

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Thalidomid als Therapieoption beim fortgeschrittenen
Nebennierenkarzinom**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Daniela Körbl
aus Günzburg**

Würzburg, Januar 2015

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. habil. Martin Faßnacht-Capeller
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Thorsten Bley
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 02.09.2015

Die Promovendin ist Ärztin

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Anatomie und Physiologie	1
1.2.	Nebennierenkarzinom	1
1.2.1.	Epidemiologie	1
1.2.2.	Pathogenese	3
1.2.3.	Klinik.....	4
1.2.4.	Diagnostik	6
1.2.4.1.	Hormondiagnostik	6
1.2.4.2.	Bildgebung	7
1.2.4.3.	Biopsien	9
1.2.5.	Histopathologie.....	9
1.2.6.	Tumorstadium.....	11
1.2.7.	Therapie.....	12
1.2.7.1.	Chirurgie.....	12
1.2.7.2.	Strahlentherapie.....	13
1.2.7.3.	Mitotane.....	14
1.2.7.4.	Rezidive und deren Therapie	16
1.2.7.5.	Zytotoxische Chemotherapie.....	17
1.2.7.6.	Molekular zielgerichtete Therapie.....	18
1.2.8.	Prognose	19
1.3.	Thalidomid.....	20
2.	Fragestellung	22
3.	Patienten und Methoden	23
3.1.	Das deutsche Nebennierenkarzinom-Register	23
3.2.	Einschlusskriterien.....	24
3.3.	Gesamtkollektiv aller Patienten und Materialgewinnung.....	24
3.4.	Definition der untersuchten Parameter	25
3.5.	Endpunkt der Analyse	27
3.6.	Statistik.....	28
4.	Ergebnisse	29
4.1.	Beschreibung der Patientenkohorte Thalidomid.....	29
4.1.1.	Demographische Parameter	29
4.1.1.1.	Alter und Geschlecht.....	29
4.1.2.	Tumorspezifische Parameter	30
4.1.2.1.	Vorthérapien.....	31

4.1.3.	Therapiespezifische Parameter	33
4.1.3.1.	Dosierung	33
4.1.3.2.	Nebenwirkungen	33
4.1.3.3.	Therapieansprechen	34
5.	Diskussion.....	38
5.1.	Klinischer Benefit	39
5.2.	Erst-/Zweitlinientherapie versus Dritt- bis Siebtlinientherapie	41
5.3.	Nebenwirkungen	42
5.4.	Änderung des Therapiealgorithmus?.....	43
5.5.	Limitationen der Studie	45
6.	Zusammenfassung	47
7.	Literaturverzeichnis.....	49
8.	Tabellenverzeichnis.....	58
9.	Abbildungsverzeichnis.....	58
	Danksagung	
	Lebenslauf.....	

1. Einleitung

1.1. Anatomie und Physiologie

Die Nebennieren sind endokrine Drüsen, die kappenartig über den beiden Nierenpolen liegen. Die Nebennieren werden zusammen mit der Niere von einer Kapsel umgeben und befinden sich im Retroperitonealraum. Die Nebenniere besteht aus zwei embryonal unterschiedlichen Teilen, der Rinde und dem Mark. Die Rinde macht die Hauptmasse des Organs aus und wird in drei Zonen unterteilt: Außen liegt die Zona glomerulosa, der Hauptbildungsort der Mineralokortikoide, vor allem des Aldosterons, das bei der Steuerung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes mitwirkt. Es folgt die Zona fasciculata, die als breiteste Schicht die Glukokortikoide bildet, welche den Kohlenhydrat- und Aminosäurestoffwechsel als auch das Immunsystem beeinflussen. Die dritte Zone ist die Zona reticularis, in der Sexualhormonvorläufer, vor allem das Dehydroepiandrosteron, gebildet werden. Das innen liegende Nebennierenmark setzt als modifiziertes peripheres sympathisches Ganglion die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin frei. Funktionell unterliegen die Zona fasciculata und glomerulosa einem komplexen Regelkreis. Die Freisetzung von Glukokortikoiden und Androgenen wird über den Hypothalamus via CRH und ACTH aus der Hypophyse gesteuert. Die Mineralokortikoide hingegen unterliegen der Regelung des Renin-Angiotensin-Systems.

1.2. Nebennierenkarzinom

1.2.1. Epidemiologie

Das adrenokortikale Karzinom (ACC) ist ein seltener und aggressiver Tumor, dessen Inzidenz laut dem `Third National Cancer Survey of 1975` (Luton et al., 1990) ursprünglich auf 0,5 - 2 Fälle pro 1.000.000 Einwohner pro Jahr geschätzt wurde. Aufgrund der sich verbessernden Bildgebung und steigender

Prävalenz im Alter ging man in den folgenden Jahren von einer zunehmenden Inzidenz aus (NIH Consens State Sci Statements, 2002; Grumbach et al., 2003). Kopf et al. beschrieb 2001 in seiner Arbeit 2 – 10 Nebennierenkarzinom-Fälle pro 1.000.000 Einwohner (Kopf et al., 2001). Bei Autopsien wird bei ca. 1% der unter 30-Jährigen ein Nebennierentumor unterschiedlicher Genese entdeckt, wohingegen bei den über 70-Jährigen die Rate bei über 7% liegt (NIH Consens State Sci Statements, 2002). Dabei beläuft sich die Anzahl der Nebennierenkarzinome auf 14% der Inzidentalome (Kebebew et al., 2006). Die neueste Untersuchung in den Niederlanden zeichnet allerdings einen abfallenden Trend ab. Dabei wurden alle Nebennierenkarzinomfälle in den Niederlanden im Zeitraum von 2003 bis 2010 betrachtet, wobei die 5-Jahres-Inzidenzrate von 1,3 auf 1,0 pro eine Millionen Personen Jahre gesunken ist (Kerkhofs et al., 2013). Auch ein Abfall der Gesamtinzidenzrate konnte beobachtet werden.

In der Altersverteilung lässt sich der erste Gipfel im Kindesalter beobachten, der zweite in der fünften Lebensdekade (NIH Consens State Sci Statements, 2002; Wooten and King, 1993). Die Inzidenz des adrenokortikalen Karzinoms unter den Kindern aus Südbrazilien wird im weltweiten Vergleich 10 - 15 mal höher geschätzt, was auf eine dort gehäuft auftretende Mutation im p53-Tumorsuppressorgen zurückzuführen ist (Faria and Almeida, 2012; Ribeiro et al., 2001). Grundsätzlich sind nach einer Metaanalyse von Wooten et al. mit 58,6% mehr Frauen als Männer (41,1%) betroffen (Wooten and King, 1993). Als Risikofaktoren für das Auftreten eines adrenokortikalen Karzinoms konnte ein starker Nikotinkonsum (> oder = 25/d) bei Männern festgestellt werden, bei Frauen die Dauereinnahme von oralen Kontrazeptiva mit Einnahmebeginn vor dem 25. Lebensjahr (Hsing et al., 1996).

Das adrenokortikale Karzinom präsentiert sich in unterschiedlichen klinischen Ausprägungen und hat insgesamt eine sehr ungünstige Prognose (NIH Consens State Sci Statements, 2002; Koschker et al., 2006).

1.2.2. Pathogenese

Die Mechanismen der Tumorgenese sind noch nicht vollständig geklärt, allerdings scheinen dabei unterschiedliche Faktoren eine Rolle zu spielen.

Zum einen tritt das Nebennierenkarzinom im Zusammenhang mit genetisch bedingten Syndromen auf, wie das Li-Fraumeni und das Beck-with-Wiedemann Syndrom (Kjellman et al., 2001; Wagner et al., 1994), zum anderen sind sporadische Fälle bekannt.

Das Li-Fraumeni Syndrom manifestiert sich zumeist im Kindes- oder Jugendalter und präsentiert sich in Form von Brustkrebs, Hirntumoren, Sarkomen, Osteosarkomen, Leukämie und in 4% der Fälle als adrenokortikales Karzinom (Hisada et al., 1998). Bei 70% der betroffenen Familien konnte dabei eine Mutation im p53-Tumorsuppressorgen festgestellt werden. Auch bei sporadisch aufgetretenen Fällen wurde bei 50 - 80% der Kinder in Nordamerika und Europa und bei 20 - 70% der Erwachsenen diese Mutation gefunden (Lehmann and Wrzesinski, 2012; Ohgaki et al., 1993). Das p53, das auf dem Chromosom 17p13 liegt und eine wichtige Rolle bei der DNA-Reparatur und Apoptose spielt, wird hierbei inaktiviert (Kirschner, 2002).

Bei 85% der adrenokortikalen Karzinome lässt sich ein Verlust der Heterozygotie auf 17p13 feststellen. Dies gilt als typisches Merkmal des adrenokortikalen Karzinoms und geht mit einer schlechteren Prognose und einem hohem Rezidivrisiko post operationem einher (Gicquel et al., 2001). Aber auch die Chromosomen 11q13 (>90%) und 2p16 (92%) sind beim Nebennierenkarzinom häufig von Heterozygotie oder Ungleichgewicht der Allele betroffen (Kjellman et al., 1999; Gicquel et al., 2001).

Das Beck-with-Wiedemann Syndrom ist eine Erkrankung, die mit Gigantismus, Makroglossie und dem Risiko für frühkindliches Auftreten von Hepatoblastomen, Wilms Tumor, Rhabdomyosarkomen und dem adrenokortikalen Karzinom einhergeht. Die genetische Ursache liegt in der Überexpression des IGF-2 Gens, das zusammen mit den Genen H19 und p57kip2 auf dem Chromosom 11p15 liegt (Fottner et al., 2004). IGF-2 ist ein

embryonaler Wachstumsfaktor und unterliegt dem maternalen Imprinting, wodurch nur das väterliche Gen exprimiert wird (Kirschner, 2002). Neben der Assoziation mit dem Beck-with-Wiedemann Syndrom wird die verstärkte Expression von IGF-2 mRNA auch bei den meisten sporadischen adrenokortikalen Karzinomen festgestellt (Gicquel et al., 1997; Boulle et al., 1998). Dies kommt meistens durch paternale Disomie zustande, die Verdoppelung der väterlichen 11p15 Allele oder seltener durch den Verlust des mütterlichen Allels, das die H19 Gene enthält (Gicquel et al., 1997).

Berthon A. et al. (Berthon et al., 2010) konnte zeigen, dass auch die konstitutionelle Aktivierung von beta-catenin eine wichtige Rolle bei der Tumor- und Malignitätsentwicklung spielt. In der neuesten Untersuchung an 45 Nebennierenkarzinomen wurden ursächlich für die Entstehung verschiedene Genveränderungen gefunden, worunter das ZNRF3 mit 21% als das Häufigste identifiziert wurde. ZNRF3 codiert eine E3-Ubiquitin Ligase und ist möglicherweise ein neues Tumorsuppressionsgen, das zum beta-catenin-Pfad Bezug hat (Assie et al., 2014). Zudem fanden Assie et al. heraus, dass es zwei verschiedene molekulare Untergruppen gibt, die mit unterschiedlichem Outcome assoziiert sind. Während die C1A-Untergruppe Mutationen und DNA-Methylierungen bedingt und mit schlechter Prognose vergesellschaftet ist, geht die C1B-Untergruppe mit der Deregulation von microRNA Clustern einher und weist eine gute Prognose auf (Assie et al., 2014). Des Weiteren trägt die Überexpression von stereoidogenic Factor 1 zur adrenokortikalen Tumorentstehung, im Kindesalter mehr als im Erwachsenenalter, bei (Sbiera et al., 2010b; Almeida et al., 2010) als auch die Überexpression von VEGF, dem vascular endothelial growth factor (Bernini et al., 2002) und von EGFR, dem epidermal growth factor receptor (Kamio et al., 1990; Sasano et al., 1994).

1.2.3. Klinik

Das adrenokortikale Karzinom wird zumeist entweder im Rahmen von Hormonexzessen und lokalen Beschwerden oder als Zufallsbefund bei

Bildgebung anderer Intention diagnostiziert. 60% der Patienten leiden unter einem funktionellen adrenokortikalen Karzinom und suchen mit Symptomen einer Hypersekretion von Steroiden einen Arzt auf, wobei sie über die typischen Stigmata wie Vollmondgesicht, Stiernacken und Fettsucht klagen. Des Weiteren kann sich das Cushing Syndrom in Osteoporose, Haut- und Muskelatrophie und diabetogener Stoffwechsellage mit oder ohne Virilisation präsentieren (Koschker et al., 2006; Libe et al., 2007). Gemäß einer Studie von Wajchenberg et al. (Wajchenberg et al., 2000) konnte vor allem bei adrenokortikalen Karzinomen im Kindesalter eine Überproduktion von Androgenen festgestellt werden wohingegen im Erwachsenenalter eher die Mischung aus Cushing- und Virilisationssymptomen überwiegt. Der Androgenexzess macht sich bei Frauen in Form von Akne, Hirsutismus, Effluvium und Oligomenorrhoe bemerkbar. Östrogen produzierende adrenokortikale Karzinome hingegen sind viel seltener und können bei nur 5 - 10% der männlichen Patienten beobachtet werden (Fassnacht und Allolio, 2009). Auch die Hypersekretion von Aldosteron als Ursache für die Hypertonie zählt zu den Raritäten (Seccia et al., 2005). Viel öfters kann man dessen Auswirkung im Rahmen des Cushing Syndroms beobachten, da das 11beta-Dehydrogenase Isozym 2 das anfallende Cortisol nicht ausreichend inaktivieren kann und somit über Wirkung am Mineralokortikoidrezeptor eine Hypokaliämie und Hypertonie induziert (Fassnacht et al., 2011).

Bei den verbleibenden 40% der Patienten mit einem nicht funktionellen adrenokortikalen Karzinom manifestiert sich die Erkrankung erst durch die Größenzunahme des Tumors und den damit einhergehenden abdominellen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Völlegefühl. Nur selten ist das Auftreten einer B-Symptomatik mit Fieber, Gewichtsverlust und Abgeschlagenheit beschrieben (Fassnacht und Allolio, 2009).

16% der adrenokortikalen Karzinome werden im Rahmen von Bildgebungen, initiiert aus anderer Indikation, als Zufallsbefunde entdeckt, weshalb sie oft als Inzidentalome bezeichnet werden (Johanssen et al., 2010).

1.2.4. Diagnostik

1.2.4.1. Hormondiagnostik

Die Arbeitsgruppe von ENSAT hat im Jahr 2005 Standards für die Diagnostik bei vermutetem oder bereits diagnostiziertem adrenokortikalem Karzinom aufgestellt (ENS@T, 2012).

Zu Beginn wird eine umfassende Hormonanalyse gefordert, um einerseits Differentialdiagnosen bzw. Fehldiagnosen auszuschließen und andererseits intra- oder postoperative Komplikationen, wie z.B. adrenale Krisen, vermeiden zu können (Fassnacht et al., 2011). Außerdem kann ein Steroidexzess die adrenokortikale Herkunft belegen und lässt in manchen Fällen die Einteilung in benigne versus maligne zu. So gelten zum Beispiel die Kosekretion von Androgenen und Cortisol sowie die vermehrte Produktion von Steroidvorläufern und Östrogenen bei Männern als höchst verdächtig auf ein adrenokortikales Karzinom (Fassnacht et al., 2004; Libe et al., 2007). Eine weitere Anwendung findet die präoperative Hormondiagnostik als Follow-up zur Rezidiverkennung (Libe et al., 2007).

Um eine Glukokortikoidhypersekretion auszuschließen sieht die ENSAT-Empfehlung einen Standard-Dexamethasonsuppressionstest über Nacht vor, die Bestimmung von basalem Cortisol im Serum, basalem ACTH im Plasma und freiem Cortisol im 24 Stunden Urin. Sexualhormone können über verschiedene Vorläufersubstanzen im Serum nachgewiesen werden, wie DHEA-S, 17-OH-Progesteron, Androstendion, Testosteron und 17-beta-Estradiol bei Männern und postmenopausalen Frauen. Hinweis auf einen Mineralokortikoidexzess gibt die Kaliumbestimmung im Serum und der Aldosteron/Renin-Quotient. Immer sollte auch ein Phäochromozytom durch Messung potentiell ausgeschiedener Catecholamine oder Metanephrine im 24 Stunden Urin oder der Meta- und Normetanephrinkonzentration im Plasma als wichtigste Differentialdiagnose ausgeschlossen werden (ENS@T, 2012).

1.2.4.2. Bildgebung

Die Bildgebung hat einen hohen Stellenwert bei der Differenzierung von Nebennierentumoren. Hierbei gelten CT und MRT als gleichwertige Verfahren zur Unterscheidung zwischen benignen und malignen Läsionen (NIH Consensus State Sci Statements, 2002; Honigschnabl et al., 2002; Ilias et al., 2007). Zum Diagnosezeitpunkt sind die Karzinome im Median 11 cm groß und präsentieren sich als Läsionen mit unscharfer Begrenzung, Nekrosen, Hämorrhagien und Verkalkungen (Fassnacht und Allolio, 2009; Ilias et al., 2007). Grundsätzlich spricht eine Tumorgröße von <3 cm für ein benignes Geschehen, während Durchmesser von >6 cm höchst wahrscheinlich maligne sind (Fassnacht et al., 2004). Ist die konventionelle Bildgebung und die Hormondiagnostik unklar, können nuklearmedizinische Verfahren wie FDG-PET oder Metomidate-Szintigraphie helfen.

CT

Im unenhanced CT kann die Bestimmung der Hounsfield Einheit Aufschluss über die Dignität des Nebennierentumors geben. Hierbei können Läsionen mit <10 HU als benigne eingestuft werden, wohingegen bei >10 HU ein Kontrastmittel CT mit Auswertung des Kontrastmittel-Auswaschverhaltens zur weiteren Differenzierung durchgeführt werden sollte (Caoili et al., 2002; Hamrahian et al., 2005; Honigschnabl et al., 2002; Ilias et al., 2007). Im Vergleich zu Adenomen zeigen Karzinome hierbei eine verzögerte Kontrastmittelauswaschung mit <60% nach 10 - 15 min (Ilias et al., 2007; Korobkin et al., 1998).

