operation profitieren?
3. Führt eine Debulking-Operation zu einem klinisch besseren Ergebnis als eine ausschließlich nicht-operative Therapie?
4. Lassen sich die bereits in kleinen Studien beschriebenen Prognosefaktoren auch im untersuchten Kollektiv aus dem Nebennierenkarzinom-Register bestätigen?
5. Gibt es weitere prognostische Faktoren für das progressionsfreie Überleben und für das Gesamtüberleben nach dem Rezidiv?
6. Lassen sich aus den Ergebnissen konkrete Therapieempfehlungen für Patienten mit Rezidiv ableiten?

3 Patienten und Methoden

Für diese Studie sind die Daten aus dem deutschen Nebennierenkarzinom-Register der Julius-Maximilians-Universität Würzburg untersucht worden. Diese umfassen Daten von 506 Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Erhebung im Februar 2011 in diesem Register erfasst wurden.

3.1 Das deutsche Nebennierenkarzinom-Register

Im Jahre 2003 wurde das deutsche Nebennierenkarzinom-Register zur Erfassung aller Patienten mit einem histologisch gesicherten Nebennierenkarzinom gegründet. Primär- und Folgedaten werden aus den angeforderten Arztbriefen, Operationsberichten und Pathologiebefunden erhoben und in strukturierten und standardisierten Evaluationsbögen festgehalten. Diese erhobenen Daten werden von medizinischem Personal in die Datenbank eingegeben. Mithilfe dieser Datenbank können so retrospektive aber auch mittlerweile prospektive Analysen durchgeführt werden.

Das Nebennierenkarzinom-Register ist durch die Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt worden und die registrierten Patienten haben der Analyse ihrer Daten schriftlich zugestimmt.

3.2 Einschlusskriterien

Die folgenden Einschlusskriterien wurden für diese Auswertung definiert, um aus dem gesamten Nebennierenkarzinom-Register eine Patientenselektion zu erreichen. Alle Einschlusskriterien mussten erfüllt sein, um in die Auswertungen einzugehen.

Eingeschlossen wurden nur jene Patienten, bei denen eine komplett makroskopische Entfernung des Primärtumors bei der Erstoperation durchgeführt wurde. Somit wurden jene Patienten ausgeschlossen, bei welchen keine komplette Tumorentfernung bei der Primäroperation erzielt wurde (z.B. Patienten mit R2-Resektion oder belassene Fernmetastasen).

Des Weiteren wurden nur Patienten eingeschlossen, die älter als 18 Jahre alt waren.

Erfasst wurden nur jene Patienten, die im Verlauf ein Rezidiv entwickelt hatten. Bei den am Rezidiv operierten Patienten musste in dem histopathologischen Befund ein Nebennierenkarzinom bestätigt sein. Bei den nicht-operierten Patienten musste ein eindeutig malignitätssuspekter Befund in der Bildgebung mittels CT oder MRT nachweisbar sein.

Zudem mussten von allen eingeschlossenen Patienten Follow-up Daten bis zum Tod oder mindestens sechs Monaten nach Zeitpunkt des Rezidivs vorhanden sein. Lückenhaft dokumentierte Patienten wurden ausgeschlossen.

3.3 Definition der analysierten Gruppen

3.3.1 Gesamtkollektiv aller Patienten

In dieser Kohorte wurden alle Patienten erfasst, die alle oben genannten Einschlusskriterien erfüllten. Dieses Kollektiv schließt Patienten mit kurativ operablem Tumorausmaß ebenso mit ein wie Patienten mit sehr fortgeschrittenem Tumorleiden, bei denen eine Resektion zum Zeitpunkt des Rezidivs nicht möglich war. Die letztgenannte Subgruppe wurde anhand der Arztbriefe und den dazugehörigen schriftlichen Befunden zum Zeitpunkt des Rezidivs genau analysiert und anhand folgender Definitionen und Beschreibungen der Tumormanifestation mit den Worten multiple, diffus, ausgedehnt, Peritonealkarzinose dieser Gruppe zugeordnet. Diese Subgruppe wird zusätzlich anhand der durchgeführten Therapie in zwei Gruppen unterteilt „nur medikamentöse Therapie“ und „Debulking-Operation mit und ohne weitere Therapie“.

3.3.2 Subgruppe der Patienten mit potentiell komplett resektablem Rezidiv

Da die oben genannte Gruppe sehr heterogen war, wurde vorab festgelegt, zusätzlich noch eine Subgruppenanalyse durchzuführen. In dieser Subgruppenanalyse wurden nur die Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Rezidivs präoperativ als potentiell

kurativ operabel angesehen wurden. Als Kriterien hierfür wurde die präoperative Bildgebung herangezogen. Aus der dazugehörigen schriftlichen Bildgebung musste klar hervorgehen, dass präoperativ der Tumor als solcher kurativ zu entfernen war. Bei allen grenzwertigen Befunden wurden die Originalbilder besorgt und diese Fälle in einer geblindeten Weise interdisziplinär mit einem erfahrenen Chirurgen (Dr. Jurowich) und Endokrinologen (Dr. Fassnacht) besprochen und die mögliche Operabilität festgelegt. Da diese Festlegung retrospektiv erfolgte, führte dies dazu, dass letztendlich nicht alle Patienten dieser Gruppe wirklich operiert wurden.

3.4 Definition der untersuchten Parameter

Vor Beginn der Auswertung wurden potentielle Prognosefaktoren definiert und entsprechend analysiert:

Alter und Geschlecht bei Erstdiagnose

Das Alter bei der Erstdiagnose wurde unterteilt nach dem Median im Gesamtkollektiv und in der potentiell komplett resektablen Subgruppe. Ebenfalls wurde das Geschlecht für die Auswertung miterfasst.

Zeit bis zum ersten Rezidiv

Die Zeit bis zum ersten Rezidiv ist definiert als das Zeitspanne vom Datum der Primäroperation bis zum Zeitpunkt des ersten bildmorphologischen Rezidivs. Dieser Wert wird in Monaten angegeben.

Rezidiv-Lokalisation

Um den Organbefall für die Auswertungen zu gruppieren, wurde unterschieden in Lokalrezidiv und Fernmetastasen.

Als Lokalrezidiv wurde ein erneutes Auftreten des Nebennierenkarzinoms in unmittelbarer Nähe des Primärtumors definiert. Alle Tumorabsiedlungen außerhalb der Nebennierenloge wurden als Fernmetastasen erfasst, die für Subanalysen in Filiae der Leber, der Lunge, des Abdomens und des Skelettsystems unterteilt wurden.

Anzahl der Rezidiv-Läsionen

Die Quantität des Tumorrezidivs wurde anhand der Anzahl der Läsionen definiert. Hierbei wurde folgende Einteilung gemacht: ≤ 3 Läsionen, 4-9 Läsionen, ≥ 10 Läsionen. Beschreibungen des Rezidivtumors in der schriftlichen Befundung mit den Worten: multiple, diffus, ausgedehnt, Peritonealkarzinose wurden für die Analysen mit Anzahl der Läsionen gleich 10 gleichgesetzt.

Anzahl der befallenen Organe

Die Anzahl der befallenen Organe zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs wurde erfasst. Dabei wurden das Lokalrezidiv wie auch die Anzahl der oben genannten Rezidiv-Lokalisationen addiert.

Tumorausdehnung des Rezidivs

Für die potentiell komplett resektable Subgruppe wurde zur quantitativen Beschreibung des Rezidivs zusätzlich die Tumorausdehnung aus Histologiebefunden der am Rezidiv operierten Patienten und aus den Befunden der Bildgebung beim Zeitpunkt des Rezidivs bei den nicht operierten Patienten bestimmt. Unter diesen letztgenannten Patienten konnte durch die angeforderten CDs die Tumorausdehnung nachvollzogen werden. Es wurde jeweils die Summe der Durchmesser aller Läsionen erfasst und in cm angegeben. Ausgedehnte und multiple Tumorrezidive wurden zur vereinfachten statistischen Auswertung willkürlich mit „>10 cm“ zusammengefasst.

Operabilität bzw. R-Status der Rezidivoperation

Initial erfolgte eine Einteilung der Patienten in Hinblick, ob eine Operation erfolgt ist oder keine Operation durchgeführt wurde.

Bei den Patienten, die eine Resektion des Rezidivtumors erhalten haben, wurde der R-Status, nach der international üblichen Einteilung aus den Operationsberichten und histopathologischen Befunden ermittelt.

R0: mikroskopisch keine Tumorzellen am Rand des Resektates erkennbar und keine Metastasen

R1: mikroskopisch sind Tumorzellen am Resektionsrand nachweisbar

R2: ein makroskopisch sichtbarer Resttumor bzw. andere Metastasen wurde intraoperativ belassen bzw. Tumoranteile waren makroskopisch am Randbereich erkennbar

RX: Resektionsstatus ist aus dem histopathologischen Befund und Operationsbericht nicht sicher zuzuordnen oder es kam intraoperativ zu einer Kapselverletzung mit Entleerung von Tumormaterial.

Zusätzlich wurde eine Gruppe definiert, bei der die operative Reduktion der Tumormassen angestrebt wurde, ohne dass ein kurativer Ansatz verfolgt worden war. Diese Gruppe wurde mit dem Begriff „Debulking Operation“ bezeichnet.

Zusätzliche Therapie

Aus den Arztbriefen wurden sämtliche Informationen über die durchgeführten Therapiemodalitäten gewonnen. Neben der chirurgischen Intervention wurden alle durchgeführten Therapien dokumentiert: Unterschieden wurde in der medikamentösen Behandlung die Einnahme von Mitotane oder systemische Applikation von Chemotherapeutika oder die Radiatio des Tumorgebietes.

3.5 Endpunkte der Analyse

Überleben nach dem Rezidiv

Als primären Endpunkt für die Analyse der beiden untersuchten Kohorten wurde das Gesamtüberleben nach dem Rezidiv gewählt. Dieses wurde definiert als die Zeitspanne vom Zeitpunkt des Rezidivs bis zu den letzten follow-up Daten oder bis zum Tod des Patienten durch das Nebennierenkarzinom, gemessen in Monaten. Patienten, die an einer anderen Erkrankung gestorben sind, die in keinem Zusammenhang mit dem NN-Ca stand, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert (n=1).

Tumorprogression

Als ein weiterer Endpunkt wurde die Zeitspanne von Beginn der Therapie des Rezidivs bis zur erneuten Progression der Tumorerkrankung festgelegt. Bei operierten Patienten wurde die Zeitspanne von der Rezidivoperation bis zum bildmorphologischen Nachweis eines erneuten Rezidivs berechnet. Bei den nicht operierten Patienten, die eine

medikamentöse Therapie erhalten haben, wurde die Zeitspanne nach Beginn der medikamentösen Therapie bis zur Progression der Erkrankung ermittelt.

3.6 Statistik

Die verschlüsselten Daten wurden mit SPSS (Statistical Package for the Social Science Version 19) ausgewertet. Das Überleben nach dem Rezidiv wurde mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven ermittelt. Zusätzlich wurde die Hazard-Ratio berechnet, die die Wahrscheinlichkeit, im nächsten Moment nach Erreichen der Zeit t für ein Zielereignis (Tod bedingt durch das NN-Ca oder Tumorprogression), beschreibt. Weitere Überlebensanalysen erfolgten nach dem Cox-Regressionsmodell, die unter Berücksichtigung relevanter Einflussfaktoren die definierten Endpunkte, als da sind das progressionsfreie Überleben und das Überleben nach Rezidiv, untersuchen soll.

Einige Prognosefaktoren wurden am Median orientiert prädefiniert: Alter bei Erstdiagnose, Zeit bis zum ersten Rezidiv.

Hierbei wurde in univariaten Analysen die Hazard-Ratio in Abhängigkeit von einem Prädiktor untersucht. In der Multivariatanalyse wurden ausgewählte Prädiktoren (Alter, Zeitpunkt zum Rezidiv, Lokalisation, Anzahl der Läsionen, Operation, zusätzliche Therapie) gemeinsam analysiert.

Das Signifikanzniveau der statistisch ausgewerteten Ergebnisse dieser Arbeit liegt bei $p=0,05$.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Patientenkohorte

4.1.1 Demographische Parameter

Bis zum Schluss des Datensatzes im Februar 2011 umfasste das Nebennierenkarzinom-Register 506 Patienten. Von den Auswertungen ausgeschlossen wurden 136 Patienten aufgrund der inkompletten Resektion des Primärtumors und weitere 20 Patienten aufgrund des metastasierten Tumorstadiums. Weitere 10 Patienten wurden ausgeschlossen, da sie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jünger als 18 Jahre waren. Von den 340 Patienten entwickelten 208 Patienten im Laufe der Erkrankung ein Rezidiv (Abbildung 1). Hieraus berechnet sich in der Kohorte des deutschen Nebennierenkarzinom-Registers eine Rezidivrate von 61,2%.

Von diesen 208 Patienten wurden weitere 54 Patienten aufgrund fehlender Daten zum Rezidiv oder aufgrund einer Follow-up-Zeit von weniger als 6 Monaten nach Rezidiv ausgeschlossen. Somit umfasst die Gesamtkohorte für diese Auswertung 154 Patienten bei einer medianen Nachkontrollzeit nach dem Rezidiv der lebenden Patienten von 33 Monaten (6-268 Monate). Eine R0-Resektion bei Primäroperation wurde bei 91 Patienten (59%), eine R1 Resektion bei 20 Patienten (13%) und eine RX-Resektion bei 43 Patienten (28%) erzielt. In der Subgruppe mit den potentiell komplett resektablen Rezidiven waren 86 Patienten erfasst, die im Median 42 Monate (69-268 Monate) nach dem Rezidiv nachkontrolliert wurden. In der Subgruppe unterteilt sich der Resektionsstatus bei Primär-Op wie folgt: 54 Patienten mit R0-Resektion (63%), 8 Patienten mit R1-Resektion (9%) und 24 Patienten mit RX-Resektion (28%).

