

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Gefäß-
und Kinderchirurgie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. C.-T. Germer

**Wertigkeit der Leberresektion bei Metastasen des
Nebennierenkarzinoms – Analyse anhand des Deutschen
Nebennierenkarzinom-Registers**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Tjark-Ole Büntemeyer

aus Rotenburg/Wümme

Würzburg, März 2017



Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Klaus-Ulrich Steger
Koreferent: Prof. Dr. med. Martin Fassnacht
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 08.12.2017

Der Promovend ist Arzt

Diese Arbeit widme ich meiner Oma Anne

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Anatomie und Physiologie der Nebenniere	1
1.2 Einteilung Nebennierentumoren	1
1.3 Nebennierenrindenzarzinom.....	2
1.3.1 Epidemiologie.....	2
1.3.2 Molekulare Onkogenese	2
1.3.3 Diagnostik.....	2
1.3.3.1 Endokrinologisches Work-up	3
1.3.3.2 Radiologische Bildgebung.....	3
1.3.3.3 Histopathologie	4
1.3.4 ENSAT-Einteilung.....	5
1.3.5 Prognostische Parameter.....	6
1.4 Therapie des lokalisierten Nebennierenkarzinoms	7
1.4.1 Chirurgie	8
1.4.2 Mitotane	9
1.4.3 Strahlentherapie	10
1.5 Therapie des metastasierten Nebennierenkarzinoms	11
1.5.1 Systemische Therapie	12
1.5.1.1 Mitotane	12
1.5.1.2 Zytotoxische Therapie	12
1.5.1.3 Target therapy	13
1.5.2 Strahlentherapie und interventionelle Therapie.....	13
1.5.3 Chirurgie	14

2 Zielstellung und Fragen.....	17
---------------------------------------	-----------

3 Material und Methoden

3.1 Generierung des Patientenkollektivs.....	17
3.2 Differenzierung des Patientenkollektivs.....	18
3.2.1 Eingruppierung der Patienten	18
3.2.2 Synchron metastasierte Patienten mit Leberoperation.....	18
3.2.3 Synchron metastasierte Patienten ohne Leberoperation	19
3.2.4 Metachron metastasierte Patienten mit Leberoperation.....	19
3.2.5 Metachron metastasierte Patienten ohne Leberoperation	20
3.3 Statistische Analyse des Patientenkollektivs	20

4 Ergebnisse

4.1 Vorliegendes Patientenkollektiv	21
4.2 Patientencharakteristik und Ergebnisse der Patientenauswertung.....	22
4.2.1 Vergleich des Gesamtkollektivs: Resektion vs. Keine Resektion	22
4.2.2 Vergleich der Gruppen mit synchron-hepatischer Metastasierung.....	25
4.2.3 Vergleich der Gruppen mit metachron-hepatischer Metastasierung	27
4.2.4 Vergleich der Gruppen mit Leberresektion	30

5 Diskussion und Beantwortung der Fragen

5.1 Chirurgische Therapie bei hepatisch metastasiertem NNK.....	33
5.2 Outcome nach synchroner vs. metachroner Lebermetastasenresektion	36
5.3 Bedeutung des rezidivfreien Intervalls nach Adrenalektomie	38
5.4 Bedeutung der Lokalisation des Primarius für die Lebermetastasierung	39
5.5 Vorteile der vorliegenden Arbeit gegenüber bisherigen Studien.....	40

6 Zusammenfassung

7 Anhang

7.1 Literaturverzeichnis	46
7.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	57
7.2.1 Abbildungsverzeichnis.....	57
7.2.2 Tabellenverzeichnis	57
7.3 Abkürzungsverzeichnis.....	58

1 Einleitung

1.1 Anatomie und Physiologie der Nebenniere

Die paarig angelegten und vollständig retroperitoneal gelegenen Nebennieren (Glandulae adrenales) sind endokrine Drüsen mit einer Größe von 4–5 cm bei einem Gewicht von ca. 4–6 g. Gelegen auf dem oberen Pol der jeweiligen Niere und umgeben von perirenalem Fett, werden beide Organe gemeinsam von der Gerota-Faszie umhüllt (1). Beidseitig grenzen die Nebennieren mit ihrer Dorsalfläche an das Zwerchfell. Der ventrokraniale Anteil der rechten Nebenniere liegt der Leber an, die Vorderseite der linken Nebenniere grenzt an die Bursa omentalis und die Hinterwand des Magens (2).

Im Gegensatz zur sehr variablen arteriellen Versorgung ist der venöse Abfluss zumeist konstant. Die rechte Nebennierenvene mündet unmittelbar in die Vena cava, wohingegen die linke Nebennierenvene in die linke Vena renalis und über diese in die untere Hohlvene mündet. Die Innervation erfolgt über die präganglionär-sympathischen Nervi splanchnici. Die austretenden Lymphbahnen münden primär in den lumbal gelegenen Lymphknoten (2).

Bereits makroskopisch erkennbar ist die Unterteilung der Nebenniere in ein im Inneren gelegenes Nebennierenmark und einer sich außen anschließenden Nebennierenrinde, welche jeweils unterschiedlichen embryonalen Ursprungs sind. Die Nebennierenrinde ist histologisch und funktionell dreigliedert: Die äußerste Schicht bildet die vorwiegend Mineralkortikoide produzierende Zona glomerulosa. Es folgt die Zona fasciculata, die vor allem Glukokortikoide sezerniert und am Übergang zum Nebennierenmark die Zona reticularis, welche überwiegend Androgene produziert (3).

1.2 Einteilung Nebennierentumoren

Unterschieden werden kann bei Raumforderungen der Nebenniere zunächst zwischen den Nebennierenrindentumoren und den Tumoren des Nebennierenmarkes. Letztere werden mehrheitlich repräsentiert durch das Phäochromozytom (4). Bei den Tumoren der Nebennierenrinde muss zwischen einem benignen Adenom und dem Nebennierenkarzinom (NNK) differenziert werden. Extrem selten und bis heute weltweit bei nur 13 Patienten beschrieben wurde ein äußerst aggressives Nebennierenkarzinomasarkom (5). Neben den erwähnten primären Tumoren der

Nebenniere werden sekundäre Tumoren unterschieden, welche am häufigsten Metastasen eines Bronchialkarzinoms umfassen und nicht selten bilateral vorliegen (4).

1.3 Nebennierenrindenzarzinom

1.3.1 Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz des Nebennierenkarzinoms beträgt zwischen 0,7 und 2,0 Neuerkrankungen pro Million Einwohner (6). Die vierte und fünfte Dekade stellt einen Altersgipfel bei erkrankten erwachsenen Patienten dar, wobei Frauen mit 55 bis 60 Prozent etwas häufiger betroffen sind (7). Klinisch werden in 60 Prozent der Fälle Hormonexzesse beobachtet, wohingegen bei hormoninaktiven Tumoren ein Flankenschmerz im Vordergrund steht (8). Schätzungsweise 70 Prozent der Patienten werden erst in fortgeschrittenen Stadien vorstellig (9).

1.3.2 Molekulare Onkogenese

Die überwiegende Mehrheit der Nebennierenkarzinome entsteht sporadisch und unterliegt insgesamt einer großen Heterogenität (10,11). Es wurde jedoch eine Vielzahl an genetischen Mutationen beschrieben, denen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung eines NNKs zugesprochen wird (12-14). Die am häufigsten auftretende Veränderung betrifft die Überexpression des IGF-2 Gens und konsekutiv des IGF-1R Proteins, welche in bis zu 90 Prozent der Patienten nachweisbar ist (15). Aber auch einige Rezeptortyrosinkinasen wie EGFR und VEGF sind häufig überexprimiert (16). Zudem wird eine Überaktivierung des Wnt/ β -catenin Signalwegs regelmäßig nachgewiesen (17). Mutationen des TP53- Tumorsuppressorgens werden oft in NNKs von Kindern gefunden (13).

1.3.3 Diagnostik

Die Diagnose „NNK“ basiert auf den Ergebnissen aus klinischen, bildgebenden und histopathologischen Untersuchungen, basierend auf den ENSAT-Empfehlungen von 2005 (18).

1.3.3.1 Endokrinologisches Work-up

Da bei über 60 Prozent der Patienten mit NNK eine gesteigerte Hormonsekretion beobachtet wird, ist zunächst eine endokrinologische Labordiagnostik indiziert (8). Mehrheitlich handelt es sich dabei um eine gesteigerte Glukokortikoidsekretion in Form eines Cushing-Syndroms, oft gepaart mit einer pathologisch gesteigerten Androgensekretion, welche sich bei Frauen durch eine zunehmende Virilisierung bemerkbar macht (13). Aldosteron produzierende Nebennierentumore stellen dagegen eine Rarität dar (19). Konkret erfolgt die Bestimmung folgender Serum- bzw. Plasmawerte: Cortisol, ACTH, Testosteron, Östradiol, sowie DHEA-S, 17-Hydroxytestosteron und Androstendion. Die Bestimmung der drei letztgenannten ist notwendig, um vermeintlich nichtfunktionelle, Steroidhormonvorstufen produzierende Tumoren zu detektieren. Weiterhin wird ein Dexamethason-Suppressionstest durchgeführt, sowie die freie Cortisolkonzentration im 24-h Urin bestimmt (20). Das Ergebnis der Labordiagnostik liefert somit einen differentialdiagnostischen Hinweis auf die Dignität eines vermuteten Nebennierentumors. Sofern eine arterielle Hypertonie oder eine Hypokaliämie vorliegt, wird zusätzlich das Aldosteron/Renin-Verhältnis gemessen (20). Um lebensbedrohlichen intraoperativen Blutdruckkrisen vorzubeugen, muss im Vorfeld ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden. Präoperativ erhöhte Hormonwerte können im Rahmen der Nachsorge als Tumormarker dienen (14).

1.3.3.2 Radiologische Bildgebung

Aus der Zusammenschau mit den Resultaten der Hormondiagnostik ergibt die radiologische Bildgebung in den meisten Fällen bereits präoperativ die Diagnose eines malignen Nebennierentumors. Als Goldstandard bei den bildgebenden Verfahren mit Verdacht auf eine Raumforderung der Nebenniere wird die kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CT) gesehen (21). Sicherstes Zeichen der Differenzierung zwischen Adenom und Karzinom ist die Größe des Tumors (22). Denn mit zunehmender Größe steigt das Risiko für das Vorliegen eines NNK. Als weiteres Kriterium wird ein Wert von 13 Hounsfield-Einheiten (HU) als Schwellenwert angesehen, unterhalb dessen ein NNK ausgeschlossen werden kann (23). Für den Fall einer bestehenden Kontraindikation der CT-Diagnostik, kann alternativ eine Magnetresonanztomographie (MRT) diskutiert werden. Gerade im Hinblick auf die

Frage nach einer chirurgisch relevanten Tumorausdehnung in umliegendes Gewebe, aber auch hinsichtlich der Adenom/Karzinom-Differenzierung kann die MRT vergleichbare Ergebnisse zur kontrastmittelverstärkten CT liefern (20). Der Stellenwert der „18-F“-Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) ist nicht abschließend geklärt, kann jedoch bei unklaren Fällen indiziert sein und eine Differenzierung erleichtern (23). Komplettiert werden die Staging-Untersuchungen durch eine routinemäßig durchgeführte thorakale CT-Untersuchung, da die Lunge oftmals von einer Fernmetastasierung betroffen ist (21). Zum Ausschluss einer Lebermetastasierung bei unauffälligem CT kann auch der Einsatz der kontrastmittelverstärkten Sonographie in Betracht gezogen werden (24). Nur bei klinischem Verdacht auf einen ossären oder sehr selten auftretenden intracerebralen Befall folgen hingegen weitere Untersuchungen wie eine Knochenszintigraphie oder ein Schädel-MRT (25).

1.3.3.3 Histopathologie

Die histologische Aufarbeitung und endgültige Sicherung der Diagnose „NNK“ erfolgt postoperativ durch die Pathologie, was jedoch aufgrund der Seltenheit und der Heterogenität der Erkrankung eine Herausforderung darstellt. Zunächst muss der Tumor als von der Nebennierenrinde ausgehend nachgewiesen werden, wozu sich der Steroidogenic Factor 1 (SF-1), aufgrund seiner hohen Sensitivität und Spezifität, als sicherster immunhistochemischer Marker erwiesen hat (26). Eine weitere Schwierigkeit besteht in der Differenzierung zwischen Adenom und Karzinom, wozu sich international der Weiss-Score etabliert hat (27). Dieser umfasst insgesamt neun verschiedene histologische und immunhistochemische Parameter, wobei sich Werte zwischen 1 und 9 ergeben. Definitionsgemäß liegt bei einem Wert ≤ 2 ein Adenom und andernfalls ein NNK vor (27). Dass ein Wert von ≤ 2 jedoch nicht mit letzter Sicherheit ein Karzinom ausschließt, wurde bereits nachgewiesen (28). Eine Rate von 13 Prozent revidierter Diagnosen durch den Referenzpathologen des deutschen Nebennierenkarzinomregisters in einer retrospektiven Untersuchung unterstreicht die Notwendigkeit zur Optimierung der Untersuchung (29). Dies wird jedoch erschwert durch den untersucherabhängigen und bis heute nicht reproduzierbaren Charakter der histologischen Aufarbeitung. Daher wurde die Einführung eines virtuellen Mikroskops

propagiert, mit dessen Hilfe eine verbesserte Reproduzierbarkeit der Präparate erreicht wurde (30). Als Instrument zur prognostischen Abschätzung der Metastasierungstendenz eines NNK könnte eine als „Helsinki-Score“ genannte Modifizierung des Weiss-Scores dienen (31). Der Nachweis, dass eine präoperative histologische Sicherung durch eine transkutane Feinnadelbiopsie in den meisten Fällen keinen zusätzlichen Nutzen erbringt, sondern im Gegenteil die Patienten einem zusätzlichen Risiko, wie etwa einer Stichkanalmetastasierung, aussetzt, wurde ebenfalls erbracht (32). Lediglich nach unklarer Hormondiagnostik und mit der Folge einer alternativen therapeutischen Konsequenz kann individuell eine Biopsie diskutiert werden (32). Weiterhin wurde beschrieben, dass ein hepatisch-metastasierter Tumor der Nebenniere auch durch eine Leberbiopsie gesichert werden kann (19).

1.3.4 ENSAT-Einteilung

Erste Einteilungen des NNK wurden mit der Sullivan-Modifikation basierend auf der McFarlane-Klassifikation vorgenommen (33,34). Die erstmals in 2004 für NNK beschriebene TNM-Klassifikation der UICC umfasste 4 Stadien. Die ersten beiden Stadien unterschieden sich lediglich durch die Größe des streng lokal begrenzten Tumors, welche im Stadium 1 ≤ 5 cm und im Stadium 2 bei > 5 cm lag. Lagen eine Lokalinvasion in Nachbargewebe oder mindestens eine lokale Lymphknotenmetastase vor, so stellte dies das Stadium 3 dar. Der Einbruch in Nachbargewebe in Kombination mit lokalen Lymphknotenmetastasen, der Nachweis der Infiltration benachbarter Organe oder nachgewiesene Fernmetastasen markierten das Stadium 4 (35). Aufgrund methodischer Schwächen wurde in 2010 eine Revision der TNM-Klassifikation basierend auf der Lee-Klassifizierung von 1995 und gestützt durch Daten des Europäischen Nebennierentumornetzwerkes ENSAT vorgestellt (36). Darin wurden die Definitionen der Stadien 3 und 4 variiert. Maßgeblich für das revidierte Stadium 3 ist demnach zumindest einer der folgenden Parameter: Lokale Lymphknotenmetastasen, eine Lokalinvasion in das Nachbargewebe, sowie, als neu hinzugekommener Parameter, ein vorhandener Tumorthrombus in der Vena cava oder den Nierenvenen. Ein Stadium 4 liegt ausschließlich bei Nachweis einer Fernmetastasierung vor (35). Dass die revidierte ENSAT-Einteilung bezüglich der prognostischen Einschätzung der UICC-Einteilung von 2004 überlegen ist, wurde durch eine amerikanische Kohorte ebenfalls

bestätigt (37,38). Ein weiterer Vorschlag zur Optimierung der revidierten ENSAT-Einteilung betrifft die Berücksichtigung des Gradings (39). Daneben wurde die Einbeziehung des Patientenalters erwogen, da bei einem Schwellenwert von 55 Jahren innerhalb aller 4 Gruppen ein Überlebensvorteil bei den jüngeren Patienten beobachtet wurde (40). Jüngst wurde eine erneute Revision der ENSAT Stadien 3 und 4 vorgeschlagen, in welcher u.a. der Nachweis von Lymphknotenmetastasen eine Einordnung in das Stadium 4 zur Folge hätte, welches wiederum weiter differenziert in Abhängigkeit der Anzahl der metastasierten Organe. Eine Kombination der Parameter Grading, postoperativer Resektionsstatus, Alter über 50 Jahre und Symptome könnte als Ergänzung zur ENSAT-Einteilung eine verbesserte Einschätzung des Gesamtüberlebens zur Folge haben (41).