MRT

Für die Operationsplanung ist das MRT die beste Methode um die Invasion des Nebennierenkarzinoms in Nachbarorgane und in die Vena cava inferior zu bestimmen (Fassnacht und Allolio, 2009). Adrenokortikale Karzinome präsentieren sich dabei in der T1-gewichteten Aufnahme als isointens zur Leber

und in der T2-gewichteten Aufnahme mäßig bis vermehrt intens. Zudem kann nach der Gabe des Kontrastmittels Gadolinum ein verstärktes Enhancement und ein verlangsamtes Auswaschen beobachtet werden (Honigschnabl et al., 2002).

Nuklearmedizinische Bildgebungsverfahren

Der Einsatz von 18-Fluorodeoxyglucose-PET konnte in mehreren Studien als nützliche Methode zur Identifikation von potentiellen Nebennierenmalignomen identifiziert werden, vor allem wenn mittels CT oder MRT keine eindeutige Zuordnung möglich war (Becherer et al., 2001; Maurea et al., 2001). Eine vermehrte Aufnahme von 18F-FDG, mit einem Verhältnis Nebenniere zu Leber von $>1,45$ ist hoch prädiktiv für ein Malignom und zeigt einen verstärkten Glucosemetabolismus an (Groussin et al., 2009). Allerdings weisen auch einige hormonaktive Adenome und Phäochromozytome einen FDG-Uptake auf (Al-Hawary et al., 2005; Caoili et al., 2007). Hoch spezifisch zur Identifizierung von adrenokortikalen Neoplasien, von Metastasen adrenokortikaler Herkunft und zur Unterscheidung von anderen Tumorentitäten gelten Enzyminhibitoren, allem voran der Radiotracer Metomidate. Metomidate bindet dabei spezifisch an die 11beta-Hydroxylase und Aldosteron Synthase (Al-Hawary et al., 2005; Hahner et al., 2008), die speziell in adrenokortikalen Zellen exprimiert werden (Hahner and Sundin, 2011). Eine Studie von 2013 belegt die hohe Sensitivität und Spezifität der Bildgebung mit Iodmetomidate (Kreissl et al., 2013). Mittlerweile wird Iodmetomidate aufgrund seiner sehr spezifischen Aufnahme selbst als Therapieoption beim adrenokortikalen Nebennierenkarzinom eingesetzt (Hahner and Sundin, 2011).

Die Bildgebung ist nicht nur für die Charakterisierung des Tumors, sondern auch für das Staging von Bedeutung, aus dem sich die weitere Handlungsstrategie ergibt. Bei Erstdiagnose haben bereits 33% der Patienten Metastasen, wobei Lunge und Leber am häufigsten betroffen sind (Fassnacht und Allolio, 2009). Deswegen gehört das CT Thorax und CT oder MRT

Abdomen zu den Standarduntersuchungen und sollte auch im Follow-up alle drei Monate durchgeführt werden (Fassnacht et al., 2011).

1.2.4.3. Biopsien

Der diagnostische Einsatz von Feinnadelbiopsien prä operationem ist sehr umstritten. Einerseits belegen Studien eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Identifizierung und Klassifizierung von Nebennierentumoren (Lumachi et al., 2001; Saeger et al., 2003; Wadih et al., 1992), andererseits schließt eine negative Zytologie aufgrund der falsch negativen Rate ein Malignom nicht aus (NIH Consens State Sci Statements, 2002; Quayle et al., 2007). Des Weiteren birgt die Feinnadelbiopsie Risiken wie Hämorrhagien, Pneumothorax, Septikämien (Barzon and Boscaro, 2000) und Stickkanalmetastasen (Fassnacht et al., 2004) und hat meist keine Auswirkung auf die Therapiestrategie (Quayle et al., 2007). Deshalb bedarf es einer adäquaten Risiko-Nutzen-Abwägung, wobei folgende Entitäten als Indikationen für eine Feinnadelbiopsie gelten: metastasierte und inoperable Nebennierentumore, der Verdacht auf metastasierte extraadrenale Tumore, suspekter Infektion der Nebenniere und Nebennierenlymphome (Fassnacht et al., 2011; Quayle et al., 2007). Um hypertensive Krisen zu vermeiden muss vor jeder Feinnadelbiopsie ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden (NIH Consens State Sci Statements, 2002; Quayle et al., 2007).

1.2.5. Histopathologie

Um die Dignität eines Nebennierentumors zu klären ist die makroskopische als auch die histologische Begutachtung von Bedeutung. Verschiedene Score-Systeme, wie der Weiss-, Hough- und van Slooten-Score haben sich bei der Unterscheidung zwischen benignen und malignen Nebennierentumoren bewährt (Hough et al., 1979; van Slooten et al., 1985; Weiss et al., 1989). Der

Weiss-Score wird am häufigsten gebraucht und basiert auf neun mikroskopischen Kriterien, wobei ein Tumor bei drei oder mehr zutreffenden Punkten als Malignom eingestuft wird (Sasano et al., 2006; Weiss, 1984).

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
<i>Index: >3 Kriterien Malignität</i>	

Aber auch immunhistochemische Marker tragen zur Differenzierung bei. Die Bestimmung des Ki67 gibt den Proliferationsindex des Tumors an, der mit dem klinischen Outcome korreliert (Goldblum et al., 1993; Terzolo et al., 2001) und mit einem Wert von über 2,5 - 5 einen sensitiven und spezifischen Marker für ein adrenokortikales Karzinom darstellt (Sasano et al., 2006; Wachenfeld et al., 2001). Zahlreiche weitere Marker, wie die Hyperproduktion von Cyclin E, LOH 17p13 und Überexpression von IGF-II-Gen können zur Dignitätsklärung beitragen (Libe et al., 2007; Tissier et al., 2004). Die Bestimmung des Transkriptionsfaktors SF-1, eines Transkriptionsfaktors, der an der Entwicklung der Niere beteiligt ist, kann die adrenokortikale Herkunft mit hoher Sensitivität und Spezifität klären. Zudem gilt er als Stadium unabhängiger Prognosefaktor beim Nebennierenkarzinom (Sbiera et al., 2010a). Für die weitere Therapieplanung sind auch der Resektionsstatus und damit auch eine eventuelle Tumorkapselbeschädigung essentiell (Fassnacht et al., 2011).

1.2.6. Tumorstadium

Das aktuell anerkannte Klassifikationssystem für Nebennierenkarzinome ist die TNM Klassifikation, erarbeitet 2008 von dem European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT). Gemäß einer Studie nach Lughezzani et al. (Lughezzani et al., 2010) besitzt das ENSAT-Stagingsystem ein starkes prognostisches Potential und zeigt sich somit dem Vorgänger-Stagingsystem nach UICC von 2004 überlegen. Das ENSAT-Klassifikationssystem stellt eine Weiterentwicklung aus zahlreichen früher beschriebenen Systemen dar, wie das von Macfarlane (Macfarlane, 1958), Sullivan (Sullivan et al., 1978) und Lee (Lee et al., 1995), mit dem Ziel krankheitsfreies und krankheitsbezogenes Überleben besser vorhersagen zu können (Fassnacht et al., 2009).

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

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 > 5 cm; **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

Es definiert im Stadium I und II lokalisierte Tumore mit einer Größe von < 5 cm bzw. > 5 cm ohne Risikofaktoren, im Stadium III Tumore beliebiger Größe mit Infiltration in umliegendes Gewebe/Organe, in die Vena cava/Nierenvene sowie positive Lymphknoten und im Stadium IV beliebige Tumorgöße mit Metastasen (Fassnacht et al., 2009).

1.2.7. Therapie

1.2.7.1. Chirurgie

Die chirurgische Resektion stellt die Therapie der Wahl beim adrenokortikalen Karzinom dar um eine Langzeitremission zu erreichen (Icard et al., 2001; Schteingart et al., 2005). Bei fast allen Patienten mit einem Nebennierenkarzinom im Stadium I - II und bei den meisten im Stadium III kann eine komplette Resektion durchgeführt werden (Fassnacht und Allolio, 2009). In den Stadien II und III kann dabei die Mitentfernung von Niere, Leber, Milz, Pankreas, Magen und Darm notwendig werden (Schteingart et al., 2005). Auch bei Tumordinvasion in die Vena cava ist eine komplette Extirpation möglich, eventuell unter Einsatz eines kardialen Bypasses (Hedican and Marshall, 1997; Mingoli et al., 1996). Im Stadium IV kann die Chirurgie in Erwägung gezogen

werden, wenn dadurch eine Verbesserung der Prognose und eine Reduktion des Steroidexzesses erreicht werden kann (Libe et al., 2007). Ansonsten sollte auf ein Debulking verzichtet werden, da die Erholung von solch einem Eingriff oft langsam vonstattengeht und den Einsatz einer systemischen Chemotherapie verzögert (Fassnacht und Allolio, 2009). Eine regionale Lymphnodektomie erscheint beim lokalisierten adrenokortikalen Karzinom sinnvoll, da sie mit einem erniedrigten Rezidivrisiko sowie einer geringeren Sterberate einhergeht (Reibetanz et al., 2012).

Auch die Frage, ob ein adrenokortikales Karzinom im Stadium I und II, bei einer Größe von ≤ 10 cm, laparoskopisch oder offen reseziert werden soll, ist umstritten. Die Studien von Porpiglia et al. und die von Brix et al. (Brix et al., 2010; Porpiglia et al., 2010) konnten keinen Überlebensnachteil durch die laparoskopische versus der offenen Tumorsektion feststellen. Das Ergebnis anderer Studien hingegen belegt ein erhöhtes Risiko für Peritonealkarzinose nach einem laparoskopischen Eingriff und empfiehlt bei Verdacht oder gesichertem adrenokortikalem Karzinom die offene Chirurgie zu bevorzugen (Leboulleux et al., 2010; Miller et al., 2010). Jurowich et al. sieht daher die offene Adrenalektomie als Standard an, die laparoskopische Adrenalektomie sollte spezialisierten Zentren oder Studien überlassen werden (Jurowich et al., 2013).

1.2.7.2. Strahlentherapie

Lange galt die Radiotherapie beim adrenokortikalen Karzinom als ineffektiv, doch neue Studien belegen, dass die adjuvante Tumorbettbestrahlung das lokale Rezidivrisiko senken kann (Fassnacht et al., 2006; Polat et al., 2009; Sabolch et al., 2011). Deshalb wird Patienten mit histologisch unvollständiger Resektion (R1) oder unsicherem Resektionsstatus (Rx) eine Radiatio empfohlen. Ebenso gelten adrenokortikale Karzinome im Stadium III und sehr aggressive Tumore mit einem Ki67 von $>20\%$ als Indikation für eine Bestrahlung mit 1.8 - 2.0 Gy an fünf Tagen/Woche für fünf bis sechs Wochen

(Fassnacht und Allolio, 2009; Polat et al., 2009). Zur Schmerzreduktion und Vermeidung von lokalen Komplikationen wird die Strahlentherapie auch palliativ bei Knochen- und Gehirnetastasen eingesetzt (Libe et al., 2007; Polat et al., 2009).

1.2.7.3. Mitotane

Mitotane ist ein Derivat des Insektizids Dichlorodiphenyltrichloroethane, das zytotoxisch auf die Nebennierenrinde wirkt und eine Nekrose dieser zur Folge hat. Des Weiteren kann Mitotane die adrenale Steroidsynthese blockieren, indem es mit den Transkriptionsgenen für die steroidalen Enzyme interferiert (Lin et al., 2012). Somit findet Mitotane nicht nur beim adrenokortikalen Karzinom, sondern auch beim Cushing Syndrom Anwendung.

Mitotane wird seit 1960 als systemische Therapie beim fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom verwendet (Bergenstal et al., 1960). Hierbei galt der Einsatz beim inoperablen, lokoregionalen und metastasierten adrenokortikalen Karzinom als Therapie der Wahl (Hutter and Kayhoe, 1966; Lubitz et al., 1973).

Eine italienische retrospektive Studie von Terzolo konnte allerdings belegen, dass auch der adjuvante Gebrauch von Mitotane in einer Konzentration von >14 mg/l nach radikaler Tumorektomie ein verlängertes progressionsfreies Überleben mit sich bringt (Terzolo et al., 2013). Dieses ermutigende Ergebnis gilt es derzeit in einer randomisierten, prospektiven Phase-3 ADIUVO-Studie (Efficacy of Adjuvant Mitotane Treatment) zu untersuchen. Ziel ist es herauszufinden, ob der adjuvante Gebrauch von Mitotane auch bei Patienten mit niedrigem bis mäßigem Progressionsrisiko effektiv das krankheitsfreie Überleben verlängern kann. Die Auswertung wird im Dezember 2015 erwartet.

Van Slooten beschreibt eine gute Ansprechrate des Tumors als auch eine Überlebenszeitverlängerung bei einer Mitotane-Konzentration von >14 Mikrogramm/ml, die in weiteren Studien bestätigt wird (Baudin et al., 2001; Haak et al., 1994). Ab einem Level von >20 Mikrogramm/ml treten allerdings

neurologische Nebenwirkungen wie Ataxie, Verwirrung und Müdigkeit gehäuft auf (Baudin et al., 2001; van Slooten et al., 1984), weshalb eine regelmäßige Bestimmung der Mitotankonzentration im Plasma gefordert wird. Hierbei scheint die gemeinsame Messung von o,p´DDD zusammen mit dessen aktiven Metaboliten o,p´DDA von Vorteil zu sein (Hermsen et al., 2011). Bei guter Toleranz kann auch eine Plasmakonzentration bis zu 30 Mikrogramm/ml akzeptiert werden. Mitotane wird in Tablettenform verabreicht und erreicht seinen Wirkspiegel meist erst nach mehreren Wochen bis Monaten. Die Therapie wird mit 1,5 g/d gestartet und bis auf 6 - 7,5 g/d gesteigert. Mitotane besitzt eine schlechte Bioverfügbarkeit und ein kleines therapeutisches Fenster bei zahlreichen Nebenwirkungen (Hermsen et al., 2011). Als limitierender Faktor gelten häufig gastrointestinale Nebenwirkungen, die mit 5-Hydroxytryptamin-Blockern und Loperamid behandelt werden können. Aber auch weitere zahlreiche Nebenwirkungen, wie Hypercholesterinämie, Gynäkomastie, Leukopenie, Anstieg von Leberparametern und andere können zum vorübergehenden Therapieabbruch führen. Nach Abklingen der Symptomatik sollte die Therapie in verminderter Dosierung wieder aufgenommen werden. Die adrenolytische Wirkung von Mitotane auf die Zona fasciculata und reticularis sowie der gesteigerte Glukokortikoidmetabolismus und der Anstieg von Cortisol-binding-globulin führt zu einer Nebenniereninsuffizienz und erfordert die Substitution von Glukokortikoiden mit 50 - 80 mg/d. Bei Langzeiteinnahme kann auch eine Substitution mit Fludrocortisonen nötig werden, weshalb die Reninkonzentration ebenfalls regelmäßig kontrolliert werden sollte. Zudem bedarf es einer regelmäßigen Bestimmung von Schilddrüsen- und Leberparametern, Cholesterinwerten und Blutbildkontrollen (Fassnacht und Allolio, 2009).

Zusammenfassend empfiehlt Terzolo in adjuvanten als auch in fortgeschrittenen Fällen eine konstante Mitotankonzentration von 14 - 20 mg/l zu erreichen. Falls Mitotane als Monotherapie beim fortgeschrittenen Karzinom zum Einsatz kommt ist auch eine höhere Startdosis möglich (Terzolo et al., 2014).

Zu beachten gilt, dass nach neuesten Erkenntnissen Mitotane ein starker Induktor des CYP3A4 ist und somit für zahlreiche Arzneimittelinteraktionen verantwortlich ist (Kroiss et al., 2011).

1.2.7.4. Rezidive und deren Therapie

Momentan ist die Chirurgie die einzige Therapie, die eine Chance auf Heilung bietet. Dennoch erfahren bis zu 80% der Patienten, die sich einer radikalen Exzision unterzogen haben, ein Rezidiv meist mit Metastasen (Terzolo and Berruti, 2008).

Beim Auftreten von Rezidiven sollte immer die Möglichkeit eines chirurgischen Vorgehens in Betracht gezogen werden. Pommier et al. konnte bei Betroffenen, deren Rezidiv medikamentös behandelt wurde, eine Überlebenszeit von 19 Monaten im Gegensatz zu 56 Monaten nach chirurgischer Extirpation beobachten (Pommier and Brennan, 1992). Ebenso belegen weitere Studien einen Überlebensvorteil nach erneuter Operation bei Rezidiven oder Fernmetastasen (Schulick and Brennan, 1999b; Jensen et al., 1991). Eine zusätzliche Lebenszeitverlängerung ergibt sich, wenn das Rezidiv erst 12 Monate nach Erstdiagnose auftritt (Jensen et al., 1991). Erdogan et al. stellte den Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Auftreten eines Rezidivs und dem Nutzen einer Re-Operation dar. Die sich daraus ergebene Empfehlung ist, dass eine Rezidiv-Operation nur sinnvoll ist, wenn das Rezidiv nach über 12 Monaten nach Erst-Operation auftritt und eine komplette Resektion möglich erscheint. Bei Frührezidiven und inoperabel eingestuftem Rezidiven wird von einem chirurgischem Eingriff abgeraten (Erdogan et al., 2009). Nach erfolgter Re-Operation sollte eine adjuvante Chemotherapie so bald wie möglich angeschlossen werden. Kommt es trotz adjuvanter Mitotanetherapie zu einem erneuten Rezidiv, sollten andere Medikamente wie Streptozotocin oder Radiotherapie in Erwägung gezogen werden (Fassnacht et al., 2011). Falls keine Operation durchgeführt werden kann, empfiehlt sich die Einleitung einer

Chemotherapie. Im Falle eines Lokalrezidivs ohne Metastasen ist eine Tumorbettbestrahlung möglich.

1.2.7.5. Zytotoxische Chemotherapie

Die meisten Patienten profitieren vom adjuvanten Einsatz von Mitotane. Auch im metastasierten Zustand wird Mitotane als Basistherapie eingesetzt und kann im Falle einer Progression um zytotoxische Medikamente ergänzt werden.

