

**Aus dem Lehrstuhl für Endokrinologie und Diabetologie
der Universität Würzburg**

**Stellenwert der Strahlentherapie
beim fortgeschrittenen adrenokortikalen Karzinom**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät**

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Paul Schindler

aus Würzburg

Würzburg, Februar 2023

Referent: Prof. Dr. med. Martin Fassnacht

Koreferent: PD Dr. med. Bülent Polat

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.2023

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Adrenokortikales Karzinom	1
1.1.1	Epidemiologie	1
1.1.2	Pathophysiologie	1
1.1.3	Klinik.....	2
1.1.4	Diagnostik	3
1.1.4.1	Hormondiagnostik.....	3
1.1.4.2	Bildgebende Diagnostik.....	4
1.1.4.2.1	Computertomographie	4
1.1.4.2.2	Magnetresonanztomographie.....	5
1.1.4.2.3	¹⁸ FDG-PET-CT.....	6
1.1.4.2.4	[¹²³ I]-Iodometomidate SPECT/CT	6
1.1.4.3	Biopsie	7
1.1.5	Histopathologie	7
1.1.6	Klassifikation der Tumorstadien	8
1.1.7	Therapie.....	9
1.1.7.1	Operative Therapie.....	9
1.1.7.2	Medikamentöse Therapie.....	9
1.1.7.2.1	Mitotane.....	9
1.1.7.2.2	Chemotherapie.....	10
1.1.7.2.3	Zielgerichtete Tumorthherapie und Immuntherapie.....	11
1.2	Strahlentherapie.....	13
1.2.1	Physikalische und strahlenbiologische Aspekte.....	13
1.2.1.1	Linearer Energietransfer	13
1.2.1.2	Zellüberleben	13

1.2.2	Technische Aspekte.....	16
1.2.2.1	Perkutane Strahlentherapie	16
1.2.2.2	Stereotaktische Strahlentherapie	18
1.2.2.3	Brachytherapie	20
1.3	Strahlentherapie des ACC	22
2	Fragestellung	23
3	Methoden	24
3.1	European Network for the Study of Adrenal Tumors	25
3.2	Klinikinformationssystem	26
3.3	Gruppenzuordnung.....	27
3.4	Untersuchungsparameter.....	29
3.5	Endpunkte.....	30
3.5.1	Primärer Endpunkt	30
3.5.1.1	Lokalkontrolle.....	30
3.5.2	Sekundäre Endpunkte.....	30
3.5.2.1	Progressionsfreies Überleben.....	30
3.5.2.2	Gesamtüberleben.....	30
3.5.2.3	Objektives Tumoransprechen	30
3.5.2.4	Nebenwirkungen	32
3.6	Statistische Auswertung	33
4	Ergebnisse.....	34
4.1	Patientencharakteristika	34
4.1.1	Allgemeine Patientencharakteristika.....	34
4.1.2	Dosis- und Fraktionierungskonzepte.....	36
4.1.3	Patienten- und Behandlungscharakteristika nach Gruppen.....	39
4.2	Lokalkontrolle	43
4.2.1	Analyse anhand der Gesamtdosis.....	43
4.2.2	Analyse anhand der BED10	46