Abbildung 1: Flowchart

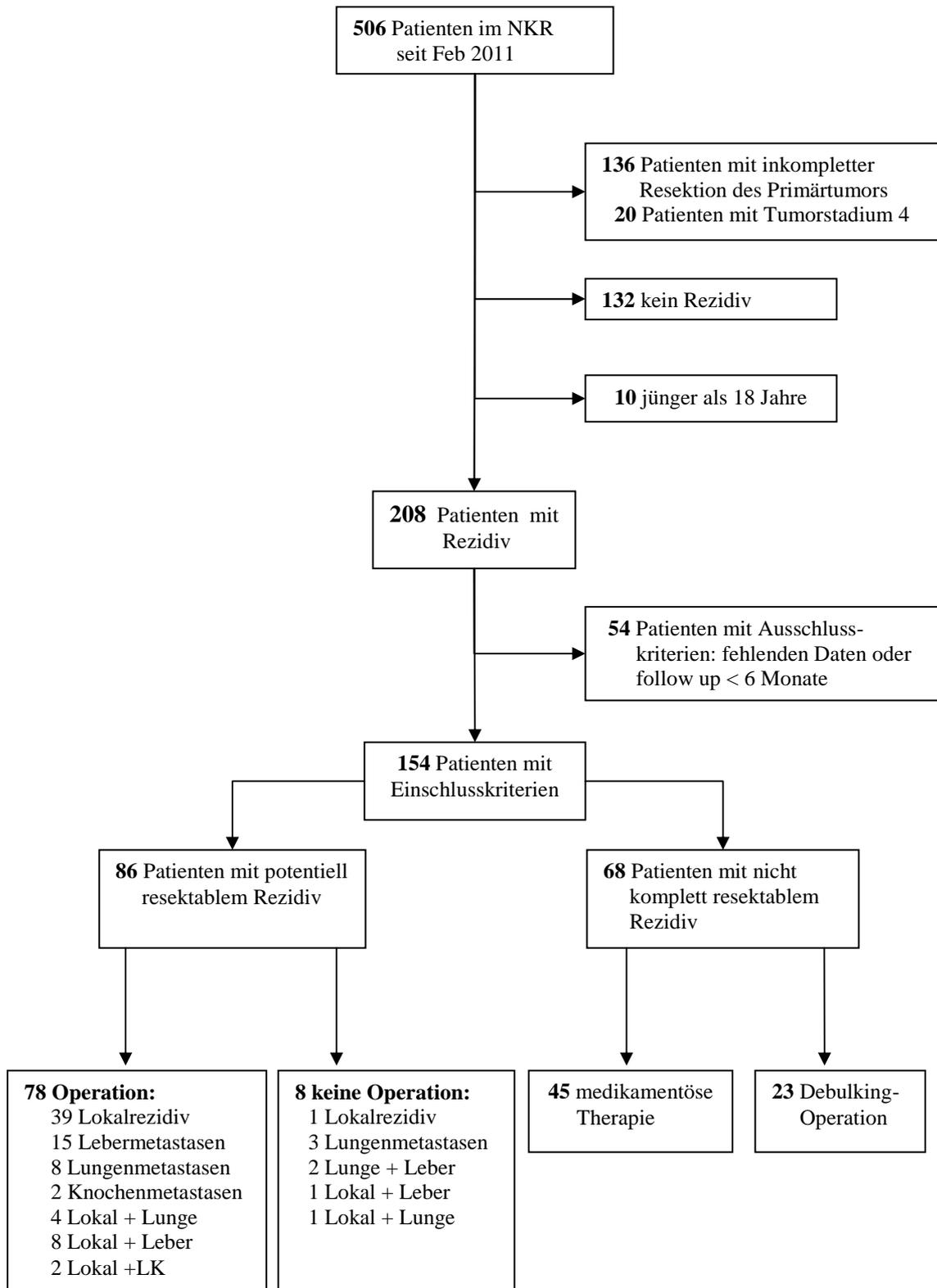


Tabelle 4: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	Gesamtkohorte (n=154)	Patienten mit potentiell resektablem Rezidiv (n=86)	Patienten mit nicht resektablem Rezidiv (n=68)
Alter			
Median	49,6	45,3	55,2
Range	18,1-78,5	18,1-76,8	28,3-78,5
Geschlecht			
männlich	60	35	25
weiblich	94	51	43
Lokalisation des Rezidivs			
Lokalrezidiv	42	40	2
Fernmetastasen	57	30	27
Lokalrezidiv und FM	55	16	39
Zeit bis zum Rezidiv			
≤12 Monate	78	39	39
>12 Monate	76	47	29
Anzahl der Läsionen			
Median	4	2	10
Range	1-15	1-7	2 - **
Anzahl der befallenen Organe			
Median	1	1	2
Range	1-4	1-2	1-4
Tumorausdehnung in cm			
Median	10	5,6	##
Range	0,5-##	0,5-41,5	4,3-##
Operation			
Ja	101	78	23
R0	33	33	
R1	13	13	
RX	22	22	
R2	33	10	23
Nein	53	8	45
Zusätzliche Therapie			
Ja	99	51	64
Nein	55	35	4

** Anzahl der Läsionen für eine Auszählung zu groß

Tumorausdehnung zu groß und damit nicht sicher quantifizierbar

4.1.1.1 Alter und Geschlecht

Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose in der Gesamtkohorte lag zwischen 18,1 und 78,5 Jahren bei einem Median von 49,6 Jahren. Die Patienten in der Subgruppe der Patienten mit potentiell komplett resektablem Rezidiv waren im Alter zwischen 18,1 und 76,78 Jahre, der Medianwert lag hier bei 45,3 Jahren. In der Gesamtkohorte konnten 94 weibliche und 60 männliche Patienten und in der potentiell komplett resektablen Subgruppe 51 weibliche und 35 männliche Patienten verzeichnet werden.

4.1.2 Tumorspezifische Parameter

4.1.2.1 Zeit zum Rezidiv

Das Rezidiv trat im Median von 11,4 (1,0 bis 224,2) Monaten in der Gesamtkohorte und im Median von 15,0 (1,8 bis 224,2) Monaten in der potentiell komplett resektablen Subgruppe auf.

Aus diesem Grund wurden die Gruppen für die weitere Analyse in eine Gruppe ≤ 12 Monate bzw. >12 Monate eingeteilt.

4.1.2.2 Lokalisation

In der Gesamtkohorte hatten 42 Patienten ein Lokalrezidiv (27,3%), 57 Patienten Fernmetastasen (37,0%) und 55 Patienten sowohl ein Lokalrezidiv als auch Fernmetastasen (35,7%) entwickelt. In der potentiell komplett resektablen Subgruppe wurden 40 Lokalrezidive (46,5%), 30 Fernmetastasen (34,9%) davon 15 Patienten mit Lebermetastasen, 11 Patienten mit Lungenmetastasen, 2 Patienten mit Knochenmetastasen und 2 Patienten mit Lunge und Lebermetastasen dokumentiert. 16 (18,6%) Patienten mit einem Lokalrezidiv und synchronen Fernmetastasen wurden zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs beschrieben.

4.1.2.3 Anzahl der befallenen Organe

Die Anzahl der befallenen Organe ist in der Tabelle 5 zusammengefasst. Sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der potentiell komplett resektablen Subgruppe war im Median ein Organ befallen. In der Gesamtkohorte waren aber maximal 4 Organe und in der Subgruppe maximal 2 Organe betroffen.

Tabelle 5: Anzahl der befallenen Organe zum Zeitpunkt des Rezidivs

Anzahl der befallenen Organe	Gesamtkohorte (n=154)	Patienten mit potentiell resektablem Rezidiv (n=86)	Patienten mit nicht resektablem Rezidiv (n=68)
1	81	68	13
2	51	18	33
3	20	0	20
4	2	0	2

4.1.2.4 Anzahl der Läsionen

In der Gesamtkohorte wiesen die Patienten zum Zeitpunkt des Rezidivs 4 (1- \geq 10) Läsionen im Median auf. In der Subgruppe errechnete sich ein Median von 2 (1-7) Läsionen. In Tabelle 6 ist die Anzahl der Läsionen in den beiden untersuchten Kollektiven detailliert aufgelistet.

Tabelle 6: Anzahl der tumorösen Läsionen zum Zeitpunkt des Rezidivs

Anzahl der Läsionen	Gesamtkohorte (n=154)	Patienten mit potentiell resektablem Rezidiv (n=86)	Patienten mit nicht resektablem Rezidiv (n=68)
1	38	38	0
2	21	18	3
3	14	12	2
4	7	6	1
5	9	8	1
6	4	2	2
7	3	2	1
8	2	0	2
9	0	0	0
\geq 10	56	0	56

4.1.2.5 Tumorausdehnung

In der Gesamtkohorte wurde eine Tumorausdehnung zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs mit einem Median von 10 cm ausgemessen, wobei hier der Maximalwert aufgrund der nicht sicher quantifizierbaren Läsionen nicht berechenbar ist. In der potentiell komplett resektablen Subgruppe lag der Median bei 5,6 cm (0,5 - 41,5cm) (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Tumorausdehnung zum Zeitpunkt des Rezidivs

Tumorausdehnung	Gesamtkohorte n=154	Patienten mit potentiell resektablem Rezidiv (n=86)	Patienten mit nicht resektablem Rezidiv (n=68)
<3 cm	21	21	0
3,1-<10 cm	48	45	3
≥10 cm	85	20	65

4.1.3 Therapeutische Ansätze beim Rezidiv

4.1.3.1 Re-Operation

Insgesamt wurden 101 Patienten (65,6%) am Rezidiv operiert, die übrigen 53 Patienten erhielten eine medikamentöse Therapie. In der potentiell komplett resektablen Subgruppe haben 78 Patienten (90,7%) eine chirurgische Entfernung des Rezidivs bekommen. Hingegen haben nur 8 Patienten, die zum Zeitpunkt des Rezidivs operabel durch den Chirurgen anhand der Bildgebung eingestuft wurden, keine Operation erhalten. Bei diesen Patienten wurde eine medikamentöse Therapie eingeleitet. Eine R0 Resektion des Rezidivtumors konnte in dem von uns untersuchten Kollektiv bei 33 Patienten erzielt werden, eine R1-Resektion bei 13 Operierten und eine RX-Resektion bei 22 Operierten erreicht werden. Ein makroskopisch am Tumorrand noch sichtbarer Tumor im Sinne einer R2-Resektion konnte bei 10 Patienten in der Subgruppe verzeichnet werden. Eine Tumormassenreduktion im Sinne einer Debulking-Chirurgie konnte bei 23 Patienten erzielt werden.

4.1.3.2 Zusätzliche Therapie

Die zusätzlich durchgeführte Therapie, die innerhalb von 3 Monaten nach dem Rezidiv eingeleitet wurde, ist in der Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: zusätzlich durchgeführte Therapie untergliedert nach dem Resektionsstatus

Resektionsstatus	Anzahl der Patienten mit zusätzlicher Therapie	Anzahl der Patienten mit Mitotane-Monotherapie (minimale und maximale Einnahmedauer)	Anzahl der Patienten mit weiteren Therapiekombinationen
R0-Resektion n=33	6 (18,18%)	5 (5-26 Mon)	1 Mitotane + EDP
R1-Resektion n=13	6 (46,15%)	4 (4-56 Mon)	1 Mitotane + Lokalbett- bestrahlung 1 Lokalbettbestrahlung
R2-Resektion n=10	7 (70%)	5 (2-57 Mon)	1 Mitotane + EDP 1 Radiatio Knochenfiliae
RX-Resektion n=22	8 (36,36%)	7 (3-198 Mon)	1 Tumorbettbestrahlung
Debulking n=23	20 (95,65%)	9 (3-71 Mon)	4 Mitotane + EDP 2 Mitotane + Streptozotocin 4 Chemo mono 1 Bestrahlung
8 operable, nicht operierte Patienten	8 (100%)	5 (4-123 Mon)	2 Streptozotocin 1 Mitotane + EDP
keine Operation n=45	44 (97,78%)	21 (2-54 Mon)	10 Mitotane + EDP 6 Mitotane + Streptozocin 1 Mitotane + Doxorubicin 1 Mitotane + EAP 1 Mitotane + Cisplatin +FU 1 Mitotane + Suramin 3 Chemo mono

4.2 Analysen der prädiktiven Faktoren in der Gesamtkohorte

Die prädiktiven Analysen wurden in der Gesamtkohorte mit univariaten und multivariaten Analysen durchgeführt.

4.2.1 Endpunkt: Tumorprogression

4.2.1.1 Univariate Analyse

Zuerst wurde mit der univariaten Analyse jeder einzelne Prädiktor auf seine Signifikanz geprüft.

a) Demographische Prädiktoren

Bei der statistischen Auswertung der demographischen Prädiktoren wie Alter ($p=0,185$) und Geschlecht ($p=0,210$) konnte in der univariaten Analyse keine Signifikanz bezogen auf die Tumorprogression gezeigt werden.

b) Tumorspezifische Prädiktoren

Beim statistischen Vergleich der Rezidiv-Tumor-spezifischen Variablen, wie der Zeitpunkt zum Rezidiv (≤ 12 Monate vs. > 12 Monate) und die Lokalisation des Rezidivs (Lokalrezidiv vs. FM \pm Lokalrezidiv) konnte eine Signifikanz aufgezeigt werden. Die jeweiligen HR sind in Tabelle 9 aufgeführt. Ebenso signifikant waren die folgenden Parameter, die quantitativ die Tumorlast beim Rezidiv beschreiben: die Anzahl der Läsionen (≤ 3 vs. > 10 Läsionen) und die Anzahl der befallenen Organe (1 vs. 2 Organbefall, 1 vs. 3-4 Organe befallen). Die Tumorausdehnung mit Läsionen kleiner 3cm war signifikant verglichen mit Läsionen ≥ 10 cm, nicht signifikant verglichen mit Läsionen bis 10cm (siehe Tabelle 9).

c) Therapiespezifische Prädiktoren

Signifikant für die Tumorprogression ergaben sich in der univariaten Analyse folgende statistische Vergleiche des Resektionsstatus: keine Operation vs. R0, keine Operation vs. R1+RX. Die statistische Gegenüberstellung von keine Operation vs. R2 und keine Operation vs. Debulking konnte keinen signifikanten Unterschied zeigen.

4.2.1.2 Multivariate Analyse

In der multivariaten Cox-Regression wurden all jene Prädiktoren einbezogen, die auch in der univariaten Analyse signifikant waren:

- Zeit zum Rezidiv (≤ 12 Monate vs. > 12 Monate)
- Lokalisation (Lokalrezidiv vs. FM \pm Lokalrezidiv)
- Anzahl der Läsionen (≤ 3 vs. 4-9 vs. ≥ 10 Läsionen)
- Operation (nein vs. R0 vs. R1+RX vs. R2 vs. Debulking)
- zusätzliche Therapie (nein vs. ja)

Zusätzlich wurde aus den demographischen Variablen das Alter bei Erstdiagnose in der Multivariatanalyse mitberücksichtigt. Als Tumorlast-Marker wurde aus den signifikanten Variablen die Anzahl der Metastasen als Parameter gewählt (Tabelle 9).