Nach einem Würzburger Vorschlag wird bei nicht vorbehandelten Patienten zunächst eine Therapie mit Mitotane eingeleitet und nach vier Wochen der Mitotaneblutspiegel kontrolliert. Bei Werten >8 mg/l wird die Mitotanemonotherapie weitergeführt, bei Werten <4 mg/l wird die Therapie um zytotoxische Chemotherapeutika ergänzt (Fassnacht und Allolio, 2009). Etoposide, Doxorubicin und Cisplatin (EDP) plus Mitotane oder Streptozotocin plus Mitotane galten bis dato als Erstlinientherapien (Berruti et al., 2005; Khan et al., 2000), nachdem zahlreiche andere Chemotherapieschemata nur geringen Effekt auf das Outcome zeigten. Im Rahmen der FIRM-ACT Studie wurden die beiden Kombinationen verglichen. Dabei konnte in der EDP-Mitotane Gruppe mit 23,2% eine höhere Ansprechrate als in der Streptozotocin-Mitotane Gruppe mit 9,2% verzeichnet werden. Auch das krankheitsfreie Überleben war unter EDP-Mitotane mit 5,0 Monaten versus 2,1 Monaten unter Streptozotocin länger. Allerdings ergab sich kein Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit bei ähnlichem Nebenwirkungsspektrum (Fassnacht et al., 2012). Seit diesen Ergebnissen ist die Kombination aus Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin und Mitotane die Therapie erster Wahl.

Da nur $<50\%$ der adrenokortikalen Karzinome auf die oben genannte Chemotherapie ansprechen und dies dann meist nur für einen gewissen Zeitraum, bedarf es weiterer Alternativen. Ein Erklärungsansatz für diese relative Therapieresistenz ist die hohe Expression von P-Glykoprotein in den

Tumorzellen (Flynn et al., 1992; Haak et al., 1993), das als Effluxpumpe fungiert, aber auch die Produktion von DNA-Reparaturgenen.

1.2.7.6. Molekular zielgerichtete Therapie

Aktuell gilt die Kombination Gemcitabine plus metronomisches 5-Fluorouracil oder Capecitabine als eine der besten Zweitlinientherapien. Sperone et al. beobachtete unter diesem Therapieregime einen Benefit im Sinne von Stabilisation bzw. Regression bei 46,3% der Patienten nach vier Monaten Therapiezeitraum (Sperone et al., 2010). Insgesamt ist diese Therapie relativ gut verträglich.

Eine Therapie mit dem EGF-Rezeptor Inhibitor Erlotinib mit Gemcitabine wurde an zehn Patienten mit fortgeschrittenem adrenokortikalem Karzinom untersucht und zeigte nur geringe bis keine Wirkung (Quinkler et al., 2008). Ein positiver Effekt blieb auch unter einer Therapie mit dem EGF-Rezeptorantagonist Gefitinib aus (Samnotra et al., 2007). Ebenfalls kann das Schema Bevacizumab plus Capecitabine, das an zehn Patienten erprobt wurde, wegen fehlendem Ansprechen nicht als 'Rettungs'-Therapie beim adrenokortikalen Karzinom eingesetzt werden (Wortmann et al., 2010). Die Studie um Berutti et al. untersuchte den Erfolg einer metronomischen Chemotherapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Sorafenib plus Paclitaxel. Trotz guter in vitro Aktivität ergab sich in vivo keine gute Tumoransprechrage (Berruti et al., 2012). Ein weiteres erprobtes Medikament ist der Multityrosinkinaseinhibitor Sunitinib, der einen mäßigen Nutzen beim fortgeschrittenen adrenokortikalen Karzinom zeigte. Allerdings scheint die gleichzeitige Einnahme von Mitotane durch die CYP P450-3A4 Aktivierung die Sunitinibspiegel zu senken und damit seine Aktivität herabzusetzen (Kroiss et al., 2012b). Ein weiterer Therapieansatz sind IGF1R-Antagonisten. Das OSI-906 bindet an den Insulin growth factor type 2, der auf den Tumorzellen vermehrt exprimiert wird. Leider sind die ersten Daten nicht vielversprechend. Ein weiterer Hoffnungsträger war der Einsatz von Everolimus, ein mTOR, das im IGFR-Pfad eine Downregulation bewirkt.

Allerdings konnte Fraenkel M. et al. keinen bedeutungsvollen Effekt feststellen. Eine mögliche Erklärung könnte auch hier die Interaktion mit Mitotane sein, verschiedene IGF-Signalwege oder andere Mechanismen, die beim Nebennierenkarzinom zur Downregulation des IGFs führen (Fraenkel et al., 2013).

1.2.8. Prognose

Das Nebennierenkarzinom besitzt mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 16 - 44% eine schlechte Prognose (Abiven et al., 2006; Haak et al., 1994; Icard et al., 2001; Schulick and Brennan, 1999a). Die Ursache für diese Schwankbreite liegt vermutlich daran, dass Patienten, die durch einen chirurgischen Eingriff geheilt wurden, in den Studien unterrepräsentiert sind.

Insgesamt ist die Prognose hauptsächlich vom Tumorstadium abhängig. Im ENSAT-Stagingsystem wurde die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I mit 84% festgelegt, im Stadium II mit 63%, im Stadium III mit 51% und im Stadium IV mit 15%.

Daneben gibt es zahlreiche prognostische Marker, die die Überlebensrate beeinflussen. Eine bedeutende Rolle spielt dabei eine Tumorgroße >12 cm (Stojadinovic et al., 2002) sowie der Nachweis histologischer Parameter wie Mitoseindex und Tumornekrose, die mit einem schlechteren Outcome einhergehen (Assie et al., 2007; Stojadinovic et al., 2002). Die Studie von Morimoto et al. zeigte, dass Patienten mit einem Ki67/MIB1LI von 7% oder einem Weiss-Score von >6 ein signifikant reduziertes krankheitsfreies Überleben haben (Morimoto et al., 2008). Ebenso scheint eine starke Exprimierung der Metalloproteinase Typ 2 als auch von GLUT1 in Tumorzellen eine erhöhte Mortalität mit sich zu bringen (Fenske et al., 2009; Volante et al., 2006). Eine französische Gruppe erarbeitete, dass die beiden Gene BUB1B und PINK1 das krankheitsfreie Überleben am besten vorhersagen können (de Reynies et al., 2009). Für die Therapieplanung beim Nebennierenkarzinom ist

die Studie von Ronchi et al. von Bedeutung. In dieser wurde herausgefunden, dass eine starke Expression von ERCC1 bei Patienten, die mit Platinderivaten behandelt werden, eine schlechte Prognose nach sich zieht (Ronchi et al., 2009).

1.3. Thalidomid

Bei Tumorrefraktaritat unter den oben angesprochenen Therapien gibt es kaum alternative Therapieoptionen. Unter diesem Gesichtspunkt mag der Einsatz von Thalidomid vielversprechend sein. Thalidomid ist ein Glutaminsaurederivat und weist ein hohes teratogenes Potential auf, weshalb es bereits ein Jahr nach seiner Markteinführung zur Behandlung von Morgenubelkeit in der Schwangerschaft 1961 wieder vom Europäischen Markt genommen wurde. In daraufhin folgenden Studien konnten Thalidomid antiinflammatorische, antiangiogenetische und immunmodulatorische Effekte zugeschrieben werden. Thalidomid besitzt die Fähigkeit verschiedene Zytokine wie Interleukin 6/10/12/1 β und Tumor Nekrosefaktor Alpha (TNF-alpha) in ihrer Aktivität und Sekretion zu verändern. Thalidomid kann die Produktion von TNF-alpha supprimieren, was zu verminderten Oberflachenadhasionsmolekulen auf Endothelzellen führt. Zudem hemmt Thalidomid einen Transkriptionsfaktor NF-KB, der für die Regulation von inflammatorischen Genen zuständig ist. Auf diesem Weg kommt es zur Hemmung des Immunsystems, des Wachstums und der Angiogenese. Die Stimulation von CD8+ T-Zellen führt zu einem Anstieg verschiedener Interleukine, die die T-Zellproduktion verstärken und Killerzellen aktivieren, die Tumorzellen angreifen. Die Kombination mit entzündungshemmenden Medikamenten wie Dexamethason kann die antiangiogenetische und Anti-Tumoraktivitat von Thalidomid verstärken (Zhou et al., 2013).

Seit 1965 wird Thalidomid als Therapeutikum beim Erythema nodosum leprosum verwendet und erhielt 1998 seine Zulassung für diese Indikation. Thalidomid hat zunehmend im dermatologischen Bereich seine Berechtigung

gefunden und wird neben dem Erythema nodosum leprosum vor allem zur Behandlung von Lupus erythematoses, Morbus Behcet, Lichen, Graft versus Host disease und AIDS eingesetzt. Die Fähigkeit Gewebsstrukturen aufgrund von antiangiogenetischen und immunmodulatorischen Effekten zu verändern machte man sich bei der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen wie dem multiplen Myelom als auch bei soliden Tumoren wie dem Nierenzellkarzinom und dem Prostatakarzinom zu Nutze. Ein eindeutiger Benefit ist allerdings nur beim Multiplen Myelom belegt (Kumar et al., 2012). Auch Shortt et al. beschreibt eine hohe selektive Antitumoraktivität bei B-Zell-Neoplasien und Myelodysplasien mit Zerstörung des Chromosoms 5q (Shortt et al., 2013). Seit 2006 ist Thalidomid in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms in den USA unter strengem Monitoring zugelassen (Zhou et al., 2013). Die Teratogenität als Hauptnebenwirkung kann mit der Entstehung von oxidativen Stress durch freie Radikale und durch die Angiogenesehemmung erklärt werden (Kumar et al., 2012). Nach oraler Einnahme erreicht Thalidomid seine maximale Konzentration nach drei bis vier Stunden. Thalidomid wird nur minimalst in der Leber metabolisiert, spontan zu zahlreichen renalen Ausscheidungsprodukten hydrolysiert und zu über 90% mit dem Urin oder den Faeces ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt sechs Stunden, wobei diese durch eine langsame Absorption im Gastrointestinaltrakt aufgrund schlechter Löslichkeit bedingt wird. Thalidomid weist im Bereich von 50 - 400 mg einen dosisabhängigen Konzentrationsanstieg auf. Alter, Geschlecht und Rauchen haben keinen, Nahrungsmittel nur geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik. Bei Leber- oder Nierenerkrankungen ist kein Einfluss auf die Pharmakokinetik zu erwarten (Teo et al., 2004).

Hoffnung auf den Einsatz von Thalidomid auch beim fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom machte ein Erfolg versprechender Case Report von 2005 (Chacon et al., 2005). Chacon beschreibt den Fall einer 40-jährigen Patientin, bei der ein 17 x 16 cm großes Nebennierenkarzinom reseziert wurde. Anschließend erhielt die Patientin eine adjuvante Therapie mit sechs Zyklen Epirubicin und Cisplatin. Zwei Jahre später wurde eine hepatische

Metastasierung diagnostiziert. Auf drei Zyklen Carboplatin und Etoposid und vier Monate Mitotane-Therapie hin zeigte sich die Patientin weiterhin progredient. Es wurde eine Therapie mit 100 mg Thalidomid pro Tag begonnen und nach einem Monat auf 200 mg erhöht. Fünf Monate später konnte radiologisch im Vergleich zur Voraufnahme ein Ansprechen festgestellt werden. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Fallberichtes war die Patientin beschwerdefrei. Trotz dieses ermutigenden Ergebnisses gibt es bis dato keine weitere Studien, die eine Wirksamkeit von Thalidomid belegen.

2. Fragestellung

Wie unter 1.2.7.5. beschrieben, wurden bereits zahlreiche Chemotherapeutika zur Behandlung des Nebennierenkarzinoms erprobt, allerdings mit nur mäßigem bis zu vernachlässigendem Erfolg. Um die Prognose der betroffenen Patienten zu verbessern wird stetig nach weiteren Therapiealternativen gesucht.

In Anlehnung an einen Case Report veröffentlicht in 2005 (Chacon et al., 2005), in dem bei einer Patientin mit fortgeschrittenem Nebennierenkarzinom ein gutes Ansprechen auf eine Therapie mit Thalidomid beschrieben wird, hat sich die deutsche Studiengruppe Nebennierenkarzinom 2006 intern auf Thalidomid als eine der möglichen 'Rettungs'-Therapien geeinigt. Ziel der Untersuchung ist es, die in Deutschland seit 2005 erfassten Fälle systematisch zu untersuchen, um zu einer besseren Beurteilbarkeit der Therapie mit Thalidomid zu kommen.

Es ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. Profitieren Patienten von der Behandlung mit Thalidomid im Sinne eines klinischen Benefits?
2. Ist der Einsatz von Thalidomid als Erst-/Zweitlinientherapie im Vergleich zum Einsatz als Dritt-/Viertlinientherapie vorteilhafter?

3. Welche Nebenwirkungen sind mit der Einnahme von Thalidomid beim Nebennierenkarzinom assoziiert?

4. Lassen sich aus den Ergebnissen Änderungen für den Therapiealgorithmus beim Nebennierenkarzinom ableiten?

3. Patienten und Methoden

Als Grundlage für diese Studie diente das deutsche Nebennierenkarzinom-Register der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, das zum Zeitpunkt der Datenerhebung 853 Patienten erfasste.

3.1. Das deutsche Nebennierenkarzinom-Register

Das deutsche Nebennierenkarzinom-Register wurde 2003 gegründet mit dem Ziel den klinischen Verlauf dieser seltenen Erkrankung zu erfassen und somit den Betroffenen langfristig eine bessere Behandlung und Betreuung zu gewährleisten. Dazu wurden retrospektiv Informationen bundesweit über bisherige Diagnostik, Therapie und Nachfolgeuntersuchung von Betroffenen mit Erstdiagnose eines Nebennierenkarzinoms zwischen 1983 bis 2003 gesammelt. Im weiteren Verlauf wurden die behandelnden Ärzte oder die Patienten selbst in regelmäßigen Abständen, circa alle sechs Monate, kontaktiert, um den jeweils aktuellen Stand der jeweiligen Krankengeschichte zu erfragen. Außerdem werden seit 2003 jedes Jahr neue Patienten in das Register aufgenommen und alle gesammelten Daten von geschultem medizinischem Personal in die Datenbank eingegeben. Diese Daten stehen dann in pseudonymisierter Form für retro- und prospektive Studien zu therapielevanten Fragestellungen zur Verfügung. Durch Kooperation mit Netzwerken in Italien und Frankreich wurde das deutsche Nebennierenkarzinom-Register inzwischen zu einem Europäischen erweitert.

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

3.2. Einschlusskriterien

In die retrospektive Studie eingeschlossen wurden alle Patienten mit gesichertem Nebennierenkarzinom, die im Laufe ihres Krankheitsverlaufes eine Therapie mit Thalidomid für mindestens vier Wochen erhalten haben. Ausreichende Daten zur Diagnosestellung und zu vorangegangenen Therapiedetails waren ebenfalls erforderlich. Zudem mussten folgende Kriterien erfüllt sein: Alter >18 Jahre, schriftliche Einverständniserklärung, sichtbarer Tumorprogress bei Aufnahme in die Studie, letzte Bildgebung <30 Tage vor Therapiestart, keine vorangegangene Therapie mit Thalidomid.

3.3. Gesamtkollektiv aller Patienten und Materialgewinnung

In der zu untersuchenden Kohorte wurden alle Patienten erfasst, die Thalidomid über einen Zeitraum von mehr als vier Wochen als Therapeutikum erhalten haben und die oben genannten Einschlusskriterien erfüllten. Um genau dieses Kollektiv herauszufiltern bedienten wir uns der Suchmaske im deutschen Nebennierenkarzinom-Register und erhielten 17 pseudonymisierte Fälle, die unter dem Button Therapie mit Thalidomid dokumentiert waren. Im nächsten Schritt glichen wir die pseudonymisierten Patientennummern mit den dahintersteckenden Namen ab und durchsuchten die bereits in Würzburg gesammelten Unterlagen. Bei etlichen Patienten fehlten Daten zu bisherigen Therapien, zum Therapiezeitraum, zu Nebenwirkungen und Dosierung von Thalidomid und auch Bildgebungsmaterial. Um diese Informationslücke zu schließen wurden die jeweiligen Kliniken und Arztpraxen aufgefordert uns die entsprechenden Dokumente zukommen zu lassen. Die erhaltenen Arztbriefe

und Befunde wurden dem jeweiligen Patienten zugeordnet und relevante Daten in das Nebennierenkarzinom-Register eingepflegt. Die zugesandten CT-Bilder wurden ins klinikeigene, digitale Bildgebungsprogramm eingelesen, um genau analysiert werden zu können. Anschließend konnten die gesammelten Daten in eine Datenbank übertragen und ausgewertet werden.

3.4. Definition der untersuchten Parameter

Folgende potentielle Prognosefaktoren wurden in unserer Datenbank erfasst und analysiert:

Patientencharakteristika

Alle Patienten wurden pseudonymisiert mit Angabe von Geburtsdatum und Geschlecht für die Auswertung erfasst. Zudem wurde das Alter bei Erstdiagnose sowie bei Therapiestart mit Thalidomid ermittelt. Auch der Todestag beziehungsweise der letzte Tag mit dem Status 'lebend' wurde in die Tabelle aufgenommen.

Tumorcharakteristika

Um das Nebennierenkarzinom histologisch einzugruppieren wurden dem Nebennierenkarzinom-Register Informationen zu histologisch relevanten Parametern entnommen, wie der Ki67, das Vorliegen von Mitosen und die Score-Werte nach Weiss, van Slooten und Hough. Außerdem war von Interesse, ob die Histologie von dem Referenz-Pathologen der Universität Würzburg, Herrn Professor Saeger aus Hamburg, nachbeurteilt wurde.

Auch das ENSAT-Stadium bei Erstdiagnose und der Zeitpunkt, ab dem das Nebennierenkarzinom als inoperabel galt, wurden in die Datenbank aufgenommen. Es erfolgte eine Einteilung, ob bei Erstdiagnose ein

Hormonexzess vorlag und ob bei Therapiestart ein Glukokortikoidexzess bestand.