4.3	Progressionsfreies Überleben	48
4.3.1	Analyse anhand der Gesamtdosis.....	48
4.3.2	Analyse anhand der BED10	50
4.4	Gesamtüberleben	52
4.4.1	Analyse anhand der Gesamtdosis.....	52
4.4.2	Analyse anhand der BED10	54
4.5	Objektives Ansprechen	56
4.5.1	Dosisverteilung der BED10 nach Gruppen	58
4.5.2	Gruppe 1: Fraktionierte Strahlentherapie mit 50 – 60 Gy.....	59
4.5.3	Gruppe 2: Fraktionierte Strahlentherapie mit 20 – 49 Gy.....	61
4.5.4	Gruppe 3: Stereotaktische Strahlentherapie mit 20 – 50 Gy	62
4.5.5	Gruppe 4: Brachytherapie mit 12 – 25 Gy	63
4.6	Nebenwirkungen	64
5	Diskussion	69
5.1	Lokalkontrolle	69
5.2	Progressionsfreies Überleben	70
5.3	Gesamtüberleben	70
5.4	Objektives Ansprechen	71
5.5	Technik, Dosis- und Fraktionierungskonzepte.....	71
5.6	Relevanz potenzieller prognostischer und prädiktiver Faktoren	73
5.7	Nebenwirkungen und Verträglichkeit	75
5.8	Limitationen und Stärken der Studie.....	77
6	Zusammenfassung.....	78
7	Literaturverzeichnis	80
8	Abkürzungsverzeichnis	88
9	Abbildungsverzeichnis.....	91
10	Tabellenverzeichnis.....	92
11	Publikation.....	93

12	Danksagung	94
13	Lebenslauf.....	95

1 Einleitung

1.1 Adrenokortikales Karzinom

1.1.1 Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von 0,7-2 pro 1.000.000 Einwohner stellt das adrenokortikale Karzinom (kurz ACC basierend auf dem englischen adrenocortical carcinoma) eine seltene Tumorerkrankung dar. Bezüglich des Auftretens ist für zwei Altersgruppen ein Häufigkeitsgipfel beschrieben worden: Neben Erwachsenen um das fünfzigste Lebensjahr sind unter Berücksichtigung regionaler Unterschiede auch Kinder bis zu fünf Jahren mit einem gehäuften Auftreten in Südbrasilien besonders häufig betroffen¹⁻⁵. Sharma et al. konnte 2018 in einer Auswertung aus einem großen Datensatz der SEER Database mit insgesamt 2014 Fällen diese bimodale Altersverteilung nicht bestätigen, sodass nach dieser Datenlage von einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem sechsten und siebten Lebensjahrzehnt ausgegangen werden kann. Frauen sind ca. 1,35-mal so häufig betroffen wie Männer^{6,7}. Auch wenn sich in wenigen Fällen die Tumorerkrankung auch im fortgeschrittenen Stadium über einen längeren Zeitraum stabil zeigte, ist das ACC mit einer insgesamt schlechten Prognose vergesellschaftet^{8,9}. Dabei haben sich die Erkennung in einem möglichst frühen Stadium sowie eine radikale chirurgische Therapie nach wie vor als prognostisch bedeutsam gezeigt¹⁰⁻¹⁴.

1.1.2 Pathophysiologie

Die Pathogenese ist nicht vollständig geklärt, eine genetische Beteiligung wird jedoch vermutet. Das ACC ist beispielsweise bei Kindern mit einer Keimbahnmutation im p53-Tumorsuppressorgen assoziiert. Der Verlust der Heterozygotie des Genlokus auf dem Chromosom 17p ordnet das ACC zum Tumorspektrum des Li-Fraumeni-Syndroms. ACCs wurden auch im Zusammenhang mit dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom beobachtet¹⁵⁻¹⁷. Die uniparentale Disomie 11p15.5 mit konsekutiver IGF-2-Überexpression wurde auch bei sporadisch aufgetretenem ACC nachgewiesen^{15,18,19}. Einen weiteren pathogenetischen Faktor für die Entstehung sporadischer ACCs stellt die Überaktivierung des Wnt/ β -Catenin-Signalweges dar^{20,21}.