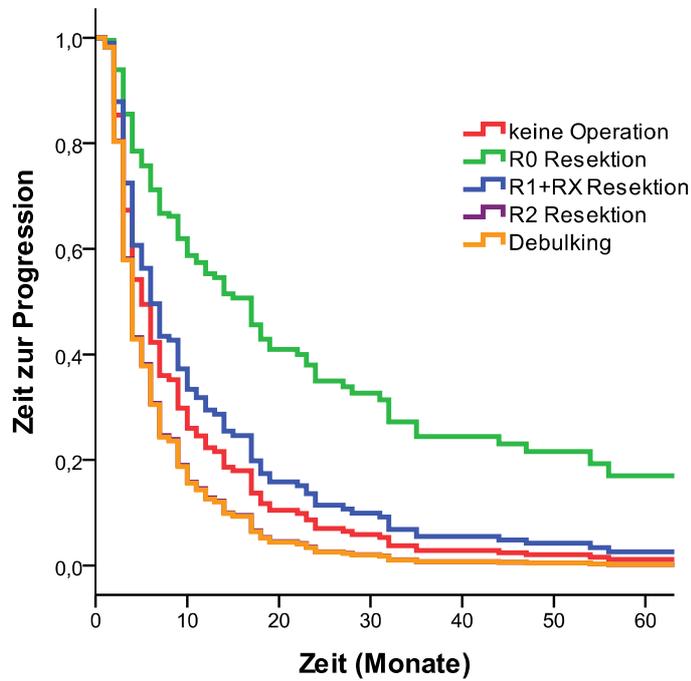
In dieser multivariaten Analyse blieben schließlich 2 signifikante Prädiktoren für eine spätere Tumorprogression übrig: Zeit zum Rezidiv > 12 Monate und eine R0-Resektion. Spätrezidive nach 12 Monate hatten ein rund 50% geringeres Risiko einer erneuten Tumorprogression als Rezidive, die innerhalb von 12 Monaten apparent wurden. Eine komplette Rezidiv-Tumorentfernung reduzierte die Tumorprogression ebenfalls um rund 50% gegenüber einer rein medikamentösen Therapie (Abbildung 2).

Tabelle 9: Univariate und multivariate Regressionsanalyse der Gesamtkohorte bezogen auf den Tumorprogress

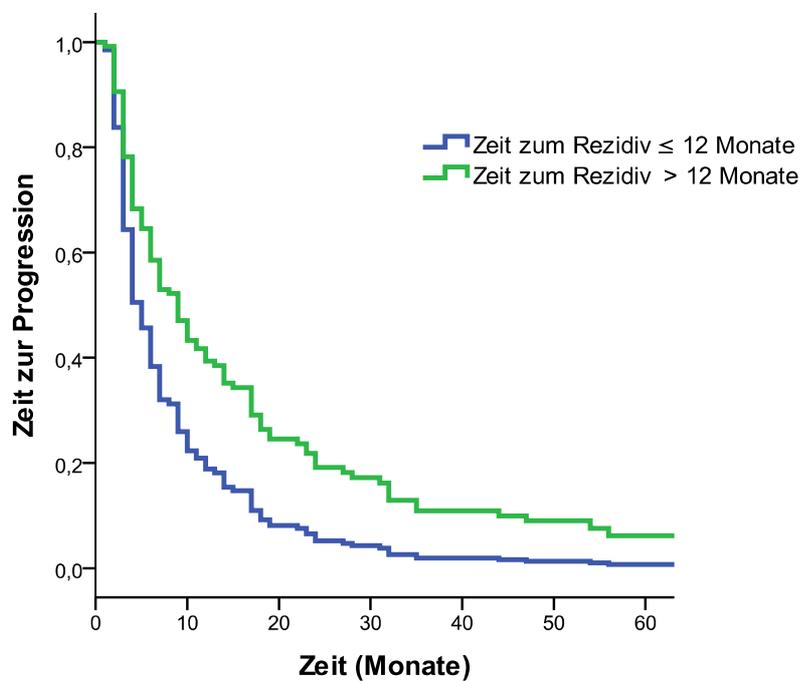
Charakteristika	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	Hazard Ratio	95%CI	p-value	Hazard Ratio	95%CI	p-value
Demographische Parameter						
Alter						
≤ 50 Jahre	(n=78)	1		1		
> 50 Jahre	(n=76)	1,25	0,90-1,74	0,185	1,14	0,80-1,64 0,464
Geschlecht						
männlich	(n=60)	1				
weiblich	(n=94)	1,24	0,88-1,75	0,210		
Tumorspezifische Parameter						
Zeit zum Rezidiv						
≤ 12 Monate	(n=78)	1		1		
> 12 Monate	(n=76)	0,52	0,37-0,73	<0,001	0,56	0,39-0,79 0,001
Lokalisation						
Lokalrezidiv	(n=42)	1		1		
FM+Lokalrezidiv	(n=112)	1,58	1,08-2,31	0,017	1,19	0,73-1,92 0,488
Anzahl der Läsionen						
≤ 3	(n=73)	1		1		
4-9	(n=25)	1,49	0,91-2,42	0,112	1,01	0,56-1,83 0,977
≥ 10	(n=56)	2,52	1,72-3,70	<0,001	1,57	0,81-3,06 0,181
Anzahl der befallenen Organe						
1	(n=81)	1				
2	(n=51)	1,62	1,12-2,34	0,010		
3-4	(n=22)	2,25	1,37-3,69	0,001		
Tumorausdehnung						
≤ 3 cm	(n=21)	1				
3 cm <x< 10 cm	(n=48)	1,03	0,60-1,78	0,905		
≥ 10 cm	(n=85)	1,93	1,17-3,20	0,010		
Therapiespezifische Parameter						
Operation						
Nein	(n=53)	1		1		
R0	(n=33)	0,33	0,20-0,54	<0,001	0,40	0,17-0,92 0,031
R1+RX	(n=35)	0,56	0,36-0,88	0,012	0,82	0,39-1,70 0,585
R2	(n=10)	0,97	0,49-1,92	0,931	1,37	0,61-3,11 0,450
Debulking	(n=23)	1,09	0,67-1,80	0,724	1,38	0,81-2,35 0,231
Zusätzliche Therapie						
Nein	(n=55)	1		1		
Ja	(n=99)	1,61	1,13-2,28	0,008	0,66	0,39-1,11 0,120

Abbildung 2: Multivariate-adjustiertes Progressions-freie Überleben in Abhängigkeit von der Operation des Rezidivs (A) und der Zeit bis zum Rezidiv (B) in der Gesamtkohorte

A



B



Für folgende Faktoren wurde adjustiert: Alter, Lokalisation, Anzahl der Läsionen und zusätzliche Therapie

4.2.2 Endpunkt: Überleben nach dem Rezidiv

4.2.2.1 Univariate Analyse

a) Demographische Prädiktoren

Die statistische Auswertung wies univariat einen signifikanten Nachteil für Patienten auf, die zum Zeitpunkt des Rezidivs jünger als 50 Jahre alt waren. Das mediane Überleben betrug für die Altersgruppe bis 50 Jahre 58 Monate, hingegen nur 23 Monate für die Altersgruppe über 50 Jahre. Demgegenüber war das Geschlecht in der univariaten Analyse bezogen auf das Überleben nach dem Rezidiv nicht signifikant. Ebenso unterschied sich die mediane Überlebenszeit nicht wesentlich zwischen den Geschlechtern (siehe Tabelle 10).

b) Tumorspezifische Prädiktoren

Betrachtet man das Überleben nach dem Rezidiv in Hinblick auf den Zeitpunkt bis zum Rezidiv, zeigte sich in der univariaten Analyse zwischen Frührezidiv (≤ 12 Monaten) und Spätrezidiv (> 12 Monaten) ein signifikanter Unterschied. Dieser Unterschied spiegelte sich auch im medianen Überleben nach Rezidiv wieder: Nach Frührezidiven betrug das medianes Überleben 17 Monate, während das Überleben nach einem Spätrezidiv durchschnittlich 69 Monate aufwies.

Ebenso signifikant zeigten sich in der univariaten Analyse mehr als 10 Tumorkläsionen mit ein 3-fach höheres Risiko zu versterben gegenüber denen, die maximal 3 Kläsionen aufwiesen.

Eine Gesamt-Tumorausdehnung > 10 cm wies univariat eine deutliche Signifikanz und ein knapp 3-fach höheres Sterberisiko gegenüber einer Tumorausdehnung von ≤ 3 cm auf.

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Rezidivs in Hinblick auf das Überleben nach dem Rezidiv (siehe Tabelle 10).

c) Therapiespezifische Prädiktoren

Bei der Betrachtung des Resektionsstatus ergaben sich folgende statistisch signifikante Unterschiede:

keine Operation vs. R0-Resektion: $p < 0,001$; HR 0,21 (0,12-0,37 CI)

keine Operation vs. R1+RX-Resektion: $p < 0,001$; HR 0,30 (0,18-0,50 CI)

keine Operation vs. Debulking: $p = 0,040$; HR 0,56 (0,33-0,98 CI) .

Ebenfalls signifikant erwies sich in der univariaten Untersuchung die zusätzliche Therapie ($p < 0,001$). Die Patienten mit zusätzlicher Therapie hatten ein 2,3-fach höheres Sterberisiko verglichen mit Patienten ohne zusätzliche Therapie.

4.2.2.2 Multivariate Analyse

Die multivariate Regressionsanalyse unter Einbeziehung von Alter, Zeitpunkt des Rezidivs, Lokalisation, Anzahl der Läsionen, Operation und zusätzlicher Therapie zeigte, dass der Zeitpunkt zum Rezidiv > 12 Monate ($p < 0,001$) signifikant blieb und dass es bei den Patienten mit einem späten Rezidiv zu einer Reduktion der Mortalität um knapp 70% kam.

Der Einfluss des Resektionsstatus auf das Überleben nach dem Rezidiv ergab in der multivariaten Cox-Regression einen signifikanten Unterschied zugunsten einer R0-Resektion ($p = 0,042$) und wies eine Risikoreduktion für einen tumorbedingten Tod um 67% im Vergleich zu den nicht operierten Patienten auf.

Zusätzlich zeigte sich eine Anzahl von mehr als 10 Läsionen als ein unabhängiger Prognosefaktor, der eine Hazard Ratio 2,26 (95% CI 1,01-5,08; $p = 0,048$) für den durch das NN-Ca hervorgerufenen Tod aufwies. 89,3% der Patienten, die mehr als 10 Läsionen aufwiesen, verstarben am Ende der Beobachtungszeit. Im Gegensatz dazu lag die Mortalitätsrate bei Patienten mit lediglich 3 Läsionen bei 61,6%. Auch das mediane Überleben unterschied sich in der Gruppe mit weniger als 3 Läsionen mit 69 Monaten verglichen mit 13 Monaten bei Patienten mit mehr als 10 Läsionen zum Zeitpunkt des Rezidivs (Tabelle 11).

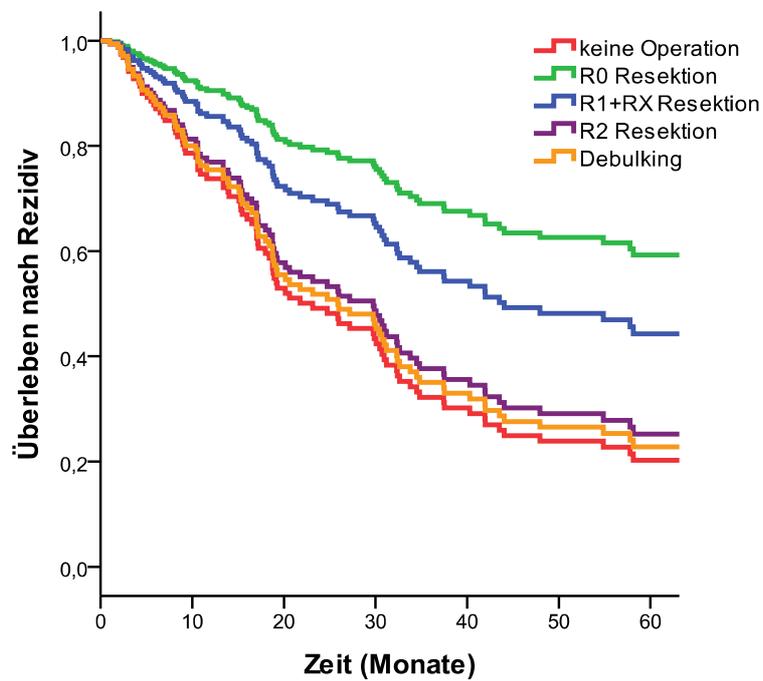
Die Bedeutung des Alters ($p = 0,155$), der Lokalisation des Rezidivs ($p = 0,210$) und der zusätzlichen Therapie ($p = 0,682$) als Prognosefaktor für das Überleben nach dem Rezidiv bestätigte sich in der multivariaten Analyse nicht (Tabelle 10).