Vortherapien

Des Weiteren wurden alle bereits durchgeführten Therapien wie Voroperationen, Radiotherapie, Radiofrequenzablation, Iodmetomidate, Chemoembolisation und systemische Therapien erfasst. Die jeweilige Anzahl und der jeweilige Therapiezeitraum gingen in die Auflistung mit ein um zu eruieren, wie viele Therapien und wie lange der Patient die jeweilige Therapie bereits erhalten hat. Um Angaben zur Mitotanetherapie unter Thalidomid zu erhalten machten wir die Mitotanespiegel zu Therapiestart als auch im Verlauf mit Hilfe des Programms Lysosafe ausfindig.

Therapiedetails und Nebenwirkungen

Aus den vorliegenden Arztbriefen und dem Nebennierenkarzinom-Register wurden sämtliche Informationen zur Thalidomidtherapie entnommen: Therapiezeitraum mit Datum vom Beginn und Ende der Therapie, Zeitraum vom letzten Staging bis zum Therapiestart mit Thalidomid, Zeitraum vom Therapiestart bis zum ersten Restaging und Auftreten von Progression, Differenz von Erstdiagnose bis zur ersten Thalidomideinnahme. Auch Angaben zu Nebenwirkungen und Dosierungen wurden gewonnen. Um die Erfassung der Nebenwirkungen zu standardisieren, erfolgte die Einteilung gemäß National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC) Version 4.0.

Bildgebung

Damit das Ansprechen des Tumors auf die Therapie beurteilt werden konnte, wurden die CT-Stagingbilder, die unmittelbar vor Therapiestart, unter Therapie und zu Therapieende aufgenommen wurden, von den jeweiligen Kliniken

angefordert und nach Erhalt ins klinikinterne Bildgebungsprogramm eingeleitet. Auch wenn bereits in den vorliegenden Arztbriefen eine Befundung der Bilder vorhanden war, wurden sie durch zwei lokale Radiologinnen geblindet nachbefundet. Entscheidend dabei war die Tumorausdehnung, beurteilt nach RECIST-Kriterien guideline version 1.1. (E.A. Eisenhauer, 2009), zu Therapiestart und Therapieende, als auch der Zeitraum von Therapiebeginn bis zum radiologisch diagnostizierten Fortschreiten der Erkrankung.

3.5. Endpunkt der Analyse

Therapieansprechen, Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben

Als Endpunkt der Analyse wurde das progressionsfreie Überleben gewählt: die Zeitspanne vom Beginn der Thalidomid-Therapie bis zum erneuten Progress, Therapieabbruch aus anderen Gründen, wie zum Beispiel aufgrund starker Therapienebenwirkungen, beziehungsweise Versterben des Patienten. Als weiterer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben festgelegt: der Zeitraum vom Therapiebeginn mit Thalidomid bis zum Tod oder letztem Follow-up. Hierzu wurden die Restaging-Bilder von zwei geschulten Radiologinnen, Frau Dr. Heidemeier und Frau Dr. Schlötelburg, blind ausgewertet und das Tumoransprechen gemäß der RECIST-Kriterien guideline version 1.1 bestimmt. Ausgangspunkt für die radiologische Beurteilung ist die Summe aller 'target lesions'. Als 'target lesions' werden alle messbaren Läsionen bis zu einem Maximum von insgesamt fünf, darunter maximal zwei pro Organ, bezeichnet und mit dem längsten Durchmesser dokumentiert. Sollen Lymphknoten als 'target lesions' gewertet werden, müssen sie >15 mm im kurzen Durchmesser im CT aufweisen. Alle anderen Läsionen einschließlich pathologischer Lymphknoten sollen als 'non-target lesions' identifiziert werden und im Ausgangsbefund erfasst werden. Als komplettes Ansprechen (CR) gilt, wenn alle 'target lesions' verschwunden sind und sich pathologische Lymphknoten auf <10 mm verkleinert haben. Hat die Summe der messbaren Läsionen um 30% abgenommen spricht man von einem teilweisen Ansprechen (PR). Eine

Progression (PD) liegt vor, wenn die Summe der Durchmesser einen relativen Anstieg um 20% aufweist mit einem absoluten Anstieg auf mindestens 5 mm. Ist eine Einordnung weder als PR noch als PD möglich werden die Läsionen als stabil bezeichnet (SD). 'Non-target lesions' werden nicht gemessen sondern nur qualitativ erfasst. Als komplettes Ansprechen (CR) wird hierbei das komplette Verschwinden aller 'non-target lesions' bezeichnet und die Normalisierung des Tumormarkerlevels. Alle Lymphknoten müssen <10 mm sein. Persistieren eine oder mehrere 'non-target lesions' oder/und bleibt ein gewisses Tumormarkerlevel erhalten, so spricht man von non-CR/non-PD. Bei Fortschreiten einer non-target lesion liegt eine Krankheitsprogression vor (PD). Für die Beurteilung der Baseline und der weiteren Folgeuntersuchungen sollen jeweils derselbe Auswertungsstandard und dieselbe Bildgebungstechnik verwendet werden (Eisenhauer et al., 2009).

3.6. Statistik

Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde GraphPad Prism 6.0 software (GraphPad Software Inc., San Diego, USA) verwendet. Die deskriptiven Ergebnisse wurden, wenn möglich, als Median (mit Range) angegeben. Überlebensanalysen zur Ermittlung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung der Patientenkohorte Thalidomid

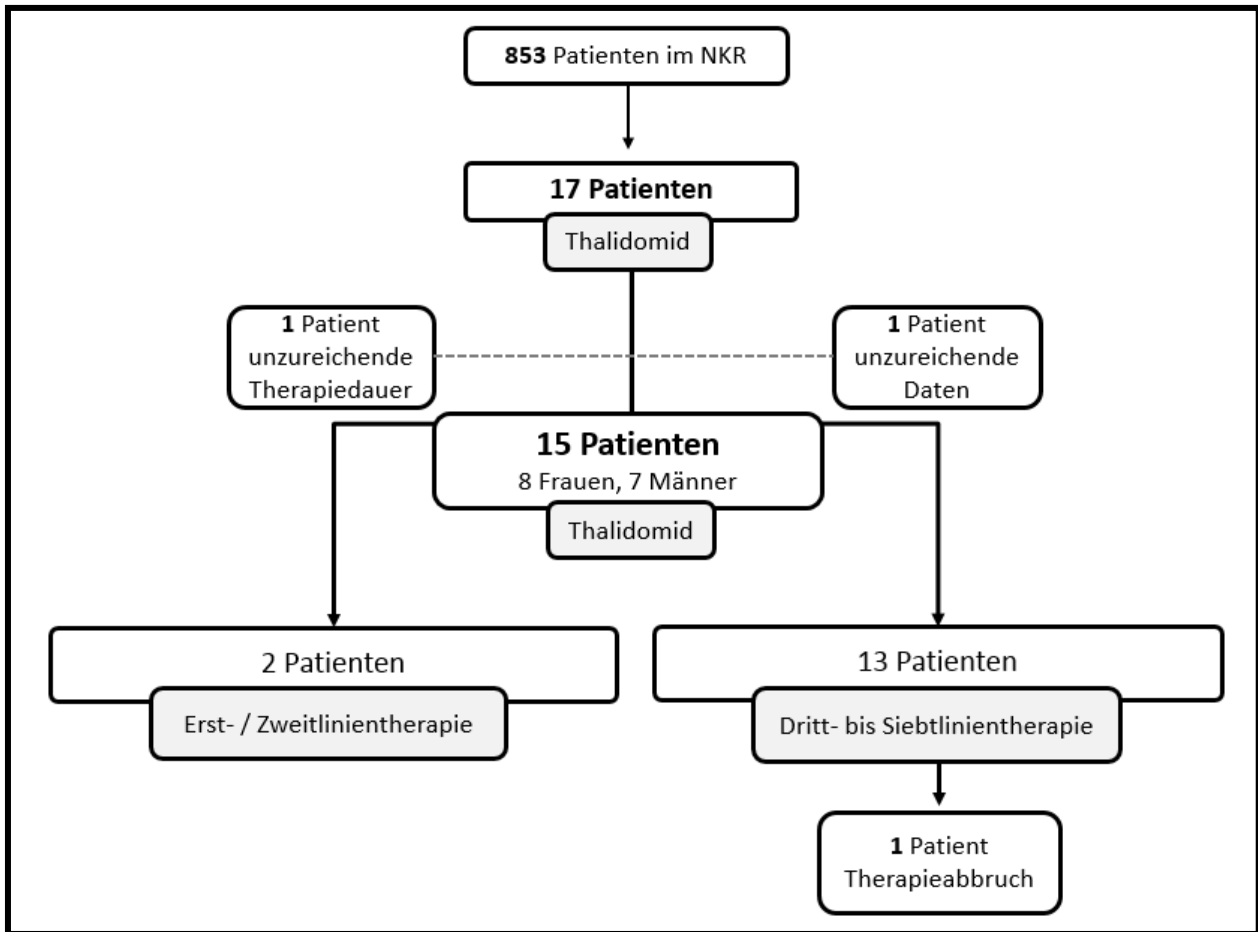
4.1.1. Demographische Parameter

Das Nebennierenkarzinom-Register umfasste bis zum Datenschluss unserer retrospektiven Studie 853 Patienten. Bis zum Zeitpunkt der Auswertung (Dezember 2014) konnten aus dem deutschen Nebennierenkarzinom-Register 15 Patienten identifiziert werden, die Thalidomid zwischen 2005 und 2013 erhalten haben, den Einschlusskriterien entsprachen und somit in die retrospektive Analyse aufgenommen werden konnten. Ausgeschlossen werden mussten zwei Patienten, einer aufgrund von unzureichender Datenlage und einer aufgrund einer zu kurzen Therapiedauer von unter vier Wochen.

4.1.1.1. Alter und Geschlecht

Das Alter der Patienten unserer Kohorte bei Therapiestart mit Thalidomid lag zwischen 34,4 und 69,0 Jahren mit einem Median von 48,9 Jahren. Dabei wurden acht Frauen und sieben Männer gezählt. Bei Erstdiagnose waren die Patienten 31,1 bis 64,4 Jahre alt, im Median 44,6 Jahre (siehe Flowchart + Tabelle 4).

Abbildung 1: Flowchart



4.1.2. Tumorspezifische Parameter

Bei Diagnosestellung wurde bei den meisten Patienten eine lokalisierte Tumorerkrankung diagnostiziert (ENSAT Stadium II sieben Patienten, ENSAT Stadium III vier Patienten, ENSAT Stadium IV vier Patienten). Der Ki67 lag im Mittel bei 10% (Range 1 – 60%), der Weiss-Score im Mittel bei 6 (Range 4 - 8). Bei insgesamt 60% der Patienten wurde bei Diagnosestellung eine endokrine Aktivität festgestellt, wobei sich davon bei 47% ein Glukokortikoidexzess zeigte, bei 20% ein Androgenexzess, bei 13% ein Mineralokortikoidexzess und bei 7% ein Katecholaminexzess im Urin. Bei 40% der Patienten blieb ein Hormonexzess unter dem Nebennierenkarzinom aus.

4.1.2.1. Vortherapien

Bis zum Therapiestart mit Thalidomid wurde bei allen Patienten mindestens eine chirurgische Resektion durchgeführt, teilweise waren die Patienten bereits bis zu sechs Mal voroperiert. An systemischen Vortherapien erhielten im Vorfeld alle Patienten Mitotane (100%), 13 Patienten erhielten zusätzlich zu Mitotane bis zu drei weitere systemische Therapievarianten, zwei Patienten (13%) brachen die Chemotherapie ab und wurden nur mit Mitotane behandelt. Die Anzahl aller systemischen Vortherapien zusätzlich zu Mitotane reichte von 0 bis 6. Darunter kamen zytotoxische Chemotherapeutika wie Streptozotocin (87%), EDP (73%), Gemcitabine/Capecitabine (73%), Trofosamid (40%) und Etoposid/Cisplatin (13%) zum Einsatz, als auch zielgerichtete Therapien mit Linsitinib (20%) und Sunitinib (13%) sowie kombiniert zielgerichtete zytotoxische Therapie mit Capecitabine/Bevacizumab (7%). Des Weiteren zählten Radiotherapie (40%), Chemoembolisation (13%) und Iodmetomidate (7%) zu den Vortherapien. Unter Thalidomidtherapie wurde bei neun Patienten (60%) die Mitotanetherapie fortgeführt, bei den Restlichen wurde es bereits im Vorfeld abgesetzt. Der Mitotanespiegel unmittelbar vor Beginn der Thalidomideinnahme lag im Median bei 14,5 ug/ml, unter Thalidomidtherapie wurde er im Verlauf bei der ersten Kontrolle im Median mit 14,3 ug/ml und bei der zweiten Kontrolle mit 12,6 ug/ml gemessen.

Das Intervall zwischen Erstdiagnose des Nebennierenkarzinoms und dem Beginn einer Therapie mit Thalidomid lag bei 50,6 Monaten (Range 6,0 bis 98,9 Monate). Abgesehen von der Mitotanetherapie erhielten zwei Patienten Thalidomid als Erstlinientherapie, zwei Patienten als Viertlinientherapie, sieben Patienten als Fünftlinientherapie, drei Patienten als Sechstlinientherapie und einer als Siebtlinientherapie. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die demographischen und klinischen Charakteristika der Kohorte.

Tabelle 4: Klinische Charakteristika

Charakteristika	Anzahl der Patienten(%) oder Median (Range)
Geschlecht	
Männlich	7 (47%)
Weiblich	8 (53%)
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)	
Median (Range)	44,6 (31,1 – 64,4)
ENSAT Tumorstadium bei Erstdiagnose	
II	7 (47%)
III	4 (27%)
IV	4 (27%)
Endokrine Aktivität bei Erstdiagnose	
Glukokortikoidexzess	7 (47%)
Androgenexzess	3 (20%)
Mineralokortikoidexzess	2 (13%)
Keine	6 (40%)
Chirurgische Eingriffe (Anzahl)	
Median (Range)	1 (1-6)
Histopathologische Kriterien	
Ki67 vorliegend	13 (87%)
– Median (Range)	10 (1-60)
Weiss-Score vorliegend	11 (73%)
– Median(Range)	6 (4-8)
Radiotherapie	6 (40%)
Radiofrequenzablation	2 (13%)
Chemoembolisation	2 (13%)
– 131I Iodmetomidate	1 (7%)
Vorangegangene systemische Therapien	
Anzahl Median (Range)	(0-7)
Mitotane	15 (100%)
– Fortführung unter Thalidomid-Einnahme	9 (60%)
Zytotoxische Therapie	13 (87%)
– Streptozotocin	13 (87%)
– Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin	11 (73%)
– Gemcitabine, Capecitabine	11 (73%)
– Trofosfamid	6 (40%)
– Etoposid, Cisplatin	2 (13%)
– Etoposid, Carboplatin	1 (7%)
– Gemcitabine, Carboplatin	1 (7%)
– Doxorubicin, Paclitaxel	1 (7%)
Zielgerichtete Therapie	5 (33%)
– Linsitinib	3 (20%)
– Sunitinib	2 (13%)
Kombinierte zytotoxische und zielgerichtete Therapie	1 (7%)
– Capecitabine, Bevacizumab	1 (7%)
Keine	0
Intervall zwischen Erstdiagnose und Behandlungsbeginn mit Thalidomid (Monate)	
Median (Range)	50,6 (6,0-98,9)
Alter bei Thalidomidbeginn	
Median (Range)	48,9 (34,3-69,0)

4.1.3. Therapiespezifische Parameter

4.1.3.1. Dosierung

Den Patienten wurde zu Therapiebeginn Thalidomid in einer täglichen Mediandosis von 100 mg/d (Range 50 bis 400 mg/d) verabreicht. Entsprechend dem Auftreten von Nebenwirkungen und Tolerabilität wurde die Dosierung im Verlauf angepasst. Bei insgesamt fünf Patienten erfolgte während des Therapiezeitraumes eine Dosissteigerung. Die Maximaldosis lag somit im Verlauf bei 400 mg/d, welche nur ein Patient erhielt. Bei einem Patienten musste aufgrund von starker Fatigue Thalidomid von 200 mg/d auf 100 mg/d reduziert werden. Neun Patienten erhielten eine konstante Dosis über den gesamten Therapiezeitraum, zwei Patienten davon allerdings nur eine Dosis von 50 mg/d.

4.1.3.2. Nebenwirkungen

Insgesamt ist die Therapie mit Thalidomid relativ gut verträglich, dennoch ergaben sich zahlreiche Nebenwirkungen, die gemäß der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC) Version 4.0 eingeteilt wurden.

Bei acht Patienten wurden geringgradige Nebenwirkungen beobachtet (Common Toxicity Criteria Grade I und II), wohingegen drei Patienten unter moderaten Nebenwirkungen (Common Toxicity Criteria Grade III) litten. Bei den verbleibenden vier Patienten konnten keine therapieassoziierten Nebenwirkungen verzeichnet werden. Als häufigste Nebenwirkungen zeigten sich Fatigue bei acht Patienten (53,3%), gefolgt von Ödemen, Schmerzen, Diarrhoe, Gewichtsschwankungen und neurologischer Symptomatik bei je zwei Patienten. Anämie, Übelkeit, Ileus, Epistaxis und Verschlechterung einer Psoriasis wurden bei jeweils einem Patienten beobachtet (siehe Tabelle 5). Ein Patient stellte die Einnahme von Thalidomid eigenständig wegen Diarrhoe und

Nasenbluten ein. Bei einem Patienten musste die Dosierung aufgrund von starker Fatigue reduziert werden.