1.3.5 Prognostische Parameter

Sowohl tumorspezifische, als auch die jüngst in den Fokus geratenen patientenspezifischen Faktoren sind entscheidend für ein verlängertes rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben (42). Maßgeblicher Prädiktor stellt das initiale Tumorstadium gemäß TNM-Klassifikation dar, wobei das 5-Jahresüberleben 81 Prozent für das Stadium 1, 61 Prozent für Stadium 2, 50 Prozent für Stadium 3 und 13 Prozent für Stadium 4 beträgt (43,35). Der Chirurgie als wichtigstem, unabhängigem Parameter bei Patienten im lokalisierten Stadium der Erkrankung kommt eine besondere prognostische Bedeutung zu. Patienten weisen im Fall einer erreichten R0-Situation ein verlängertes rezidivfreies Überleben im Vergleich zu denjenigen Patienten auf, bei welchen postoperativ noch mikroskopische (R1) oder makroskopische (R2) Tumorreste detektiert wurden, oder bei denen der Resektionsstatus nicht bekannt (Rx) war (44,45). Bei Patienten in den ENSAT-Stadien 1–3, welche vollständig reseziert wurden, hat sich der Ki-67-Index als verlässlichster prognostischer Marker in Bezug auf das rezidivfreie Überleben erwiesen (46). Weiterhin ist der Nachweis von Lymphknotenmetastasen als unabhängiger, negativer Faktor beschrieben worden (47,48). Als Prädiktor für ein reduziertes rezidivfreies Überleben wurde eine Cortisolsekretion des Tumors beschrieben (49). Ein klinisch sichtbarer Hypercortisolismus im Follow-up resezierter Patienten ist sowohl mit einem reduzierten rezidivfreien Überleben, als auch reduzierten Gesamtüberleben verbunden (50,51). Bei Patienten im ENSAT-Stadium 4 sind die

Anzahl der tumorbefallenen Organe zum Diagnosezeitpunkt der Metastasen und die Mitoserate des Primarius die entscheidenden Kriterien für das Gesamtüberleben (52,41). Eine synchron auftretende Fernmetastasierung, sowie eine unvollständige Resektion sind dabei mit einem reduzierten Gesamtüberleben in den ersten beiden Jahren nach Tumorentfernung vergesellschaftet (48). Das Auftreten von Komplikationen nach Tumorresektion stellt einen unabhängigen negativen Faktor für das langfristige Outcome dar (42). Einen derartigen Risikofaktor stellt eine gesteigerte Cortisolsekretion dar, welche zu einer erhöhten Rate an postoperativen Komplikationen führt (49). Inwiefern rezidierte Patienten von einer erneuten Operation profitieren, untersuchten Tran et. al. und fanden drei günstige Faktoren für das langfristige Überleben: Ein mindestens 12 Monate umfassendes rezidivfreies Intervall nach Primariusoperation, sowie ein unifokal lokalisiertes Rezidiv in Form entweder eines Lokalrezidivs oder als pulmonales Rezidiv (53).

Zur Klärung der Frage welche Patienten von einer adjuvanten Therapie am wahrscheinlichsten profitieren wurde ein prognostischer Score vorgestellt, welcher das Risiko abschätzt ein Rezidiv oder Fernmetastasen zu entwickeln (54).

1.4 Therapie des lokalisierten Nebennierenkarzinoms

Grundlage der Therapie des lokal begrenzten NNC und gleichzeitig die einzige Möglichkeit einer Heilung bildet eine vollständige chirurgische Entfernung des Tumors. Angesichts einer Rezidivrate zwischen 50 und 90 Prozent nach R0-Resektion kommt zudem einer adjuvanten Therapie eine entscheidende Bedeutung in Bezug auf das langfristige Überleben zu (55,44,56-58). Im Mittelpunkt stehen dabei einerseits die Therapie mit dem adrenotoxischen Medikament Mitotane und andererseits eine postoperative Bestrahlung des Tumorbettes. Eine engmaschige Verlaufsbeobachtung der Patienten, welche eine Bildgebung und die Bestimmung der Markerhormone umfasst, ist angesichts der sehr hohen Rezidivrate von überragender Bedeutung (20). Zur besseren Übersicht ist der Therapiealgorithmus in Abbildung 1 graphisch dargestellt.

1.4.1 Chirurgie

Die chirurgische Therapie stellt bei Patienten im ENSAT- Stadium 1–3 die einzige kurative Therapieoption dar und ist gleichzeitig der wichtigste unabhängige Parameter bei der Behandlung des lokal begrenzten NNK. Die 5-Jahresüberlebensrate bei Patienten im nicht-metastasierten Stadium nach erfolgter Tumorresektion liegt dennoch bei lediglich 50 Prozent (59,60). Das Erreichen tumorfreier Resektionsränder ist dabei für das Langzeitüberleben von herausragender Bedeutung (61). Maßgeblich für das langfristige Überleben ist daher die Erfahrung des Operateurs, wobei eine Zahl von 10 bis 20 durchgeführten Adrenalektomien pro Jahr als Referenz gilt (62,63). Zudem korreliert eine hohe Anzahl von durchgeführten Adrenalektomien in einem spezialisierten Zentrum mit einem verlängerten rezidivfreien Überleben, einer reduzierten Lokalrezidivrate und einer höheren Rate an erreichten R0-Resektionen (56,38,62,64-66). Zwei chirurgisch bedeutsame Aspekte stehen derzeit im Mittelpunkt des Interesses bei Patienten mit lokalisiertem NNK.

Zum einen die sehr kontrovers diskutierte Frage des chirurgischen Verfahrens zur Entfernung der Nebenniere, wobei der klassische offene Zugang nach wie vor als Standardverfahren angesehen, wird im Gegensatz zum erstmals 1992 beschriebenen laparoskopischen Verfahren (67-69). Bei bildmorphologischem Verdacht auf einen lokal begrenzten Tumor bis zu einer Größe von 8–10 cm wird eine laparoskopische Adrenalektomie in jüngerer Vergangenheit als in Bezug auf das onkologische Outcome gleichwertige Alternative angesehen (70-75,63). Dies wird andererseits mit Blick auf eine erhöhte Rate an Peritonealkarzinosen und ein verkürztes rezidivfreies Intervall, sowie vermehrt auftretende nicht-tumorfreie Resektionsränder jedoch kritisch betrachtet (76-80,69).

Der zweite strittige Aspekt betrifft den Nutzen einer lokalen Lymphknotenentfernung. Es wurde der Nachweis einer reduzierten Lokalrezidivrate bei R0-resezierten Patienten erbracht, welche eine mindestens 5 Lymphknoten umfassende Lymphknotendissektion erhielten (81). Ein verlängertes Gesamtüberleben nach vollständiger Entfernung eines lokal begrenzten Nebennierenkarzinoms und erfolgter Lymphknotenentfernung wurde auch in einer amerikanischen Multizenterstudie nachgewiesen (82). Diese Ergebnisse konnten jedoch in einer früheren Untersuchung nicht bestätigt werden (83). Die Empfehlung zur Entfernung der lokalen Lymphknoten wurde dennoch und auch zur

Steigerung der diagnostischen Sicherheit im Hinblick auf die Stadieneinteilung ausgesprochen (84,85).

1.4.2 Mitotane

Bereits seit mehr als einem halben Jahrhundert wird Mitotane aufgrund seiner sowohl antihormonellen, als auch antitumorösen Eigenschaften klinisch eingesetzt (86,87). Die molekulare Wirkungsweise ist bis heute nicht endgültig geklärt, doch bewirkt metabolisiertes Mitotane als Derivat des Insektizids Dichlorodiphenyltrichlorethan (DDT) eine Inhibierung von Enzymen der Steroidbiosynthese in der Nebennierenrinde und verhindert die Proliferation der Nebennierenzellen, woraus in der Folge eine Atrophie derselben resultiert (55). In einer großen retrospektiven Multizenterstudie wurde beschrieben, dass eine adjuvante Therapie mit Mitotane nach Resektion eines lokalisierten NNK das rezidivfreie Überleben signifikant verlängert (55,51,88). Dabei ist ein Mitotane-Spiegel von > 14 mg/L nötig, um ein verlängertes rezidivfreies Überleben zu erreichen (89-91). Zum Erreichen des therapeutischen Fensters von 14-20 mg/L wird ein Hochdosisschema präferiert, wobei die entsprechende Dosierung bei Auftreten von Komplikationen auch reduziert werden kann (92). Das Nebenwirkungsprofil umfasst dabei vorwiegend, gastrointestinale Symptome und zentralnervöse Störungen, wobei letztere vorwiegend bei Plasmaspiegeln > 20 mg/L auftreten (7). Neben einer Nebenniereninsuffizienz, kommt es durch Mitotane auch zu einem beschleunigten Abbau des substituierten Hydrocortisols, was zu einer relativ hohen empfohlenen Dosierung von 50 mg/Tag führt (93). Darüber hinaus untersucht derzeit die prospektive ADIUVO-Studie, ob Patienten mit einem niedrigen Rezidivrisiko von der Mitotane-Therapie profitieren. Dabei wurden Patienten im ENSAT-Stadium 1 oder 2 und einem Ki-67-Index < 10 Prozent in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe erhielt für eine Dauer von 2 Jahren Mitotane verabreicht, die zweite Gruppe wurde lediglich verlaufsbeobachtet. Dabei scheint das Expressionsmuster der Ribonukleotid-Reduktase large subunit 1 (RRM1), von CYP2W1 und der Sterol-O-acyl-transferase (SOAT1) mit der Ansprechrate auf Mitotane zu korrelieren (94-97).

Der Nachweis eines verlängerten rezidivfreien Überlebens in der adjuvanten Therapie wurde in einer jüngst erschienenen retrospektiven Multizenterstudie jedoch angezweifelt (98).

1.4.3 Strahlentherapie

Im Falle einer histologisch nachgewiesenen R1-Situation, ist eine adjuvante Strahlentherapie des Tumorbettes in Betracht zu ziehen (99). Es wurde nachgewiesen, dass eine adjuvante Bestrahlung nach Tumorresektion zu einer reduzierten Rate an Lokalrezidiven im Vergleich zu einer alleinigen chirurgischen Therapie führt (100, 101). Dabei ist eine Tumorgöße von über 10 cm mit einem gesteigerten Lokalrezidivrisiko nach Tumorbettbestrahlung verbunden (102). Diese Erkenntnisse werden jedoch kontrovers betrachtet und bedürfen weiterer Klärung (103). Ungeachtet dessen wurde in keinem Fall ein verlängertes rezidivfreies Überleben, noch ein verlängertes Gesamtüberleben beobachtet.

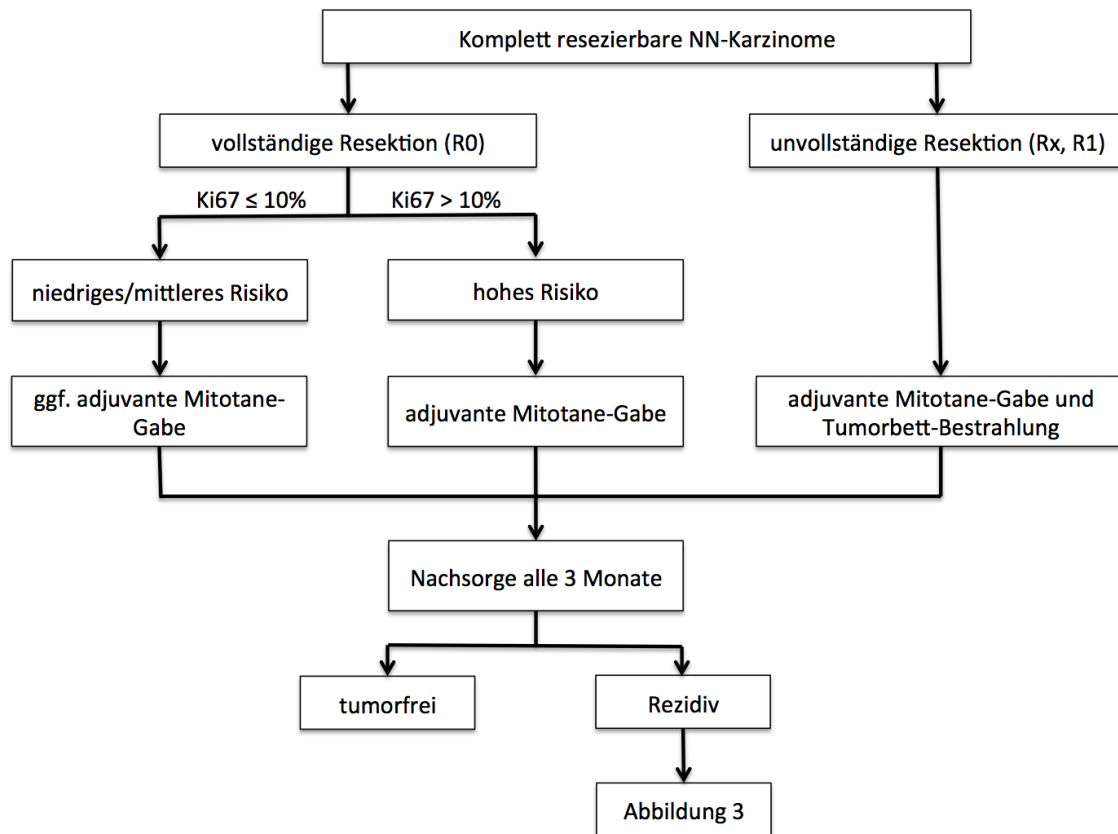


Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei lokalisiertem Nebennierenkarzinom (vgl. 14)

1.5 Therapie des metastasierten Nebennierenkarzinoms

Schätzungsweise 30 bis 40 Prozent der Patienten weisen zum Diagnosezeitpunkt bereits eine Fernmetastasierung auf (104,105). Die häufigsten Lokalisationen sind dabei die Lunge, Leber und Knochen, wobei auch Fälle einer intracerebralen oder pankreatischen Metastasierung bereits beschrieben wurden (106,25,58). Die durchschnittliche 5-Jahresüberlebensrate im ENSAT Stadium 4 beträgt 13 Prozent. Sofern eine vollständige Resektion des metastasierten Tumors möglich erscheint, muss angesichts fehlender effektiver, alternativer Therapieformen eine chirurgische Sanierung angestrebt werden (107,9). Ohne die Möglichkeit einer chirurgischen Therapie der Metastasen wird die Prognose weiter verschlechtert. In diesem Falle beträgt das mediane Überleben lediglich 12 Monate (61). Palliative chirurgische Maßnahmen können zur Kontrolle eines medikamentös nicht mehr beherrschbaren Hormonexzesses im Sinne einer Debulkingoperation jedoch in Einzelfällen indiziert sein und in Kombination mit einer Mitotane-Therapie im Ausnahmefall sogar zu einer langfristigen Remission führen (108,109).

1.5.1 Systemische Therapie

1.5.1.1 Mitotane

Beim metastasierten NNK kommt Mitotane eine zentrale therapeutische Bedeutung zu und stellt sowohl adjuvant nach Tumorresektion, als auch im Fall einer Inoperabilität die first-line Medikation dar (vgl. Abbildung 2) (14). Mitotane wird dabei entweder als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren Chemotherapeutika verabreicht (13). Große Studien zu einer Monotherapie mit Mitotane bei metastasierten Patienten fehlen bis heute, sodass Empfehlungen bezüglich des Nutzens nur eingeschränkt valide sind (110,61). Dabei wird dasselbe therapeutische Fenster von 14–20 mg/L angestrebt wie bei Patienten mit Tumor im lokalisierten Stadium (90). Eine klinisch bedeutsame Konsequenz ergibt sich durch die Tatsache, dass Mitotane als starker Induktor von CYP3A4 bekannt ist und es folglich zu diversen pharmakologischen Interaktionen kommt. Insbesondere die Wechselwirkungen mit verabreichten Chemotherapeutika und klinisch getesteten Antikörpern verhindern möglicherweise den Therapieerfolg durch beschleunigten Abbau der Substanzen (111). Allerdings wurde auch eine nachhaltig komplette Remission nach Mitotane-Monotherapie in Einzelfällen berichtet (112). Mitotane bleibt daher ein zweischneidiges Schwert in der Therapie des fortgeschrittenen NNK, dessen erwiesener Nutzen zuletzt angezweifelt wurde (98).

1.5.1.2 Zytotoxische Therapie

Für den Fall einer schnell fortschreitenden Erkrankung trotz Mitotane-Therapie ist eine zytotoxische Chemotherapie indiziert (vgl. Abbildung 2) (20). Da eine Monotherapie mit Zytostatika bei der Therapie des fortgeschrittenen NNKs in der Vergangenheit nur zu unbefriedigenden Ergebnissen führte, wurden zunehmend kombinierte Therapieregime evaluiert (113). Die beiden erfolgversprechendsten Regime waren eine Kombination aus Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin und Mitotane (EDP-M) einerseits und eine Kombinationstherapie mit Streptozotocin und Mitotane (Sz-M) auf der anderen Seite (113-115). Dies führte 2004 zu der ersten internationalen prospektiven Multizenterstudie FIRM-ACT, welche bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NNK die Etablierung eines Therapiestandards zum Ziel hatte. Dabei wurde eine Therapie bestehend aus EDP-M mit einer Sz-M Therapie verglichen. Sofern ein Tumorprogress auftrat, wurde auf das jeweils andere Regime gewechselt. Es ergab

sich ein verlängertes rezidivfreies Überleben im EDP-M-Arm im Vergleich zu der Gruppe, welche mit Sz-M therapiert wurde. Angesichts einer ebenfalls höheren Ansprechrates bei vergleichbarer Toxizität wurde die Empfehlung für eine first-line Therapie mit EDP-M ausgesprochen. Der Nachweis eines verlängerten Gesamtüberlebens des EDP-M-Arms im Vergleich beider Therapieregime wurde nur knapp verfehlt. Auch im Fall einer second-line Therapie mit EDP-M konnte das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur Sz-M Gruppe signifikant verlängert werden (110).