1.1.3 Klinik

Fast 60 % der Patienten mit ACC zeigen Symptome einer Überproduktion verschiedener Steroidhormone, was häufig zur weiterführenden Untersuchung und der entsprechenden Diagnose führt²². Abiven et al. konnte zeigen, dass von den Patienten mit hormonproduzierendem ACC lediglich 70 % eine entsprechende Symptomatik zeigten²³. Der Glucocorticoidexzess mit Cushing-Syndrom und den damit einhergehenden klinischen Zeichen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Menstruationsstörungen und psychische Auffälligkeiten sind hierbei am häufigsten vertreten^{22,24}. Am zweithäufigsten findet sich ein Exzess der Sexualhormone mit entsprechenden Ausprägungen (Hirsutismus, Virilisierung, Gynäkomastie), wobei die Klinik in dieser Hinsicht teilweise vom Geschlecht abhängt²⁵. In einigen Fällen findet keine Hormonproduktion statt, sodass sich das ACC vorrangig durch den raumfordernden Effekt präsentiert. Die Patienten berichten über abdominelle Symptomatik wie Übelkeit und Erbrechen sowie Rückenschmerzen. Ferner kann das ACC klinisch durch eine Thrombose der benachbarten Venen in Erscheinung treten²⁵. Sofern der Tumordiagnose keine der genannten klinischen Erscheinungsbilder vorausgehen, kann es auch durch den Zufallsbefund eines Inzidentaloms im Rahmen einer bildgebenden Untersuchung zur weiteren Abklärung und Diagnose führen. Dabei wird nach Expertenmeinungen als Inzidentalom eine Raumforderung der Nebenniere mit einer Größe von bis zu 10 mm definiert. Der Befund eines Inzidentaloms ergibt sich in einer Bildgebung, die nicht notwendigerweise mit dem Zweck eines Tumorstagings durchgeführt wurde. Erst mit der Feststellung eines solchen Zufallsbefundes stellt sich im Verlauf die Frage bezüglich des Vorliegens eines malignen Geschehens. Dabei spielt die Größe der Raumforderung für die Verdachtstellung auf das Vorliegen eines ACC eine führende Rolle^{26,27}.

1.1.4 Diagnostik

1.1.4.1 Hormondiagnostik

Einen wesentlichen Bestandteil in der Differentialdiagnostik verschiedener Nebennierentumoren liefert die Hormondiagnostik, insbesondere bei der Abklärung eines Inzidentaloms, Phäochromozytoms sowie eines primären Hyperaldosteronismus oder eines Cushing-Syndroms anderer Ursache²⁸. Zu den Untersuchungsparametern gehören unter anderem (u. a.) Renin, Aldosteron, Metanephrine, ACTH, Cortisol. Des Weiteren stellt ein Dexamethason-Hemmtest die Möglichkeit der Untersuchung einer Suppressibilität der Nebennierenrinde dar^{26,29}.

Auch wenn unter den hormonproduzierenden ACCs der Anteil der Cortisol-produzierenden Tumore überwiegt, kann es durchaus hilfreich sein, Vorstufen der Cortisol-synthese zu bestimmen, da die Produktion von Glucocorticoiden ineffizient erfolgen kann³⁰. Die Untersuchung des Steroidmetaboloms mithilfe der Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (kurz LC-MS) hat sich sowohl in der diagnostischen Aussagekraft als auch in der Entscheidungsfindung bezüglich des operativen Vorgehens bewährt³¹.

Neben den genannten Erkrankungen ermöglicht diese Diagnostik, im Rahmen der differentialdiagnostischen Abwägung auch die Verdachtsdiagnose eines ACC zu erhärten. Sofern die Diagnose gestellt ist, hat die Information darüber, ob es sich um einen hormonproduzierenden Tumor handelt, eine prognostische Aussagekraft. Der Nachweis eines hormonproduzierenden Tumors kann für den weiteren Verlauf in die Beurteilung einer erfolgreichen Primärtherapie sowie für das Vorgehen in der Nachsorge herangezogen werden. Ein weiterer Grund, der eine Hormondiagnostik obligat macht, ist die Gefahr einer Hormondeprivation als Folge der chirurgischen oder medikamentösen Tumorthherapie des ACC. Eine adäquate Hormonsubstitution ist deshalb Gegenstand der Nachbehandlung³².