Tabelle 10: Univariate und multivariate Regressionsanalyse der Gesamtkohorte bezogen auf das Überleben nach dem Rezidiv

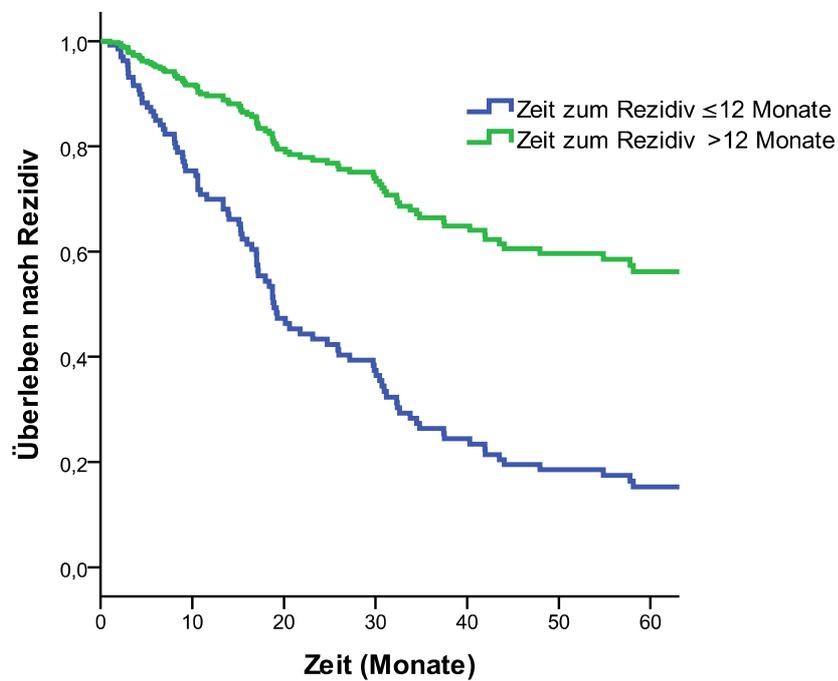
Charakteristika	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	Hazard Ratio	95%CI	p-value	Hazard Ratio	95%CI	p-value
Demographische Parameter						
Alter						
≤ 50 Jahre	(n=78)	1		1		
> 50 Jahre	(n=76)	0,55	0,37-0,80	0,002	1,36	0,89-2,07 0,155
Geschlecht						
männlich	(n=60)	1				
weiblich	(n=94)	1,11	0,76-1,62	0,596		
Tumorspezifische Parameter						
Zeit zum Rezidiv						
≤ 12 Monate	(n=78)	1		1		
> 12 Monate	(n=76)	0,31	0,21-0,46	<0,001	0,31	0,20-0,47 <0,001
Lokalisation						
Lokalrezidiv	(n=42)	1		1		
FM+Lokalrezidiv	(n=112)	1,48	0,97-2,25	0,071	0,69	0,38-1,24 0,209
Anzahl der Läsionen						
≤ 3	(n=73)	1		1		
4-9	(n=25)	1,32	0,75-2,30	0,338	0,92	0,45-1,88 0,811
≥ 10	(n=56)	3,64	2,40-5,53	<0,001	2,26	1,01-5,08 0,048
Anzahl der befallenen Organe						
1	(n=81)	1				
2	(n=51)	1,50	0,99-2,27	0,056		
3-4	(n=22)	4,29	2,52-7,30	<0,001		
Tumorausdehnung						
≤ 3 cm	(n=21)	1				
3 cm <x< 10 cm	(n=48)	1,46	0,74-2,90	0,277		
≥ 10 cm	(n=85)	2,85	1,50-5,41	0,001		
Therapiespezifische Parameter						
Operation						
Nein	(n=53)	1		1		
R0	(n=33)	0,21	0,12-0,37	<0,001	0,33	0,11-0,96 0,042
R1+RX	(n=35)	0,30	0,18-0,50	<0,001	0,51	0,20-1,30 0,158
R2	(n=10)	0,59	0,29-1,21	0,148	0,86	0,33-2,23 0,760
Debulking	(n=23)	0,56	0,33-0,98	0,040	0,93	0,51-1,68 0,801
Zusätzliche Therapie						
Nein	(n=55)	1		1		
Ja	(n=99)	2,09	1,39-3,14	<0,001	0,88	0,48-1,61 0,682

Abbildung 3: Multivariate-adjustiertes Überleben nach Rezidiv in Abhängigkeit von der Operation des Rezidivs (A) und der Zeit bis zum Rezidiv (B) in der Gesamtkohorte

A



B



Für folgende Faktoren wurde adjustiert: Alter, Lokalisation, Anzahl der Läsionen und zusätzliche Therapie

Tabelle 11: Anzahl der verstorbenen und lebenden Patienten und das mediane Überleben unter Berücksichtigung der Prognosefaktoren in der Gesamtkohorte

		Anzahl der verstorbenen Patienten	Anzahl der lebenden Patienten	mediane Überlebenszeit in Monaten	95% CI
Alter					
≤ 50 Jahre	(n=78)	52 (66,7%)	26 (33,3%)	58,1±16,8	25,3-91,0
> 50Jahre	(n=76)	60 (78,9%)	16 (21,1%)	23,1±6,6	10,3-36,0
Geschlecht					
männlich	(n=60)	44 (73,3%)	16 (26,7%)	31,0±10,1	11,2-50,7
weiblich	(n=94)	68 (72,3%)	26 (27,7%)	32,6±6,0	21,0-44,3
Zeit zum Rezidiv					
≤ 12 Monate	(n=78)	67 (85,9%)	11 (14,1%)	17,0±1,9	13,2-20,8
> 12 Monate	(n=76)	45 (59,2%)	31 (40,8%)	69,3±6,3	57,1-81,5
Lokalisation					
Lokalrezidiv	(n=42)	31 (73,8%)	11 (26,2%)	68,1±22,0	25,0-111,2
FM+Lokalrezidiv	(n=112)	81 (72,3%)	31 (27,7%)	26,0±5,7	14,8-37,2
Anzahl der Läsionen					
≤ 3	(n= 73)	45 (61,6%)	28 (38,4%)	69,3±9,4	50,8-87,8
4-9	(n= 25)	17 (68,0%)	8 (32,0%)	57,8±17,1	24,2-91,3
≥ 10	(n=56)	50 (89,3%)	6 (10,7%)	13,4±3,0	7,5-19,3
Anzahl der befallenen Organe					
1	(n= 81)	53 (50,6%)	28 (34,6%)	68,1±15,6	37,6-98,6
2	(n= 51)	39 (56,9%)	12 (23,5%)	30,5±10,8	9,4-51,6
3-4	(n=22)	20 (86,4%)	2 (9,1%)	8,1±2,6	3,0-13,1
Tumorausdehnung					
≤ 3 cm	(n=21)	11 (52,4%)	10 (47,6%)	69,3±10,7	48,4-90,2
3 cm < x < 10 cm	(n=48)	33 (68,7%)	15 (31,3%)	64,0±19,5	25,8-102,2
≥ 10 cm	(n=85)	68 (80,0%)	17 (20,0%)	17,0±1,8	13,6-20,5
Operation					
Nein	(n=53)	46 (86,8%)	7 (13,2%)	10,6±2,3	6,1-15,1
R0	(n=33)	16 (48,5%)	17 (51,5%)	79,0±9,3	60,8-97,2
R1+RX	(n=35)	23 (65,7%)	12 (34,3%)	64,0±21,8	21,3-106,7
R2	(n=10)	9 (90,0%)	1 (10,0%)	30,5±14,2	2,6-58,3
Debulking	(n=23)	18 (78,3%)	5 (21,7%)	21,8±5,4	11,3-32,3
Zusätzliche Therapie					
Nein	(n= 55)	35 (78,3%)	20 (36,4%)	72,5±6,2	60,3-84,6
Ja	(n= 99)	77 (77,8%)	22 (22,2%)	21,8±5,4	11,3-32,3

4.3 Analysen der prädiktiven Faktoren in der Subgruppe mit potentiell komplett resektablem Rezidiv

4.3.1 Endpunkt: Tumorprogression

4.3.1.1 Univariate Analyse

a) Demographische Prädiktoren

Aus der univariaten Analyse geht hervor, dass unter den demographischen Prädiktoren nur das Geschlecht signifikant war, hingegen konnte für das Alter keine Signifikanz aufgezeigt werden (siehe Tabelle 12).

b) Tumorspezifische Prädiktoren

Folgende tumorspezifische Prädiktoren waren signifikant bezogen auf die Tumorprogression: Zeit zum Rezidiv (≤ 12 Mon vs. > 12 Mon) und Anzahl der Läsionen (≤ 3 vs. 4-9 Läsionen). Nicht signifikant waren die Lokalisation des Rezidivs, Anzahl der befallenen Organe und die Tumorausdehnung. Die jeweiligen Hazard-Ratios sind in Tabelle 12 aufgeführt.

c) Therapiespezifische Prädiktoren

In Bezug auf die Tumorprogression lieferte der Resektionsstatus (R0 vs. R1+RX, R0 vs. R2) eine deutliche Signifikanz. Als Variable ohne Signifikanz erwies sich die zusätzliche Therapie (Tabelle 12).

4.3.1.2 Multivariate Analyse

In der durchgeführten Multivariatanalyse wurden folgende Prädiktoren in die Berechnung eingeschlossen: Alter, Zeit zum Rezidiv, Lokalisation, Anzahl der Läsionen, Operation und eine zusätzliche Therapie (Tabelle 12). Dabei blieben von den sechs Prädiktoren zwei als unabhängige Variable im Modell. Diese waren die Zeitspanne bis zum Auftreten des Rezidiv und der Resektionsstatus bei der Rezidivoperation. Ein Spätrezidiv nach 12 Monaten zeigte eine Reduktion der Tumorprogression um rund 50% (Tabelle 12). Eine R0 Resektion war signifikant

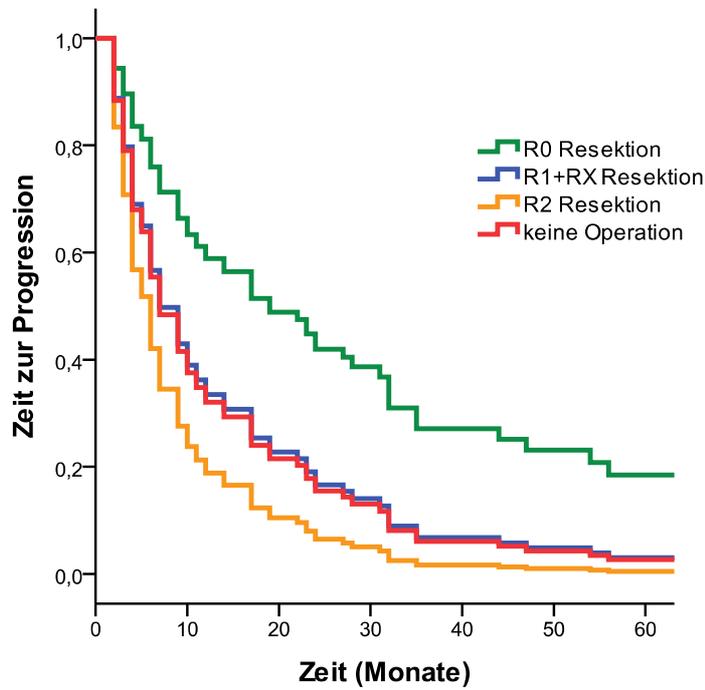
gegenüber einer R1+RX-Resektion, die gegenüber einer R0-Resektion statistisch ein 2,06-fach höheres Risiko einer Tumorprogression aufwies. Bei einer R2-Resektion waren die statistischen Unterschiede deutlicher ausgeprägt (HR 3,15 (95%CI 1,29-7,68); p=0,012). Dagegen setzten sich Alter, Lokalisation, Anzahl der Läsionen und zusätzliche Therapie in der multivariaten Analyse nicht durch (Tabelle 12).

Tabelle 12: Univariate und multivariate Regressionsanalyse der potentiell komplett resektablen Subgruppe bezogen auf den Tumorprogress

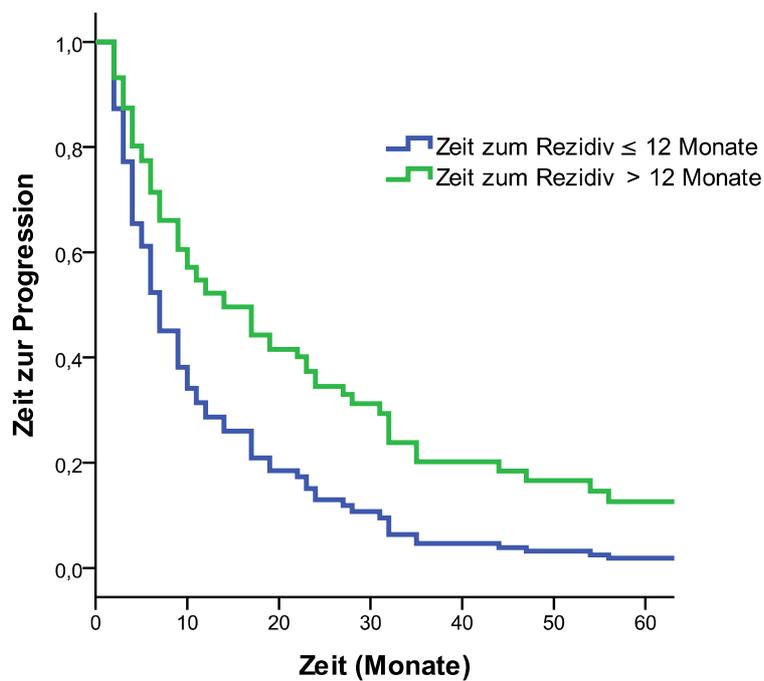
Charakteristika	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	Hazard Ratio	95%CI	p-value	Hazard Ratio	95%CI	p-value
Demographische Parameter						
Alter						
≤ 45 Jahre	(n=42)	1		1		
> 45 Jahre	(n=44)	1,15	0,74-1,80	0,535	1,22	0,75-1,97 0,422
Geschlecht						
männlich	(n=35)	1				
weiblich	(n=51)	1,62	1,02-2,58	0,042		
Tumorspezifische Parameter						
Zeit zum Rezidiv						
≤ 12 Monate	(n=39)	1		1		
> 12 Monate	(n=47)	0,49	0,31-0,78	0,003	0,52	0,32-0,85 0,008
Lokalisation						
Lokalrezidiv	(n=40)	1		1		
FM+Lokalrezidiv	(n=46)	1,15	0,74-1,81	0,530	1,17	0,70-1,95 0,560
Anzahl der Läsionen						
≤ 3	(n=68)	1		1		
4-9	(n=18)	1,85	1,06-3,23	0,031	1,30	0,68-2,49 0,424
Anzahl der befallenen Organe						
1	(n=68)	1				
2	(n=18)	1,33	0,78-2,26	0,301		
Tumorausdehnung						
≤ 3cm	(n=21)	1				
3 cm <x< 10cm	(n=45)	0,99	0,57-1,72	0,973		
≥ 10 cm	(n=20)	1,35	0,72-2,53	0,352		
Therapiespezifische Parameter						
Operation						
R0	(n=33)	1		1		
R1+RX	(n=35)	1,75	1,05-2,93	0,033	2,06	1,14-3,75 0,017
R2	(n=10)	3,05	1,43-6,54	0,004	3,15	1,29-7,68 0,012
Nein	(n=8)	2,15	0,97-4,77	0,061	2,15	0,79-5,80 0,132
Zusätzliche Therapie						
Nein	(n=51)	1		1		
Ja	(n=35)	1,23	0,78-1,93	0,377	0,66	0,36-1,18 0,158

Abbildung 4: Multivariate-adjustiertes Progressions-freie Überleben in Abhängigkeit von der Operation des Rezidivs (A) und der Zeit bis zum Rezidiv (B) in der potentiell komplett resektablen Subgruppe

A



B



Für folgende Faktoren wurde adjustiert: Alter, Lokalisation, Anzahl der Läsionen und zusätzliche Therapie

4.3.2 Endpunkt: Überleben nach dem Rezidiv

4.3.2.1 Univariate Analyse

a) Demographische Prädiktoren

Bei der univariaten Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv ergab sich keine signifikant bessere Prognose hinsichtlich des Alters. Ferner wurde keine prognostische Relevanz für das Geschlecht in der Subgruppenanalyse gefunden (siehe Tabelle 13).

b) Tumorspezifische Prädiktoren

Bei der univariaten Analyse der Überlebenszeit nach Rezidiv wies der tumorspezifischer Faktor Zeit zum Rezidiv (HR 0,32 (95% CI 0,18-0,56); $p < 0,001$) einen statistisch signifikanten Unterschied auf. Hingegen konnten bei den Faktoren Lokalisation, Anzahl der befallenen Organe und Tumorausdehnung kein Einfluss auf die Überlebenszeit nach dem Rezidiv festgestellt werden.

c) Therapiespezifische Prädiktoren

Univariat signifikant für das Überleben nach dem Rezidiv erwies sich eine R0-Resektion gegenüber einer R2-Resektion (HR 3,12 (95% CI 1,37-7,10); $p = 0,007$) sowie gegenüber der nicht operierten Patienten (HR 3,00 (95% CI 1,23-7,36); $p = 0,016$).