Eine kurzzeitige Verzögerung des Tumorprogresses bei guter Verträglichkeit wurde bei einigen Patienten beschrieben, welche als second-/third-line Therapie eine Kombination aus Gemcitabine und 5-FU bzw. Capecitabine erhalten haben (116). Trofosamid zeigt bei insgesamt guter Verträglichkeit nur eingeschränkte Wirksamkeit (117).

1.5.1.3 Target therapy

Das vor allem in den letzten Jahren deutlich zunehmende Wissen über die molekularen Grundlagen bei der Entstehung des NNK hatte die Etablierung neuartiger Therapien zur Folge. Dabei sind die beim NNK häufig veränderten Proteine IGF2, VEGF oder EGFR in den Fokus gerückt. Die Ergebnisse der getesteten Substanzen Erlotinib, Bevacicumab, Sorafenib, Everolimus und Linsitinib wiesen in den meisten Fällen jedoch keine Verbesserung des onkologischen Ergebnisses bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten auf (118-122). Nach mehreren enttäuschend verlaufenden Studien schied daher der VEGF als Angriffsziel aus (123). Auch eine first-line Therapie mit einem IGF-1R Inhibitor in Kombination mit Mitotane wiesen keinen Nutzen nach (124). Lediglich vereinzelt wurden moderate Ansprechraten erreicht wie z.B. durch den Tyrosinkinaseinhibitor Sunitinib (125). Die Kombination zweier Antikörper gegen IGF-1R und mTOR erzielte demgegenüber hoffnungsvolle Resultate (126). Eine Therapie mit radioaktiv markierten Iodometomidaten resultierte auch in einer insgesamt guten Ansprechrates und verzögerter Tumorprogression (127).

1.5.2 Strahlentherapie und interventionelle Therapie

Die Strahlentherapie kann bei Patienten mit fortgeschrittenem NNK eine Symptomlinderung und eine Verringerung von Metastasen bedingten Komplikationen

erreichen (128). Die Indikationen umfassen zumeist die Therapie von schmerzhaften, frakturgefährdeten Knochenmetastasen, sowie die Behandlung von Hirnmetastasen, welche zu einer neurologischen Symptomatik führen (99).

Im Fall einer Lebermetastasierung kann eine transarterielle Chemoembolisation das progressionsfreie Überleben verlängern, speziell bei einer Metastasengröße von maximal 3 cm (129,130). Bei inoperablen Patienten kann möglicherweise eine kurzzeitige Tumorkontrolle durch eine perkutane Radiofrequenzablation erreicht werden, idealerweise bei einer Tumorgröße bis 5 cm (131,132).

1.5.3 Chirurgie

Die Datenlage bezüglich des Nutzens einer chirurgischen Therapie bei Patienten mit metastasiertem NNK ist noch immer gering. In jüngerer Vergangenheit verdichteten sich jedoch die Hinweise eines therapeutischen Nutzens nach chirurgischer Therapie bei Patienten mit metastasiertem NNK. Im Falle einer Metastasenresektion konnten so 5-Jahresüberlebensraten von 39 Prozent und ein medianes Überleben von 31,5 Monaten erreicht werden (57,105). Die Ergebnisse einer FDG-PET-Untersuchung könnte durch Messung des Tumolvolumens die Entscheidung beeinflussen Patienten zu selektieren, die von einer operativen Sanierung wahrscheinlich profitieren (133). Für Patienten, bei denen eine R0-Resektion fraglich durchführbar erscheint, wurde der Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Mitotane und Etoposid/Cisplatin beschrieben (134,135).

Auch im Fall einer Rezidivsituation wird ein Überlebensvorteil beschrieben, sofern eine R0-Resektion erreichbar erscheint und das rezidivfreie Intervall zwischen 6 und 12 Monaten beträgt (vgl. Abbildung 3) (136-139,107). In einer Rezidivsituation bei fraglich operablen Patienten und kurzem rezidivfreien Intervall, könnte das Ansprechen auf eine neoadjuvante Mitotanetherapie die Entscheidung beeinflussen, ob ein Patient von einer Operation profitiert (140).

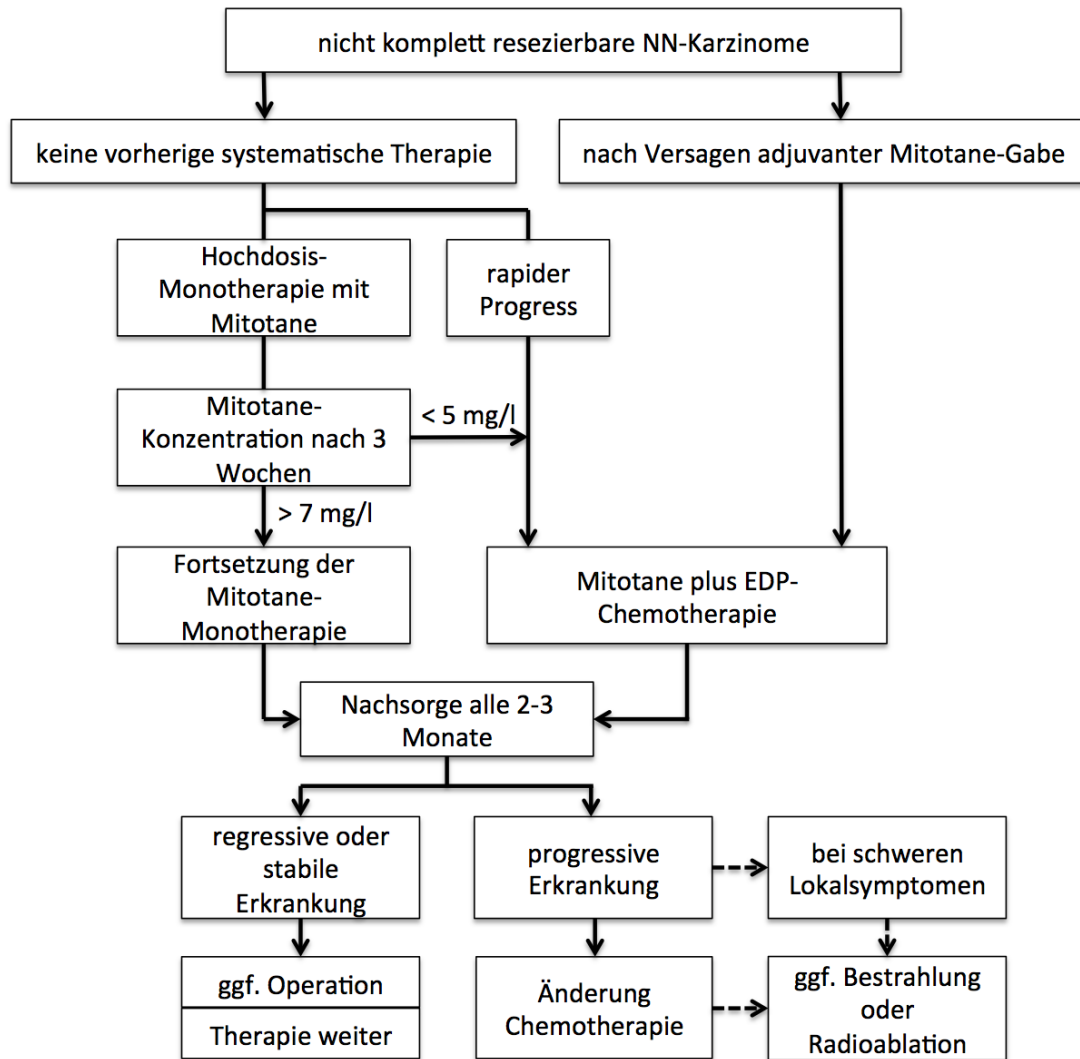


Abbildung 2: Therapialgorithmus bei fortgeschrittenem Nebennierenkarzinom (vgl. 14)

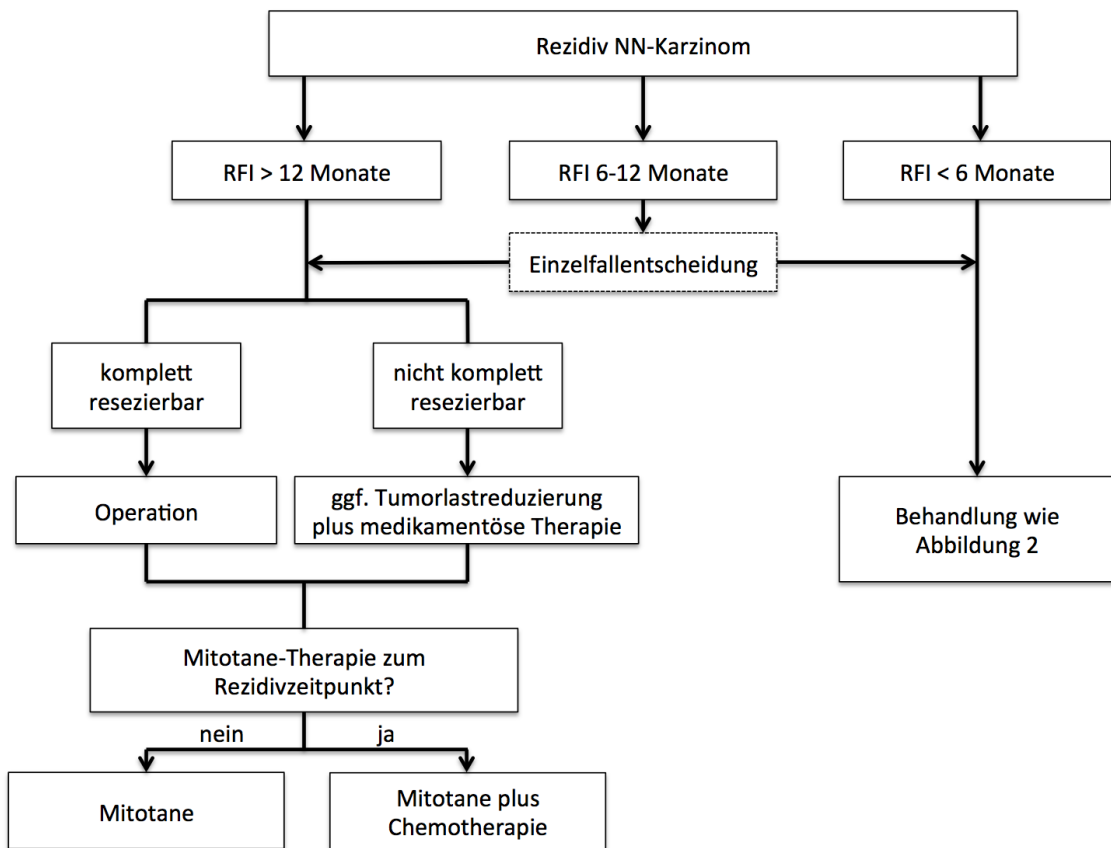


Abbildung 3: Therapieschema bei rezidiviertem Nebennierenkarzinom (vgl. 14)

2 Zielstellung und Fragen

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse von Patienten mit einem hepatisch metastasierten Nebennierenkarzinom. In diesem Patientenkollektiv wird das onkologische Ergebnis einer operativen Therapie der Lebermetastasen untersucht. Folgende Fragestellungen werden im Einzelnen gestellt:

1. Verlängert die Lebermetastasenresektion das Gesamtüberleben beim metastasierten NNK?
2. Unterscheidet sich das Gesamt- und rezidivfreie Überleben von synchron metastasierten Patienten im Vergleich zu Patienten mit metachronen Lebermetastasen?
3. Hat das rezidivfreie Intervall nach Primäriusoperation Einfluss auf das Gesamtüberleben bei metachroner Lebermetastasierung?
4. Ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lebermetastasen aufgrund der Lebernähe des Primarius bei einem rechtsseitigen NNK höher als bei einem linksseitigen NNK?

3 Material und Methoden

3.1 Generierung des Patientenkollektivs

Im Rahmen der retrospektiven Analyse wurden die nachfolgend beschriebenen Daten aus dem Deutschen Nebennierenkarzinom-Register des Universitätsklinikums Würzburg generiert und unter diesem Aspekt analysiert und bewertet. Diese Datenbank unter der Schirmherrschaft der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie der Universitätsklinik Würzburg umfasst insgesamt mehrere hundert Patienten, welche an einem Nebennierenkarzinom erkrankt sind. Der Erfassungszeitraum reicht bis in die siebziger Jahre des letzten Jahrhunderts zurück. Es handelt sich dabei sowohl um Patienten aus Deutschland, als auch eine zunehmend größer werdende Anzahl von Patienten aus dem europäischen Ausland.

Patienten, die alle der folgenden Kriterien erfüllten, wurden in die hier vorgelegte retrospektive Analyse eingeschlossen:

- Patienten mit einem histologisch nachgewiesenen Nebennierenkarzinom

- Patienten, bei denen eine Resektion des Primarius erfolgte
- Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt ihrer Krankheitsgeschichte Lebermetastasen des NNK entwickelten

Die Datenerfassung wurde zum 15.10.2015 abgeschlossen.

Darüber hinaus wurden folgende Ausschlusskriterien angewandt:

- Metastasen an anderer Lokalisation zum Zeitpunkt Diagnose „NNK-Lebermetastase“
- Patienten, bei denen im Rahmen der Lebermetastasenresektion nur eine R2-Resektion oder eine Debulking-Operation erfolgte.

3.2 Differenzierung des Patientenkollektivs

3.2.1 Eingruppierung der Patienten

Die eingeschlossenen Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe erhielt neben der Entfernung der erkrankten Nebenniere zusätzlich eine Operation der Lebermetastasen. Eine zweite Gruppe erhielt lediglich eine operative Therapie der betroffenen Nebenniere. Darüber hinaus erfolgte eine weitere Unterteilung beider Gruppen. Patienten die bereits bei der Diagnosestellung des Nebennierenkarzinoms zusätzlich eine Lebermetastasierung aufwiesen wurden als „synchron hepatisch metastasiert“ definiert, Patienten die erst im Verlauf nach Primariusoperation eine hepatische Metastasierung aufwiesen wurden als „metachron hepatisch metastasiert“ definiert. Zur genaueren Charakterisierung des Patientenkollektivs wurden die in den folgenden Abschnitten genannten Parameter zusätzlich erfasst.

3.2.2 Synchron metastasierte Patienten mit Leberoperation

In diese Gruppe wurden Patienten eingeordnet, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose „NNK“ bereits Lebermetastasen detektiert wurden. Die sich anschließende Adrenalektomie umfasste dabei zudem die operative Sanierung der Lebermetastasen. Folgende Daten wurden hierzu erhoben: Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose „NNK“ sowie der Zeitpunkt des Todes. Die Angabe ob eine rechts- oder linksseitige Adrenalektomie durchgeführt wurde. Eine sich klinisch zeigende Hormonaktivität wurde, sofern vorhanden, ebenfalls beschrieben. Der Weiss-Score des Tumors sowie der Ki-67-Index ergänzen in vielen Fällen die Befunde. Das Ausmaß der

Metastasenresektion als 1-, 2-, sowie Mehrsegmentresektion oder Hemihepatektomie, sowie der Resektionsstatus als R0-, R1- oder R2-Resektion. Zeitpunkt sowie Lokalisation eines Tumorrezidivs wurden ebenso aufgeführt. Weiterhin lagen Angaben zu einer adjuvanten systemischen Therapie mit Mitotane oder weiterer Chemotherapie-Regime häufig vor. Für den Fall einer R0-Resektion ergibt sich der Zeitraum des rezidivfreien Überlebens vom Zeitpunkt der Tumoroperation bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs. Den Abschluss bildet die Angabe des medianen Überlebens in Monaten ab Zeitpunkt der Erstdiagnose „NNK“.

3.2.3 Synchron metastasierte Patienten ohne Leberoperation

Im Gegensatz zur zuvor beschriebenen Gruppe wurden die hier aufgeführten Patienten initial lediglich adrenaletomiert. Die zeitgleich diagnostizierten Absiedlungen in der Leber sind operativ nicht entfernt worden. Ebenso wie bei der vorherigen Gruppe, wurden bei den hier aufgeführten Patienten das Patientenalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose „NNK“, sowie der Zeitpunkt des Todes, die entsprechend operierte Seite der Nebenniere, Angaben zur Hormonaktivität des Tumors, der Weiss-Score und Ki-67-Index erhoben. Angaben zu durchgeführten Therapien mit Mitotane oder anderer Chemotherapeutika lagen ebenfalls vor.

Da in diesen Fällen keine operative Sanierung der Lebermetastasen erfolgte, ist an dieser Stelle kein rezidivfreies Überleben gegeben. Aus dem Todeszeitpunkt ergibt sich abschließend das in Monaten angegebene mediane Überleben der Patienten.

3.2.4 Metachron metastasierte Patienten mit Leberoperation

Hier wurden Patienten zusammengefasst, welche nach Adrenaletomie im weiteren Verlauf Lebermetastasen entwickelten und anschließend eine Metastasenresektion erhielten.

Folgende Daten wurden zu diesem Kollektiv erhoben: Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose „NNK“ sowie der Zeitpunkt des Todes, die entsprechend operierte Seite, hormonelle Aktivität des Tumors, der Weiss-Score sowie der Ki-67-Index, eine eventuell durchgeführte adjuvante Bestrahlung des Tumorbettes, das rezidivfreie Intervall vom Zeitpunkt der Adrenaletomie bis zum Auftreten von neu diagnostizierten Lebermetastasen in Monaten, das Patientenalter zum Zeitpunkt der Leberoperation, das

Ausmaß der Leberresektion als 1-, 2-, oder Mehrsegmentresektion oder einer Hemihepatektomie, der Resektionsstatus des Patienten als R0-, R1- oder R2-Resektion, Zeitpunkt und Lokalisation von postoperativ aufgetretenen Rezidiven, das rezidivfreie Überleben nach Leberoperation, Angaben zu durchgeführten systemischen Therapien, Informationen in Bezug auf die Leberoperation präoperativ oder postoperativ durchgeführten onkologischen Operationen, schließlich das mediane Überleben seit Zeitpunkt der Erstdiagnose „NNK“.