Tabelle 5: Nebenwirkungen

CTC Kategorie	Nebenwirkungen (in alphabetischer Reihenfolge)	CTC Grade 1-2 (n)	CTC Grade 3 (n)
Blut – und lymphatisches System	Anämie	1	0
Gastrointestinaltrakt	Diarrhoe	2	0
	Ileus	0	1
	Erbrechen	1	0
Allgemeinzustand	Ödeme (Rumpf oder Extremitäten)	2	0
	Fatigue	7	1
	Schmerzen (jegliche)	2	0
Untersuchung	Veränderung des Körpergewichts (Ab- oder Zunahme)	2	0
Nervensystem	Parästhesien	1	0
	Motorische Unsicherheit	1	0
Respiratorisches, thorakales, mediastinales System	Nasenbluten	1	0
Haut und Weichteile	Trockene Haut	1	0
	Andere (Verschlechterung einer vorbestehenden Psoriasis)	0	1
Gesamt		21	3

4.1.3.3. Therapieansprechen

Eingeschlossen wurden in die Studie nur Patienten mit einer Therapiedauer von mindestens vier Wochen. Ein Patient konnte daher wegen einer Thalidomideinnahme von nur 2,9 Wochen in der Auswertung nicht berücksichtigt werden. Vor Therapiestart mit Thalidomid wurde bei allen Patienten eine Bildgebung durchgeführt, das Intervall vom Tag des letzten Stagings bis zur ersten Einnahme von Thalidomid betrug im Median 2,0 Tage mit einem Range von 0 bis 31 Tage. Die anschließenden Bildgebungen erfolgten durchschnittlich alle 12 Wochen, in der Realität betrug das Intervall vom Therapiestart bis zum ersten Restaging 10,9 Wochen mit einem Range von 4,4 bis 19,3 Wochen. Wie in Tabelle 6 dargestellt, wurde bei 13 Patienten

eine Progression bereits mit der ersten Bildgebung nach Therapiestart festgestellt. Nur bei zwei Patienten konnte unter Thalidomid eine Stabilisierung des Krankheitsgeschehens verzeichnet werden. Fünf Patienten führten die Thalidomideinnahme trotz diagnostizierter Krankheitsprogression fort. Der durchschnittliche Einnahmezeitraum betrug 17,3 Wochen (Range 4,4 bis 76,1). Ein Patient brach die Therapie trotz Ansprechen aufgrund von Epistaxis und Diarrhoe nach 22,3 Wochen eigenständig ab und nur ein Patient war bei Datenschluss im Dezember 2013 nach 34,4 Monaten weiterhin unter Therapie mit Thalidomid. Das progressionsfreie Überleben lag im Median bei 11,1 Wochen bei einem Range von 4,4 bis 34,1 Wochen. Das Gesamtüberleben betrug 34,4 Wochen bei einem Range von 5,1 bis 111,1 Wochen. Zum Zeitpunkt der Durchführung der retrospektiven Studie waren bereits alle Patienten bis auf einen verstorben.

Die beiden angefügten Kaplan-Meier-Plots (Abbildung 2 und 3) stellen graphisch das progressionsfreie Überleben (in %) als auch das Gesamtüberleben (in %) der Patientenkohorte da.

Tabelle 6: Therapieergebnisse

Charakteristika	Anzahl der Patienten (%) oder Median (Range)
Therapieansprechen	
Krankheitsstabilisierung	2 (13%)
Krankheitsprogression (einschließlich Tod)	13 (87%)
Progressionsfreies Überleben (Wochen)	
Median (Range)	11,1 (4,4 – 34,4)
Gesamtüberleben (Wochen)	
Median (Range)	34,4 (5,1 – 111,1)
Patientenstatus zum Zeitpunkt des Datenschlusses (Dezember 2013)	
Am Leben	1 (7%)
Verstorben	14 (93%)

Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben

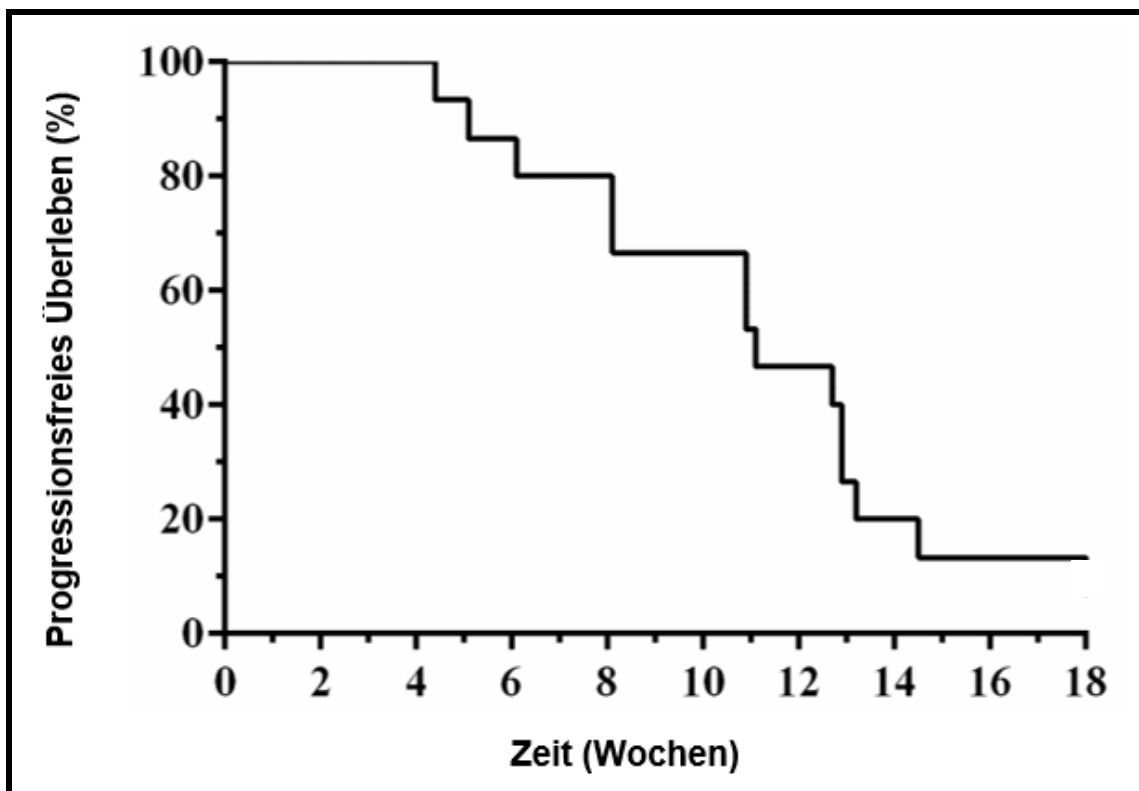
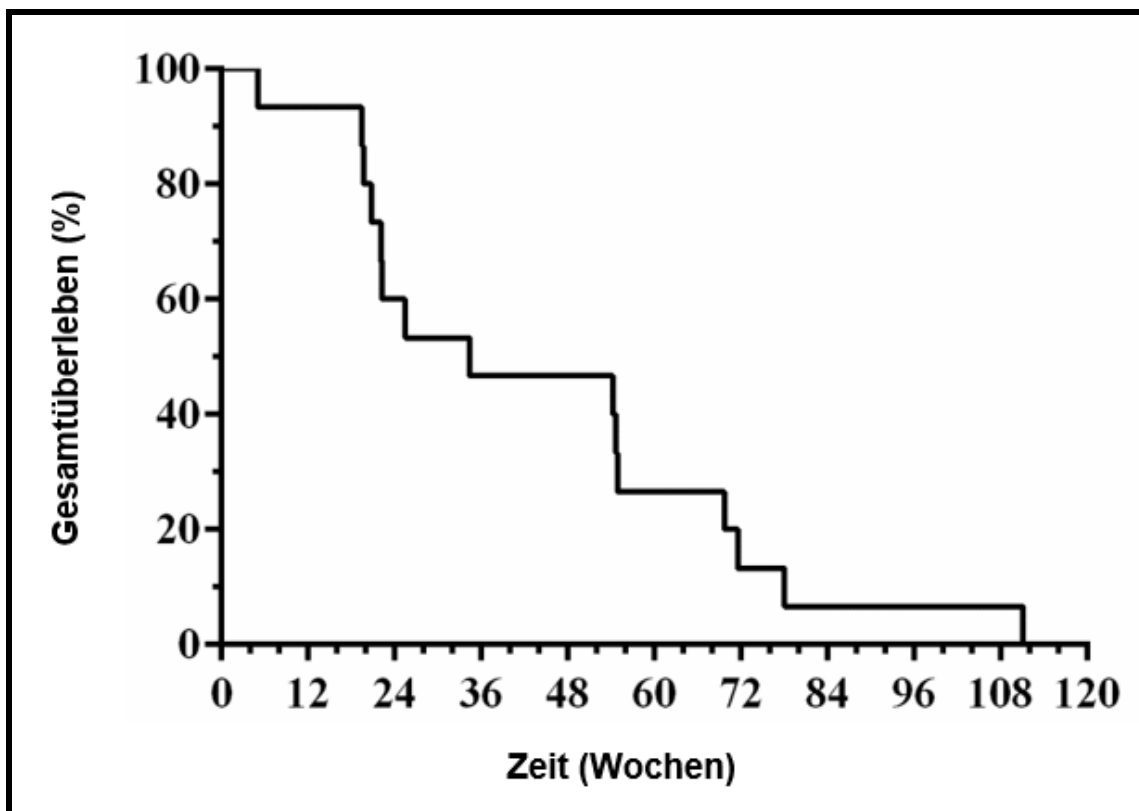


Abbildung 3: Gesamtüberleben



Bei Patient eins, bei dem eine Stabilisation unter Thalidomid erreicht werden konnte, wurde das Nebennierenkarzinom im ENSAT Stadium II im Alter von 41,9 Jahren erstmalig diagnostiziert. Der Ki67 lag bei 2%, der Weiss-Score bei 4. Nach erfolgter Operation, postoperativer Bestrahlung und Therapie mit Mitotane kam es 16 Monate nach Erstdiagnose zur Metastasierung. Der Patient erhielt initial eine zytotoxische Therapie mit EDP über vier Monate mit zwischenzeitlich partieller Remission, gefolgt von Gemcitabine/Capecitabine über drei Monate sowie Streptozotocin über zwei Monate. Anschließend folgte Ixoten über sechs Monate, in welchem Zeitraum allerdings keine Bildgebung gemacht wurde. Insgesamt liegen 50,6 Monate zwischen Erstdiagnose und Beginn der Thalidomidtherapie. Die Mitotaneinnahme wurde unter Thalidomid nicht fortgeführt. Die Thalidomiddosis lag über den kompletten Therapiezeitraum hinweg bei 50 mg/d, eine Dosissteigerung lehnte der Patient stets ab, da sich trotz niedriger Dosierung bei ihm ein Ansprechen abzeichnete und er das Risiko erhöhter Nebenwirkungen umgehen wollte.

Der zweite Patient, der von der Thalidomidtherapie profitierte, erhielt die Diagnose Nebennierenkarzinom mit 60,3 Jahren. Zum Operationszeitpunkt lag das ENSAT Stadium bei IV, eine pulmonale Metastasierung wurde bei Erstdiagnose festgestellt. Der Ki67 betrug 10%, ein Weiss-Score war nicht ermittelt worden. Als zytotoxische Therapien erhielt der Patient zunächst Streptozotocin über zwei Monate, gefolgt von EDP über fünf Monate mit zwischenzeitlicher Erkrankungsstabilisierung und Gemcitabine/Capecitabine über drei Monate. Insgesamt liegen 18 Monate zwischen Erstdiagnose und Beginn der Thalidomideinnahme. Die Mitotaneinnahme wurde bei diesem Patient unter Thalidomid fortgeführt. Die Thalidomiddosis lag bei 150 mg/d. Trotz der formalen Stabilisierung der Erkrankung beim ersten Restaging nach 19,3 Wochen brach der Patient die Therapie aufgrund von Epistaxis und Diarrhoe nach 22,3 Wochen ab und erfuhr eine Progression nach 30 Wochen.

5. Diskussion

Das Nebennierenkarzinom besitzt trotz großer Fortschritte in der heutigen Medizin eine schlechte Prognose (Bilimoria et al., 2008; Fassnacht et al., 2012). Wie in der Einleitung bereits ausführlich beschrieben, ist im metastasierten Zustand die Therapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie erste Wahl, wobei das Schema Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin in Kombination mit Mitotane bisher als Standard gilt (Fassnacht et al., 2012). Dennoch liegt das medianprogressionsfreie Überleben unter dieser Therapie bei nur fünf Monaten, weshalb in den letzten Jahren zahlreiche alternative systemische Therapieoptionen untersucht wurden (Berruti et al., 2005; Fraenkel et al., 2013; Khan et al., 2000; Kroiss et al., 2012b; Quinkler et al., 2008; Sperone et al., 2010; Wortmann et al., 2010). Auch einer der jüngsten Ansätze, der Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren, brachte nur mäßigen Erfolg mit sich, wahrscheinlich verursacht durch den gesteigerten Metabolismus des Tyrosinkinaseinhibitors unter Mitotane (Kroiss et al., 2012a). Ein Fallbericht von 2005 über eine 40 Jahre alte Patientin weckte die Hoffnung auf eine Therapiealternative durch den Einsatz von Thalidomid. Bei dieser Patientin wurde nach operativer Resektion des Nebennierenkarzinoms und insgesamt drei anschließenden systemischen Therapien weiterhin eine Progression des Krankheitsgeschehens diagnostiziert. Unter off-label-Therapie mit Thalidomid, das initial mit einer Dosierung von 100 mg/d verordnet und nach einem Monat auf 200 mg/d erhöht wurde, konnte schließlich ein gutes Ansprechen verzeichnet werden (Chacon et al., 2005). Bezugnehmend auf dieses positive Resultat und fehlender weiterer Studien zu Thalidomid wurde in der vorliegenden Arbeit der Einsatz von Thalidomid im Hinblick auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben als auch die auftretenden Nebenwirkungen untersucht.

Wir konnten insgesamt 15 Patienten in dem Deutschen Nebennierenkarzinom-Register identifizieren, die bei refraktärem Nebennierenkarzinom eine off-label-Therapie mit Thalidomid im Zeitraum von 2005 bis 2013 erhalten haben und den gewünschten Einschlusskriterien (Therapiedauer >4 Wochen, genaue Dokumentation der Vortherapien und der Thalidomidbehandlung, Alter >18

Jahre, schriftliche Einverständniserklärung, sichtbarer Tumorprogress bei Aufnahme in die Studie, letzte Bildgebung <30 Tage vor Therapiestart, keine vorangegangene Therapie mit Thalidomid) entsprachen.

5.1. Klinischer Benefit

Unsere Auswertungen ergaben, dass nur zwei Patienten (13%) eine Stabilisierung unter Thalidomid erfahren haben, wohingegen in allen anderen Fällen bereits bei der ersten Bildgebung ein Tumorprogress stattgefunden hat. Dieser war im Median 10,9 Wochen nach Therapiestart zu verzeichnen. Das mittlere progressionsfreie Überleben lag bei 11,1 Wochen bei einer mittleren Überlebenszeit von 34,4 Wochen.

Der erste Patient, der von der Behandlung mit Thalidomid profitierte, erhielt 22,3 Wochen täglich 150 mg Thalidomid. Die erste Bildgebung nach 19,3 Wochen ergab 'stable disease', aber aufgrund von Nebenwirkungen wie Epistaxis und Diarrhoe brach der Patient die Therapie kurz darauf auf eigenen Wunsch ab.

Bei dem zweiten Patienten konnte bei der letzten Bildgebung vor Datenschluss im Dezember 2013 weiterhin ein Ansprechen verzeichnet werden. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung hatte der Patient bereits 34,4 Wochen Thalidomideinnahme hinter sich. Das Nebennierenkarzinom wurde bei ihm 2009 erstmals diagnostiziert mit einem Stadium II nach ENSAT-Klassifikation. Bemerkenswert war der niedrige Ki67 Index von nur 2% und ein Weiss-Score von 4. Ein Jahr später kam es zur Metastasierung; der Patient ist nach über vier Jahren nach Erstdiagnose und vier verschiedenen zytotoxischen Vortherapien, deren Therapiezeitraum über zwei bis sechs Monate reichte, noch am Leben. Die tägliche Thalidomiddosis betrug 50 mg. Die Startdosis in unserer Kohorte lag im Median bei 100 mg/d und wurde im Verlauf je nach Verträglichkeit bis auf 400 mg/d gesteigert. Aus Sorge um stärkere Nebenwirkungen verweigerte dieser Patient aber eine Dosissteigerung. Er erhielt somit die geringste

verabreichte Dosis und war darunter trotzdem ohne Krankheitsprogression. Hier stellt sich nun die Frage, warum gerade der Patient unter Thalidomid mit der geringsten Dosis eine Stabilisierung erfahren hat?

Die Patientin aus dem ermutigenden Case Report von 2005 erhielt die vierfache Dosierung im Vergleich dazu und auch bei den restlichen Patienten in der Kohorte musste festgestellt werden, dass trotz Steigerung der Dosis kein Benefit erzielt werden konnte. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte sein, dass das Nebennierenkarzinom unseres Patienten mit einem Ki67 von nur 2% und einem Weiss-Score von 4 eine günstige Tumorbiologie aufzuweisen hatte. Im Median lag der Ki67 Index in unserer Kohorte nämlich bei 10% und der Weiss-Score bei 6. Nur bei einem Patienten war der Ki67 Index mit 1% niedriger, allerdings bei einem höheren Weiss-Score von 5. Trotz guter Tumorbiologie lag das progressionsfreie Überleben bei unserem Patienten aber unter den Vortherapien mit EDP bei nur vier Monaten, mit Gemcitabine/Capecitabine und Streptocotozin bei drei beziehungsweise zwei Monaten und unter der unmittelbar vorangegangenen Therapie mit Ixoten bei sechs Monaten. Dies zeigt, dass er bis dato unter keiner der durchgeführten Therapien eine annähernd ähnlich lange progressionsfreie Überlebenszeit erfahren hat wie unter Thalidomid. Dieser Umstand impliziert, dass Thalidomid nicht nur eine von vielen Therapien ist, die gut auf sein Nebennierenkarzinom ansprechen, sondern anscheinend das beste Ansprechen aufweist.

Bei dem zweiten Patienten mit Stabilisierung in unserer Studie, der nach 22,3 Wochen Thalidomideinnahme von 150 mg/d einen Therapieabbruch wünschte, war der Ki67 mit 10% angegeben, ein Weiss-Score lag nicht vor. Das progressionsfreie Überleben lag unter den Vortherapien unter Streptozotocin bei zwei Monaten, unter EDP bei fünf Monaten und unter Gemcitabine/Capecitabine bei drei Monaten. Auch hier wird mit Thalidomid das längste progressionsfreie Überleben, nämlich mindestens 22,3 Wochen, erreicht. Wie sich das Ansprechen in diesem Fall langfristig entwickelt hätte bleibt Spekulation. Bei Datenerfassungsschluss war der Patient verstorben.