Im Gegensatz hierzu war die zusätzlich durchgeführte Therapie kein prognostisch relevanter Faktor für das Überleben nach dem Rezidiv.

4.3.2.2 Multivariate Analyse

Die Multivariatanalyse hebt erneut die Bedeutung der Zeitspanne bis zum Rezidiv beim NN-Ca als unabhängiger Prognosefaktor in Bezug auf den Endpunkt Überleben nach dem Rezidiv hervor (HR 0,33 (95%CI 0,18-0,60); $p < 0,001$). Zusätzlich war der Unterschied zwischen einer R0-Resektion und einer R2 Resektion in dem untersuchten Endpunkt signifikant ($p = 0,046$). Hier wiesen Patienten mit einer R2-Resektion ein 2,8-fach erhöhtes Risiko am NN-Ca zu versterben als R0-Resezierte (HR 2,79 (95%CI 1,02-7,63)). Das mediane Überleben nach Rezidiv liegt bei den R0-Resezierten bei 79

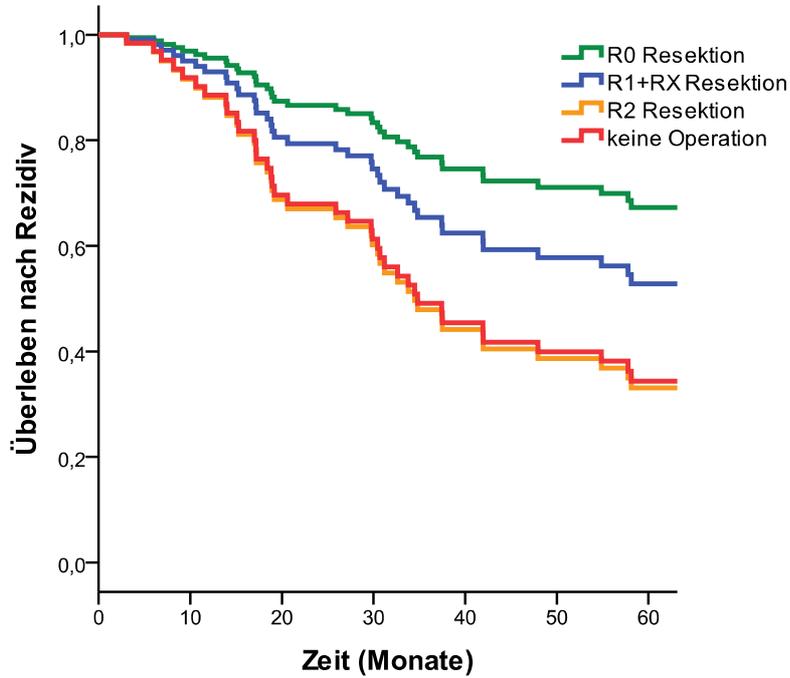
Monaten, hingegen nur 30 Monate bei Patienten mit einer R2-Resektion. Alter, Lokalisation, Anzahl der Läsionen und zusätzliche Therapie zeigten keine Bedeutung für das Gesamtüberleben nach dem Rezidiv nach Durchführung der multivariaten Analyse und sind somit kein unabhängiger Prognosefaktor in Bezug auf das Überleben nach dem Rezidiv.

Tabelle 13: Univariate und multivariate Regressionsanalyse der potentiell komplett resektablen Subgruppe bezogen auf das Überleben nach dem Rezidiv

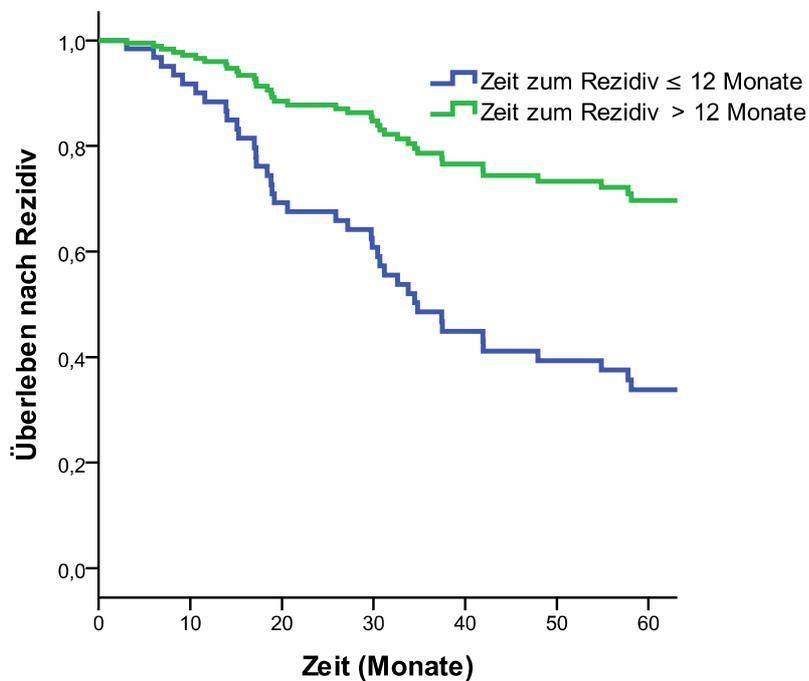
Charakteristika	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	Hazard Ratio	95%CI	p-value	Hazard Ratio	95%CI	p-value
Demographische Parameter						
Alter						
≤ 45 Jahre	(n=42)	1		1		
> 45 Jahre	(n=44)	1,55	0,91-2,67	0,110	1,50	0,83-2,71 0,179
Geschlecht						
männlich	(n=35)	1				
weiblich	(n=51)	1,43	0,82-2,48	0,204		
Tumorspezifische Parameter						
Zeit zum Rezidiv						
≤ 12 Monate	(n=39)	1		1		
> 12 Monate	(n=47)	0,32	0,18-0,56	<0,001	0,33	0,18-0,60 <0,001
Lokalisation						
Lokalrezidiv	(n=40)	1		1		
FM+Lokalrezidiv	(n=46)	0,91	0,53-1,57	0,742	0,74	0,39-1,41 0,359
Anzahl der Läsionen						
≤ 3	(n=68)	1		1		
4-9	(n=18)	1,81	0,98-3,35	0,057	1,12	0,52-2,44 0,769
Anzahl der befallenen Organe						
1	(n=68)	1				
2	(n=18)	1,55	0,86-2,81	0,149		
Tumorausdehnung						
≤ 3cm	(n=21)	1				
3 cm <x< 10 cm	(n=45)	1,44	0,72-2,87	0,302		
≥ 10 cm	(n=20)	1,40	0,62-3,15	0,416		
Therapiespezifische Parameter						
Operation						
R0	(n=33)	1		1		
R1+RX	(n=35)	1,43	0,75-2,71	0,278	1,61	0,79-3,29 0,192
R2	(n=10)	3,12	1,37-7,10	0,007	2,79	1,02-7,63 0,046
Nein	(n=8)	3,00	1,23-7,36	0,016	2,69	0,75-9,72 0,131
Zusätzliche Therapie						
Nein	(n=51)	1		1		
Ja	(n=35)	1,42	0,83-2,44	0,206	0,83	0,41-1,71 0,615

Abbildung 5: Multivariate-adjustiertes Überleben nach Rezidiv in Abhängigkeit von der Operation des Rezidivs (A) und der Zeit bis zum Rezidiv (B) in der potentiell komplett resektablen Subgruppe

A



B



Für folgende Faktoren wurde adjustiert: Alter, Lokalisation, Anzahl der Läsionen und zusätzliche Therapie

Tabelle 14: Anzahl der verstorbenen und lebenden Patienten und das mediane Überleben unter Berücksichtigung der Prognosefaktoren in der potentiell komplett resektablen Subgruppe

		Anzahl der verstorbenen Patienten	Anzahl der lebenden Patienten	mediane Überlebenszeit in Monaten	95% CI
Alter					
≤ 45 Jahre	(n=42)	26 (61,9%)	16 (38,1%)	76,7±10,8	55,4-97,9
> 45 Jahre	(n=44)	29 (65,9%)	15 (34,1%)	67,2±20,5	27,0-107,5
Geschlecht					
männlich	(n=35)	21 (59,7%)	14 (40,3%)	81,0±12,8	56,0-106,0
weiblich	(n=51)	34 (66,7%)	17 (33,3%)	57,8±14,4	29,5-86,1
Zeit zum Rezidiv					
≤ 12 Monate	(n=39)	31 (85,9%)	8 (20,5%)	33,±2,6	28,6-38,9
> 12 Monate	(n=47)	24 (59,2%)	23 (48,9%)	87,5±17,7	52,8-122,2
Lokalisation					
Lokalrezidiv	(n=40)	29 (73,8%)	11 (26,2%)	69,3±18,2	33,5-105,1
FM+Lokalrezidiv	(n=46)	26 (72,3%)	20 (27,7%)	67,2±11,6	44,6-89,9
Anzahl der Läsionen					
≤ 3	(n= 68)	41 (60,3%)	27 (39,7%)	72,5±7,6	57,7-87,3
4-9	(n= 18)	14 (77,8%)	4 (22,2%)	34,8±6,9	21,4-48,2
Anzahl der befallenen Organe					
1	(n= 68)	40 (58,8%)	28 (41,2%)	69,4±8,1	53,5-85,4
2	(n= 18)	15 (83,3%)	3 (16,7%)	42,0±11,1	20,1-63,8
Tumorausdehnung					
≤ 3 cm	(n=21)	11 (52,4%)	10 (47,6%)	69,3±10,7	48,4-90,2
3 cm < x < 10 cm	(n=45)	31 (68,9%)	14 (31,1%)	69,4±19,9	30,5-103,3
≥ 10 cm	(n=20)	13 (65,0%)	7 (35,0%)	37,4±13,9	10,2-64,7
Operation					
nein	(n=8)	7 (87,5%)	1 (12,5%)	15,1±2,1	11,0-19,3
R0	(n=33)	16 (48,5%)	17 (51,5%)	79,0±9,3	60,8-97,2
R1+RX	(n=35)	23 (65,7%)	12 (34,3%)	64,0±21,8	21,3-106,7
R2	(n=10)	9 (90,0%)	1 (10,0%)	30,5±14,2	2,6-58,3
Zusätzliche Therapie					
Nein	(n= 35)	32 (62,7%)	19 (37,3%)	72,5±6,1	60,6-84,4
Ja	(n= 51)	23 (65,7%)	12 (34,3%)	47,9±16,6	15,5-80,4

5 Diskussion

Das Nebennierenkarzinom neigt trotz vermeintlich kompletter Resektion im großen Prozentsatz zum Rezidiv. Zur Thematik der besten Behandlung eines Rezidivs beim Nebennierenkarzinom existieren bisher nur wenige Arbeiten, die in der Einleitung detailliert beschrieben sind (1.3 Rezidive und deren Therapie). Insgesamt weisen diese Arbeiten auf einen Überlebensvorteil bei Patienten mit operativ versorgtem Rezidiv hin. Daher wird die operative Entfernung des Rezidivs von den meisten Experten als Therapie der ersten Wahl angesehen. Allerdings ist die Datenlage für diese Empfehlung sehr begrenzt und in den meisten Untersuchungen hatten die Patienten in der nicht-operierten „Kontrollgruppe“ eine deutlich fortgeschrittenere Erkrankung, was in den Analysen nicht berücksichtigt wurde. Valide Daten für ein strukturiertes Handeln beim Rezidiv eines Nebennierenkarzinoms, im Sinne einer eindeutigen Therapieempfehlung, liegen nicht vor.

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Daten von 154 Patienten, die erfolgreich am Primärtumor operiert worden waren und dann im klinischen Verlauf ihr erstes Rezidiv entwickelt haben, auf potentielle Prognosefaktoren in Hinblick auf die Tumorprogression und hinsichtlich des Überlebens nach dem Rezidiv untersucht. Zur Auswertung kamen die in kleineren Studien bereits publizierten Prognosefaktoren mit zusätzlich neu definierten Faktoren. Aufgrund der offensichtlichen Heterogenität der Gesamtkohorte wurde die Subgruppe untersucht, in die nur Patienten eingeschlossen wurden, die potentiell als komplett operabel eingestuft worden waren.

Diese Patientendaten wurden aus dem Deutschen Nebennierenkarzinom-Register an der Universität Würzburg, der aktuell weltweit größten detaillierten Datensammlung zum NN-Ca, entnommen: 208 der 340 initial tumorfreien Patienten entwickelten während der Erkrankung ihr erstes Rezidiv des NN-Ca. Daraus berechnet sich eine Rezidivhäufigkeit von 61,2%. Diese liegt deutlich niedriger als in den früheren Publikationen, die eine Rezidivhäufigkeit von 68-85% beschrieben haben. Die geringere Rezidivhäufigkeit in dieser Arbeit lässt sich unter anderem durch eines der Einschlusskriterien erklären. Da in dieser Arbeit nur Patienten mit radikaler Operation des Primarius (zumindest makroskopisch komplette Resektion) eingeschlossen wurden

haben diese Patienten per se einen besseren Ausgangsbefund als Patienten mit inkompletter Resektion.

Das weibliche Geschlecht war in unserer Kohorte - wie in fast allen Publikationen zum NN-Ca - deutlich häufiger betroffen als das männliche Geschlecht (weibliche Patientinnen n=94 vs. männliche Patienten n=60).

5.1 Identifikation von Prognosefaktoren in der Gesamtkohorte

5.1.1 Demographische Prädiktoren

In der Auswertung der Gesamtkohorte zeigte sich lediglich in der univariaten Analyse, dass ältere Patienten einen statistischen Vorteil gegenüber jüngeren Patienten bezüglich des Überlebens nach Rezidiv aufwiesen. In der Multivariatanalyse konnte dies für beide Endpunkte jedoch nicht mehr bestätigt werden.