Innerhalb der Gruppe der metachron metastasierten Patienten ergab sich eine Gruppierung von Patienten, welche eine zweite Leberoperation erhielten. Für diejenigen Patienten, die sich nach der ersten Leberoperation einer weiteren unterzogen, wurde neben den bereits oben beschriebenen Informationen zudem das rezidivfreie Intervall seit der zuvor durchgeführten Leberoperation bestimmt, sowie Datum und Lokalisation von in Bezug auf die zweite Leberoperation postoperativ aufgetretenen Rezidiven. Abschließend lagen Informationen zu weiteren chirurgischen Eingriffen vor, welche nach der zweiten Leberoperation durchgeführt wurden.

3.2.5 Metachron metastasierte Patienten ohne Leberoperation

Hier wurden Patienten eingeordnet, die initial eine Adrenalektomie erhielten, im Verlauf ein hepatisches Rezidiv entwickelten, ohne jedoch eine operative Therapie erhalten zu haben. Entsprechend den vorherigen Beschreibungen wurden auch an dieser Stelle das Patientenalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose „NNK“, sowie der Zeitpunkt des Todes, die Seite der Adrenalektomie, Angaben zur Hormonaktivität, der Weiss-Score und Ki-67-Index, Informationen zu systemischen Therapien, sowie das rezidivfreie Überleben bis zum Auftreten des ersten Rezidivs, das Patientenalter zum Zeitpunkt des Rezidivs und das mediane Überleben seit Diagnosestellung „NNK“ erhoben.

3.3 Statistische Analyse des Patientenkollektivs

Das Signifikanzniveau betrug $p < 0,05$. Kategoriale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test und kontinuierliche Variablen mittels t-Test untersucht. Medianes und Gesamtüberleben wurden mittels Kaplan-Meier-Methode untersucht.

4 Ergebnisse

4.1 Vorliegendes Patientenkollektiv

Die mithilfe des Nebennierenkarzinom-Registers des Universitätsklinikums Würzburg ermittelten Patientendaten ergaben folgende Verteilung: Insgesamt wurden 306 Patienten mit der Diagnose „NNK“ ermittelt, die sich einer Adrenalektomie unterzogen und zu einem beliebigen Zeitpunkt Lebermetastasen aufwiesen. Bei 107 Patienten lagen bereits bei Diagnosestellung Lebermetastasen im Sinne einer synchronen Metastasierung vor. 199 Patienten entwickelten die Lebermetastasen erst im weiteren Verlauf und waren demnach metachron metastasiert. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien umfasste das Kollektiv 87 Patienten (vgl. Abbildung 4). 51 Patienten erhielten eine Resektion der Lebermetastasen, die anderen 36 Patienten wurden diesbezüglich nicht operiert. Von den 51 Patienten, die sich einer Operation der Leber unterzogen, wiesen 16 Patienten bereits initial Lebermetastasen auf, an denen sie zeitgleich mit der Tumorentfernung operiert wurden. Bei 8 der 51 Patienten fehlte eine eindeutige histologische Bestätigung der Lebermetastasen, konnten aber aufgrund der Arztbriefe und OP-Berichte als Metastasen gewertet werden. Das Fehlen war v.a. bei alten Aufzeichnungen gehäuft, sodass hier entweder von nicht veranlassten pathologischen Begutachtungen oder von unvollständigen Registermeldungen ausgegangen werden muss. Die restlichen 35 Patienten entwickelten im Verlauf Lebermetastasen die operativ saniert wurden. In der Gruppe der 36 Patienten die lediglich adrenalektomiert wurden, wiesen 21 zum Erstdiagnosezeitpunkt „NNK“ Lebermetastasen auf. Die weiteren 15 Patienten entwickelten ein hepatisches Rezidiv, welches jedoch in keinem Fall reseziert wurde. Bei 2 der 36 nicht resezierten Patienten konnte anhand der Aufzeichnungen -vorwiegend radiologische Befunde- die Diagnose Lebermetastase nicht mit letzter Sicherheit belegt werden. Diese Patienten wurden im Register aber trotzdem als hepatisch metastasierte Patienten geführt. Auch hier scheint das Alter der Dokumentation eine wesentliche ursächliche Rolle zu spielen.

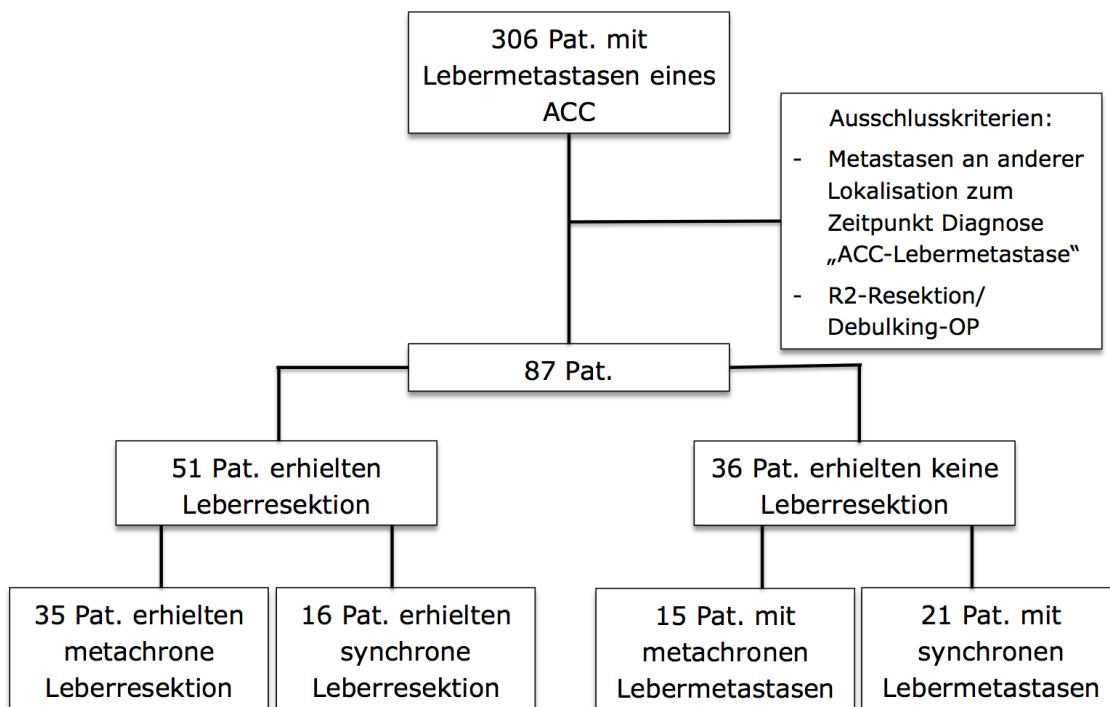


Abbildung 4: Untersuchtes Patientenkollektiv

4.2 Patientencharakteristik und Ergebnisse der Patientenauswertung

4.2.1 Vergleich des Gesamtkollektivs: Resektion vs. Keine Resektion

Beim Vergleich der 51 Patienten umfassenden Gruppe der Leberresezierten mit den 36 Patienten, die keine Metastasenresektion erhielten, wurden folgende Parameter untersucht und zur besseren Übersicht auch tabellarisch zusammengefasst (siehe Tabelle 1): Lokalisation des Primarius, Hormonaktivität, Geschlecht, Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt „NNK-Lebermetastase(n)“, durchgeführte adjuvante Therapien inklusive Mitotane, sonstige Chemotherapien und Bestrahlungen des Tumorbettes, der Weiss-Score und Ki-67-Index, sowie das mediane Überleben nach Diagnose „NNK-Lebermetastase(n)“.

Mit einem p-Wert von jeweils 0,0269 erreichten die Lokalisation des Primarius sowie das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt „NNK-Lebermetastase(n)“ statistische Signifikanz.

Tabelle 1: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs

	Resektion	keine Resektion	Gesamt	p-Wert
Patienten	51	36	87	
Lokalisation				
rechts	31	12	43	0,0269
links	20	23	43	
Hormonaktivität				
ja	25	20	45	0,0665
nein	19	6	25	
unbekannt	7	10	17	
Geschlecht				
männlich	18	8	26	0,1896
weiblich	33	28	61	
Durchschnittsalter bei ED	45,8	54,4		0,0269
Mitotane				
ja	38	26	64	0,3105
nein	5	7	12	
unbekannt	8	3	11	
Chemotherapie				
ja	25	20	45	0,759
nein	21	12	33	
unbekannt	5	4	9	
Radiatio				
ja	4	4	8	0,1955
nein	47	30	77	
unbekannt	0	2	2	
Weiss-Score				
3	2	0	2	0,9323
4	3	3	6	
5	7	3	10	
6	6	2	8	
7	7	3	10	
8	4	3	7	
9	2	0	2	
unbekannt	20	22	42	
Ki-67-Index				
< 10%	10	4	14	0,5811
≥ 10 bis 19 %	9	7	16	
≥ 20 %	14	8	22	
unbekannt	18	17	35	
Medianes Überleben in Monaten	57,8	10,1		

Daneben wurden sowohl das Gesamtüberleben, als auch das rezidivfreie Überleben im Fall einer Resektion als Kaplan-Meier-Kurve graphisch dargestellt (siehe Abbildung 5 und 6). Das Gesamtüberleben betrug im Fall einer Resektion 57,8 Monate und lediglich 10,1 Monate bei den Patienten, die nicht operiert wurden. Mit $p < 0,0001$ war das Ergebnis hochsignifikant.

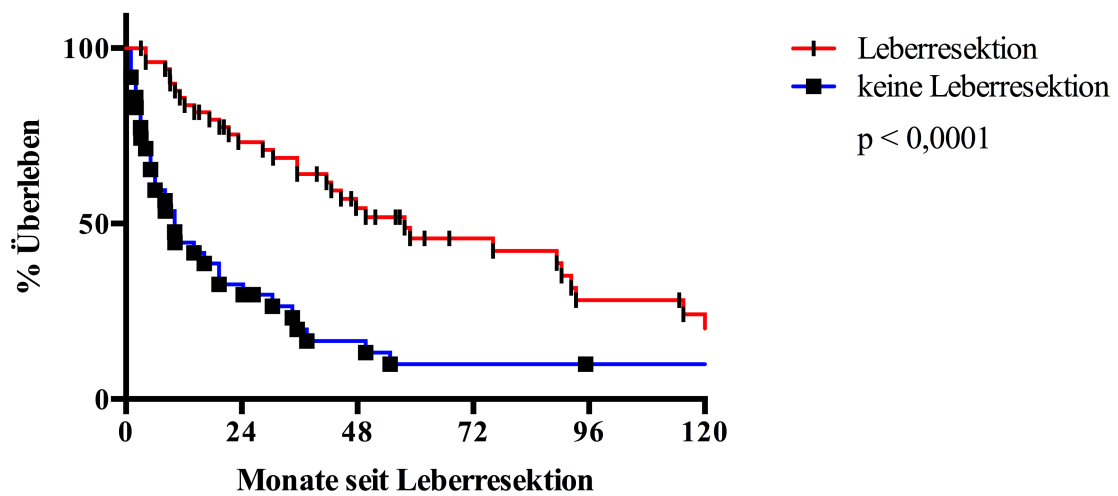


Abbildung 5: Gesamtüberleben aller Patienten

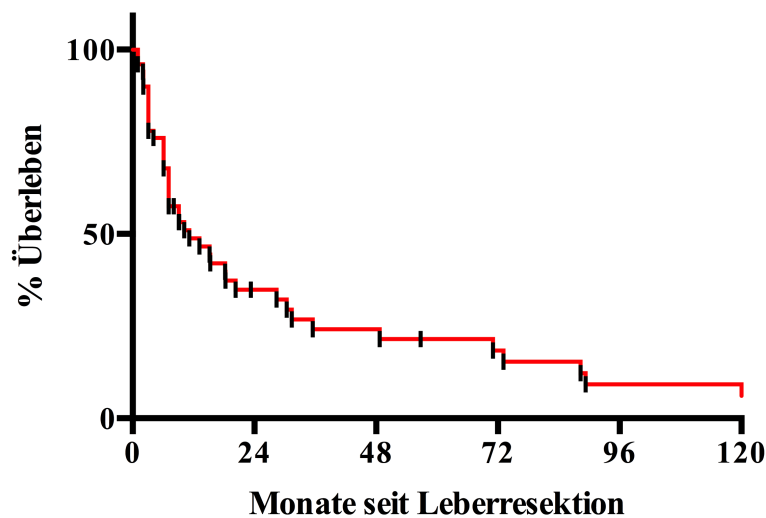


Abbildung 6: Rezidivfreies Überleben nach Leberresektion - 1

4.2.2 Vergleich der Gruppen mit synchron-hepatischer Metastasierung

Hier wurden die 37 Patienten mit synchroner Lebermetastasierung betrachtet. 16 Patienten erhielten eine Metastasenresektion, die anderen 21 Patienten nicht.

Zusätzlich zu den schon beim Gesamtkollektiv betrachteten Parametern wurden in dieser Analyse folgende Faktoren ergänzt: Das Ausmaß der Leberresektion, der postoperativ erlangte Resektionsstatus und das rezidivfreie Überleben. Eine Bestrahlung des Tumorbettes erfolgte in keinem der Fälle. Auch hier folgt eine tabellarische Auflistung der Ergebnisse (siehe Tabelle 2).

Mit $p = 0,0024$ war die Lokalisation des Primarius hochsignifikant.

Tabelle 2: Patientencharakteristika bei synchroner Metastasierung

	Resektion	keine Resektion	Gesamt	p-Wert
Patienten	16	21	37	
Lokalisation				
rechts	13	5	18	0,0024
links	3	15	18	
unbekannt	0	1	1	
Hormonaktivität				
ja	8	11	19	0,5913
nein	5	2	7	
unbekannt	3	8	11	
Geschlecht				
männlich	3	7	10	0,6121
weiblich	13	14	27	
Durchschnittsalter bei ED	48,1	55,4		0,2602
Mitotane				
ja	9	14	23	0,4477
nein	3	5	8	
unbekannt	4	2	6	
Chemotherapie				
ja	9	10	19	0,7674
nein	5	9	14	
unbekannt	2	2	4	
Ausmaß Leberresektion				
1 Segment	9		9	
2 Segmente	4		4	
Hemihepatektomie	1		1	
erw. Hemihepatektomie	1		1	
atypische Segmentresektion	1		1	
Resektionsstatus				
R0	9		9	
R1	3		3	
RX	4		4	
Medianes Überleben in Monaten	21,3	10,1		
Rezidivfreies Überleben	11,2			

Das in Abbildung 7 dargestellte Gesamtüberleben betrug im Fall einer Operation 21,3 Monate und 10,1 Monate für eine ausschließlich konservative Therapie bei $p < 0,0198$ und erreichte somit ebenfalls statistische Signifikanz.

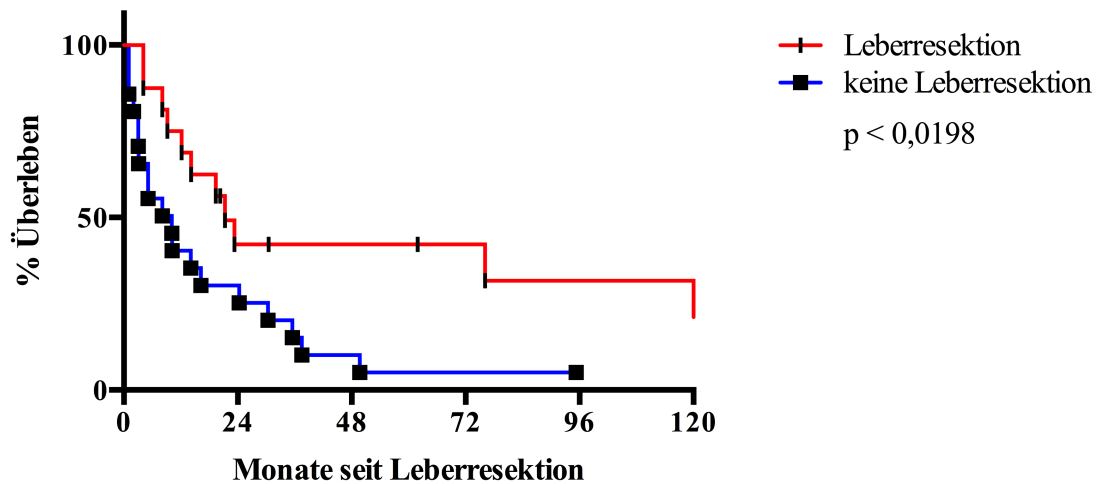


Abbildung 7: Gesamtüberleben bei synchroner Metastasierung

4.2.3 Vergleich der Gruppen mit metachron-hepatischer Metastasierung

Es wurden 50 Patienten miteinander verglichen. 35 erhielten eine Metastasenresektion der metachron aufgetretenen Lebermetastasen. Die übrigen 15 wurden lediglich konservativ therapiert.

Die tabellarische Auflistung (siehe Tabelle 3) wird durch folgende Parameter ergänzt: Das rezidivfreie Intervall zwischen Adrenalektomie und Leberresektion, das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Leberresektion, weitere Operationen vor oder nach der Leberresektion in Bezug auf die Diagnose „NNK“, sowie erneut eine Bestrahlung des Tumorbettes.