Von der Patientin aus dem Case Report ist weder ein Ki67 noch eine Klassifikation nach Weiss-Score bekannt, sondern lediglich, dass eine Gefäßinvasion ohne Kapseldurchbruch und ohne Lymphknoteninvasion vorlag. Unter den Vortherapien ergab sich bei ihr ein progressionsfreies Überleben über einen Zeitraum von drei Zyklen Carboplatin und Etoposide sowie vier Monate unter Mitotane (Chacon et al., 2005).

Somit liegt schlussendlich die Mutmaßung nahe, dass die Tumorcharakteristika unseres Patienten mit Therapieansprechen auch nach 34,4 Wochen verantwortlich dafür sein könnten, weshalb sich unter Thalidomid eine Stabilisierung zeigte.

5.2. Erst-/Zweitlinientherapie versus Dritt- bis Siebtlinientherapie

In unserer Kohorte waren alle Patienten vortherapiert im Rahmen einer Operation, einer Bestrahlung oder systemischer Therapien. Alle Patienten wurden im Laufe Ihrer Krankengeschichte mit Mitotane behandelt, neun Patienten führten die Einnahme auch während der Thalidomidtherapie durch. Zwei Patienten waren abgesehen von der Mitotanetherapie unvorbehandelt und erhielten Thalidomid als systemische Erstlinientherapie, die Restlichen als Viert- bis Siebtlinientherapie. In der Gruppe Erstlinientherapie musste bereits bei der ersten Bildgebung nach 13,2 und 4,4 Wochen eine Progression festgestellt werden. In der Gruppe Viert- bis Siebtlinientherapie konnten zwei Patienten gefunden werden, die sich unter Thalidomid stabil zeigten. Auch bei der Patientin aus dem Case Report von Chacon, die von Thalidomid profitierte, war der off-label-Gebrauch dieses Medikaments bereits als vierte systemische Therapie angewendet worden.

In unserer Studie konnte folglich kein Vorteil des Einsatzes als erste systemische Therapie gegenüber dem Einsatz nach zahlreichen Vortherapien gezeigt werden. Allerdings wurde auch bei der Anwendung nach bereits

vorangegangener systemischer Behandlung nur bei zwei Patienten eine Stabilisierung beobachtet. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die Entwicklung von Resistenzen gegenüber den verabreichten Therapeutika sein, nachdem das komplette Patientenkollektiv mit zahlreichen Substanzen vortherapiert war. Aufgrund der geringen Fallzahl unserer Studie lässt sich derzeit allerdings nicht klären, warum sich der Einsatz als Erstlinientherapeutikum nicht als vorteilhafter herausstellte. Ein Vorteil, der für den Einsatz von Thalidomid spricht ist, dass im Gegensatz zu zahlreichen zielgerichteten Therapien Thalidomid nur minimalst in der Leber metabolisiert wird und seine Wirkung damit nicht durch Mitotane induzierte Cytochrom P450-Aktivierung abgeschwächt werden kann (Teo et al., 2004; Kroiss et al., 2011). Die gleichzeitige Einnahme von Mitotane und Thalidomid, wie es in unserer Kohorte bei neun Patienten der Fall war, ist also als Ursache für das insgesamt mäßige bis schlechte Ansprechen sehr unwahrscheinlich.

5.3. Nebenwirkungen

Wie sich in unserer Studie herausstellte, war die off-label-Therapie mit Thalidomid relativ gut verträglich. Bereits in dem Case Report von 2005 wurde von fehlenden Nebenwirkungen berichtet. In unserer Kohorte erfolgte nur in einem Fall ein Therapieabbruch aufgrund von Nasenbluten und Diarrhoe, was allerdings gemäß den Kriterien nach CTC als milde eingestuft wurde. Bei einem anderen Patienten musste die Dosierung aufgrund von starker Fatigue reduziert werden. Insgesamt traten nur in drei Fällen Nebenwirkungen Grad 3 gemäß CTC auf, der Rest beschränkte sich auf milde unerwünschte Symptome. Aufgrund der guten Verträglichkeit liegt eine gute Compliance bei der häuslichen Einnahme der täglichen Thalidomidtabletten vor. Hieraus ergibt sich die Annahme, dass die Versagerquote nicht auf eine fehlende Einnahme zurückzuführen ist. Zusammenfassend kann man sagen, dass Thalidomid aufgrund seiner einfachen Anwendung – der oralen häuslichen Applikation – und seines geringen Nebenwirkungsprofils eine prinzipiell gut akzeptierte

Therapie darstellt, die von den meisten Patienten mit hoher Compliance durchgeführt wird.

5.4. Änderung des Therapiealgorithmus?

Die retrospektive Studie hat gezeigt, dass es unter der Therapie mit Thalidomid nur zu einem moderaten Ansprechen des Nebennierenkarzinoms kommt. Letztendlich konnte nur bei zwei Patienten eine Stabilisierung des Krankheitsgeschehens verzeichnet werden, was in unserer Kohorte 13% entspricht. Die Mehrheit der Patienten, nämlich 87%, profitierte allerdings nicht von der Einnahme. Selbst einer der beiden Patienten, der unter Thalidomid stabil war, wollte die Therapie trotz Nebenwirkungen von nur Grad 1 nicht fortführen. Aus diesem Grund lässt sich keine allgemeine Empfehlung zum Einsatz von Thalidomid ableiten, weder als Erstlinien- noch als Zweit-/Drittlinientherapeutikum. Dennoch kann es in auserwählten Fällen eine Therapieoption darstellen. Dabei ist nämlich nicht zu vergessen, dass es aufgrund seiner geringen Nebenwirkungen mit hoher Compliance angewendet wird und somit mindestens als alternative Therapievariante in Betracht gezogen werden kann, wenn alle vorangegangenen Therapien versagt haben oder der Wunsch nach einer oralen Therapie mit geringem Nebenwirkungsprofil besteht.

Weiterhin gilt zu untersuchen, ob nicht eine Dosissteigerung oder ein Versuch einer Kombinationstherapie sinnvoll erscheint.

Die Studie von Kulke et al. (Kulke et al., 2006) untersuchte bereits den Einsatz von Thalidomid in Kombination mit Temozolomid beim metastasierten neuroendokrinen Tumor. Hierbei konnte vor allem beim pankreatischen neuroendokrinen Tumor relativ gute Wirksamkeit (45%) gezeigt werden. Beim karzinoiden neuroendokrinen Tumor ergab sich in dieser Studie allerdings nur eine Ansprechrates von 7%.

Die Studie von Shao et al. hingegen konnte eine objektive Ansprechrates von 9% und eine Krankheitsstabilisierungsrates von 33% auf die Kombination von

Thalidomid mit Tegafur/Uracil als Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom bei geringem Nebenwirkungsprofil zeigen (Shao et al., 2012). Auch Patt et al. belegte die Wirksamkeit von Thalidomid beim hepatozellulärem Karzinom, wobei hier eine Thalidomiddosis von bis zu 1000 mg täglich verabreicht wurde (Patt et al., 2005). Aufgrund der hohen neurologischen Toxizität unter dieser Dosierung kann dieses Therapieregime als Monotherapie aber nicht empfohlen werden.

Eine entsprechende Datenlage zur Kombinationstherapie beziehungsweise zu einer vergleichbaren Dosissteigerung von Thalidomid beim fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom gibt es bisher nicht. Der vielversprechende Einsatz von Thalidomid beim hepatozellulären Karzinom gibt allerdings Hoffnung auf Wirksamkeit auch beim fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom und könnte in Zukunft Gegenstand weiterer Untersuchungen werden. Dabei müssten die Optionen der Kombinationstherapie als auch der exakten Dosisfindung eine Rolle spielen, um auch beim Nebennierenkarzinom ein besseres Tumoransprechen zu erreichen.

Thalidomid auf Basis unserer Studie als wirkungslos zu erklären wäre zu voreilig, da immerhin zwei Patienten eine Stabilisierung ihres Krankheitsgeschehens erfahren haben. Allerdings sind zwei Patienten auch zu wenig, um schon das Gegenteil behaupten zu können, vor allem wenn man berücksichtigt, dass einer der beiden Patienten eine ungewöhnliche Tumorbilologie aufzuweisen hatte und der andere Patient die Thalidomidtherapie auf eigenen Wunsch hin abgebrochen hat. In Zukunft wäre eine Fallzahlerweiterung sinnvoll, um eine valide Aussage bezüglich der Effektivität der Thalidomidtherapie beim Nebennierenkarzinom treffen zu können und dahingehend eine Therapieempfehlung geben zu können.

5.5. Limitationen der Studie

Basierend auf einem ermutigenden Fallbericht aus dem Jahre 2005 über den Einsatz von Thalidomid beim Nebennierenkarzinom hat sich die deutsche Studiengruppe Nebennierenkarzinom 2006 intern auf Thalidomid als einer der möglichen 'Rettungs'-Therapien geeinigt. Bis zum Zeitpunkt der Auswertung (Dezember 2013) konnten aus dem Deutschen Nebennierenkarzinom-Register 15 Patienten identifiziert werden, die zwischen 2005 und 2013 Thalidomid erhalten haben, den Einschlusskriterien entsprachen und in die retrospektive Analyse aufgenommen werden konnten. Eine Phase-II-Studie auf Basis eines einzigen Fallberichts mit der Frage, ob dieser Zufallsbefund ein Einzelfall ist, war ethisch noch nicht gerechtfertigt und nicht finanzierbar, weshalb auf das retrospektive Studiendesign zurückgegriffen werden musste. Aufgrund der geringen Fallzahl und dem retrospektiven Studiendesign ist die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse allerdings limitiert.

Durch das retrospektive Studiendesign konnten im Voraus keine einheitlichen Bedingungen für Therapie und Bildgebung gestellt werden. Diese Tatsache macht es unmöglich, alle Nebenwirkungen gemäß der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC) Version 4.0 zu erfassen, ebenso sind die Angaben zu genauen Therapiedetails oft schlecht dokumentiert. Da zum Zeitpunkt des Datenschlusses im Dezember 2013 nur noch ein Patient aus der akquirierten Kohorte am Leben war, ist auch eine retrospektive Befragung der Patienten zu genauen Therapiedetails nicht mehr möglich. Zudem ist die Fallzahl in unserer Studie, bedingt durch die Rarität des Nebennierenkarzinoms, relativ gering. Lediglich 15 Patienten entsprachen den Einschlusskriterien und konnten in die Auswertung aufgenommen werden, so dass eine valide Aussage schwierig wird. Ein weiterer Bias ergibt sich aus der Tatsache, dass Thalidomid bei einem Patientenkollektiv eingesetzt wurde, das bereits zahlreiche Vortherapien hinter sich hatte und sich hierdurch eine Therapieresistenz ergeben haben könnte. Thalidomid wurde als off-label-Therapieversuch aufgrund von Krankheitsprogression nach bis zu sieben verschiedenen vorangegangenen Therapien eingesetzt. Des Weiteren waren

die Nebennierenkarzinome in den untersuchten Fällen offensichtlich nicht von der aggressivsten Sorte. Das Gesamtüberleben lag zwischen 5,1 und 111,1 Wochen, somit waren die Patienten im Median nach einer 34,3 Wochen langen Krankengeschichte mit Progression noch am Leben. Die Patientenkohorte scheint damit nicht repräsentativ für alle Nebennierenkarzinompatienten zu sein.

Die Ansprechrate auf Thalidomid von 13% (zwei Patienten) in unserer retrospektiven Studie könnte allerdings ein positives Signal auf eine mögliche Wirksamkeit und klinische Relevanz beim Nebennierenkarzinom sein. Richard Simon empfiehlt eine Phase-II-Studie zum Abschätzen der Ansprechrate nach einem Zweistufenplan durchzuführen. Das erste und üblichste Design wurde ursprünglich von Gehan entwickelt. Liegt auf Stufe eins bei der Untersuchung der ersten 14 Patienten auch nur ein positives Resultat vor, folgt Stufe zwei zur Abschätzung der Ansprechwahrscheinlichkeit unter Berücksichtigung des Standardfehlers. Hierfür wird eine Patientenzahl abhängig von der Ansprechrate auf Stufe eins und dem erwarteten Standardfehler untersucht (Simon, 1989). Würde man unsere Studie gemäß dem Simon-Design beurteilen, würde die Untersuchung nun auf Stufe zwei fortgeführt werden und müsste auf europäische Ebene ausgeweitet werden, um eine größere Fallzahl zu erhalten. Auf diese Weise könnte eine validere Beurteilung dieser Therapieoption erwartet werden.

6. Zusammenfassung

Das adrenokortikale Karzinom (ACC) ist ein seltener und aggressiver Tumor mit schlechter Prognose. Im metastasierten Zustand gilt die zytotoxische Chemotherapie mit Etoposid, Doxorubicin und Cisplatin in Kombination mit Mitotane bisher als Standard. Dennoch liegt das medianprogressionsfreie Überleben unter dieser Therapie bei nur fünf Monaten, weshalb alternative Therapieoptionen dringend benötigt werden. Thalidomid als alternative Therapieoption wurde bisher nur in einem einzigen Fallbericht von 2005 beschrieben, der allerdings ein vielversprechendes Ergebnis lieferte. Daher stellte sich die deutsche Studiengruppe Nebennierenkarzinom die Frage, ob dies der Zufallsbefund eines Einzelfalls war oder die Grundlage für eine neue Therapieempfehlung sein kann. In dieser retrospektiven Studie wurde anhand der Daten aus dem Deutschen Nebennierenkarzinom-Register das Ansprechen von Thalidomid an insgesamt 15 Patienten untersucht.

Die acht Frauen und sieben Männer erhielten nach zahlreichen Vortherapien Thalidomid über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen in einer durchschnittlichen Dosierung von 100 mg/d. Die anschließenden Bildgebungen zur Beurteilung des Krankheitsgeschehen nach RECIST-Kriterien erfolgte im Median alle 10,9 Wochen. Bereits mit der ersten Bildgebung nach Therapiestart konnte bei 13 Patienten eine Progression des Nebennierenkarzinoms festgestellt werden. Lediglich zwei Patienten erfuhren eine Stabilisierung unter Thalidomid.

Das progressionsfreie Überleben lag im Median bei 11,1 Wochen bei einem Range von 4,4 bis 34,1 Wochen. Das Gesamtüberleben betrug 34,4 Wochen bei einem Range von 5,5 bis 111,1 Wochen. Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurden anhand der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

Insgesamt weist Thalidomid ein mildes Nebenwirkungsspektrum auf. Gemäß CTC (Common Toxicity Criteria Version 4.0) konnten bei acht Patienten geringgradige Nebenwirkungen, bei drei Patienten moderate Nebenwirkungen beobachtet werden. Als häufigste Nebenwirkung wurde Fatigue beschrieben.

Von den beiden Patienten, die sich unter Thalidomid stabil zeigten, brach einer die Therapie allerdings wegen nur geringer Nebenwirkungen nach 22,3 Wochen auf eigenen Wunsch ab, der zweite Patient ist nach 34,4 Wochen bei Datenschluss weiterhin progressionsfrei.

Schlussfolgernd kann man sagen, dass für Thalidomid als Monotherapie beim fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom derzeit keine eindeutige Therapieempfehlung gegeben werden kann. Allerdings liefert die vorliegende Studie ein ermutigendes Signal, so dass in Zukunft weitere Untersuchungen mit erhöhter Fallzahl und im Hinblick auf mögliche Kombinationstherapien und Dosis-Wirkungsbeziehungen auf europäischer Ebene durchgeführt werden sollten.