1.1.4.2 Bildgebende Diagnostik

1.1.4.2.1 Computertomographie

Die Computertomographie (CT) basiert auf der tomographischen Röntgenuntersuchung. Dabei werden die mittels Röntgenröhre generierten Röntgenstrahlen durch Blendensysteme je nach gewünschter Schichtdicke kollimiert. Dies erlaubt die Akquirierung dünnschichtiger Schnittbilder mit der Möglichkeit einer multiplanaren Rekonstruktion. Da jede CT-Schicht eine gewisse Dicke aufweist, ist jedem Bildpunkt ein Volumenelement, auch Voxel genannt, zugeordnet. Das Ausmaß der Röntgenabschwächung, durch das sich die Voxel unterscheiden können, wird in Einheiten der Hounsfield-Skala angegeben³³.

Eine der ersten retrospektiven Analysen über das bildmorphologische Erscheinungsbild des ACC wurde bereits 1978 bis 1985 von Fishmann et al. mit Fokus auf Größe, zentrale Tumornekrosen, Kontrastmittelaufnahme, sowie die Infiltration von Nachbarorganen beschrieben. Dabei wurde auch die besondere Eigenschaft des Tumors in seiner Primärlokalisation erläutert, eine Thrombose in der V. cava inferior zu provozieren. Weitere bildmorphologische Aspekte umfassten ein heterogenes Muster sowie eine inhomogene Kontrastmittelaufnahme, die für intratumorale Nekrosen sprechen. Nach der Kontrastmittelapplikation zeigt sich in der Auswaschphase im Vergleich zu gutartigen Nebennierentumoren eine verzögerte Kontrastmittelimination. Im Zeitraum der bildgebenden Diagnostik zeigen sich häufig Tumorgößen von über 6 cm³⁴. Aktuellere retrospektive Untersuchungen konnten diese Größenangabe weitgehend bestätigen und berichteten von einer durchschnittlichen Maximalausdehnung von 11 cm. Intratumorale Verkalkungen sind ebenfalls möglich³⁵. ACCs erscheinen häufig lobuliert und können unscharf berandet sein. Boland et al. haben gezeigt, dass mit einer Erhöhung des HU-Schwellenwertes die Sensitivität (korrekte Detektion maligner Läsionen) steigt, die Spezifität jedoch abnimmt (es werden mehr maligne Befunde fälschlicherweise als benigne bewertet)³⁶. Zhang et al. kamen jedoch mit einer aktuelleren Untersuchung zu anderen Ergebnissen und zeigten für die nativen CT-Untersuchungen durchschnittliche Dichtewerte von 37,1 HU. Dabei zeigten die kontrastmittelunterstützten Untersuchungen je nach Akquisitionszeit steigende Dichtewerte von 68,3 bis 84,1 HU³⁷.

1.1.4.2.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein Bildgebungsverfahren, welches sich sehr starker statischer und variabler Magnetfelder, sowie Hochfrequenzsignale bedient³³. Dabei geht die Technik auf die physikalische Eigenschaft von Wasserstoffatomen zurück, sich in einem ständigen Eigendrehmoment mit konsekutiver Magnetfeldstärke zu befinden. Neben dem Eigendrehmoment, auch Spin genannt, haben die Atome in einem Magnetfeld eine Präzession, die durch die Larmorfrequenz charakterisiert wird. Diese wird durch die Larmorgleichung beschrieben und ist abhängig von der Stärke des Magnetfeldes³⁸.