Das rezidivfreie Intervall zwischen Adrenalektomie und Leberresektion erreichte mit $p = 0,0063$ hohe Signifikanz und auch eine erfolgte Tumorbettbestrahlung wies mit $p = 0,0265$ statistische Signifikanz auf.

Tabelle 3: Patientencharakteristika bei metachroner Metastasierung

	Resektion	keine Resektion	Gesamt	p-Wert
Patienten	35	15	50	
Lokalisation				
rechts	18	7	25	0,3086
links	17	8	25	
Hormonaktivität				
ja	17	9	26	0,7982
nein	14	4	18	
unbekannt	4	2	6	
Geschlecht				
männlich	15	1	16	0,0502
weiblich	20	14	34	
Durchschnittsalter bei ED	44,8	53		0,2128
Durchschnittsalter bei Diagnose LM	49,1	53,5		0,5629
Durchschnittliche Zeit bis LM	48	8,1		0,0063
Mitotane				
ja	29	12	41	0,6034
nein	2	2	4	
unbekannt	4	1	5	
Chemotherapie				
ja	16	10	26	0,2286
nein	16	3	19	
unbekannt	3	2	5	
Radiatio				
ja	4	4	8	0,0265
nein	31	9	40	
unbekannt	0	2	2	
Operation vor Leberresektion				
ja	12			
nein	23			
Operation nach Leberresektion				
ja	12			
nein	21			
Ausmaß Leberresektion				
1 Segment	9			
2 Segmente	10			
Hemihepatektomie	7			
erw. Hemihepatektomie	3			
atypische Segmentresektion	4			
Resektionsstatus				
R0	27			
R1	6			
RX	2			

Medianes Überleben in Monaten	58,9	19,3
Rezidivfreies Überleben	10,2	

Abbildung 8 zeigt graphisch die Darstellung des Gesamtüberlebens, das im Fall einer Resektion mit 58,9 gegenüber 19,3 Monaten bei $p = 0,0106$ statistische Signifikanz erreichte.

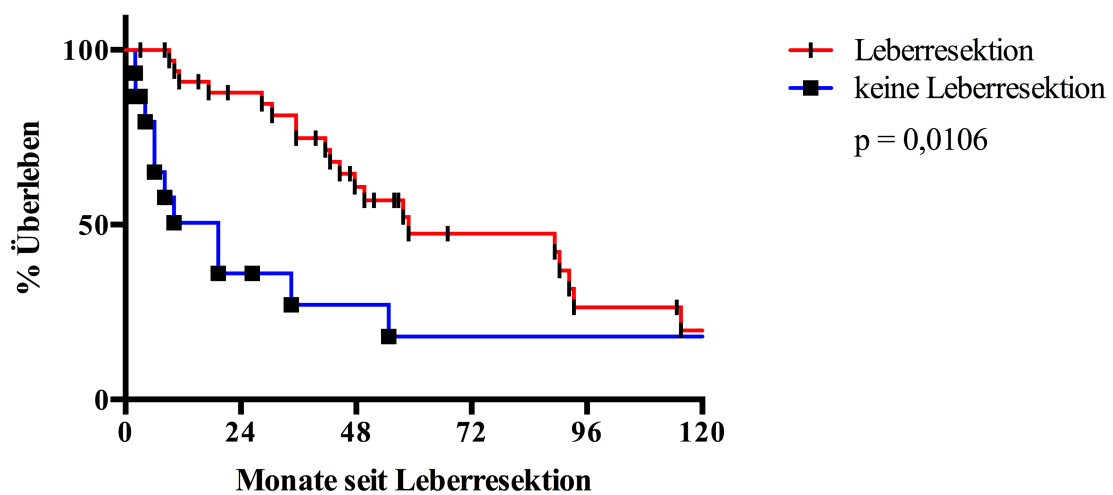


Abbildung 8: Gesamtüberleben bei metachroner Metastasierung

4.2.4 Vergleich der Gruppen mit Leberresektion

Abschließend werden noch die beiden operierten Gruppen gegenübergestellt, wobei der Fokus an dieser Stelle auf dem Vergleich des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens zwischen den 16 Patienten mit synchroner Metastasierung und den 35 Patienten mit metachroner Metastasierung liegt (siehe Tabelle 4).

Mit $p = 0,043$ erreichte die Lokalisation des Primarius statistische Signifikanz.

Tabelle 4: Patientencharakteristika der Resezierten

	Synchrone	Metachrone	Gesamt	p-Wert
Patienten	16	35	51	
Lokalisation				
rechts	13	18	31	0,043
links	3	17	20	
Hormonaktivität				
ja	8	17	25	0,9384
nein	5	14	19	
unbekannt	3	4	7	
Geschlecht				
männlich	3	15	18	0,4786
weiblich	13	20	33	
Durchschnittsalter bei ED	48,1	44,8		0,5276
Durchschnittsalter bei Leberoperation		49,1		
Durchschnittliche Zeit bis Lebermetastasen		48		
Mitotane				
ja	9	29		0,1203
nein	3	2		
unbekannt	4	4	8	
Chemotherapie				
ja	9	16	25	0,6128
nein	5	16	21	
unbekannt	2	3	5	
Radiatio				
ja		4	4	
nein		31	31	
unbekannt				
Operation vor Leberresektion				
ja		12	12	
nein		23	23	
Operation nach Leberresektion				
ja		12	12	
nein		21	21	
Ausmaß Leberresektion				
1 Segment	9	9	18	0,7038
2 Segmente	4	10	14	
Hemihepatektomie	1	7	8	
erw. Hemihepatektomie	1	3	4	
atypische Segmentresektion	0	4	4	
unbekannt	0	2	2	

In den Abbildungen 9 und 10 wird das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben graphisch dargestellt. In beiden Fällen wurde das Signifikanzniveau ($p = 0,3618$ bzw. $p = 0,9397$) jedoch verfehlt.

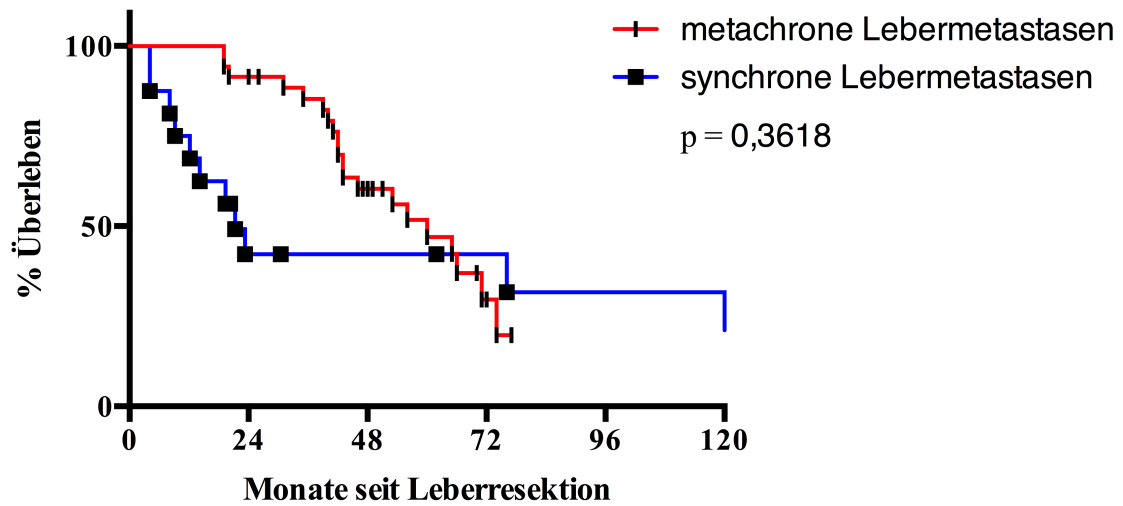


Abbildung 9: Gesamtüberleben nach Leberresektion

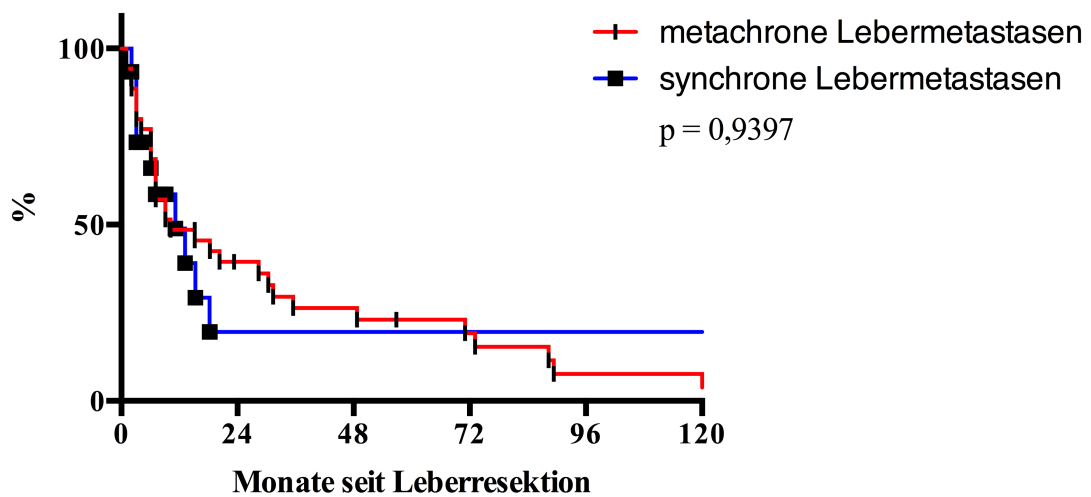


Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben nach Leberresektion - 2

5 Diskussion und Beantwortung der Fragen

Angesichts einer Rezidivrate von bis zu 80 Prozent selbst nach vollständiger Adrenalektomie und mangels effektiver alternativer Therapieformen kommt der Chirurgie in der Behandlung des metastasierten und rezidierten Nebennierenkarzinoms eine entscheidende Bedeutung zu (44,55,104,107). Trotz dessen bleibt abzuwägen, welche der schwer erkrankten Patienten in diesem Krankheitsstadium noch von einer Operation profitieren und bei welchen eine konservative Therapie auch im Hinblick auf die Lebensqualität einen wirklichen Benefit für den Patienten bedeuten (57,105). Die häufigsten Lokalisationen von Metastasen eines Nebennierenkarzinoms stellen die Leber und die Lunge dar (44,141). Dabei spielt der Zeitpunkt des Auftretens der Metastasen eine wichtige Rolle im Hinblick auf das Gesamtüberleben (142).

Daher wurde in der hier vorgelegten Arbeit anhand von möglichst vergleichbaren Patientengruppen mit der Diagnose eines hepatisch metastasierten Nebennierenkarzinoms untersucht, ob eine Lebermetastasenresektion beim NNK das Gesamtüberleben verlängert. Ebenso wurde untersucht ob sich das Gesamt- und rezidivfreie Überleben der synchron metastasierten von dem der metachron metastasierten Patienten unterscheidet. Weiterhin wurde die Länge des rezidivfreien Intervalls nach Primäroperation im Hinblick auf das Gesamtüberleben bei metachroner Lebermetastasierung analysiert. Zum Schluss wurde der Frage nachgegangen, ob Patienten mit einem rechtsseitigen Nebennierenkarzinom eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Lebermetastasen haben als Patienten mit einem linksseitigen Tumor.

5.1 Chirurgische Therapie bei hepatisch metastasiertem NNK

Vergleicht man das Gesamtüberleben der Gruppe der Operierten mit dem der Nicht-Operierten, so zeigt sich mit durchschnittlich 57,8 Monaten im Fall einer Metastasenresektion ein signifikant längeres Überleben gegenüber den 10,1 Monaten ohne erfolgte Operation ($p < 0,0001$). Diese Tatsache steht im Einklang mit den bisher publizierten Ergebnissen zur chirurgischen Sanierung bei metastasiertem NNK (107,135-39,143). Gaujoux et. al. berichteten von 5-Jahresüberlebensraten von 39 Prozent bei einem medianen Überleben von 31,5 Monaten nach Leberresektion. Die 28 Patienten umfassende Arbeit untersuchte neben elf synchron metastasierten Patienten

auch solche mit einer metachron aufgetretenen Lebermetastasierung. Vergleicht man dies mit dem resezierten Gesamtkollektiv der 51 Patienten mit synchroner und metachroner Metastasierung der vorliegenden Arbeit, so steht dem ein annähernd doppelt so langes Gesamtüberleben von 57,8 Monaten gegenüber. Da in beiden Untersuchungen der Anteil an Patienten mit synchroner Lebermetastasierung mit ca. 39% bzw. 31% in etwa vergleichbar ist, zeigt sich an dieser Stelle die Bedeutung der unterschiedlichen Tumorbiologie (105). In einer weiteren Arbeit lag die 5-Jahrsüberlebensrate bei 29 Prozent nach Leberresektion bei einem medianen Überleben von 22,8 Monaten. Nur 11 der 19 leberresezierten Patienten wurden jedoch vollständig reseziert und auch hier wurden sowohl synchron, als auch metachron metastasierte Patienten eingeschlossen (137).

In der Folge soll das Gesamtüberleben bei den synchron, sowie metachron metastasierten Patienten getrennt voneinander analysiert werden.

Bei Betrachtung des Gesamtüberlebens nach Erstdiagnose „NNK mit Lebermetastase(n)“ zeigt sich, dass im Fall einer Metastasenresektion ein medianes Überleben von 21,3 Monaten nach Diagnosestellung bei den untersuchten Patienten erreicht wurde. Sofern keine operative Sanierung der Lebermetastasen erfolgte, betrug dieses mit lediglich 10,1 Monaten im Vergleich weniger als die Hälfte dieser Zeit ($p < 0,0198$). Diese Beobachtung deckt sich mit den bisher publizierten Ergebnissen: Im Fall einer Inoperabilität beträgt das mediane Überleben weniger als 12 Monate (61). Nach fünf Jahren waren lediglich 2 der 21 untersuchten Patienten ohne Leberresektion am Leben.

Die derzeitige Studienlage bezüglich des Outcomes nach operativer Therapie bei Patienten mit metastasiertem Nebennierenkarzinom insgesamt umfasst nur wenige Publikationen. In einer jüngst erschienenen Studie wurde bei synchron metastasierten Patienten mit Lungen-, Leber- oder Hirnmetastasen ein 1-Jahresüberleben von 70 Prozent sowie ein 2-Jahresüberleben von 47 Prozent bei einem medianen Überleben von 28,7 Monaten im Fall einer R0-Resektion berichtet. Dies ist zugleich die erste Arbeit, welche sich mit dem operativen Outcome von 27 ausschließlich synchron metastasierten Patienten mit Nebennierenkarzinom beschäftigt, wobei in elf Fällen eine R0-Situation erreicht wurde. Acht Patienten erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie. Es wurde ein Trend hin zu einem verlängerten Gesamtüberleben bei

denjenigen Patienten beschrieben, welche eine neoadjuvante Therapie erhielten und R0-reseziert werden konnten (135). Im Gegensatz dazu erhielten die Patienten der vorliegenden Untersuchung keine neoadjuvante Chemotherapie und es wurden nur Patienten eingeschlossen, bei welchen postoperativ eine R0- oder R1-Situation vorlag. Im Folgenden sollen die Patienten mit rezidiviertem NNK näher betrachtet werden. Zum Zeitpunkt der Diagnose „NNK-Lebermetastase“ wies gemäß Ausschlusskriterien keiner der 50 Patienten eine extrahepatische Metastasierung auf. In 35 Fällen erfolgte eine operative Sanierung der Lebermetastasen, wohingegen die restlichen 15 Patienten keine weitere Operation erhielten. In der Gruppe der Operierten betrug das mediane Überleben nach Diagnose der NNK-Lebermetastase 58,9 Monate und in der Gruppe der Nicht-Operierten lediglich 19,3 Monate ($p = 0,0106$). Zur korrekten Einordnung dieses Ergebnisses sind jedoch einige Anmerkungen nötig. Die naheliegende Frage nach der Ursache der nicht durchgeführten Operation im Fall der 15 Patienten ist der Tatsache geschuldet, dass in den meisten Fällen die Leber in einem Maß von Metastasen befallen war, dass keine vollständige Entfernung der Absiedlungen möglich erschien. Abgesehen von einigen Fällen, in denen aufgrund von Multimorbidität keine Operation möglich war, bildete dies den Hauptgrund für die Entscheidung, keine Operation durchzuführen. Die bisher publizierten Arbeiten zur chirurgischen Therapie des rezidivierten Nebennierenkarzinoms umfassen ebenfalls nur wenige Arbeiten, da eine Operation in diesem Stadium lange als nicht erfolgversprechend angesehen wurde. Im Fall eines mindestens 6-monatigen rezidivfreien Intervalls seit der Tumorentfernung betrug das mediane Gesamtüberleben nach Metastasenresektion in einer jüngst erschienen Arbeit 65 Monate bei einer 5-Jahresüberlebensrate von 30 Prozent. Reseziert wurden mehrheitlich Lokalrezidive, aber auch Leber- sowie Lungenmetastasen. Unter den 67 untersuchten Patienten waren jedoch nur 14 Patienten, welche eine Lebermetastasenresektion erhielten (139). Erdogan et. al. berichteten von einem mindestens 60 Monate betragendem medianen Überleben, sofern eine vollständige Metastasenresektion erfolgte und das rezidivfreie Intervall nach Adrenalektomie mindestens 12 Monate betrug. In dieser Situation betrug das rezidivfreie Überleben nach Metastasenresektion 24 Monate, wobei jedoch ebenfalls nicht differenziert wurde zwischen den Lokalisationen des Rezidivs (107). Beiden angesprochenen Arbeiten gemein ist darüber hinaus der Nachweis der prognostischen Bedeutung des postoperativ

erlangten Resektionsstatus im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Sofern das rezidivfreie Intervall nach Adrenalektomie 12 Monate umfasste, wurde von Datrice et al. ein durchschnittliches medianes Überleben nach Metastasenoperation von 79,2 Monaten berichtet. Betrug das rezidivfreie Intervall weniger als 1 Jahr, reduzierte sich das Überleben auf 20,4 Monate (138). Vor allem letztere Zahl ist dabei mit den 19,3 Monaten im Fall eines weniger als 9 Monate betragenen rezidivfreien Intervalls und ohne durchgeführte Operation bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung vergleichbar. An dieser Stelle soll auch eine Arbeit nicht unerwähnt bleiben, welche das operative Outcome von Patienten mit metachron aufgetretenen Lungenmetastasen aufgrund eines Nebennierenkarzinoms untersucht hat. Das mediane Gesamtüberleben nach Metastasenresektion betrug dabei 50,2 Monate bei einem 5-Jahresüberleben von 24,5 Prozent (143). Bei dieser 24 Patienten umfassenden Untersuchung wurde zudem deutlich, dass das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation entscheidend war. So wurde bei Patienten im Alter von 41 Jahren und älter mit 31,9 Monaten nur ein annähernd halb so hohes medianes Überleben beobachtet wie in der Gruppe der unter 41-Jährigen mit 59,3 Monaten.