7. Literaturverzeichnis

- 2002, NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"): NIH Consens State Sci Statements, v. 19, p. 1-25 + Abstracts.
- 2012, ENS@T - European Network for the Study of Adrenal Tumors.
- Abiven, G., J. Coste, L. Groussin, P. Anract, F. Tissier, P. Legmann, B. Dousset, X. Bertagna, and J. Bertherat, 2006, Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients: *J Clin Endocrinol Metab*, v. 91, p. 2650-5.
- Al-Hawary, M. M., I. R. Francis, and M. Korobkin, 2005, Non-invasive evaluation of the incidentally detected indeterminate adrenal mass: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, v. 19, p. 277-92.
- Almeida, M. Q., I. C. Soares, T. C. Ribeiro, M. C. Fragoso, L. V. Marins, A. Wakamatsu, R. A. Ressio, M. Y. Nishi, A. A. Jorge, A. M. Lerario, V. A. Alves, B. B. Mendonca, and A. C. Latronico, 2010, Steroidogenic factor 1 overexpression and gene amplification are more frequent in adrenocortical tumors from children than from adults, *J Clin Endocrinol Metab*, v. 95: United States, p. 1458-62.
- Assie, G., G. Antoni, F. Tissier, B. Caillou, G. Abiven, C. Gicquel, S. Leboulleux, J. P. Travagli, C. Dromain, X. Bertagna, J. Bertherat, M. Schlumberger, and E. Baudin, 2007, Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma: *J Clin Endocrinol Metab*, v. 92, p. 148-54.
- Assie, G., E. Letouze, M. Fassnacht, A. Jouinot, W. Lusco, O. Barreau, H. Omeiri, S. Rodriguez, K. Perlemoine, F. René-Corail, N. Elarouci, S. Sbiera, M. Kroiss, B. Allolio, J. Waldmann, M. Quinkler, M. Mannelli, F. Mantero, T. G. Papanthomas, R. de Krijger, A. Tabarin, V. Kerlan, A. E. Baudin, F. Tissier, B. Dousset, L. Groussin, L. Amar, E. Clauser, X. Bertagna, B. Ragazzon, F. Beuschlein, R. Libé, A. de Reynies, and J. Bertherat, 2014, Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma: *Nat Genet*, v. in press.
- Barzon, L., and M. Boscaro, 2000, Diagnosis and management of adrenal incidentalomas: *J Urol*, v. 163, p. 398-407.
- Baudin, E., G. Pellegriti, M. Bonnay, A. Penfornis, A. Laplanche, G. Vassal, and M. Schlumberger, 2001, Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p'DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma: *Cancer*, v. 92, p. 1385-92.
- Becherer, A., H. Vierhapper, C. Potzi, G. Karanikas, A. Kurtaran, J. Schmaljohann, A. Staudenherz, R. Dudczak, and K. Kletter, 2001, FDG-PET in adrenocortical carcinoma: *Cancer Biother Radiopharm*, v. 16, p. 289-95.
- Bergenstal, D. M., R. Hertz, M. B. Lipsett, and R. H. Moy, 1960, Chemotherapy of adrenocortical cancer with o,p'DDD: *Ann Intern Med*, v. 53, p. 672-82.
- Bernini, G. P., A. Moretti, A. G. Bonadio, M. Menicagli, P. Viacava, A. G. Naccarato, P. Iacconi, P. Miccoli, and A. Salvetti, 2002, Angiogenesis in human normal and pathologic adrenal cortex: *J Clin Endocrinol Metab*, v. 87, p. 4961-5.
- Berruti, A., P. Sperone, A. Ferrero, A. Germano, A. Ardito, A. M. Priola, S. De Francia, M. Volante, F. Daffara, D. Generali, S. Leboulleux, P. Perotti, E. Baudin, M. Papotti, and M. Terzolo, 2012, Phase II study of weekly paclitaxel and sorafenib as second/third-line therapy in patients with adrenocortical carcinoma, *Eur J Endocrinol*, v. 166: England, p. 451-8.
- Berruti, A., M. Terzolo, P. Sperone, A. Pia, S. D. Casa, D. J. Gross, C. Carnaghi, P. Casali, F. Porpiglia, F. Mantero, G. Reimondo, A. Angeli, and L. Dogliotti, 2005,

- Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial: *Endocr Relat Cancer*, v. 12, p. 657-66.
- Berthon, A., I. Sahut-Barnola, S. Lambert-Langlais, C. de Jousineau, C. Damon-Soubeyrand, E. Louiset, M. M. Taketo, F. Tissier, J. Bertherat, A. M. Lefrancois-Martinez, A. Martinez, and P. Val, 2010, Constitutive beta-catenin activation induces adrenal hyperplasia and promotes adrenal cancer development: *Hum Mol Genet*, v. 19, p. 1561-76.
- Bilimoria, K. Y., W. T. Shen, D. Elaraj, D. J. Bentrem, D. J. Winchester, E. Kebebew, and C. Sturgeon, 2008, Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors: *Cancer*, v. 113, p. 3130-6.
- Boulle, N., A. Logie, C. Gicquel, L. Perin, and Y. Le Bouc, 1998, Increased levels of insulin-like growth factor II (IGF-II) and IGF-binding protein-2 are associated with malignancy in sporadic adrenocortical tumors: *J Clin Endocrinol Metab*, v. 83, p. 1713-20.
- Brix, D., B. Allolio, W. Fenske, A. Agha, H. Dralle, C. Jurowich, P. Langer, T. Mussack, C. Nies, H. Riedmiller, M. Spahn, D. Weismann, S. Hahner, and M. Fassnacht, 2010, Laparoscopic Versus Open Adrenalectomy for Adrenocortical Carcinoma: Surgical and Oncologic Outcome in 152 Patients: *Eur Urol*, p. epub 22 Jun 2010.
- Caoili, E. M., M. Korobkin, R. K. Brown, G. Mackie, and B. L. Shulkin, 2007, Differentiating adrenal adenomas from nonadenomas using (18)F-FDG PET/CT: quantitative and qualitative evaluation: *Acad Radiol*, v. 14, p. 468-75.
- Caoili, E. M., M. Korobkin, I. R. Francis, R. H. Cohan, J. F. Platt, N. R. Dunnick, and K. I. Raghupathi, 2002, Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT: *Radiology*, v. 222, p. 629-33.
- Chacon, R., G. Tossen, F. S. Loria, and M. Chacon, 2005, CASE 2. Response in a patient with metastatic adrenal cortical carcinoma with thalidomide: *J Clin Oncol*, v. 23, p. 1579-80.
- de Reynies, A., G. Assie, D. S. Rickman, F. Tissier, L. Groussin, F. Rene-Corail, B. Dousset, X. Bertagna, E. Clauser, and J. Bertherat, 2009, Gene expression profiling reveals a new classification of adrenocortical tumors and identifies molecular predictors of malignancy and survival: *J Clin Oncol*, v. 27, p. 1108-15.
- E.A. Eisenhauer, P. T., J. Bogaerts, 2009, New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), v. 45, p. 228–247.
- Eisenhauer, E. A., P. Therasse, J. Bogaerts, L. H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, and J. Verweij, 2009, New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1): *Eur J Cancer*, v. 45, p. 228-47.
- Erdogan, I., S. Johanssen, S. Hahner, C. Jurowich, W. Fenske, M. Quinkler, H. S. Willenberg, F. Beuschlein, D. Brix, B. Allolio, and M. Fassnacht, 2009, Impact of surgery on clinical outcome in patients with recurrence of adrenocortical carcinoma: *Endocrine Abstracts (10th European Congress of Endocrinology)*, p. P191.
- Faria, A. M., and M. Q. Almeida, 2012, Differences in the molecular mechanisms of adrenocortical tumorigenesis between children and adults, *Mol Cell Endocrinol*, v. 351: Ireland, A 2011 Elsevier Ireland Ltd, p. 52-7.
- Fassnacht, M., and B. Allolio, 2009, Clinical management of adrenocortical carcinoma: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, v. 23, p. 273-89.
- Fassnacht, M., S. Hahner, B. Polat, A. C. Koschker, W. Kenn, M. Flentje, and B. Allolio, 2006, Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma: *J Clin Endocrinol Metab*, v. 91, p. 4501-4.

- Fassnacht, M., S. Johanssen, M. Quinkler, P. Bucsby, H. S. Willenberg, F. Beuschlein, M. Terzolo, H. H. Mueller, S. Hahner, and B. Allolio, 2009, Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification: *Cancer*, v. 115, p. 243-50.
- Fassnacht, M., W. Kenn, and B. Allolio, 2004, Adrenal tumors: how to establish malignancy?: *J Endocrinol Invest*, v. 27, p. 387-99.
- Fassnacht, M., R. Libe, M. Kroiss, and B. Allolio, 2011, Adrenocortical carcinoma: a clinician's update: *Nat Rev Endocrinol*, v. 7, p. 323-35.
- Fassnacht, M., M. Terzolo, B. Allolio, E. Baudin, H. Haak, A. Berruti, S. Welin, C. Schade-Brittinger, A. Lacroix, B. Jarzab, H. Sorbye, D. J. Torpy, V. Stepan, D. E. Schteingart, W. Arlt, M. Kroiss, S. Leboulleux, P. Sperone, A. Sundin, I. Hermsen, S. Hahner, H. S. Willenberg, A. Tabarin, M. Quinkler, C. de la Fouchardiere, M. Schlumberger, F. Mantero, D. Weismann, F. Beuschlein, H. Gelderblom, H. Wilink, M. Sender, M. Edgerly, W. Kenn, T. Fojo, H. H. Muller, and B. Skogseid, 2012, Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma: *N Engl J Med*.
- Fenske, W., H. U. Volker, P. Adam, S. Hahner, S. Johanssen, S. Wortmann, M. Schmidt, M. Morcos, H. K. Muller-Hermelink, B. Allolio, and M. Fassnacht, 2009, Glucose transporter GLUT1 expression is an stage-independent predictor of clinical outcome in adrenocortical carcinoma: *Endocr Relat Cancer*, v. 16, p. 919-28.
- Flynn, S. D., J. R. Murren, W. M. Kirby, J. Honig, L. Kan, and B. K. Kinder, 1992, P-glycoprotein expression and multidrug resistance in adrenocortical carcinoma: *Surgery*, v. 112, p. 981-6.
- Fottner, C., A. Hoefflich, E. Wolf, and M. M. Weber, 2004, Role of the insulin-like growth factor system in adrenocortical growth control and carcinogenesis: *Horm Metab Res*, v. 36, p. 397-405.
- Fraenkel, M., M. Gueorguiev, D. Barak, A. Salmon, A. B. Grossman, and D. J. Gross, 2013, Everolimus therapy for progressive adrenocortical cancer: *Endocrine*, v. 44, p. 187-92.
- Gicquel, C., X. Bertagna, V. Gaston, J. Coste, A. Louvel, E. Baudin, J. Bertherat, Y. Chapuis, J. M. Duclos, M. Schlumberger, P. F. Plouin, J. P. Luton, and Y. Le Bouc, 2001, Molecular markers and long-term recurrences in a large cohort of patients with sporadic adrenocortical tumors: *Cancer Res*, v. 61, p. 6762-7.
- Gicquel, C., M. L. Raffin-Sanson, V. Gaston, X. Bertagna, P. F. Plouin, M. Schlumberger, A. Louvel, J. P. Luton, and Y. Le Bouc, 1997, Structural and functional abnormalities at 11p15 are associated with the malignant phenotype in sporadic adrenocortical tumors: study on a series of 82 tumors: *J Clin Endocrinol Metab*, v. 82, p. 2559-65.
- Goldblum, J. R., R. Shannon, E. P. Kaldjian, M. Thiny, R. Davenport, N. Thompson, and R. V. Lloyd, 1993, Immunohistochemical assessment of proliferative activity in adrenocortical neoplasms: *Mod Pathol*, v. 6, p. 663-8.
- Groussin, L., G. Bonardel, S. Silvera, F. Tissier, J. Coste, G. Abiven, R. Libe, M. Bienvendu, J. L. Alberini, S. Salenave, P. Bouchard, J. Bertherat, B. Dousset, P. Legmann, B. Richard, H. Foehrenbach, X. Bertagna, and F. Tenenbaum, 2009, 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients: *J Clin Endocrinol Metab*, v. 94, p. 1713-22.
- Grumbach, M. M., B. M. Biller, G. D. Braunstein, K. K. Campbell, J. A. Carney, P. A. Godley, E. L. Harris, J. K. Lee, Y. C. Oertel, M. C. Posner, J. A. Schlechte, and H. S. Wieand, 2003, Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"): *Ann Intern Med*, v. 138, p. 424-9.

- Haak, H. R., J. Hermans, C. J. van de Velde, E. G. Lentjes, B. M. Goslings, G. J. Fleuren, and H. M. Krans, 1994, Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients: *Br J Cancer*, v. 69, p. 947-51.
- Haak, H. R., A. P. van Seters, A. J. Moolenaar, and G. J. Fleuren, 1993, Expression of P-glycoprotein in relation to clinical manifestation, treatment and prognosis of adrenocortical cancer: *Eur J Cancer*, v. 29A, p. 1036-8.
- Hahner, S., A. Stuermer, M. Kreissl, C. Reiners, M. Fassnacht, H. Haenscheid, F. Beuschlein, M. Zink, K. Lang, B. Allolio, and A. Schirbel, 2008, [123 I]Iodometomidate for molecular imaging of adrenocortical cytochrome P450 family 11B enzymes: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 93, p. 2358.
- Hahner, S., and A. Sundin, 2011, Metomidate-based imaging of adrenal masses: *Horm Cancer*, v. 2, p. 348-53.
- Hamrahian, A. H., A. G. Ioachimescu, E. M. Remer, G. Motta-Ramirez, H. Bogabathina, H. S. Levin, S. Reddy, I. S. Gill, A. Siperstein, and E. L. Bravo, 2005, Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience: *J Clin Endocrinol Metab*, v. 90, p. 871-7.
- Hedican, S. P., and F. F. Marshall, 1997, Adrenocortical carcinoma with intracaval extension: *J Urol*, v. 158, p. 2056-61.
- Hermesen, I. G., M. Fassnacht, M. Terzolo, S. Houterman, J. den Hartigh, S. Lebouleux, F. Daffara, A. Berruti, R. Chadarevian, M. Schlumberger, B. Allolio, H. R. Haak, and E. Baudin, 2011, Plasma concentrations of o,p'DDD, o,p'DDA, and o,p'DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a retrospective ENS@T multicenter study: *J Clin Endocrinol Metab*, v. 96, p. 1844-51.
- Hisada, M., J. E. Garber, C. Y. Fung, J. F. Fraumeni, Jr., and F. P. Li, 1998, Multiple primary cancers in families with Li-Fraumeni syndrome: *J Natl Cancer Inst*, v. 90, p. 606-11.
- Honigschnabl, S., S. Gallo, B. Niederle, G. Prager, K. Kaserer, G. Lechner, and G. Heinz-Peer, 2002, How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses: update of a long-term study, *Eur J Radiol*, v. 41: Ireland, p. 113-22.
- Hough, A. J., J. W. Hollifield, D. L. Page, and W. H. Hartmann, 1979, Prognostic factors in adrenal cortical tumors. A mathematical analysis of clinical and morphologic data: *Am J Clin Pathol*, v. 72, p. 390-9.
- Hsing, A. W., J. M. Nam, H. T. Co Chien, J. K. McLaughlin, and J. F. Fraumeni, Jr., 1996, Risk factors for adrenal cancer: an exploratory study: *Int J Cancer*, v. 65, p. 432-6.
- Hutter, A. M., Jr., and D. E. Kayhoe, 1966, Adrenal cortical carcinoma. Results of treatment with o,p'DDD in 138 patients: *Am J Med*, v. 41, p. 581-92.
- Icard, P., P. Goudet, C. Charpenay, B. Andreassian, B. Carnaille, Y. Chapuis, P. Cougard, J. F. Henry, and C. Proye, 2001, Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group: *World J Surg*, v. 25, p. 891-7.
- Ilias, I., A. Sahdev, R. H. Reznick, A. B. Grossman, and K. Pacak, 2007, The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods: *Endocr Relat Cancer*, v. 14, p. 587-99.
- Jensen, J. C., H. I. Pass, W. F. Sindelar, and J. A. Norton, 1991, Recurrent or metastatic disease in select patients with adrenocortical carcinoma. Aggressive resection vs chemotherapy: *Arch Surg*, v. 126, p. 457-61.

- Johanssen, S., S. Hahner, W. Saeger, M. Quinkler, F. Beuschlein, H. Dralle, M. Haaf, M. Kroiss, C. Jurowich, P. Langer, W. Oelkers, M. Spahn, H. S. Willenberg, U. Mader, B. Allolio, and M. Fassnacht, 2010, Deficits in the management of patients with adrenocortical carcinoma in Germany: *Dtsch Arztebl Int*, v. 107, p. 885-91.
- Jurowich, C., M. Fassnacht, M. Kroiss, T. Deutschbein, C. T. Germer, and J. Reibetanz, 2013, Is there a role for laparoscopic adrenalectomy in patients with suspected adrenocortical carcinoma? A critical appraisal of the literature: *Horm Metab Res*, v. 45, p. 130-6.
- Kamio, T., K. Shigematsu, H. Sou, K. Kawai, and H. Tsuchiyama, 1990, Immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptors in human adrenocortical carcinoma: *Hum Pathol*, v. 21, p. 277-82.
- Kebebew, E., E. Reiff, Q. Y. Duh, O. H. Clark, and A. McMillan, 2006, Extent of Disease at Presentation and Outcome for Adrenocortical Carcinoma: Have We Made Progress?: *World J Surg*, v. 30, p. 872-8.
- Kerkhofs, T. M., R. H. Verhoeven, J. M. Van der Zwan, J. Dieleman, M. N. Kerstens, T. P. Links, L. V. Van de Poll-Franse, and H. R. Haak, 2013, Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993: *Eur J Cancer*, v. 49, p. 2579-86.
- Khan, T. S., H. Imam, C. Juhlin, B. Skogseid, S. Grondal, S. Tibblin, E. Wilander, K. Oberg, and B. Eriksson, 2000, Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use: *Ann Oncol*, v. 11, p. 1281-7.
- Kirschner, L. S., 2002, Signaling pathways in adrenocortical cancer: *Ann N Y Acad Sci*, v. 968, p. 222-39.
- Kjellman, M., C. Larsson, and M. Backdahl, 2001, Genetic background of adrenocortical tumor development: *World J Surg*, v. 25, p. 948-56.
- Kjellman, M., L. Roshani, B. T. Teh, O. P. Kallioniemi, A. Hoog, S. Gray, L. O. Farnebo, M. Holst, M. Backdahl, and C. Larsson, 1999, Genotyping of adrenocortical tumors: very frequent deletions of the MEN1 locus in 11q13 and of a 1-centimorgan region in 2p16: *J Clin Endocrinol Metab*, v. 84, p. 730-5.
- Kopf, D., P. E. Goretzki, and H. Lehnert, 2001, Clinical management of malignant adrenal tumors: *J Cancer Res Clin Oncol*, v. 127, p. 143-55.
- Korobkin, M., F. J. Brodeur, I. R. Francis, L. E. Quint, N. R. Dunnick, and F. Londy, 1998, CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas: *AJR Am J Roentgenol*, v. 170, p. 747-52.
- Koschker, A. C., M. Fassnacht, S. Hahner, D. Weismann, and B. Allolio, 2006, Adrenocortical carcinoma -- improving patient care by establishing new structures: *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, v. 114, p. 45-51.
- Kreissl, M. C., A. Schirbel, M. Fassnacht, H. Haenscheid, F. A. Verburg, S. Bock, W. Saeger, P. Knoedler, C. Reiners, A. K. Buck, B. Allolio, and S. Hahner, 2013, [123I]Iodometomidate Imaging in Adrenocortical Carcinoma: *J Clin Endocrinol Metab*.
- Kroiss, M., M. Quinkler, S. Johanssen, N. P. van Erp, N. Lankheet, A. Pollinger, K. Laubner, C. J. Strasburger, S. Hahner, H. H. Muller, B. Allolio, and M. Fassnacht, 2012a, Sunitinib in Refractory Adrenocortical Carcinoma: A Phase II, Single-Arm, Open-Label Trial: *J Clin Endocrinol Metab*.
- Kroiss, M., M. Quinkler, S. Johanssen, N. P. van Erp, N. Lankheet, A. Pöllinger, K. Laubner, C. Strasburger, S. Hahner, H.-H. Müller, B. Allolio, and M. Fassnacht, 2012b, Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma - a phase II single arm open label trial.: submitted.
- Kroiss, M., M. Quinkler, W. K. Lutz, B. Allolio, and M. Fassnacht, 2011, Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical

- management of adrenocortical carcinoma: *Clin Endocrinol (Oxf)*, v. 75, p. 585-91.
- Kulke, M. H., K. Stuart, P. C. Enzinger, D. P. Ryan, J. W. Clark, A. Muzikansky, M. Vincitore, A. Michelini, and C. S. Fuchs, 2006, Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors: *J Clin Oncol*, v. 24, p. 401-6.
- Kumar, N., U. Sharma, C. Singh, and B. Singh, 2012, Thalidomide: chemistry, therapeutic potential and oxidative stress induced teratogenicity: *Curr Top Med Chem*, v. 12, p. 1436-55.
- Leboulleux, S., D. Deandreis, A. Al Ghuzlan, A. Auperin, D. Goere, C. Dromain, D. Elias, B. Caillou, J. P. Travagli, T. De Baere, J. Lumbroso, J. Young, M. Schlumberger, and E. Baudin, 2010, Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis?: *Eur J Endocrinol*, v. 162, p. 1147-53.
- Lee, J. E., D. H. Berger, A. K. el-Naggar, R. C. Hickey, R. Vassilopoulou-Sellin, R. F. Gagel, M. A. Burgess, and D. B. Evans, 1995, Surgical management, DNA content, and patient survival in adrenal cortical carcinoma: *Surgery*, v. 118, p. 1090-8.
- Lehmann, T., and T. Wrzesinski, 2012, The molecular basis of adrenocortical cancer, *Cancer Genet*, v. 205: United States, 2012 Elsevier Inc, p. 131-7.
- Libe, R., A. Fratticci, and J. Bertherat, 2007, Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management: *Endocr Relat Cancer*, v. 14, p. 13-28.
- Lin, C. W., Y. H. Chang, and H. F. Pu, 2012, Mitotane exhibits dual effects on steroidogenic enzymes gene transcription under basal and cAMP-stimulating microenvironments in NCI-H295 cells, *Toxicology*, v. 298: Ireland, 2012 Elsevier Ireland Ltd, p. 14-23.
- Lubitz, J. A., L. Freeman, and R. Okun, 1973, Mitotane use in inoperable adrenal cortical carcinoma: *Jama*, v. 223, p. 1109-12.
- Lughezzani, G., M. Sun, P. Perrotte, C. Jeldres, A. Alasker, H. Isbarn, L. Budaus, S. F. Shariat, G. Guazzoni, F. Montorsi, and P. I. Karakiewicz, 2010, 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*, v. 46, p. 713-9.
- Lumachi, F., S. Borsato, A. A. Brandes, P. Boccagni, A. Tregnaghi, F. Angelini, and G. Favia, 2001, Fine-needle aspiration cytology of adrenal masses in noncancer patients: clinicoradiologic and histologic correlations in functioning and nonfunctioning tumors: *Cancer*, v. 93, p. 323-9.
- Luton, J. P., S. Cerdas, L. Billaud, G. Thomas, B. Guilhaume, X. Bertagna, M. H. Laudat, A. Louvel, Y. Chapuis, P. Blondeau, A. Bonnin, and H. Bricaire, 1990, Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy: *N Engl J Med*, v. 322, p. 1195-201.
- Macfarlane, D. A., 1958, Cancer of the adrenal cortex: the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases.: *Ann R C Surg Engl*, v. 23, p. 155-86.
- Maurea, S., M. Klain, C. Mainolfi, M. Ziviello, and M. Salvatore, 2001, The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with nonhypersecreting adrenal masses: *J Nucl Med*, v. 42, p. 884-92.
- Miller, B. S., J. B. Ammori, P. G. Gauger, J. T. Broome, G. D. Hammer, and G. M. Doherty, 2010, Laparoscopic resection is inappropriate in patients with known or suspected adrenocortical carcinoma: *World J Surg*, v. 34, p. 1380-5.
- Mingoli, A., F. Nardacchione, G. Sgarzini, M. Marzano, F. Ciccarone, and C. Modini, 1996, Inferior vena cava involvement by a left side adrenocortical carcinoma: operative and prognostic considerations: *Anticancer Res*, v. 16, p. 3197-200.

- Morimoto, R., F. Satoh, O. Murakami, T. Suzuki, T. Abe, M. Tanemoto, M. Abe, A. Uruno, S. Ishidoya, Y. Arai, K. Takahashi, H. Sasano, and S. Ito, 2008, Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas: *Endocr J*, v. 55, p. 49-55.
- Ohgaki, H., P. Kleihues, and P. U. Heitz, 1993, p53 mutations in sporadic adrenocortical tumors: *Int J Cancer*, v. 54, p. 408-10.
- Patt, Y. Z., M. M. Hassan, R. D. Lozano, A. K. Nooka, Schnirer, II, J. B. Zeldis, J. L. Abbruzzese, and T. D. Brown, 2005, Thalidomide in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma: a phase II trial: *Cancer*, v. 103, p. 749-55.
- Polat, B., M. Fassnacht, L. Pfreundner, M. Guckenberger, K. Bratengeier, S. Johanssen, W. Kenn, S. Hahner, B. Allolio, and M. Flentje, 2009, Radiotherapy in adrenocortical carcinoma: *Cancer*, v. 115, p. 2816-23.
- Pommier, R. F., and M. F. Brennan, 1992, An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma: *Surgery*, v. 112, p. 963-70; discussion 970-1.
- Porpiglia, F., C. Fiori, F. Daffara, B. Zaggia, E. Bollito, M. Volante, A. Berruti, and M. Terzolo, 2010, Retrospective Evaluation of the Outcome of Open Versus Laparoscopic Adrenalectomy for Stage I and II Adrenocortical Cancer: *Eur Urol*, p. epub Mar 25 2010.
- Quayle, F. J., J. A. Spitler, R. A. Pierce, T. C. Lairmore, J. F. Moley, and L. M. Brunt, 2007, Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous: *Surgery*, v. 142, p. 497-502; discussion 502-4.
- Quinkler, M., S. Hahner, S. Wortmann, S. Johanssen, P. Adam, C. Ritter, C. Strasburger, B. Allolio, and M. Fassnacht, 2008, Treatment of advanced adrenocortical carcinoma with erlotinib plus gemcitabine: *J Clin Endocrinol Metab*, v. 93, p. 2057-62.
- Reibetanz, J., C. Jurowich, I. Erdogan, C. Nies, N. Rayes, H. Dralle, M. Behrend, B. Allolio, M. Fassnacht, and A. C. C. s. g. German, 2012, Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma: *Ann Surg*, v. 255, p. 363-9.
- Ribeiro, R. C., F. Sandrini, B. Figueiredo, G. P. Zambetti, E. Michalkiewicz, A. R. Lafferty, L. DeLacerda, M. Rabin, C. Cadwell, G. Sampaio, I. Cat, C. A. Stratakis, and R. Sandrini, 2001, An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma: *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 98, p. 9330-5.
- Ronchi, C. L., S. Sbiera, L. Kraus, S. Wortmann, S. Johanssen, P. Adam, H. S. Willenberg, S. Hahner, B. Allolio, and M. Fassnacht, 2009, Expression of excision repair cross complementing group 1 and prognosis in adrenocortical carcinoma patients treated with platinum-based chemotherapy: *Endocr Relat Cancer*, v. 16, p. 907-18.
- Sabolch, A., M. Feng, K. Griffith, G. Hammer, G. Doherty, and E. Ben-Josef, 2011, Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, v. 80: United States, 2011 Elsevier Inc, p. 1477-84.
- Saeger, W., M. Fassnacht, R. Chita, G. Prager, C. Nies, K. Lorenz, E. Barlehner, D. Simon, B. Niederle, F. Beuschlein, B. Allolio, and M. Reincke, 2003, High diagnostic accuracy of adrenal core biopsy: results of the German and Austrian adrenal network multicenter trial in 220 consecutive patients: *Hum Pathol*, v. 34, p. 180-6.
- Samnotra, V., R. Vassilopoulou-Sellin, and A. T. Fojo, 2007, A phase II trial of gefitinib monotherapy in patients with unresectable adrenocortical carcinoma (ACC): *Proc Ann Soc Clin Oncol*, p. abstract no 15527.

- Sasano, H., T. Suzuki, and T. Moriya, 2006, Recent advances in histopathology and immunohistochemistry of adrenocortical carcinoma: *Endocr Pathol*, v. 17, p. 345-54.
- Sasano, H., T. Suzuki, S. Shizawa, K. Kato, and H. Nagura, 1994, Transforming growth factor alpha, epidermal growth factor, and epidermal growth factor receptor expression in normal and diseased human adrenal cortex by immunohistochemistry and in situ hybridization: *Mod Pathol*, v. 7, p. 741-6.
- Sbiera, S., S. Schmull, G. Assie, H. U. Voelker, L. Kraus, M. Beyer, B. Ragazzon, F. Beuschlein, H. S. Willenberg, S. Hahner, W. Saeger, J. Bertherat, B. Allolio, and M. Fassnacht, 2010a, High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor-1 expression in adrenal tumors: *J Clin Endocrinol Metab*, v. 95, p. E161-71.
- Sbiera, S., S. Schmull, G. Assie, H. U. Voelker, L. Kraus, M. Beyer, B. Ragazzon, F. Beuschlein, H. S. Willenberg, S. Hahner, W. Saeger, J. Bertherat, B. Allolio, and M. Fassnacht, 2010b, High Diagnostic and Prognostic Value of Steroidogenic Factor-1 Expression in Adrenal Tumors: *J Clin Endocrinol Metab*, p. epub Jul 21 2010.
- Schteingart, D. E., G. M. Doherty, P. G. Gauger, T. J. Giordano, G. D. Hammer, M. Korobkin, and F. P. Worden, 2005, Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference: *Endocr Relat Cancer*, v. 12, p. 667-80.
- Schulick, R. D., and M. F. Brennan, 1999a, Adrenocortical carcinoma: *World J Urol*, v. 17, p. 26-34.
- Schulick, R. D., and M. F. Brennan, 1999b, Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma: *Ann Surg Oncol*, v. 6, p. 719-26.
- Seccia, T. M., A. Fassina, G. G. Nussdorfer, A. C. Pessina, and G. P. Rossi, 2005, Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course: *Endocr Relat Cancer*, v. 12, p. 149-59.
- Shao, Y. Y., Z. Z. Lin, C. Hsu, K. D. Lee, C. H. Hsiao, Y. S. Lu, C. C. Huang, Y. C. Shen, C. H. Hsu, and A. L. Cheng, 2012, Efficacy, safety, and potential biomarkers of thalidomide plus metronomic chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: *Oncology*, v. 82, p. 59-66.
- Shortt, J., A. K. Hsu, and R. W. Johnstone, 2013, Thalidomide-analogue biology: immunological, molecular and epigenetic targets in cancer therapy: *Oncogene*, v. 32, p. 4191-4202.
- Simon, R., 1989, Optimal two-stage designs for phase II clinical trials: *Control Clin Trials*, v. 10, p. 1-10.
- Sperone, P., A. Ferrero, F. Daffara, A. Priola, B. Zaggia, M. Volante, D. Santini, B. Vincenzi, G. Badalamenti, C. Intrivici, S. Del Buono, S. De Francia, E. Kalomirakis, R. Ratti, A. Angeli, L. Dogliotti, M. Papotti, M. Terzolo, and A. Berruti, 2010, Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study: *Endocr Relat Cancer*, v. 17, p. 445-53.
- Stojadinovic, A., R. A. Ghossein, A. Hoos, A. Nissan, D. Marshall, M. Dudas, C. Cordon-Cardo, D. P. Jaques, and M. F. Brennan, 2002, Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization: *J Clin Oncol*, v. 20, p. 941-50.
- Sullivan, M., M. Boileau, and C. V. Hodges, 1978, Adrenal cortical carcinoma: *J Urol*, v. 120, p. 660-5.

- Teo, S. K., W. A. Colburn, W. G. Tracewell, K. A. Kook, D. I. Stirling, M. S. Jaworsky, M. A. Scheffler, S. D. Thomas, and O. L. Laskin, 2004, Clinical pharmacokinetics of thalidomide: *Clin Pharmacokinet*, v. 43, p. 311-27.
- Terzolo, M., A. E. Baudin, A. Ardito, M. Kroiss, S. Leboulleux, F. Daffara, P. Perotti, R. A. Feelders, J. H. deVries, B. Zaggia, S. De Francia, M. Volante, H. R. Haak, B. Allolio, A. Al Ghuzlan, M. Fassnacht, and A. Berruti, 2013, Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection: *Eur J Endocrinol*, v. 169, p. 263-70.
- Terzolo, M., and A. Berruti, 2008, Adjunctive treatment of adrenocortical carcinoma: *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, v. 15, p. 221-6.
- Terzolo, M., A. Boccuzzi, S. Bovio, S. Cappia, P. De Giuli, A. Ali, P. Paccotti, F. Porpiglia, D. Fontana, and A. Angeli, 2001, Immunohistochemical assessment of Ki-67 in the differential diagnosis of adrenocortical tumors: *Urology*, v. 57, p. 176-82.
- Terzolo, M., B. Zaggia, B. Allasino, and S. De Francia, 2014, Practical treatment using mitotane for adrenocortical carcinoma: *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, v. 21, p. 159-65.
- Tissier, F., A. Louvel, S. Grabar, A. M. Hagnere, J. Bertherat, M. C. Vacher-Lavenu, B. Dousset, Y. Chapuis, X. Bertagna, and C. Gicquel, 2004, Cyclin E correlates with malignancy and adverse prognosis in adrenocortical tumors: *Eur J Endocrinol*, v. 150, p. 809-17.
- van Slooten, H., A. J. Moolenaar, A. P. van Seters, and D. Smeenk, 1984, The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'-DDD: prognostic implications of serum level monitoring: *Eur J Cancer Clin Oncol*, v. 20, p. 47-53.
- van Slooten, H., A. Schaberg, D. Smeenk, and A. J. Moolenaar, 1985, Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors: *Cancer*, v. 55, p. 766-73.
- Volante, M., P. Sperone, E. Bollito, E. Frangipane, R. Rosas, F. Daffara, M. Terzolo, A. Berruti, and M. Papotti, 2006, Matrix metalloproteinase type 2 expression in malignant adrenocortical tumors: Diagnostic and prognostic significance in a series of 50 adrenocortical carcinomas: *Mod Pathol*, v. 19, p. 1563-9.
- Wachenfeld, C., F. Beuschlein, O. Zwermann, P. Mora, M. Fassnacht, B. Allolio, and M. Reincke, 2001, Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful?: *Eur J Endocrinol*, v. 145, p. 335-41.
- Wadih, G., K. Nance, and J. Silverman, 1992, Fine-needle aspiration cytology of the adrenal gland. Fifty biopsies in 48 patients.: *Arch Pathol Lab Med*, v. 116, p. 841-6.
- Wagner, J., C. Portwine, K. Rabin, J. M. Leclerc, S. A. Narod, and D. Malkin, 1994, High frequency of germline p53 mutations in childhood adrenocortical cancer: *J Natl Cancer Inst*, v. 86, p. 1707-10.
- Wajchenberg, B., P. M. Albergaria, B. Medonca, A. Latronico, C. P. Campos, A. V. Ferreira, M. Zerbini, B. Liberman, G. G. Carlos, and M. Kirschner, 2000, Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations.: *Cancer*, v. 88, p. 711-36.
- Weiss, L. M., 1984, Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors: *Am J Surg Pathol*, v. 8, p. 163-9.
- Weiss, L. M., L. J. Medeiros, and A. L. Vickery, Jr., 1989, Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma: *Am J Surg Pathol*, v. 13, p. 202-6.
- Wooten, M. D., and D. K. King, 1993, Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature: *Cancer*, v. 72, p. 3145-55.

Wortmann, S., M. Quinkler, C. Ritter, M. Kroiss, S. Johanssen, S. Hahner, B. Allolio, and M. Fassnacht, 2010, Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma: *Eur J Endocrinol*, v. 162, p. 349-56.
 Zhou, S., F. Wang, T. C. Hsieh, J. M. Wu, and E. Wu, 2013, Thalidomide-a notorious sedative to a wonder anticancer drug: *Curr Med Chem*, v. 20, p. 4102-8.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Weiss-Score.....	10
Tabelle 2: Alte Klassifikationssysteme	11
Tabelle 3: Tumorklassifikationssystem nach WHO und ENSAT	12
Tabelle 4: Klinische Charakteristika	32
Tabelle 5: Nebenwirkungen	34
Tabelle 6: Therapieergebnisse.....	35

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart	30
Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben	36
Abbildung 3: Gesamtüberleben.....	36

Danksagung

Mit der Fertigstellung der Promotionsschrift darf ich einigen Personen meinen Dank aussprechen:

In erster Linie danke ich Martin Fassnacht für die Überlassung des Themas, die Beratung und Hilfestellung in allen praktischen und theoretischen Fragen. Selbst nach Antreten seiner Stelle in München war er jederzeit erreichbar und lieferte entscheidende Hilfestellungen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Des Weiteren richte ich meinen Dank an Matthias Kroiss, der mit unerschöpflicher Energie die Auswertung der Daten vorangetrieben hat und ebenfalls für Fragen aller Art zur Seite stand.

Ein ganz herzlicher Dank auch an Timo Deutschbein, der für die Auswertung und Statistik sehr viel Zeit und Energie investiert hat und die Publikation entscheidend vorangebracht hat.

Nicht zu vergessen Michaela Haaf, die mich in den Umgang mit dem Nebennierenkarzinom-Register einführte und mir bei der Datenakquirierung stets zur Seite stand.

Frau Heidemeier und Frau Schlötelburg danke ich für die Auswertung der CT-Bilder und die konstruktive Zusammenarbeit.

Zuletzt bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mich während meines kompletten Studiums und während meiner Dissertationsarbeit vielseitig unterstützt haben, ohne sie wäre ein Erreichen dessen unmöglich gewesen. Die vorliegende Arbeit sei Ihnen von ganzem Herzen gewidmet.