Für den Bildkontrast sind im Wesentlichen die T1- sowie die T2-Gewichtung maßgebend. Dabei nutzt man in der T1-Gewichtung eine kurze Repetitionszeit, um einen hohen Kontrast zu erhalten. Für die T2-Gewichtung wird der Fokus auf die Echozeit gesetzt. Gewebe mit langer Echozeit bestimmen den Bildkontrast und erscheinen hell³³. Zur Optimierung der diagnostischen Aussagekraft einer Untersuchung werden in der MRT-Diagnostik u.a. gadoliniumhaltige Kontrastmittel verwendet. Hierbei bedient man sich zum einen der Pharmakodynamik solcher Kontrastmittel. Sie werden bei Möglichkeit schnell aus dem Körper ausgeschieden und sollten, sofern man von Nebenwirkungen absieht, keine intendierte pharmakogene Wirkung zeigen³³. Die diagnostische Eigenschaft von gadoliniumhaltigen MRT-Kontrastmitteln gründet hauptsächlich auf der Fähigkeit zur Beschleunigung des Relaxationsenergietransfers angeregter Spins. Dies führt zu einer Verkürzung der Repetitionszeiten in der T1-Gewichtung. Infolgedessen sind Strukturen, in welchen das Kontrastmittel für einen kurzen Zeitraum anflutet, in der T1-Gewichtung hyperintens³⁹. Im Vergleich zum benachbarten Leberparenchym ist für das ACC in der T1-Gewichtung in der Regel ein hyperintenses, seltener hypointenses Signalverhalten zu beobachten. Dies ist insbesondere auf die Tumoreinblutung zurückzuführen. In der T2-Gewichtung stellen sich ACCs hyperintens dar, was auf die oben genannte lobulierte und teilweise zystische Struktur aufgrund der Tumornekrosen zurückzuführen ist^{40,41}. Eine weitere radiologische Vorgehensweise, um gutartige Nebennierenadenome anhand ihres Lipidgehaltes von bösartigen Tumoren unterscheiden zu können, stellt die Differenzierung in den In-Phase- und Opposed-Phase-Sequenzen dar. Diese haben einen Stellenwert in der Beurteilung der Dignität lipidarmer Nebennierenraumforderungen⁴². Letztendlich kann auch die oben genannte kontrastmittelgestützte MRT-Untersuchung der Nebenniere mit einem auf Gadolinium basierten Kontrastmittel zur Differenzierung zwischen einer gutartigen und einer bösartigen Nebennierenraumforderung hilfreich sein. Hierbei wird bei gutartigen Adenomen häufig ein zeitnahes kapilläres Anfluten mit relativ homogenem Verteilungsmuster beobachtet⁴³.

1.1.4.2.3 ¹⁸FDG-PET-CT

In der onkologischen Diagnostik hat sich insbesondere die nuklearmedizinische Methode PET/CT etabliert. Dabei handelt es sich um ein kombiniertes Verfahren, bestehend aus Positronenemissionstomographie (PET) und CT. Die PET nutzt die Tatsache, dass beim β^+ -Zerfall Positronen emittiert und unter Entstehung von Photonen vernichtet werden. Die ausgesendeten Photonen werden mittels Detektoren für die Bildgebung genutzt. Ein häufig angewandtes Radiopharmakon, welches man sich in der onkologischen Diagnostik im Rahmen von Staging, Therapiekontrolle, Rezidivdiagnostik, aber auch zur Bestrahlungsplanung nutzt, ist die mit dem Radionuklid ¹⁸F versehene Fluordesoxyglucose (FDG). Zur präzisen anatomischen Lokalisation wird im gleichen Untersuchungsgang eine CT durchgeführt⁴⁴.

Der Stellenwert der bildgebenden Diagnostik des ACC mittels ¹⁸FDG-PET-CT wurde bereits 2001 durch Becherer et al. anhand eines Kollektivs von insgesamt 10 Patienten untersucht. Dabei konnten Lokalrezidive sowie pulmonale und ossäre Metastasen nachgewiesen werden⁴⁵. Bildmorphologische Zeichen eines Rezidivs des ACC ist eine im Vergleich zur Leber höhere FDG-Aufnahme. Dabei ist zu berücksichtigen, dass kleine Herde möglicherweise nicht genug FDG aufnehmen, um als rezidivsuspekt dargestellt zu werden⁴⁶. In der Restaging-Diagnostik hat sich die ¹⁸FDG-PET/CT insbesondere durch eine vergleichsweise hohe Spezifität in der Untersuchung von Lebermetastasen bei ACC bewährt⁴⁷.

In den aktuellen Leitlinien wird das ¹⁸FDG-PET/CT deshalb als hilfreiches Instrument in der Diagnostik und im Staging des ACC angesehen³².