Die statistische Auswertung des Geschlechtes zeigte keinen prognostischen Unterschied für das Überleben nach dem Rezidiv und für den Tumorprogress. Daher ist anzunehmen, dass die demographischen Prädiktoren Alter und Geschlecht keinen Einfluss haben.

5.1.2 Tumorspezifische Prädiktoren

Die herausragende Bedeutung des Zeitpunktes bis zum ersten Rezidiv ist ein bekannter Prognosefaktor. Als prognostisch günstig geben Jensen et al. ein spätes Rezidiv nach 12 Monaten an⁸⁵. In der eigenen Untersuchung ließ sich diese Behauptung univariat und multivariat sowohl für die Tumorprogression nach Rezidiv als auch für das Überleben nach Rezidiv belegen.

In der Gesamtkohorte waren Fernmetastasen und Lokalrezidiv + Fernmetastasen prozentual häufiger vertreten als das Lokalrezidiv. In der univariaten Analyse war das Lokalrezidiv signifikant in Bezug auf den Endpunkt Tumorprogression ($p=0,017$) und nicht signifikant bezogen auf den Endpunkt Überleben nach dem Rezidiv ($p=0,071$), was jedoch nicht mehr in der multivariaten Analyse gezeigt werden konnte. Daher ist

die Tumorlokalisation bezogen auf die definierten Endpunkte kein signifikanter Prognosefaktor. Zu demselben Ergebnis war auch Schulick et al. mit einer kleineren Fallzahl von nur 32 Patienten gekommen.

Um den Einfluss der Tumorlast zum Zeitpunkt des Rezidivs zu untersuchen, wurden drei unterschiedliche Ansätze gewählt:

Die Anzahl der befallenen Organe zeigte in der univariaten Analyse bezogen auf den Tumorprogress eine deutliche Signifikanz (1 vs. 2 Organbefall: $p=0,010$, 1 vs. 3-4 Organbefall: $p=0,001$). Im Endpunkt Überleben nach dem Rezidiv zeigten die 22 Patienten mit einem Befall von ≥ 3 Organen in der univariaten Analyse ein 4-fach höheres Risiko an einem NN-Ca zu versterben als bei einem Befall von nur einem Organ. Als ein weiterer Prognoseparameter zeigte die Tumorausdehnung des Rezidivs univariat sowohl im Endpunkt Tumorprogress ($\leq 3\text{cm}$ vs. $\geq 10\text{cm}$: $p=0,010$) als auch im Endpunkt Überleben nach dem Rezidiv ($\leq 3\text{cm}$ vs. $\geq 10\text{cm}$: $p=0,001$) eine deutliche Signifikanz.

Die Anzahl der tumorösen Läsionen lagen im Median bei 4 Läsionen. Hinsichtlich der beiden Endpunkte zeigte sich in der univariaten Analyse eine deutliche Signifikanz (< 3 vs. > 10 Läsionen: $p=<0,001$).

Für die multivariate Analyse wurde die Anzahl der Metastasen in der Gesamtkohorte als Ausdruck der Tumormanifestation zum Zeitpunkt des Rezidivs gewählt, da sie die Tumorlast von den drei Faktoren möglicherweise am besten erfasst. Für den Endpunkt Tumorprogression bestätigte sich die Anzahl der Metastasen als Prognoseparameter nicht. Allerdings zeichnete sich multivariat ($p=0,048$) eine Anzahl von mehr als 10 Tumor-Läsionen verglichen mit drei Läsionen als unabhängiger Prognosefaktor mit einer Hazard Ratio für den Tod durch das NN-Ca von 2,26 (95%CI 1,01-5,08) ab.

Anzumerken ist aber, dass genau in dieser Gruppe jene Patienten miterfasst sind, die eine Tumorbeschreibung mit den Worten multiple diffus und ausgedehnt beim ersten bildmorphologischen Rezidiv-Befund hatten. Somit deutet ein ausgedehnter Tumorbefall auf einen negativen prädiktiven Prognoseparameter hinsichtlich des Endpunktes Überleben nach dem Rezidiv hin.

5.1.3 Therapiespezifische Prädiktoren

Als ein wichtiger entscheidender Prognosefaktor hinsichtlich der Tumorprogression und des Überlebens nach dem Rezidiv stellte sich der Resektionsstatus dar. Rund 66% des Gesamtkollektivs hat eine Rezidivoperation erhalten. Hinsichtlich des Endpunktes der Tumorprogression zeigte sich in der univariaten Analyse bei jenen 53 Patienten, die nur eine medikamentöse Therapie erhalten haben, nicht unerwartet, dass sie eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer Tumorprogression verglichen mit einer R0-Resektion ($p < 0,001$) oder einer R1+RX-Resektion ($p = 0,012$) hatten. Interessanterweise zeigte sich univariat auch kein Vorteil einer R2-Resektion oder einer Debulking-Operation bezogen auf den Tumorprogress verglichen mit jene Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhalten haben. In der Multivariatanalyse wird deutlich, dass sich lediglich eine R0-Resektion signifikant positiv auf den Tumorprogress auswirkt (HR 0,40 (95% CI 0,17-0,92); $p = 0,031$). Das heißt mit anderen Worten, dass eine unvollständige Resektion, sei es nur eine R1 oder RX Resektion keine statistische Bedeutung auf die Tumorprogression hat. Es bedeutet aber auch, dass eine Debulking-Operation keinen positiven Einfluss auf den Tumorprogress hat. Diese Ergebnisse sind neu und bis dato in den Publikationen so noch nie beschrieben worden.

Die statistische Auswertung des Endpunktes Überleben nach dem Rezidiv ergab in der univariaten Analyse, dass eine R0-Resektion ($p < 0,001$) oder eine R1+RX-Resektion ($p < 0,001$) sich signifikant positiv auf das Überleben nach dem Rezidiv auswirkte. Hingegen zeigte sich wieder in der Multivariatanalyse, dass nur die alleinige R0-Resektion des Rezidivtumors bezogen auf das Überleben nach dem Rezidiv einen signifikanten Vorteil darstellt (keine Operation vs. R0-Resektion: (HR 0,33 (95% CI 0,11-0,96); $p = 0,042$). Schulick et al. kamen mit einem kleineren Patientenkollektiv ($n = 47$) auch zu dem Ergebnis, dass nur eine komplette Resektion des Rezidivs einen Überlebensvorteil bietet. Dies können wir mit dieser vorliegenden Arbeit bestätigen und zeigen zusätzlich, dass eine Debulking-Operation im fortgeschrittenen Tumorstadium keinen Nutzen in Hinblick auf die beiden definierten Endpunkte Zeitspanne bis zum Tumorprogress und Überleben nach dem Rezidiv bietet. Nach den vorliegenden Ergebnissen würden wir uns eher gegen eine Debulking-OP aussprechen, es sei denn eine exzessive Hormonproduktion soll durch Reduzierung der Tumormassen erzielt

werden. Insbesondere darf man das erhöhte Risiko der peri- und postoperativer Morbidität und Mortalität bei fortgeschrittenem Tumorleiden nicht außer Acht lassen. Unter der zusätzlichen Therapie wurden alle Therapien miteingefasst, die innerhalb von drei Monaten nach Rezidiv eingeleitet wurden. Bei einer R0-Resektion (n=33) wurden nur bei fünf Patienten eine adjuvante Therapie mit Mitotane mono und bei einem Patienten zusätzlich Mitotane und EDP adjuvant durchgeführt. Bei Patienten mit R1- oder RX-Resektion erfolgte bei rund 50% der Patienten eine adjuvante Therapie meist mit Mitotane (siehe Tabelle 8). Bei einer R2-Resektion erhielten 70% der Patienten eine zusätzliche Therapie. Knapp 96% aller Patienten, die eine Tumordebulking-Operation erhalten haben, erhielten zusätzliche Therapie. Unter jenen Patienten, die bei fortgeschrittenem Tumorrezidiv keine Operation bekommen haben, erhielten 44 von 45 Patienten eine palliative Therapie. Die statistische Auswertung der Gesamtkohorte zeigte univariat eine deutliche ($p=0.008$) Signifikanz, dass jene Patienten, die zusätzliche medikamentöse Therapie erhalten hatten, eher ein Tumorprogress hatten und keinen Überlebensvorteil vorwiesen, als jene Patienten ohne medikamentösen Therapie. Die Multivariatanalyse bestätigt diesen Sachverhalt in beiden untersuchten Endpunkten jedoch nicht. Diese Ergebnisse machen aber deutlich, dass eine richtige statistische Auswertung und Interpretation der Ergebnisse unerlässlich ist. Denn jene Patienten, die zusätzlich medikamentöse Therapie erhielten, hatten per se eine fortgeschrittenere Tumormanifestation als jene, die keine zusätzliche Therapie bekommen hatten und zeigten entsprechend in der Statistik ein schlechtes Outcome hinsichtlich der untersuchten Endpunkte.

5.2 Identifikation von Prognosefaktoren in der Subgruppe der Patienten mit potentiell komplett resektablem Rezidiv

5.2.1 Demographische Prädiktoren

Die Auswertung der demographischen Prädiktoren zeigte, dass der Altersmedian in dieser untersuchten Gruppe um 5 Jahre geringer war als in der Gesamtkohorte. Die Geschlechtsverteilung entsprach in etwa der Gesamtkohorte. Die statistische Auswertung ergab multivariat keine signifikanten Überlebensvorteile nach Rezidiv oder

für die Tumorprogression. Aufgrund dieser Daten nehmen wir an, dass Alter und Geschlecht als prädiktiver Faktor beim NNR-Rezidiv bezogen auf die untersuchten Endpunkte eine untergeordnete Rolle spielen.

5.2.2 Tumorspezifische Prädiktoren

Wie bereits in der Gesamtkohorte beschrieben, bestätigt sich auch in dieser Subgruppenuntersuchung, dass die Zeitspanne >12 Monate bis zum ersten Rezidiv mit einem längeren Überleben nach Rezidiv und einer langsameren Tumorprogression sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse assoziiert ist. Dieser signifikante Unterschied kann Ausdruck der unterschiedlichen Tumorbiologie des Rezidivtumors sein, so dass bei Frührezidiven von einem aggressiveren Tumor als bei Spätrezidiven ausgegangen werden muss. Dies spricht dafür Patienten mit Frührezidiven auch frühzeitig eine aggressive Therapie anzubieten.

Beim lokalisierten und komplett operablen Tumorrezidiv zeigten sich univariat und multivariat keine statistisch nachweisbaren Vor- oder Nachteile der Tumorlokalisierung, was unseren Ergebnissen der Gesamtkohorte und der bereits publizierten Literatur entspricht. Das heißt konkret für den Chirurgen, dass die Tumorlokalisierung per se wahrscheinlich keinen wesentlichen Einfluss auf das Überleben nach dem Rezidiv oder Tumorprogression hat.

Die Anzahl der Rezidivläsionen zeigte in unserer Auswertung der Subkohorte als prädiktiver Faktor für das Überleben nach dem Rezidiv und für Tumorprogression keine Signifikanz. Entscheidend für Tumorprogression und Überleben nach Rezidiv sind nicht die Anzahl der Tumorkläsionen, sondern ob alle Läsionen komplett reseziert werden können (siehe 5.2.3).

Bei der statistischen Auswertung der Anzahl der befallenen Organe und der Tumorausdehnung beim ersten Rezidiv zeigte sich in der potentiell komplett resektablen Subgruppe keine Signifikanz in Bezug auf die beiden Endpunkte. Aus diesem Grund sollte bei lokalisierten und prinzipiell operabel eingestuften Rezidiven die Tumorgröße und die Anzahl der befallenen Organsysteme nicht maßgeblich die Entscheidung beeinflussen.

Nach Zusammenschau der tumorspezifischen Prädiktoren bei lokalisiertem Tumorrezidiv kristallisiert sich nur der Zeitpunkt bis zum Rezidiv ≤ 12 vs. > 12 Monate als ein signifikanter Prognosefaktor heraus. Nach unserer Auswertung haben die anderen untersuchten Parameter keinen unabhängigen Einfluss auf unsere definierten Endpunkte und sollten den Chirurgen bei der Operationsindikationsfindung nicht beeinflussen.

5.2.3 Therapiespezifische Prädiktoren

Betrachtet man den Resektionsstatus in der statistischen Auswertung in der Subgruppe, dann bleibt auch dieser Prognoseparameter signifikant bezogen auf die Tumorprogression nach Rezidiv-Operation (R0 vs. R1+RX: $p=0,033$, R0 vs. R2: $p=0,004$) in der univariaten Analyse, genau wie auch in der Multivariatanalyse (R0 vs. R1+RX: HR 2,06 (95% CI 1,14-3,75); $p=0,017$, R0 vs. R2: HR 3,15 (95% CI 1,29-7,68); $p=0,012$) bei prinzipiell kurativ operablem Tumorrezidiv. Dieses Ergebnis bestätigt auch die Resultate, die in der Gesamtkohorte erhoben wurde. Beim Betrachten des Endpunktes Überleben nach dem Rezidiv wird erneut univariat deutlich, dass eine komplette Resektion im Sinne einer R0-Resektion einen statistischen Überlebensvorteil gegenüber einer R2 ($p=0,007$) und einer reinen medikamentösen Therapie ($p=0,016$) bietet. In der multivariaten Analyse zeigte nur die R0-Resektion gegenüber einer R2-Resektion bezogen auf das Überleben nach dem Rezidiv eine Signifikanz (HR 2,79 (95% CI 1,02-7,63); $p=0,046$). Die rein medikamentös behandelten Patienten zeigten in der multivariaten Analyse keine Signifikanz hinsichtlich der beiden untersuchten Endpunkte. Dieses Ergebnis lässt sich allerdings anhand der geringen Fallzahl mit 8 Patienten erklären.

Unsere Ergebnisse machen deutlich, dass dem Resektionsstatus als Prognosefaktor eine große Bedeutung zukommt. Bei allen durchgeführten Analysen mit Cox-Regression blieb die R0-Resektion in der potentiell komplett resektablen Subgruppe stabil signifikant. Diese Resultate unterstützen die Ergebnisse von Jensen, der auch mit einem ähnlich selektierten Kollektiv gleiche Resultate lieferte.