Das Durchschnittsalter im Gesamtkollektiv der Operierten lag mit 45,8 Jahren in der vorliegenden Untersuchung deutlich unter demjenigen der Nicht-Operierten mit 54,4 Jahren ($p = 0,0269$). Dies könnte auf eine veränderte Tumorbiologie bei jüngeren Patienten hindeuten, die in der Folge noch eine Resektion des Befundes zulässt. Möglicherweise wurde die Indikation zur Resektion bei jüngeren Patienten auch großzügiger gestellt und diese wurden daraufhin häufiger operiert. Wie oben bereits erwähnt, wird eine Metastasenchirurgie bei älteren Patienten auch aufgrund von altersassoziierten Komorbiditäten seltener durchgeführt. Dies stünde im Einklang mit den Empfehlungen zur Revision der ENSAT-Einteilung des NNK, bei der ein Patientenalter von über 50 Jahren mit einer schlechteren Prognose einhergeht (41).

5.2 Outcome nach synchroner vs. metachroner Lebermetastasenresektion

Beim Blick auf das Gesamtüberleben wird deutlich, dass Patienten mit einem Rezidiv in der Leber ein annähernd dreimal so langes Überleben nach vollständiger Resektion aufweisen wie diejenigen, bei denen Lebermetastasen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose „NNK“ vorlagen (58,9 vs. 21,3 Monate, $p = 0,3618$). Das rezidivfreie

Überleben ist mit 10,2 Monaten in der Gruppe der metachron operierten Patienten mit den 11,2 Monaten bei den synchron metastasierten annähernd vergleichbar und beträgt in beiden Fällen weniger als 1 Jahr ($p = 0,9397$). Es zeigt sich im rezidivfreien Überleben in beiden Fällen ein Wert, der zwischen den von Datrice et. al. beobachteten 6 Monaten und 24 Monaten in der Untersuchung von Erdogan et. al. liegen (107,138).

Aufschlussreich ist auch ein Vergleich des Überlebens zwischen den Operierten mit synchroner Metastasierung mit den rezidierten Patienten ohne Operation. Die Differenz ergibt mit 21,3 Monaten bzw. 19,3 Monaten ein um lediglich 2 Monate verlängertes Überleben nach Operation. Wenn man den Umstand berücksichtigt, dass die große Mehrheit der Nicht-Operierten ebenso wie die Operierten nach Auftreten eines erneuten Rezidivs durch wenig erfolgreiche Chemotherapeutika, wie Mitotane, oder gemäß dem FIRM-ACT Protokoll therapiert wurden, so unterstreicht dies die herausragende Bedeutung der Tumorbiologie in Bezug auf das Gesamtüberleben. Ein chirurgisch saniertes, initial hepatisch metastasiertes NNK hat demnach nur ein unwesentlich längeres Überleben zur Folge als ein lediglich konservativ therapiertes Nebennierenkarzinomrezidiv. Im Fall von 56,3 Prozent erreichter R0-Resektionen und weiterer 18,8 Prozent, bei denen immerhin eine R1-Situation erreicht wurde, kann demzufolge auch nicht von einem schlechten chirurgischen Outcome ausgegangen werden. Wichtiger als die chirurgische Therapie scheint demnach der zugrundeliegende Tumor selbst zu sein. Dies wird auch bestätigt bei Betrachtung des annähernd doppelt so langen Überlebens der Nicht-Operierten mit metachroner Metastasierung im Vergleich zu den Nicht-Operierten mit synchroner Metastasierung von 19,3 Monaten bzw. 10,1 Monaten. Ebenfalls in diese Richtung deutet auch die Tatsache, dass 4 der 16 Patienten mit synchroner Lebermetastasierung und Operation 10 Jahre nach Diagnose „NNK-Lebermetastase“ noch am Leben waren, obwohl zwei der Patienten bereits initial zusätzlich Lungenmetastasen aufwiesen. Dass im Gegensatz dazu lediglich ein Patient aus der 35 Patienten umfassenden Gruppe mit metachroner Lebermetastasierung zehn Jahre nach Diagnose „NNK-Lebermetastase“ und durchgeführter Operation noch am Leben ist, muss ein wenig verwundern. In einer jüngst erschienenen Studie wurde ebenfalls der Nachweis erbracht, dass selbst eine initiale Fernmetastasierung ein 10-Jahresüberleben nicht gänzlich ausschließt (48). Nichtsdestotrotz sticht das mediane

Gesamtüberleben in der Gruppe mit metachroner Lebermetastasierung und Operation im Vergleich zu den anderen drei untersuchten Gruppen mit Abstand hervor.

5.3 Bedeutung des rezidivfreien Intervalls nach Adrenalektomie

Wird das rezidivfreie Überleben betrachtet, das zwischen der Diagnose „NNK“ und der Detektion der Lebermetastasen liegt, so ergibt sich in der Gruppe der Operierten eine durchschnittliche Dauer von 48 Monaten im Vergleich zu 8,1 Monaten im Fall der Nicht-Operierten ($p = 0,0063$). Doch diese Zahlen sind nur eingeschränkt vergleichbar, denn lediglich im Fall der 15 Nicht-Operierten stellt dieses Intervall das rezidivfreie Überleben nach Adrenalektomie dar. Im Fall der Operierten sind 12 der 35 Patienten vor der Diagnose „NNK-Lebermetastase“ bereits rezidiert und R0-reseziert worden. Nur bei 23 der 35 Patienten stellt das hepatische Rezidiv das erste Rezidiv dar. Der Zeitpunkt des ersten Rezidivs ist für das langfristige Outcome jedoch von entscheidender Bedeutung, wie in den vergangenen Jahren mehrfach gezeigt wurde. Di Carlo et. al. empfahlen anhand der Analyse von neun Patienten, die metachron Lebermetastasen entwickelten, dass ein rezidivfreies Intervall von 12 Monaten eine Indikation zur Resektion darstellt, sofern eine vollständige Resektion möglich erscheint (136). Da sich das Überleben von Patienten mit einem rezidivfreien Intervall von unter 12 Monaten deutlich von dem unterschied, welches im Fall einer mindestens 12 Monate währenden rezidivfreien Phase ergab, wurde von Datrice et. al. ebenfalls die Empfehlung zur Operation im Fall eines mindestens 12-monatigen rezidivfreien Intervalls ausgesprochen (138). Neben dem 12-monatigen rezidivfreien Intervall wurde von Erdogan et. al. auch der postoperativ erreichte Resektionsstatus in Bezug auf das Gesamtüberleben als relevant nachgewiesen (107). Dabei wurde selbst im Fall einer postoperativ erreichten R2-Situation ein Überlebensvorteil beschrieben im Vergleich zu Patienten, welche keiner Operation zugeführt wurden (107). Entgegen der Empfehlung eines mindestens 12-monatigen rezidivfreien Intervalls im Hinblick auf eine Operation wurde von Dy et. al. jedoch lediglich ein halbjährliches Intervall als cut-off vorgeschlagen, wonach eine Operation bereits ab einem rezidivfreien Überleben von 6 Monaten diskutiert werden sollte (139). Ripley et. al. kamen im Vergleich dazu auf rezidivfreies Intervall von 9 Monaten, welches für eine Operation qualifiziert (137). Wenn man die bisherigen Vorschläge bezüglich der Länge des rezidivfreien Intervalls

im Hinblick auf eine noch kurativ intendierte Operation betrachtet, dann ergeben sich Werte zwischen 6 und 12 Monaten, welche im Fall einer potentiell vollständigen Tumorresektion als sinnvoll erachtet werden. Vergleicht man dies mit der durchschnittlichen Zeit bis zur Detektion der Lebermetastasen im Fall der Gruppe der Nicht-Operierten welche 8,1 Monate beträgt, so würde dies auf ein mindestens neunmonatiges rezidivfreies Intervall hindeuten, ab welchem eine Operation unter kurativem Gesichtspunkt möglich und sinnvoll erscheint. Bei den zuvor bereits rezidierten Patienten war die Tumorlast derart groß, dass eine vollständige Entfernung der Tumormassen nicht mehr möglich erschien. Dies deutet daraufhin, dass primär die Tumorbiologie in Form eines aggressiven und schnell rezidivierenden Tumors darüber zu entscheiden scheint, welche Patienten für eine erneute Operation infrage kommen. Doch konnte bisher kein Nachweis erbracht werden, dass das Grading eine diesbezügliche prognostische Aussage erlaubt (139).

5.4 Bedeutung der Lokalisation des Primarius für die Lebermetastasierung

In dem 51 Patienten umfassenden Kollektiv der Operierten wurde in ca. 60 Prozent der Fälle eine rechtsseitige Adrenalektomie durchgeführt. Demgegenüber wurde bei Patienten ohne Metastasenresektion in lediglich einem Drittel der Fälle eine rechtsseitige Adrenalektomie durchgeführt ($p = 0,0269$). Diese Beobachtung soll vor dem Hintergrund der synchron bzw. metachron aufgetretenen Metastasierung genauer analysiert werden.

Dieser Unterschied wird im Fall der synchron metastasierten Patienten noch deutlicher, denn bei 81,3 Prozent der Patienten welche eine Metastasenresektion erhielten, befand sich der Tumor auf der rechten Seite. Unter den Patienten welche lediglich adrenalektomiert wurden, war der Tumor hingegen nur bei knapp einem Viertel der Patienten auf der rechten Seite gelegen ($p = 0,0024$). Abgesehen von einem Patienten mit beidseitigem Nebennierenkarzinom ergibt sich bei Betrachtung aller 36 synchron metastasierten Patienten mit gleicher Häufigkeit ein rechts- sowie linksseitiges Nebennierenkarzinom bei jeweils 50 Prozent. Das deutet möglicherweise darauf hin, dass Patienten mit einem linksseitigen Karzinom der Nebennierenrinde eine stärkere metastatische Durchsetzung der Leber zum Zeitpunkt der Diagnose „NNK-Lebermetastase“ aufweisen als diejenigen Patienten, bei denen der Tumor auf der

rechten Seite lag. Denkbar ist auch, dass in einigen Fällen eine direkte Infiltration der Leber vorlag und es sich nicht um diagnostizierte Fernmetastasen gehandelt hat. Dies ist mit Blick auf die teilweise jahrzehntealten Daten jedoch nicht immer zweifelsfrei zu klären und angesichts des teilweise unvollständigen Datensatzes nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen. Aus operativer Sicht ist aufgrund der topographischen Verhältnisse ein rechtsseitig lokalisiertes NNK mit Lebermetastasen eher chirurgisch anzugehen als ein kontralateral gelegener Tumor, welcher sowohl in das benachbarte Gewebe eingedrungen ist, als auch zusätzlich in die Leber metastasiert hat.

Die Lokalisation des ursprünglichen Nebennierenkarzinoms scheint im Hinblick auf ein hepatisches Rezidiv jedoch von untergeordneter Bedeutung zu sein. Denn mit 51,4 Prozent in der Gruppe der Operierten im Vergleich zu 46,7 Prozent in der Gruppe der Nicht-Operierten wurde initial eine vergleichbare Anzahl an rechtsseitigen Adrenalektomien durchgeführt ($p = 0,3086$). Bei Betrachtung der metachron metastasierten Patienten wurde jeweils bei der Hälfte der Patienten eine rechtsseitige Adrenalektomie durchgeführt. Es scheint demzufolge im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit eines hepatischen Rezidivs unerheblich zu sein, ob das Nebennierenkarzinom eingangs auf der rechten oder der linken Seite lokalisiert war. Datrice et. al. berichteten von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Lebermetastasierung als erstem Rezidiv im Fall eines rechtsseitigen NNK. Die daraus ableitbare Annahme, dass ein rechtsseitiges NNK mit einer schlechteren Prognose einhergeht, wurde von den Autoren selbst als vermutlich statistisch bedingter Fehler aufgrund zu kleiner Patientenzahl erachtet (138).

5.5 Vorteile der vorliegenden Arbeit gegenüber bisherigen Studien

Da sich erst im Verlauf der letzten Jahre zunehmend die Erkenntnis durchgesetzt hat, dass der Chirurgie auch im Stadium des metastasierten Nebennierenkarzinoms eine wichtige Rolle zukommt, ist die diesbezügliche Literatur noch immer unzureichend. Lediglich eine Arbeit befasste sich ausschließlich mit synchron metastasiertem NNK und auch die Studienlage bezüglich der operativen Therapie im Fall eines Rezidivs umfasst lediglich einige wenige Arbeiten (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Publierte Studien zum Gesamtüberleben nach Metastasenresektion

Autor	Patienten (n)	Gesamtüberleben (Monate)	R0-Resektion (%)	Zeitpunkt der Metastasenresektion	Lokalisation der Metastasen
Dy et al	27	28,7	39	synchron	Lunge, Leber, andere
Dy et al	67	65,0	74	metachron	Lunge, Leber, andere
	14	69,6	k.A.	metachron	Leber
Erdogan et al	78	> 60,0*	42	metachron	Lunge, Leber, andere
Datrice et al	57	30,0**	73	synchron und metachron	Lunge, Leber, andere
Gaujoux et al	28	31,5	57	synchron und metachron	Leber
Winkel et al	24	50,2	83***	metachron	Lunge
Kemp et al	26	40,0	54	metachron	Lunge
Ripley et al	19	22,8	58	synchron und metachron	Leber

*) Wenn R0 reseziert und rezidivfreies Intervall > 12 Monate

**) Rezidivfreies Intervall < 12 Monate: 20,4

Rezidivfreies Intervall > 12 Monate: 79,2

***) z.T. nach mehreren Operationen

Diesen Untersuchungen gemein ist oft das Fehlen eines Vergleichskollektivs, das Vorhandensein von Metastasen in multiplen Organen oder ein nicht vollständig entfernter Tumor; kurzum ein sehr heterogenes Patientenkollektiv. Diese methodischen Schwächen sollten mit der vorliegenden Arbeit weitestgehend vermieden werden, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Patientendaten zu gewährleisten.

Die vorliegende Arbeit hat im Vergleich zu bisher publizierten Ergebnissen einige Vorteile, auf die abschließend kurz eingegangen werden soll. Es wurde sowohl bei den synchron operierten Patienten, als auch bei den metachron operierten Patienten jeweils ein Vergleichskollektiv gegenübergestellt. Dies wurde unter Berücksichtigung der englischsprachigen Literatur bisher für dieses Subkollektiv an Patienten noch nicht beschrieben und erlaubt trotz des retrospektiven Charakters der Untersuchung eine Aussage über den Nutzen einer chirurgischen Therapie bei Patienten mit hepatisch metastasiertem Nebennierenkarzinom. Durch die enge Anbindung der betroffenen Patienten an das NNK-Register des Universitätsklinikums Würzburg ist auch bedingt durch ein engmaschiges Follow-up eine genaue Verlaufsbeobachtung möglich, sodass insbesondere die häufig auftretenden Rezidive zumeist dokumentiert und entsprechend therapiert werden. Somit erlauben die vorliegenden Ergebnisse eine Aussage insbesondere über das rezidivfreie Überleben, aber auch das Gesamtüberleben nach chirurgischer Therapie. Zudem verwundert es nicht, dass einige Fälle aufgetreten sind,

bei denen auch ein erneutes Rezidiv nochmals operativ entfernt werden konnte, was angesichts der Chirurgie als einzig kurativer Therapieoption von entscheidender Bedeutung für das langfristige Überleben und die Lebensqualität der betroffenen Patienten ist.

Es gibt jedoch auch einige Limitationen dieser Untersuchung. Zunächst lässt sich bedingt durch den retrospektiven Charakter der Arbeit keine vollständig verlässliche Aussage bezüglich des Überlebensvorteils nach operativer Therapie der Lebermetastasen bei NNK treffen. Zudem sind diejenigen Patienten des Vergleichskollektivs im Vergleich zur Gruppe der Operierten in einem weiter fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Dies liegt in den meisten Fällen im Metastasierungsausmaß der Leber begründet, welche in der Folge keine vollständige Sanierung der Metastasen zuließ und daher einer chirurgischen Therapie nicht mehr zugänglich war. Auch der Umfang der jeweiligen Vergleichsgruppen ist mit Größen von jeweils 15, 16, 21 und 35 Patienten sehr klein, was eine belastbare Aussage ebenfalls erschwert. Doch angesichts der Seltenheit und der Inhomogenität der Erkrankung ist es schwer, größere Kollektive gar in einer prospektiven Studie zu untersuchen.