1.1.4.2.4 [¹²³I]-Iodometomidate SPECT/CT

Ein modernes nuklearmedizinisches Verfahren zur Untersuchung des fortgeschrittenen ACC ist die Anwendung des Radiotracers [¹²³I]-Iodometomidate. Dabei handelt es sich um einen Radiotracer, der aus Metomidate besteht und mit dem radioaktiven Jod-Isotop ¹²³I versehen ist. Metomidate ist ein Pharmakon, welches spezifisch an die CYP11B-Enzyme der Zellen der Nebenniere bindet und sich für die spezifische Diagnostik von Nebennierentumoren eignet⁴⁸. Die CYP11B-Enzyme gehören zur Familie der Cytochrom-p450-Enzyme und stellen eine 11- β -Hydroxylase im Steroidstoffwechsel der Nebenniere dar⁴⁹. Dadurch kann ein ACC im fortgeschrittenen Stadium detektiert werden, wenn Staging-Untersuchungen mit CT oder MRT keinen eindeutigen Befund über das Vorliegen von ACC-Metastasen möglich machen. Diese

Untersuchungsmethode kann demnach aufgrund der Zellspezifität des Pharmakons eine Information über die Herkunft tumorverdächtiger Herde liefern⁵⁰.

1.1.4.3 Biopsie

Für eine bioptische Sicherung eines ACC muss die Indikation streng gestellt werden. Gemäß den aktuell gültigen Praxisleitlinien der European Society of Endocrinology (kurz ESE) ist bei Verdacht auf das Vorliegen eines ACC eine Biopsie der Nebennierenloge im Allgemeinen nicht empfohlen, um ein kurativ-chirurgisches Vorgehen nicht zu gefährden. Einen Ausnahmefall stellt die Tatsache dar, dass aufgrund der Metastasenlast ein operatives Vorgehen in kurativer Intention nicht möglich, die Diagnosesicherung dennoch notwendig ist⁵¹.

Ferner kann bei Nachweis einer extraadrenalen Tumorlast eine Biopsie zur Abklärung einer Metastase der Nebennierenloge indiziert sein^{51,52}. Schließlich birgt die Biopsie das Risiko einer Verletzung der Tumorkapsel und gefährdet damit eine erfolgreiche En-bloc-Resektion^{51,53}. Entscheidet man sich dennoch für dieses diagnostische Vorgehen, dann ist zu berücksichtigen, dass vorher ein Phäochromozytom ausgeschlossen ist⁵⁴.

1.1.5 Histopathologie

Makroskopisch imponieren ACCs durch ein gelbes Erscheinungsbild mit Nekrosen und Einblutungen. Meist messen die Tumoren eine Größe von über 100 mm⁵⁵. Die Histologie des ACC ist u. a. durch eosinophile, atypische und pleomorphe Zellen charakterisiert. Des Weiteren zeigen sich Kernatypien und Polychromasie⁵⁶. Für eine bessere Unterscheidung von malignem und benignem Gewebe haben sich mehrere Score-Systeme bewährt. Dazu gehören der Hough-Score, der van Slooten-Score sowie der Weiss-Score⁵⁷⁻⁵⁹. Dabei hat sich der Weiss-Score über Jahrzehnte in der klinischen Praxis durchgesetzt. Dieser beinhaltet 9 histopathologische Kriterien zur Differenzierung eines möglichen neoplastischen Geschehens. Nach dem von der WHO angenommenen Weiss-Score müssen mindestens 3 der 9 Kriterien zur Diagnosestellung eines ACC erfüllt sein^{30,55,60}. Ein moderneres Score-System ist der Helsinki-Score, welcher nicht nur mit hoher Sensitivität und Spezifität die Diagnose eines ACC bestimmt, sondern auch die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung voraussagt. Dieses System baut wiederum auf dem Weiss-Score auf⁶¹.