Limitationen der Studie

Die Hauptlimitation der vorliegenden Untersuchung liegt in der retrospektiven Analyse begründet. Hierdurch ist ein gewisser Bias per se nicht auszuschließen. Die Gruppenzuordnung - gerade für die Subgruppe der Patienten mit potentiell komplett operablen Befunden - ist retrospektiv schwierig. Es ist hierbei unmöglich alle Einflussfaktoren, wie z.B. Co-Morbiditäten des Patienten, komplett zu erfassen.

Zusätzlich ist die Fallzahl für eine valide Aussage relativ klein. Allerdings ist die Studie mit 154 Patienten deutlich größer als alle bisher publizierten Arbeiten.

Ein weiterer limitierender Faktor ist die Tatsache, dass in der Subgruppenanalyse die Gruppe der acht Patienten, die nicht operiert wurde, aber retrospektiv als komplett resektabel eingestuft worden war, sehr klein ist. Bei einer größeren Fallzahl wäre wahrscheinlich ein signifikantes Ergebnis herausgekommen.

6 Der Versuch einer Therapieempfehlung

Die vorgelegten Daten legen folgende klinische Konsequenzen bzw. Empfehlungen nahe:

Die engmaschige Tumornachsorge nach Primäroperation ist von großer Wichtigkeit. Denn nur so kann ein Rezidiv eines NN-Ca im früheren Stadium detektiert werden. Nach aktueller Empfehlung sollte nach Primäroperation im Intervall von 3 Monaten eine CT-Thorax und -Abdomen durchgeführt werden. In diesem Kontext ist sicher zu erwägen, ob die Durchführung eines FDG-PET zusätzlich von Nutzen ist. Unsere Auswertungen haben auch gezeigt, dass selbst nach zwei Jahren mit einer Rezidivhäufigkeit von 26,6% im untersuchten Kollektiv die Nachsorge weiter erfolgen sollte.

Von herausragender prognostischer Bedeutung ist das Zeitspanne von Erst-Operation zum Rezidiv, was zusätzlich für eine engmaschige Nachsorge spricht. Bei Patienten mit kurzfristigem Rezidiv ist von einem aggressiven Tumor auszugehen und die Indikation zur OP ist wahrscheinlich nur im Einzelfall sinnvoll. Ist die Zeit zwischen Erst-OP und Rezidiv dagegen lang, ist aufgrund der insgesamt besseren Prognose, der Stellenwert der OP größer.

Bei Detektion eines Rezidivs in der Tumornachsorge hat die interdisziplinäre Befundsichtung eine herausragende Bedeutung. Hier muss der Chirurg präoperativ anhand der vorliegenden Bildgebung abschätzen, ob eine operative Versorgung des Rezidivs mit kurativer Intention möglich ist. Ist eine Operation in sano potentiell realisierbar, sollte die Rezidivoperation durchgeführt werden. Bei Zweifel über den Erfolg einer R0-Resektion (seitens des Chirurgen) sollte von einer Rezidivoperation abgeraten werden.

Konkret heißt dies, dass Patienten primär dann einer Re-Operation zugeführt werden sollten, wenn das Rezidiv als komplett resektabel eingestuft wurde UND die Zeitspanne zwischen Erstoperation und Rezidiv mehr als 12 Monate beträgt. Patienten, die ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten erleiden ODER deren Rezidiv als nicht komplett operabel eingestuft wird, sollten NICHT operiert werden. Bei allen anderen Patienten, ist muss individuell eine besonders strenge Indikationsstellung erfolgen.

7 Zusammenfassung

Rezidive eines Nebennierenkarzinoms sind trotz vermeintlich kompletter Tumorsektion im Verlauf der Tumorerkrankung häufig. In der Literatur ist der Stellenwert einer Rezidivoperation bis dato jedoch nicht gut untersucht. Daher wurde in dieser retrospektiven Studie aus den Daten des Deutschen Nebennierenkarzinom-Registers der Einfluss der unterschiedlichen Behandlungen eines Rezidivs auf den weiteren Erkrankungsverlauf bei 154 Patienten untersucht, die nach makroskopisch kompletter Resektion des Primarius im Verlauf ein Rezidiv entwickelt hatten.

Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach dem Rezidiv wurden mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Prognosefaktoren wurden mit Hilfe von der Cox-Regressionsanalyse berechnet.

Insgesamt wurden 101 Patienten am Rezidiv operiert und 99 Patienten haben (teils zusätzlich) eine medikamentöse Therapie erhalten. Im Laufe der Nachsorge kam es bei 144 (94%) Patienten zu einem Rezidiv bzw. Tumorprogress (im Median nach einer Zeitspanne von 6 Monaten (1-144 Monate)). In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurden als Prognosefaktoren Alter, Zeitspanne bis zum Rezidiv, Lokalisation, Anzahl der Läsionen, der Resektionsstatus bei der Rezidivoperation und zusätzliche Therapien einbezogen. Hierbei zeigte sich, dass nur zwei Faktoren unabhängig von den anderen einen signifikanten Einfluss auf die Prognose hatten: die Zeitspanne bis zum ersten Rezidiv und der Resektionsstatus der Rezidivoperation. So hatten Patienten, deren Rezidiv mehr als 12 Monate nach der Erstoperation auftrat ein deutlich niedrigeres adjustiertes Risiko für ein erneutes Rezidiv bzw. Progress als Patienten mit einem früheren Rezidiv (HR 0,56 (95% CI 0,39-0,79); $p < 0,001$). Ähnlich war das Rezidivrisiko bei den Patienten, bei denen eine komplette Resektion erzielt werden konnte deutlich geringer als bei den nicht operierten nur medikamentös behandelten Patienten (HR 0,40 (95% CI 0,17-0,92); $p = 0,031$). Bezüglich des Überlebens nach dem Rezidiv war die Risikoreduktion dieser zwei Prognosefaktoren noch deutlicher: War die Zeitspanne bis zum ersten Rezidiv über 12 Monate, lag die Hazard Ratio für den Nebennierenkarzinom-bedingten Tod bei 0,31 (95% CI 0,20-0,47; $p < 0,001$) und bei der R0-Resektion bei 0,33 (95% CI 0,11-0,96; $p = 0,042$), so dass hier jeweils das Risiko, am NN-Ca zu versterben, um ca. 70% reduziert war.

In der homogeneren Subgruppenanalyse aller potentiell resektablen Patienten (n=68) zeigte sich in der multivariaten Auswertung ein ähnliches Ergebnis. Eine RX/R1-Resektion wies im Vergleich zur R0-Resektion ein 2-fach und eine R2-Resektion ein 3-fach höheres Risiko eines erneuten Rezidivs auf. Eine R2-Resektion erhöhte das Sterberisiko durch das Tumorleiden um das 2,8-fache.

Die mit Abstand beste Prognose hatten die Patienten, die ihr erstes Rezidiv später als 12 Monate nach der Erstoperation entwickelten und dann komplett reseziert (R0-Resektion) werden konnten. Diese 22 Patienten hatten ein medianes progressionsfreies Überleben von 24 Monate (3-220 Monate) und ein medianes Gesamtüberleben von 58 Monaten (18-220 Monaten). 5 Patienten davon waren zum Zeitpunkt der aktuellen Analyse sogar noch rezidivfrei.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass in der vorliegenden Arbeit die beiden aussagekräftigsten Prädiktoren für die Prognose nach Rezidiv die Zeitspanne bis zum Rezidiv und die komplette Resektabilität sind. Unsere Daten legen nahe, dass Patienten mit Spätrezidiv eine Rezidiv-Operation erhalten sollten, wenn präoperativ eine vollständige Resektion möglich erscheint. Wenn sich ein Frührezidiv (<12 Monate) entwickelt oder eine in-sano-Resektion präoperativ nicht möglich erscheint, profitieren diese Patienten von einer Rezidiv-Operation wahrscheinlich eher nicht.

8 Literaturverzeichnis

1. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci Statements*. A66 2002;19(2):1-25 + Abstracts
2. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med*. A60 2003;138(5):424-429.
3. Wajchenberg B, Albergaria PM, Medonca B, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer*. C29 2000;88(4):711-736.
4. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg*. C84 2001;25(7):914-926.
5. Koschker AC, Fassnacht M, Hahner S, Weismann D, Allolio B. Adrenocortical carcinoma -- improving patient care by establishing new structures. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. Feb 2006;114(2):45-51.
6. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med*. C8 1990;322(17):1195-1201.
7. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer*. C23 1993;72(11):3145-3155.
8. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. C48 2001;98(16):9330-9335.
9. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol*. C151 2004;22(5):838-845.
10. Hsing AW, Nam JM, Co Chien HT, McLaughlin JK, Fraumeni JF, Jr. Risk factors for adrenal cancer: an exploratory study. *Int J Cancer*. C39 1996;65(4):432-436.
11. Kjellman M, Larsson C, Backdahl M. Genetic background of adrenocortical tumor development. *World J Surg*. J42 2001;25(7):948-956.
12. Kirschner LS. Signaling pathways in adrenocortical cancer. *Ann N Y Acad Sci*. J3 2002;968:222-239.

13. Bernard MH, Sidhu S, Berger N, et al. A case report in favor of a multistep adrenocortical tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* J79 2003;88(3):998-1001.
14. Cofield KR, 3rd, Cantley LK, Geisinger KR, Zagoria RJ, Perrier ND. Adrenocortical carcinoma arising from a long-standing adrenal mass. *Mayo Clin Proc.* C174 2005;80(2):264-266.
15. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab.* A19 1999;84(2):520-526.
16. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* A69 2003;149(4):273-285.
17. Sameshima Y, Tsunematsu Y, Watanabe S, et al. Detection of novel germ-line p53 mutations in diverse-cancer-prone families identified by selecting patients with childhood adrenocortical carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* J71 1992;84(9):703-707.
18. Wagner J, Portwine C, Rabin K, Leclerc JM, Narod SA, Malkin D. High frequency of germline p53 mutations in childhood adrenocortical cancer. *J Natl Cancer Inst.* J74 1994;86(22):1707-1710.
19. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science.* J68 1990;250(4985):1233-1238.
20. McNicol AM, Nolan CE, Struthers AJ, Farquharson MA, Hermans J, Haak HR. Expression of p53 in adrenocortical tumours: clinicopathological correlations. *J Pathol.* Feb 1997;181(2):146-152.
21. Logie A, Boulle N, Gaston V, et al. Autocrine role of IGF-II in proliferation of human adrenocortical carcinoma NCI H295R cell line. *J Mol Endocrinol.* J17 1999;23(1):23-32.
22. Fottner C, Hoeflich A, Wolf E, Weber MM. Role of the insulin-like growth factor system in adrenocortical growth control and carcinogenesis. *Horm Metab Res.* Jun 2004;36(6):397-405.
23. Giordano TJ, Thomas DG, Kuick R, et al. Distinct transcriptional profiles of adrenocortical tumors uncovered by DNA microarray analysis. *Am J Pathol.* J23 2003;162(2):521-531.
24. Pommier RF, Brennan MF. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery.* C140 1992;112(6):963-970; discussion 970-961.
25. Icard P, Goudet P, Charpenay C, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg.* G35,C131 2001;25(7):891-897.

26. Fassnacht M, Kenn W, Allolio B. Adrenal tumors: how to establish malignancy ? *J Endocrinol Invest.* A65 2004;27(4):387-399.
27. Stewart PM, Walker BR, Holder G, O'Halloran D, Shackleton CH. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase activity in Cushing's syndrome: explaining the mineralocorticoid excess state of the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Dec 1995;80(12):3617-3620.
28. Barzon L, Boscaro M. Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. *J Urol.* A46 2000;163(2):398-407.
29. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* A68 2004;25(2):309-340.
30. Terzolo M, Ali A, Osella G, et al. The value of dehydroepiandrosterone sulfate measurement in the differentiation between benign and malignant adrenal masses. *Eur J Endocrinol.* I11 2000;142(6):611-617.
31. Gabrilove J, Sharma D, Watz H, Dorfman R. Feminizing adrenocortical tumors in the male: a review of 52 cases including a case report. *Medicine.* 1965;44:37-39.
32. Reincke M, Nieke J, Krestin G, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* E9 1992;75(3):826-832.
33. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* C138 2004;60:273-287.
34. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol.* H50 1998;171(1):201-204.
35. Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Londy F. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *AJR Am J Roentgenol.* H48 1998;170(3):747-752.
36. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology.* H46 2002;222(3):629-633.
37. Honigschnabl S, Gallo S, Niederle B, et al. How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses: update of a long-term study. *Eur J Radiol.* H36 2002;41(2):113-122.
38. Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, et al. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology.* 1995;194(1):131-134.

39. Becherer A, Vierhapper H, Potzi C, et al. FDG-PET in adrenocortical carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm*. H24 2001;16(4):289-295.
40. Jana S, Zhang T, Milstein DM, Isasi CR, Blaufox MD. FDG-PET and CT characterization of adrenal lesions in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. H75 2005.
41. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*. C150 2005;12(3):667-680.
42. Hahner S, Stuermer A, Kreissl M, et al. [123 I]Iodometomidate for molecular imaging of adrenocortical cytochrome P450 family 11B enzymes. *J Clin Endocrinol Metab*. H97 2008;93(6):2358-2365.
43. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL, Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1989;13(3):202-206.
44. Saeger W. Histopathological classification of adrenal tumours. *Eur J Clin Invest*. 2000;30(Suppl 3):58-62.
45. Vargas MP, Vargas HI, Kleiner DE, Merino MJ. Adrenocortical neoplasms: role of prognostic markers MIB-1, P53, and RB. *Am J Surg Pathol*. C198 1997;21(5):556-562.
46. Terzolo M, Boccuzzi A, Bovio S, et al. Immunohistochemical assessment of Ki-67 in the differential diagnosis of adrenocortical tumors. *Urology*. C195 2001;57(1):176-182.
47. Wachenfeld C, Beuschlein F, Zwermann O, et al. Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful? *Eur J Endocrinol*. C112 2001;145(3):335-341.
48. Saeger W, Fassnacht M, Chita R, et al. High diagnostic accuracy of adrenal core biopsy: results of the German and Austrian adrenal network multicenter trial in 220 consecutive patients. *Hum Pathol*. I32 2003;34(2):180-186.
49. Tissier F, Louvel A, Grabar S, et al. Cyclin E correlates with malignancy and adverse prognosis in adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol*. Jun 2004;150(6):809-817.
50. Johanssen S, Hahner S, Saeger W, et al. Verbesserungsbedarf beim klinischen Management von Patienten mit Nebennierenkarzinom in Deutschland. *Dt. Ärzteblatt*. 2010;in Druck.
51. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. C167 2004:136.