6 Zusammenfassung

Die chirurgische Therapie bei Patienten mit metastasiertem Nebennierenkarzinom ist noch immer wenig untersucht und standardisiert. Nachdem lange Zeit der Nutzen einer Operation bei diesen schwer erkrankten Patienten bezweifelt wurde, haben sich in jüngerer Vergangenheit die Hinweise vermehrt, wonach sich ein verlängertes Überleben nach chirurgischer Sanierung des Tumors zeigte. Grundlage waren jedoch zumeist Untersuchungen sehr inhomogener Patientengruppen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung. Daher wurde an dieser Stelle der Versuch unternommen, anhand vergleichbarer Patientengruppen eine Aussage bezüglich des Stellenwertes einer chirurgischen Therapie machen zu können.

Mit der vorliegenden Untersuchung wurde gezeigt, dass Patienten mit der Diagnose eines hepatisch metastasierten Nebennierenkarzinoms und ohne Hinweise auf extrahaptische Tumormanifestationen von einer Operation im Hinblick auf das Gesamtüberleben profitieren. Dies gilt sowohl für Patienten, welche bei Erstdiagnose „Nebennierenkarzinom“ bereits Lebermetastasen aufweisen, als auch für Patienten, bei denen sich diese erst im weiteren Krankheitsverlauf als Rezidiv entwickeln. Dabei scheint ein rezidivfreies Intervall von mindestens 9 Monaten geeignet zu sein, um Patienten zu differenzieren, bei denen die Möglichkeit einer vollständigen Tumoresektion realistischerweise angenommen werden kann.

Beim Vergleich des rezidivfreien Überlebens zwischen den synchron und den metachron metastasierten Patienten ergaben sich annähernd vergleichbare Zeiträume von knapp unter einem Jahr. Das Gesamtüberleben bei den metachron metastasierten Patienten hingegen war mit 58,9 Monaten fast dreimal so lang wie im Fall der synchron metastasierten Patienten mit 21,3 Monaten.

Im Fall einer synchronen Lebermetastasierung zeigte sich, dass bei rechtsseitiger Primärlokalisation eine vollständige Tumorentfernung häufiger erzielt wurde als im Fall eines linksseitigen Nebennierenkarzinoms. Im Gegensatz dazu scheint die initiale Lokalisation eines Nebennierenkarzinoms für das Auftreten eines hepatischen Rezidivs von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Nichtsdestotrotz bleibt jeder Patientenfall individuell abzuwägen, da die Entscheidung gegen eine Operation auch bei synchroner Metastasierung die Chance auf ein Langzeitüberleben wesentlich minimiert.

7 Anhang

7.1 Literaturverzeichnis

1. Langer P, Bartsch D K. Nebenniere. In: Siewert, Stein, Hrsg. Chirurgie. 9. Auflage. Berlin: Springer Medizin; 2012: S.798
2. Krieglstein K. Nebennieren. In: Benninghoff A, Drenckhahn D, Hrsg. Anatomie: Makroskopische Anatomie, Histologie, Emrbyologie, Zellbiologie. Band 2. 16. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2004: S.207
3. Beuschlein F, Reincke M. Nebennierenrinde. In: Siegenthaler W, Blum H E, Hrsg. Klinische Pathophysiologie. 9. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006: S. 327.
4. Saeger W, Fassnacht M, Chita R, Prager G, Nies C, Lorenz K, et al. High diagnostic accuracy of adrenal core biopsy: results of the German and Austrian adrenal network multicenter trial in 220 consecutive patients. *Hum Pathol.* 2003;34(2):180-6.
5. Wei YB, Gao YL, Wu HT, Ou-Yang SF, Xu T, Mao DF, et al. Rare incidence of primary adrenocortical carcinosarcoma: a case report and literature review. *Oncol Lett.* 2015;9(1):153-8.
6. Kebebew E, Reiff E, Duh QY, Clark OH, McMillan A. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? *World J Surg.* 2006;30(5):872-8.
7. Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2006;91(6):2027-37.
8. Koschker AC, Fassnacht M, Hahner S, Weismann D, Allolio B. Adrenocortical carcinoma -- improving patient care by establishing new structures. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association.* 2006;114(2):45-51.
9. Fay AP, Elfiky A, Telo GH, McKay RR, Kaymakcalan M, Nguyen PL, et al. Adrenocortical carcinoma: the management of metastatic disease. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;92(2):123-32.
10. Tacon LJ, Prichard RS, Soon PS, Robinson BG, Clifton-Bligh RJ, Sidhu SB. Current and emerging therapies for advanced adrenocortical carcinoma. *Oncologist.* 2011;16(1):36-48.
11. Duregon E, Volante M, Rapa I, Vatrano S, Papotti M. Dissecting morphological and molecular heterogeneity in adrenocortical carcinoma. *Turk Patoloji Derg.* 2015;31 Suppl 1:98-104.
12. Assie G, Letouze E, Fassnacht M, Jouinot A, Luscap W, Barreau O, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nat Genet.* 2014;46(6):607-12.
13. Else T, Kim AC, Sabolch A, Raymond VM, Kandathil A, Caoili EM, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev.* 2014;35(2):282-326.
14. Fassnacht M, Kroiss M, Allolio B. Update in adrenocortical carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2013;98(12):4551-64.
15. Glover AR, Ip JC, Zhao JT, Soon PS, Robinson BG, Sidhu SB. Current management options for recurrent adrenocortical carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2013;6:635-43.

16. Aufforth RD, Nilubol N. Emerging therapy for adrenocortical carcinoma. *Int J Endocr Oncol*. 2014;1(2):173-82.
17. Creemers SG, Hofland LJ, Korpershoek E, Franssen GJ, van Kemenade FJ, de Herder WW, et al. Future directions in the diagnosis and medical treatment of adrenocortical carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(1):R43-69.
18. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(3):667-80.
19. Ohashi K, Hayashi T, Sakamoto M, Iuchi H, Suzuki H, Ebisawa T, et al. Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma with prominent hepatic metastasis diagnosed by liver biopsy: a case report. *BMC Endocr Disord*. 2016;16(1):3.
20. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, et al. Adrenal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii131-8.
21. Stigliano A, Chiodini I, Giordano R, Faggiano A, Canu L, Della Casa S, et al. Management of adrenocortical carcinoma: a consensus statement of the Italian Society of Endocrinology (SIE). *Journal of Endocrinological Investigation*. 2016;39(1):103-21.
22. Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? *J Am Coll Surg*. 2006;202(3):423-30.
23. Petersenn S, Richter PA, Broemel T, Ritter CO, Deutschbein T, Beil FU, et al. Computed tomography criteria for discrimination of adrenal adenomas and adrenocortical carcinomas: analysis of the German ACC registry. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):415-22.
24. Bauditz J, Quinkler M, Beyersdorff D, Wermke W. Improved detection of hepatic metastases of adrenocortical cancer by contrast-enhanced ultrasound. *Oncol Rep*. 2008;19(5):1135-9.
25. Burotto M, Tageja N, Rosenberg A, Mahalingam S, Quezado M, Velarde M, et al. Brain metastasis in patients with adrenocortical carcinoma: a clinical series. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(2):331-6.
26. Sbiera S, Schmull S, Assie G, Voelker HU, Kraus L, Beyer M, et al. High diagnostic and prognostic value of steroidogenic factor-1 expression in adrenal tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(10):E161-71.
27. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 1984;8(3):163-9.
28. Pohlink C, Tannapfe A, Eichfeld U, Schmidt F, Fuhrer D, Paschke R, et al. Does tumor heterogeneity limit the use of the Weiss criteria in the evaluation of adrenocortical tumors? *Journal of Endocrinological Investigation*. 2004;27(6):565-9.
29. Johanssen S, Hahner S, Saeger W, Quinkler M, Beuschlein F, Dralle H, et al. Deficits in the management of patients with adrenocortical carcinoma in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(50):885-91.
30. Tissier F, Aubert S, Leteurtre E, Al Ghuzlan A, Patey M, Decaussin M, et al. Adrenocortical tumors: improving the practice of the Weiss system through virtual

microscopy: a national program of the French Network INCa-COMETE. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(8):1194-201.

31. Pennanen M, Heiskanen I, Sane T, Remes S, Mustonen H, Haglund C, et al. Helsinki score-a novel model for prediction of metastases in adrenocortical carcinomas. *Hum Pathol.* 2015;46(3):404-10.

32. Williams AR, Hammer GD, Else T. Transcutaneous biopsy of adrenocortical carcinoma is rarely helpful in diagnosis, potentially harmful, but does not affect patient outcome. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(6):829-35.

33. Macfarlane DA. Cancer of the adrenal cortex; the natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. *Ann R Coll Surg Engl.* 1958;23(3):155-86.

34. Sullivan M, Boileau M, Hodges CV. Adrenal cortical carcinoma. *J Urol.* 1978;120(6):660-5.

35. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer.* 2009;115(2):243-50.

36. Lee JE, Berger DH, el-Naggar AK, Hickey RC, Vassilopoulou-Sellin R, Gagel RF, et al. Surgical management, DNA content, and patient survival in adrenal cortical carcinoma. *Surgery.* 1995;118(6):1090-8.

37. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Jeldres C, Alasker A, Isbarn H, et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the International Union Against Cancer-staging system: a North American validation. *Eur J Cancer.* 2010;46(4):713-9.

38. Fassnacht M, Johanssen S, Fenske W, Weismann D, Agha A, Beuschlein F, et al. Improved survival in patients with stage II adrenocortical carcinoma followed up prospectively by specialized centers. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2010;95(11):4925-32.

39. Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, Giordano TJ, Doherty GM. Proposal for modification of the ENSAT staging system for adrenocortical carcinoma using tumor grade. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395(7):955-61.

40. Asare EA, Wang TS, Winchester DP, Mallin K, Kebebew E, Sturgeon C. A novel staging system for adrenocortical carcinoma better predicts survival in patients with stage I/II disease. *Surgery.* 2014;156(6):1378-85; discussion 85-6.

41. Libe R, Borget I, Ronchi CL, Zaggia B, Kroiss M, Kerkhofs T, et al. Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann Oncol.* 2015;26(10):2119-25.

42. Margonis GA, Amini N, Kim Y, Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, et al. Incidence of perioperative complications following resection of adrenocortical carcinoma and its association with long-term survival. *World J Surg.* 2016;40(3):706-14.

43. Scollo C, Russo M, Trovato MA, Sambataro D, Giuffrida D, Manusia M, et al. Prognostic factors for adrenocortical carcinoma outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:99.

44. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, Bentrem DJ, Winchester DJ, Kebebew E, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer.* 2008;113(11):3130-6.

45. Margonis GA, Kim Y, Prescott JD, Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, et al. Adrenocortical carcinoma: impact of surgical margin status on long-term outcomes. *Annals of Surgical Oncology*. 2016;23(1):134-41.
46. Beuschlein F, Weigel J, Saeger W, Kroiss M, Wild V, Daffara F, et al. Major prognostic role of Ki67 in localized adrenocortical carcinoma after complete resection. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(3):841-9.
47. Loncar Z, Djukic V, Zivaljevic V, Pekmezovic T, Diklic A, Tatic S, et al. Survival and prognostic factors for adrenocortical carcinoma: a single institution experience. *BMC Urol*. 2015;15:43.
48. Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, Prescott JD, Wang TS, Glenn J, et al. Actual 10-year survivors following resection of adrenocortical carcinoma. *J Surg Oncol*. 2016.
49. Margonis GA, Kim Y, Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, Wang TS, et al. Outcomes after resection of cortisol-secreting adrenocortical carcinoma. *American Journal of Surgery*. 2015.
50. Berruti A, Fassnacht M, Haak H, Else T, Baudin E, Sperone P, et al. Prognostic role of overt hypercortisolism in completely operated patients with adrenocortical cancer. *Eur Urol*. 2014;65(4):832-8.
51. Else T, Williams AR, Sabolch A, Jolly S, Miller BS, Hammer GD. Adjuvant therapies and patient and tumor characteristics associated with survival of adult patients with adrenocortical carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(2):455-61.
52. Assie G, Antoni G, Tissier F, Caillou B, Abiven G, Gicquel C, et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(1):148-54.
53. Tran TB, Maithel SK, Pawlik TM, Wang TS, Hatzaras I, Phay JE, et al. Clinical score predicting long-term survival after repeat resection for recurrent adrenocortical carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2016.
54. Freire DS, Siqueira SA, Zerbini MC, Wajchenberg BL, Correa-Giannella ML, Lucon AM, et al. Development and internal validation of an adrenal cortical carcinoma prognostic score for predicting the risk of metastasis and local recurrence. *Clinical Endocrinology*. 2013;79(4):468-75.
55. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2007;356(23):2372-80.
56. Grubbs EG, Callender GG, Xing Y, Perrier ND, Evans DB, Phan AT, et al. Recurrence of adrenal cortical carcinoma following resection: surgery alone can achieve results equal to surgery plus mitotane. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17(1):263-70.
57. Livhits M, Li N, Yeh MW, Harari A. Surgery is associated with improved survival for adrenocortical cancer, even in metastatic disease. *Surgery*. 2014;156(6):1531-40; discussion 40-1.
58. Amini N, Margonis GA, Kim Y, Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, et al. Curative resection of adrenocortical carcinoma: rates and patterns of postoperative recurrence. *Annals of Surgical Oncology*. 2016;23(1):126-33.

59. Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Lombardi CP, Crucitti P, Crucitti F, et al. Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. *Surgery*. 1997;122(6):1212-8.
60. Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 1999;6(8):719-26.
61. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg*. 2001;25(7):891-7.
62. Lombardi CP, Raffaelli M, Boniardi M, De Toma G, Marzano LA, Miccoli P, et al. Adrenocortical carcinoma: effect of hospital volume on patient outcome. *Langenbecks Arch Surg*. 2012;397(2):201-7.
63. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M. What is the appropriate role of minimally invasive vs. open surgery for small adrenocortical cancers? *Curr Opin Oncol*. 2015;27(1):44-9.
64. Hermsen IG, Kerkhofs TM, den Butter G, Kievit J, van Eijck CH, Nieveen van Dijkum EJ, et al. Surgery in adrenocortical carcinoma: importance of national cooperation and centralized surgery. *Surgery*. 2012;152(1):50-6.
65. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Bonjer HJ, van Dijkum EJ, Vriens MR, De Vries J, et al. Surgery for adrenocortical carcinoma in The Netherlands: analysis of the national cancer registry data. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(1):83-9.
66. Ip JC, Pang TC, Glover AR, Soon P, Clarke S, Richardson A, et al. Improving outcomes in adrenocortical cancer: an Australian perspective. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22(7):2309-16.
67. Porpiglia F, Miller BS, Manfredi M, Fiori C, Doherty GM. A debate on laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer*. 2011;2(6):372-7.
68. Gagner M, Lacroix A, Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *The New England Journal of Medicine*. 1992;327(14):1033.
69. Autorino R, Bove P, De Sio M, Miano R, Micali S, Cindolo L, et al. Open versus laparoscopic adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: a meta-analysis of surgical and oncological outcomes. *Annals of Surgical Oncology*. 2015.
70. Porpiglia F, Fiori C, Tarabuzzi R, Giraud G, Garrone C, Morino M, et al. Is laparoscopic adrenalectomy feasible for adrenocortical carcinoma or metastasis? *BJU Int*. 2004;94(7):1026-9.
71. Brix D, Allolio B, Fenske W, Agha A, Dralle H, Jurowich C, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol*. 2010;58(4):609-15.
72. Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, Zaggia B, Bollito E, Volante M, et al. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. *Eur Urol*. 2010;57(5):873-8.
73. Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C, Boniardi M, De Toma G, Marzano LA, et al. Open versus endoscopic adrenalectomy in the treatment of localized (stage I/II)

adrenocortical carcinoma: results of a multiinstitutional Italian survey. *Surgery*. 2012;152(6):1158-64.

74. Donatini G, Caiazzo R, Do Cao C, Aubert S, Zerrweck C, El-Kathib Z, et al. Long-term survival after adrenalectomy for stage I/II adrenocortical carcinoma (ACC): a retrospective comparative cohort study of laparoscopic versus open approach. *Annals of Surgical Oncology*. 2014;21(1):284-91.

75. Machado NO, Al Qadhi H, Al Wahaibi K, Rizvi SG. Laparoscopic adrenalectomy for large adrenocortical carcinoma. *JLS*. 2015;19(3).

76. Gonzalez RJ, Shapiro S, Sarlis N, Vassilopoulou-Sellin R, Perrier ND, Evans DB, et al. Laparoscopic resection of adrenal cortical carcinoma: a cautionary note. *Surgery*. 2005;138(6):1078-85; discussion 85-6.

77. Leboulleux S, Deandreis D, Al Ghuzlan A, Auperin A, Goere D, Dromain C, et al. Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis? *Eur J Endocrinol*. 2010;162(6):1147-53.

78. Miller BS, Ammori JB, Gauger PG, Broome JT, Hammer GD, Doherty GM. Laparoscopic resection is inappropriate in patients with known or suspected adrenocortical carcinoma. *World J Surg*. 2010;34(6):1380-5.

79. Cooper AB, Habra MA, Grubbs EG, Bednarski BK, Ying AK, Perrier ND, et al. Does laparoscopic adrenalectomy jeopardize oncologic outcomes for patients with adrenocortical carcinoma? *Surg Endosc*. 2013;27(11):4026-32.