1.1.6 Klassifikation der Tumorstadien

Aktuell wird das ACC in die ENSAT-Stadien I bis IV eingeteilt (siehe Tabelle 1). Dieser Einteilung geht eine Entwicklung voraus, die sich zum Teil auf vorangegangene Studien stützt. Insbesondere erfuhr die Stadieneinteilung in dem Zeitraum von 2004 bis 2008 einen Wandel. Das von der Union Internationale Contre Cancer (UICC) und der WHO im Jahre 2004 eingeführte Klassifikationssystem wies bezüglich der Aussagekraft über die Prognose Mängel auf. Eine der vorrangigen Schwächen zeigte sich im Stadium II und III. Hierbei ergaben die vom Stadium abhängigen Überlebenszeitanalysen keinen signifikanten Unterschied. Im Zuge der Überarbeitung der Klassifikation im Rahmen einer prospektiven Studie des European Network for the Study of Adrenal Tumors konnte eine deutlich bessere Aussagekraft bezüglich des stadienabhängigen Outcome erreicht werden^{3,62}.

Dabei unterscheiden sich die Stadien I und II der jeweiligen Klassifikationssysteme nicht. Stadium I nach ENSAT erfasst einen T1-Tumor ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Gleichermäßen schließt das Stadium II das Vorhandensein von Metastasen aus und kennzeichnet eine Tumorausdehnung im Sinne eines T2. Im Stadium III nach ENSAT kommt der Unterschied zum Tragen: Dieses Stadium schließt neben der Möglichkeit eines positiven Nodalstatus auch die Tumorausdehnung im Sinne eines T4 ein, sofern keine Fernmetastasen bestehen. Jeder M1-Status, also bei Vorliegen von Fernmetastasen, ist gemäß ENSAT-Klassifikation als Stadium IV zu werten³.

Tabelle 1: Tumorklassifikation nach UICC/WHO 2004 und ENSAT 2008³

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

T 1: Tumor \leq 5cm

T2: Tumor $>$ 5cm

T3: Tumor infiltriert umgebendes Gewebe

T4: Tumorinvasion in benachbarte Organe
bzw. Nachweis eines tumorassozierten Thrombus
in der V. cava oder V. renalis gemäß ENSAT

N0: Keine Lymphknotenmetastasen

N1: Lymphknotenmetastasen

M0: Keine Fernmetastasen

M1: Fernmetastasen

1.1.7 Therapie

1.1.7.1 Operative Therapie

Nach den aktuell gültigen Leitlinien der ESE und ESMO-EURACAN ist bei Verdacht oder Nachweis eines operablen ACC eine En-bloc-Resektion mit Lymphonodektomie der regionären Lymphknoten im kurativen Ansatz die Therapie der ersten Wahl. Ein R0-Status sollte das Ziel sein, da dies prognosebestimmend ist. Eine Infiltration des benachbarten Gewebes oder das Vorhandensein von singulären resektablen Metastasen sollten dennoch kein Ausschluss für ein operatives Vorgehen darstellen und ist interdisziplinär zu diskutieren^{32,51,63}. Dabei haben insbesondere das Tumorstadium sowie der Zustand nach kompletter Resektion signifikanten Stellenwert für die Prognose⁶⁴. Erdogan et al. konnten 2013 zeigen, dass für den Fall einer radikalen Resektion eines Lokalrezidivs die Zeit bis zum ersten Rezidiv von mehr als 12 Monaten einen signifikanten Prädiktor für das weitere Outcome darstellte⁶⁵.