52. Macfarlane DA. Cancer of the adrenal cortex: the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. *Ann R C Surg Engl.* C146 1958;23(3):155-186.
53. Sullivan M, Boileau M, Hodges CV. Adrenal cortical carcinoma. *J Urol.* C42 1978;120(6):660-665.
54. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler 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.* Jan 15 2009;115(2):243-250.
55. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, 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. *Eur J Cancer.* C264 2010;46(4):713-719.
56. Lee JE, Berger DH, el-Naggar AK, et al. Surgical management, DNA content, and patient survival in adrenal cortical carcinoma. *Surgery.* G41 1995;118(6):1090-1098.
57. Kendrick ML, Lloyd R, Erickson L, et al. Adrenocortical carcinoma: surgical progress or status quo? *Arch Surg.* G38 2001;136(5):543-549.
58. Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Crucitti P. The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. *Surgery.* C13 1996;119(2):161-170.
59. Hedican SP, Marshall FF. Adrenocortical carcinoma with intracaval extension. *J Urol.* C192, E114, G39 1997;158(6):2056-2061.
60. Mingoli A, Nardacchione F, Sgarzini G, Marzano M, Ciccarone F, Modini C. Inferior vena cava involvement by a left side adrenocortical carcinoma: operative and prognostic considerations. *Anticancer Res.* Sep-Oct 1996;16(5B):3197-3200.
61. Smith CD, Weber CJ, Amerson JR. Laparoscopic adrenalectomy: new gold standard. *World J Surg.* G1 1999;23(4):389-396.
62. Cobb WS, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Laparoscopic adrenalectomy for malignancy. *Am J Surg.* G47 2005;189(4):405-411.
63. Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N, et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery.* C197 2005;138(6):1078-1085; discussion 1085-1076.
64. Brix D, Allolio B, Fenske W, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol.* Oct 2010;58(4):609-615.

65. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Apr 2009;23(2):273-289.
66. Didolkar MS, Bescher RA, Elias EG, Moore RH. Natural history of adrenal cortical carcinoma: a clinicopathologic study of 42 patients. *Cancer.* C96 1981;47(9):2153-2161.
67. Percarpio B, Knowlton AH. Radiation therapy of adrenal cortical carcinoma. *Acta Radiol Ther Phys Biol.* C137 1976;15(4):288-292.
68. King DR, Lack EE. Adrenal cortical carcinoma: a clinical and pathologic study of 49 cases. *Cancer.* C135 1979;44(1):239-244.
69. Magee BJ, Gattamaneni HR, Pearson D. Adrenal cortical carcinoma: survival after radiotherapy. *Clin Radiol.* C136 1987;38(6):587-588.
70. Schulick RD, Brennan MF. Adrenocortical carcinoma. *World J Urol.* C18 1999;17(1):26-34.
71. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer.* Apr 28 2009.
72. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, et al. Adjuvant radiation therapy of the tumor bed prevents local recurrences in adrenocortical carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabet.* 2006;114(Suppl 1):S17 (abstract P01-003).
73. Hahner S, Fassnacht M. Mitotane for adrenocortical carcinoma treatment. *Curr Opin Investig Drugs.* C134 2005;6(4):386-394.
74. Bergenstal D, Lipsett M, Moy R, Hertz R. Regression of adrenal cancer and suppression of adrenal function in men by o,p-DDD. *Transactions of American Physicians.* C141 1959;72:341.
75. Bergenstal DM, Hertz R, Lipsett MB, Moy RH. Chemotherapy of adrenocortical cancer with o,p-DDD. *Ann Intern Med.* C111 1960;53:672-682.
76. Lubitz JA, Freeman L, Okun R. Mitotane use in inoperable adrenal cortical carcinoma. *Jama.* C110 1973;223(10):1109-1112.
77. Venkatesh S, Hickey RC, Sellin RV, Fernandez JF, Samaan NA. Adrenal cortical carcinoma. *Cancer.* C153 1989;64(3):765-769.
78. Schteingart DE, Motazed A, Noonan RA, Thompson NW. Treatment of adrenal carcinomas. *Arch Surg.* C81 1982;117(9):1142-1146.
79. Dickstein G, Shechner C, Arad E, Best LA, Nativ O. Is there a role for low doses of mitotane (o,p'-DDD) as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab.* M61, C129 1998;83(9):3100-3103.

80. Dickstein G. Is there a role of Low dose of mitotane as adjuvant therapy in adrenocortical carcinoma? - authors' response. *J Clin Endocrinol Metab.* C164 1999;84(4):1488-1489.
81. Terzolo M, Pia A, Berruti A, et al. Low-dose monitored mitotane treatment achieves the therapeutic range with manageable side effects in patients with adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* C26 2000;85(6):2234-2238.
82. Khan TS, Imam H, Juhlin C, et al. Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. *Ann Oncol.* C154 2000;11(10):1281-1287.
83. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med.* May 2 2012.
84. Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol.* C11 1999;6(8):719-726.
85. Jensen JC, Pass HI, Sindelar WF, Norton JA. Recurrent or metastatic disease in select patients with adrenocortical carcinoma. Aggressive resection vs chemotherapy. *Arch Surg.* C101 1991;126(4):457-461.
86. Quinkler M, Hahner S, Wortmann S, et al. Treatment of advanced adrenocortical carcinoma with erlotinib plus gemcitabine. *J Clin Endocrinol Metab.* C225 2008;93(6):2057-2062.
87. Wortmann S, Quinkler M, Ritter C, et al. Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol.* Feb 2010;162(2):349-356.
88. Fassnacht M, Wittekind C, Allolio B. [Current TNM classification systems for adrenocortical carcinoma]. *Pathologe.* Sep 2010;31(5):374-378.
89. Berruti A, Ferrero A, Sperone P, et al. Emerging drugs for adrenocortical carcinoma. *Expert Opin Emerg Drugs.* Sep 2008;13(3):497-509.
90. Carden CP, Kim ES, Jones RL, et al. Phase 1 study of intermittent dosing of OSI-906, a dual tyrosine kinase inhibitor of insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) and insulin receptor (IR) in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2010;28(15 suppl):2530.

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Weiss-Score	8
Tabelle 2: Alte Klassifikationssysteme	9
Tabelle 3: Tumorklassifikationssystem nach WHO und ENSAT	10
Tabelle 4: Patientencharakteristika.....	26
Tabelle 5: Anzahl der befallenen Organe zum Zeitpunkt des Rezidivs	28
Tabelle 6: Anzahl der tumorösen Läsionen zum Zeitpunkt des Rezidivs	28
Tabelle 7: Tumorausdehnung zum Zeitpunkt des Rezidivs	29
Tabelle 8: zusätzlich durchgeführte Therapie untergliedert nach dem Resektionsstatus	30
Tabelle 9: Univariate und multivariate Regressionsanalyse der Gesamtkohorte bezogen auf den Tumorprogress	33
Tabelle 10: Univariate und multivariate Regressionsanalyse der Gesamtkohorte bezogen auf das Überleben nach dem Rezidiv	37
Tabelle 11: Anzahl der verstorbenen und lebenden Patienten und das mediane Überleben unter Berücksichtigung der Prognosefaktoren in der Gesamtkohorte	39
Tabelle 12: Univariate und multivariate Regressionsanalyse der potentiell komplett resektablen Subgruppe bezogen auf den Tumorprogress	41
Tabelle 13: Univariate und multivariate Regressionsanalyse der potentiell komplett resektablen Subgruppe bezogen auf das Überleben nach dem Rezidiv	44
Tabelle 14: Anzahl der verstorbenen und lebenden Patienten und das mediane Überleben unter Berücksichtigung der Prognosefaktoren in der potentiell komplett resektablen Subgruppe.....	46

10 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Flowchart	25
Abbildung 2: Multivariate-adjustiertes Progressions-freie Überleben in Abhängigkeit von der Operation des Rezidivs (A) und der Zeit bis zum Rezidiv (B) in der Gesamtkohorte.....	34
Abbildung 3: Multivariate-adjustiertes Überleben nach Rezidiv in Abhängigkeit von der Operation des Rezidivs (A) und der Zeit bis zum Rezidiv (B) in der Gesamtkohorte	38
Abbildung 4: Multivariate-adjustiertes Progressions-freie Überleben in Abhängigkeit von der Operation des Rezidivs (A) und der Zeit bis zum Rezidiv (B) in der potentiell komplett resektablen Subgruppe	42
Abbildung 5: Multivariate-adjustiertes Überleben nach Rezidiv in Abhängigkeit von der Operation des Rezidivs (A) und der Zeit bis zum Rezidiv (B) in der potentiell komplett resektablen Subgruppe	45

11 Danksagung

Mit der Fertigstellung der Dissertationsschrift ist es an der Zeit einigen besonderen Personen meinen Dank auszusprechen:

In erster Linie danke ich Priv.-Doz. Dr. med. Martin Fassnacht, der mich mit unerschöpflicher Energie und ohne tageszeitlichen Einschränkungen seit Jahren bei dieser schwierigen Fragestellung betreut hat. Seine wertvolle konstruktive Kritik und entscheidenden Hilfestellungen, wenn kein Licht im Tunnel zu sehen war, haben zum Gelingen dieser Arbeit und der bevorstehenden Publikation beigetragen.

Nicht weniger zu danken gilt es Herrn Prof. Dr. med. Bruno Allolio, der mich herzlichst in die Endokrino-Familie aufgenommen hat. Neben dem selbstständigen wissenschaftlichen Arbeiten hat er mich während meiner einjährigen internistischen Assistententätigkeit für die über-den-Tellerrand-schauende Medizin sensibilisiert. Für die breitwillige Übernahme des Zweitgutachtens bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Christoph-Thomas Germer.

Ein ganz herzlicher Dank gilt der Endokrino-Familie der Universität Würzburg, die zu einer angenehmen Arbeitsatmosphäre beigetragen hat. Insbesondere möchte ich Michaela Haaf erwähnen: Hand in Hand haben wir am Nebennierenkarzinom-Register zusammengearbeitet. Auch nach meiner Zeit in Würzburg habe ich bei ihr ein gemütliches Zuhause gefunden. Vielen herzlichen Dank Dr. med. Timo Deutschbein, der für die Publikation dieser vorliegenden Ergebnisse ein hohes Maß an Energie und Zeit mitinvestiert hat.

Nicht zuletzt bin ich Sophie Brenner und Familie für ihre tatkräftige und geduldige Unterstützung zu Dank verpflichtet. Der größte Dank jedoch gebührt meinen Eltern und meiner Schwester Aynur. Sie haben mich während des Studiums und während meiner Dissertationsarbeit uneingeschränkt liebevoll und vielseitig unterstützt. Ihnen sei die vorliegende Arbeit von ganzem Herzen gewidmet.

12 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Erdogan
Vorname: Ilknur
Geburtsdatum, -ort: 02.07.1983, Nürtingen
Anschrift: Heinrich-Heine-Str.3
82152 Planegg-München
Zivilstand: Ledig

SCHULBILDUNG

1989 – 1994 Konrad-Widerhold-Grundschule in Kirchheim/Teck
1994 – 1996 Teck-Realschule in Kirchheim/Teck
1996 – 2003 Ludwig-Uhland-Gymnasium in Kirchheim/Teck
Juni 2003 Allgemeine Hochschulreife

HOCHSCHULBILDUNG

April 2004 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
April 2006 Erfolgreiches Ablegen der ersten ärztlichen Prüfung
April 2006 Beginn des klinischen Teils des Studiums an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Juni 2010 Erfolgreiches Ablegen der zweiten ärztlichen Prüfung

STIPEDIUM

2005-2007 Studienförderung der Wilhelm-Narr-Stiftung

FAMULATUREN

August/September 2006 Fachrichtung Chirurgie
Chirurgische Klinik des Bürgerspitals in Stuttgart
August 2007 Fachrichtung Kardiologie
Kardiologische Praxis Dr. Smetak in Kirchheim/Teck
Februar 2008 Fachrichtung Gynäkologie und Geburtshilfe
Kreiskrankenhaus Nürtingen
März 2008 Fachrichtung Anästhesie
Kreiskrankenhaus Kirchheim/Teck

PRAKTISCHES JAHR

Februar 2009 – Mai 2009	Fachrichtung Viszeral- und Unfallchirurgie Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt
Juni 2009 – September 2009	Fachrichtung Innere Medizin Universitätsklinik Würzburg
Oktober 2009 – Januar 2010	Fachrichtung Gynäkologie und Geburtshilfe Universitätsklinik Würzburg

ÄRZTLICHE TÄTIGKEIT

Juni 2010 – Juni 2011	Assistenzärztin der Inneren Medizin an der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Würzburg Allgemeine Innere Medizin Endokrinologische und diabetologische Schwerpunktstation
seit Juli 2011	Assistenzärztin der Gynäkologie und Geburtshilfe Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Klinikum der Universität München-Großhadern

PROMOTION

Sommer 2008	Beginn der ärztlichen Dissertation Inneren Medizin an der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Würzburg, Bereich Endokrinologie, mit dem Thema „Evaluation unterschiedlicher Therapieoptionen beim Rezidiv eines Nebennierenkarzinoms“
-------------	---

VERÖFFENTLICHUNGEN

- I.Erdogan**, S.Johanssen, S.Hahner, C.Jurowich, W.Fenske, M.Quinkler,
H.S.Willenberg, F.Beuschlein, D.Brix, B.Allolio, M.Fassnacht
*Impact of surgery on clinical outcome in patients with recurrence of adrenocortical
carcinoma.*
Postervortrag; European Congress of Endocrinology, 2009, P194
- J.Reibetanz, C.Jurowich, **I.Erdogan**, C.Nies, N.Rayes, H.Dralle, M.Behrend, B.Allolio,
M.Fassnacht
*Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical
carcinoma.*
Ann Surg. 2012 Feb; 255(2):363-9.

T.Deutschbein, **I.Erdogan**, C.Jurowich, M.Kroiss, W.Fenske, S.Hahner, A.Heidemeier, M.Quinkler, J.Reibetanz, H.S.Willenberg, F.Beuschbein, C.Fottner, P.Langer, S.Klose, D.Brix, B.Allolio, M.Fassnacht

The role of surgery in the management of recurrent adrenocortical carcinoma.

Postervortrag; Symposium Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, 2012, P1 6-3

I.Erdogan, T.Deutschbein, C.Jurowich, M.Kroiss, M.Quinkler, J.Waldmann, H.S.Willenberg, F.Beuschbein, C.Fottner, S.Klose, A.Heidemeier, D.Brix, W.Fenske, S.Hahner, J.Reibetanz, B.Allolio, M.Fassnacht

The role of surgery in the management of recurrent adrenocortical carcinoma.

The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2013 Jan; 98(1):181-91.