80. Mir MC, Klink JC, Guillotreau J, Long JA, Miocinovic R, Kaouk JH, et al. Comparative outcomes of laparoscopic and open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: single, high-volume center experience. *Annals of Surgical Oncology*. 2013;20(5):1456-61.

81. Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, Nies C, Rayes N, Dralle H, et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg*. 2012;255(2):363-9.

82. Gerry JM, Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, Prescott JD, Wang TS, et al. Lymphadenectomy for adrenocortical carcinoma: is there a therapeutic benefit? *Annals of Surgical Oncology*. 2016.

83. Saade N, Sadler C, Goldfarb M. Impact of regional lymph node dissection on disease specific survival in adrenal cortical carcinoma. *Horm Metab Res*. 2015.

84. Gaujoux S, Brennan MF. Recommendation for standardized surgical management of primary adrenocortical carcinoma. *Surgery*. 2012;152(1):123-32.

85. Nilubol N, Patel D, Kebebew E. Does lymphadenectomy improve survival in patients with adrenocortical carcinoma? A population-based study. *World J Surg*. 2016;40(3):697-705.

86. Hertz R, Bergenstal DM, Lubs HA, Jackson SJ. Observations on adrenal carcinoma with special reference to the effects of amphenone. *Cancer*. 1957;10(4):765-76.

87. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *The New England Journal of Medicine*. 1990;322(17):1195-201.

88. Wangberg B, Khorram-Manesh A, Jansson S, Nilsson B, Nilsson O, Jakobsson CE, et al. The long-term survival in adrenocortical carcinoma with active surgical management and use of monitored mitotane. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(1):265-72.

89. Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ, Lentjes EG, Goslings BM, Fleuren GJ, et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer*. 1994;69(5):947-51.
90. Hermsen IG, Fassnacht M, Terzolo M, Houterman S, den Hartigh J, Leboulleux S, et al. Plasma concentrations of o,p'DDD, o,p'DDA, and o,p'DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a retrospective ENS@T multicenter study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(6):1844-51.
91. Terzolo M, Baudin AE, Ardito A, Kroiss M, Leboulleux S, Daffara F, et al. Mitotane levels predict the outcome of patients with adrenocortical carcinoma treated adjuvantly following radical resection. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(3):263-70.
92. Kerkhofs TM, Baudin E, Terzolo M, Allolio B, Chadarevian R, Mueller HH, et al. Comparison of two mitotane starting dose regimens in patients with advanced adrenocortical carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(12):4759-67.
93. Chortis V, Taylor AE, Schneider P, Tomlinson JW, Hughes BA, O'Neil DM, et al. Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5alpha-reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(1):161-71.
94. Volante M, Terzolo M, Fassnacht M, Rapa I, Germano A, Sbiera S, et al. Ribonucleotide reductase large subunit (RRM1) gene expression may predict efficacy of adjuvant mitotane in adrenocortical cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(12):3452-61.
95. Ronchi CL, Sbiera S, Volante M, Steinhauer S, Scott-Wild V, Altieri B, et al. CYP2W1 is highly expressed in adrenal glands and is positively associated with the response to mitotane in adrenocortical carcinoma. *PLoS One*. 2014;9(8):e105855.
96. Sbiera S, Leich E, Liebisch G, Sbiera I, Schirbel A, Wiemer L, et al. Mitotane inhibits Sterol-O-Acyl Transferase 1 triggering lipid-mediated endoplasmic reticulum stress and apoptosis in adrenocortical carcinoma Cells. *Endocrinology*. 2015;156(11):3895-908.
97. Scheidt HA, Haralampiev I, Theisgen S, Schirbel A, Sbiera S, Huster D, et al. The adrenal specific toxicant mitotane directly interacts with lipid membranes and alters membrane properties depending on lipid composition. *Mol Cell Endocrinol*. 2016.
98. Postlewait LM, Ethun CG, Tran TB, Prescott JD, Pawlik TM, Wang TS, et al. Outcomes of adjuvant mitotane after resection of adrenocortical carcinoma: a 13-institution study by the US Adrenocortical Carcinoma Group. *J Am Coll Surg*. 2015.
99. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, Guckenberger M, Bratengeier K, Johanssen S, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer*. 2009;115(13):2816-23.
100. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M, et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91(11):4501-4.

101. Sabolch A, Else T, Griffith KA, Ben-Josef E, Williams A, Miller BS, et al. Adjuvant radiation therapy improves local control after surgical resection in patients with localized adrenocortical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(2):252-9.
102. Sabolch A, Feng M, Griffith K, Hammer G, Doherty G, Ben-Josef E. Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(5):1477-84.
103. Habra MA, Ejaz S, Feng L, Das P, Deniz F, Grubbs EG, et al. A retrospective cohort analysis of the efficacy of adjuvant radiotherapy after primary surgical resection in patients with adrenocortical carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2013;98(1):192-7.
104. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Nissan A, Marshall D, Dudas M, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. *Journal of Clinical Oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2002;20(4):941-50.
105. Gaujoux S, Al-Ahmadie H, Allen PJ, Gonen M, Shia J, D'Angelica M, et al. Resection of adrenocortical carcinoma liver metastasis: is it justified? *Annals of Surgical Oncology.* 2012;19(8):2643-51.
106. Baur J, Schedelbeck U, Pulzer A, Bluemel C, Wild V, Fassnacht M, et al. A case report of a solitary pancreatic metastasis of an adrenocortical carcinoma. *BMC Surg.* 2015;15(1):93.
107. Erdogan I, Deutschbein T, Jurowich C, Kroiss M, Ronchi C, Quinkler M, et al. The role of surgery in the management of recurrent adrenocortical carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2013;98(1):181-91.
108. Bacalbasa N, Terzea D, Jianu V, Marcu M, Stoica C, Balescu I. Multiple visceral resection for giant non-secretory adrenocortical carcinoma in an elderly patient: a case report. *Anticancer Res.* 2015;35(4):2169-74.
109. Chalasani S, Vats HS, Banerjee TK, McKenzie AK. Metastatic virilizing adrenocortical carcinoma: a rare case of cure with surgery and mitotane therapy. *Clin Med Res.* 2009;7(1-2):48-51.
110. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *The New England Journal of Medicine.* 2012;366(23):2189-97.
111. Kroiss M, Quinkler M, Lutz WK, Allolio B, Fassnacht M. Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma. *Clinical Endocrinology.* 2011;75(5):585-91.
112. Ghorayeb NE, Rondeau G, Latour M, Cohade C, Olney H, Lacroix A, et al. Rapid and complete remission of metastatic adrenocortical carcinoma persisting 10 years after treatment with mitotane monotherapy: case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(13):e3180.
113. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Della Casa S, Gross DJ, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(3):657-66.
114. Berruti A, Terzolo M, Pia A, Angeli A, Dogliotti L. Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical

carcinoma. Italian Group for the Study of Adrenal Cancer. *Cancer*. 1998;83(10):2194-200.

115. Khan TS, Imam H, Juhlin C, Skogseid B, Grondal S, Tibblin S, et al. Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. *Ann Oncol*. 2000;11(10):1281-7.

116. Sperone P, Ferrero A, Daffara F, Priola A, Zaggia B, Volante M, et al. 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*. 2010;17(2):445-53.

117. Kroiss M, Deutschbein T, Schlotelburg W, Ronchi CL, Neu B, Muller HH, et al. Salvage treatment of adrenocortical carcinoma with trofosfamide. *Horm Cancer*. 2016.

118. Quinkler M, Hahner S, Wortmann S, Johanssen S, Adam P, Ritter C, et al. Treatment of advanced adrenocortical carcinoma with erlotinib plus gemcitabine. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(6):2057-62.

119. Wortmann S, Quinkler M, Ritter C, Kroiss M, Johanssen S, Hahner S, et al. Bevacizumab plus capecitabine as a salvage therapy in advanced adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(2):349-56.

120. Berruti A, Sperone P, Ferrero A, Germano A, Ardito A, Priola AM, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and sorafenib as second/third-line therapy in patients with adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(3):451-8.

121. Fraenkel M, Gueorguiev M, Barak D, Salmon A, Grossman AB, Gross DJ. Everolimus therapy for progressive adrenocortical cancer. *Endocrine*. 2013;44(1):187-92.

122. Fassnacht M, Berruti A, Baudin E, Demeure MJ, Gilbert J, Haak H, et al. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):426-35.

123. O'Sullivan C, Edgerly M, Velarde M, Wilkerson J, Venkatesan AM, Pittaluga S, et al. The VEGF inhibitor axitinib has limited effectiveness as a therapy for adrenocortical cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(4):1291-7.

124. Lerario AM, Worden FP, Ramm CA, Hesseltine EA, Stadler WM, Else T, et al. The combination of insulin-like growth factor receptor 1 (IGF1R) antibody cixutumumab and mitotane as a first-line therapy for patients with recurrent/metastatic adrenocortical carcinoma: a multi-institutional NCI-sponsored trial. *Horm Cancer*. 2014;5(4):232-9.

125. Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, van Erp NP, Lankheet N, Pollinger A, et al. Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase II, single-arm, open-label trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(10):3495-503.

126. Naing A, Lorusso P, Fu S, Hong D, Chen HX, Doyle LA, et al. Insulin growth factor receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with metastatic adrenocortical carcinoma. *Br J Cancer*. 2013;108(4):826-30.

127. Hahner S, Kreissl MC, Fassnacht M, Haenscheid H, Knoedler P, Lang K, et al. [¹³¹I]iodometomidate for targeted radionuclide therapy of advanced

adrenocortical carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(3):914-22.

128. Ho J, Turkbey B, Edgerly M, Alimchandani M, Quezado M, Camphausen K, et al. Role of radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer J*. 2013;19(4):288-94.

129. Soga H, Takenaka A, Ooba T, Nakano Y, Miyake H, Takeda M, et al. A twelve-year experience with adrenal cortical carcinoma in a single institution: long-term survival after surgical treatment and transcatheter arterial embolization. *Urol Int*. 2009;82(2):222-6.

130. Cazejust J, De Baere T, Auperin A, Deschamps F, Hechelhammer L, Abdel-Rehim M, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for liver metastases in patients with adrenocortical carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(10):1527-32.

131. Wood BJ, Abraham J, Hvizda JL, Alexander HR, Fojo T. Radiofrequency ablation of adrenal tumors and adrenocortical carcinoma metastases. *Cancer*. 2003;97(3):554-60.

132. Bauditz J, Quinkler M, Wermke W. Radiofrequency thermal ablation of hepatic metastases of adrenocortical cancer - a case report and review of the literature. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2009;117(7):316-9.

133. Satoh K, Patel D, Dieckmann W, Nilubol N, Kebebew E. Whole body metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict survival in patients with adrenocortical carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22 Suppl 3:714-20.

134. Bednarski BK, Habra MA, Phan A, Milton DR, Wood C, Vauthey N, et al. Borderline resectable adrenal cortical carcinoma: a potential role for preoperative chemotherapy. *World J Surg*. 2014;38(6):1318-27.

135. Dy BM, Strajina V, Cayo AK, Richards ML, Farley DR, Grant CS, et al. Surgical resection of synchronously metastatic adrenocortical cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22(1):146-51.

136. Di Carlo I, Toro A, Sparatore F, Cordio S. Liver resection for hepatic metastases from adrenocortical carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2006;8(2):106-9.

137. Ripley RT, Kemp CD, Davis JL, Langan RC, Royal RE, Libutti SK, et al. Liver resection and ablation for metastatic adrenocortical carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2011;18(7):1972-9.

138. Datrice NM, Langan RC, Ripley RT, Kemp CD, Steinberg SM, Wood BJ, et al. Operative management for recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Surg Oncol*. 2012;105(7):709-13.

139. Dy BM, Wise KB, Richards ML, Young WF, Jr., Grant CS, Bible KC, et al. Operative intervention for recurrent adrenocortical cancer. *Surgery*. 2013;154(6):1292-9; discussion 9.

140. Gonzalez RJ, Tamm EP, Ng C, Phan AT, Vassilopoulou-Sellin R, Perrier ND, et al. Response to mitotane predicts outcome in patients with recurrent adrenal cortical carcinoma. *Surgery*. 2007;142(6):867-75; discussion -75.

141. Bergeat D, Rayar M, Beuzit L, Levi Sandri GB, Dagher J, Merdrignac A, et al. An unusual case of adrenocortical carcinoma with liver metastasis that occurred at 23 years after surgery. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2016;5(3):265-8.

142. Ettaieb MH, Duker JC, Feelders RA, Corssmit EP, Menke-van der Houven van Oordt CW, Timmers HJ, et al. Synchronous vs. metachronous metastases in adrenocortical carcinoma: an analysis of the Dutch Adrenal Network. *Horm Cancer*. 2016.
143. op den Winkel J, Pfannschmidt J, Muley T, Grunewald C, Dienemann H, Fassnacht M, et al. Metastatic adrenocortical carcinoma: results of 56 pulmonary metastasectomies in 24 patients. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(6):1965-70.

7.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.2.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei lokalisiertem Nebennierenkarzinom	11
Abbildung 2: Therapiealgorithmus bei fortgeschrittenem Nebennierenkarzinom	15
Abbildung 3: Therapiealgorithmus bei rezidiviertem Nebennierenkarzinom.....	16
Abbildung 4: Untersuchtes Patientenkollektiv	22
Abbildung 5: Gesamtüberleben aller Patienten	24
Abbildung 6: Rezidivfreies Überleben nach Leberresektion - 1.....	24
Abbildung 7: Gesamtüberleben bei synchroner Metastasierung	27
Abbildung 8: Gesamtüberleben bei metachroner Metastasierung.....	29
Abbildung 9: Gesamtüberleben nach Leberresektion	32
Abbildung 10: Rezidivfreies Überleben nach Leberresektion - 2	32

7.2.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs.....	23
Tabelle 2: Patientencharakteristika bei synchroner Metastasierung	26
Tabelle 3: Patientencharakteristika bei metachroner Metastasierung.....	28
Tabelle 4: Patientencharakteristika der Resezierten	31
Tabelle 5: Publizierte Studien zum Gesamtüberleben nach Metastasenresektion.....	41

Alle Abbildungen und Tabellen wurden selbständig mit Microsoft Powerpoint, Microsoft Excel und GraphPad PRISM angefertigt.

7.3 Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
5-FU	5- Fluoruracil
ACC	Adrenocorticalcarzinom
ACTH	Andrenocorticotropes Hormon
ADIUVO	Randomisierte Phase-3 Studie bei NNK-Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko (adjuvante Mitotane-Therapie vs. alleinige Nachbeobachtung)
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DDT	Dichlorodiphenyltrichlorethan
DHEA-S	Dihydroepiandrosterdion-Sulfat
EDP-M	Etoposid/Doxorubicin/Cisplatin - Mitotane
EGFR	Epidermal growth factor receptor
ENSAT	Europäisches Netzwerk für Nebennierentumoren
et. al.	und andere
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie
FIRM-ACT	First International Randomized trial in locally advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment
g	Gramm
h	Stunde
HU	Hounsfield Unit
IGF-1R	Insulin-like growth factor 1 receptor
IGF-2	Insulin-like growth factor 2
L	Liter
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
NNK	Nebennierenkarzinom
OP	Operation
Pat.	Patienten

RRM1	Ribonukleotid Reduktase large subunit 1
SF-1	Steroidogenic factor 1
SOAT1	Sterol-O-acyl-transferase 1
Sz-M	Streptozotocin - Mitotane
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
u.a.	unter anderem
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Danksagung

Zunächst gilt mein Dank Herrn PD Dr. med. Klaus-Ulrich Steger für die Erteilung des Auftrags diese Arbeit durchzuführen und die freundliche Unterstützung während der gesamten Bearbeitungszeit.

Weiterhin zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Dr. med. Johannes Baur für die sehr hilfreiche Betreuung meiner Arbeit.

Vielen Dank auch an Frau Haaf vom Tumorregister, die freundlicherweise die ersten Schritte dieser Arbeit durch ihren Einsatz mit in die Wege geleitet hat.

Zuletzt möchte ich all den Familienmitgliedern und Freunden danken, die in unterschiedlichster Form zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Nicht unerwähnt soll an dieser Stelle Prof. Bruno Allolio bleiben, dem ich posthum danken möchte. Ohne seinen Einsatz wäre das Deutsche Nebennierenkarzinom-Register wohl seinerzeit nicht in Würzburg entstanden und die darauf basierende vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen.

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Büntemeyer
Vorname: Tjark-Ole
Geburtsdatum: 30.11.1988
Geburtsort: Rotenburg/Wümme
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schule, Zivildienst und Studium

1995-1999 Grundschule Großburgwedel
1999-2001 Orientierungsstufe Großburgwedel
2001-2008 Gymnasium Großburgwedel – Abitur 06/2008
08/2008-04/2009 Ableistung des Wehrersatzdienstes im Unfallchirurgischen OP
des Klinikums Region Hannover in Großburgwedel
04/2009-05/2015 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-
Universität Würzburg und Universitätsspital Zürich/CH –
Approbation 06/2015
seit 10/2015 Studium der Zahnmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz

Publikationen

Baur J, Büntemeyer TO, Megerle F, Deutschbein T, Spitzweg C, Quinkler M, Nawroth P, Kroiss M, Germer CT, Fassnacht M, Steger U; German Adrenocortical Carcinoma Study Group. Outcome after resection of Adrenocortical Carcinoma liver metastases: a retrospective study.
BMC Cancer. 2017 Aug 4;17(1):522. doi: 10.1186/s12885-017-3506-z.