1.1.7.2 Medikamentöse Therapie

1.1.7.2.1 Mitotane

Bisher ist Mitotane das einzig zugelassene Medikament für die Behandlung des ACC. Die Therapie von Mitotane, auch ortho-para-Dichlor-Diphenyl-Dichlorethan genannt, geht auf das Jahr 1959 zurück. Auch wenn über die Wirkungsweise von Mitotane noch Unklarheiten bestehen, ist zumindest bekannt, dass es zytotoxisch wirkt und durch Bindung an verschiedene Enzyme maßgeblich in den Stoffwechsel der Steroidsynthese eingreift⁶⁶. Mitotane zeigt seinen zytotoxischen Effekt über die Wirkung auf Mitochondrien, bei der es über Caspase 3 und 7 die Apoptose einleitet⁶⁷. Ferner haben spektrophotometrische Untersuchungen gezeigt, dass es auf zellulärer Ebene die Atmungskette der mitochondrialen Membran in Nebennierenrindenzellen beeinflusst⁶⁸. Die adrenolytische Wirkung hat im Verlauf der Therapie eine Nebennierenrindeninsuffizienz zur Folge, da neben dem antitumoralen Effekt die Wirkung auf die Zona fasciculata dazu führt, dass unter der Therapie der Glucocorticoid-Spiegel abfällt und gegebenenfalls eine Substitution mit Hormonen bzw. Glucocorticoid-Präparaten notwendig macht.

Eine weitere Eigenschaft von Mitotane ist die Induktion des Enzyms CYP 3A4. Medikamente, die über diesen Weg metabolisiert werden, können unter dem Einfluss von Mitotane vorzeitig umgewandelt bzw. abgebaut werden und stehen je nach Indikationsstellung dem Patienten nicht in der vorgesehenen pharmakodynamisch relevanten Konzentration zur Verfügung. Dies wurde

u.a. dadurch gezeigt, dass Patienten mit ACC im Rahmen einer Studie Sunitinib erhielten und es eine Reihe von Fällen gab, die im Verlauf einen Tumorprogress zeigten⁶⁹.

Bei der Eindosierung mit Mitotane erhalten die Patienten bei guter Verträglichkeit initial höhere Dosen, diese werden im Verlauf reduziert und in den ersten Monaten wird regelmäßig der Plasmaspiegel bestimmt. Mitotane erreicht erst mehrere Wochen nach Einleitung seinen Spitzenspiegel und im weiteren Verlauf soll sich eine therapeutisch wirksame „Steady-State“-Konzentration einstellen. Durch die engmaschige Kontrolle kann gegebenenfalls eine Anpassung erfolgen, damit der Spitzenspiegel nicht zu hoch liegt.

Die aktuell gültigen ESE-Leitlinien empfehlen, einen Mitotane-Plasmaspiegel von über 14 mg/l anzustreben⁵¹.

1.1.7.2.2 Chemotherapie

An dieser Stelle sind die Systemtherapien gemeint, die nicht das oben genannte Mitotane betreffen. Die Entscheidung über eine zytotoxische Systemtherapie ist nach den Empfehlungen der ESE stets für jeden Patienten individuell und unter Berücksichtigung mehrerer Faktoren abzuwägen. Dabei werden u. a. Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt, Rezidivrisiko, Rezidivstatus sowie die Möglichkeit einer R0-Resektion berücksichtigt. Sofern im Stadium I, II und seltener III nach ENSAT eine Komplettresektion möglich erscheint, wird eine Chemotherapie in der Regel nicht empfohlen. Diese wird vorrangig im Rezidivfall und beim fortgeschrittenen Tumorstadium gegeben. Im Rahmen der Entscheidung für eine zytotoxische Systemtherapie sollten nach Leitlinie auch Studien über die Systemtherapien berücksichtigt werden⁵¹. Auf der Basis dieser Studien, die sich teilweise über mehrere Jahre erstreckten, haben sich einige gängige Therapieprotokolle für die zytotoxische Systemtherapie etabliert. Nachdem in einer kleineren Studie eine kombinierte Chemotherapie mit Cisplatin und Etoposid durchgeführt wurde und die Fallzahl für ein aussagekräftiges Ergebnis bezüglich der Ansprechrate und Nebenwirkungen eher gering ausfiel⁷⁰, konnten die Untersuchungen einer italienischen multizentrischen Phase-II-Studie Ergebnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombinationschemotherapie aus Etoposid, Doxorubicin, Cisplatin und Mitotane (kurz EDP-M) darlegen. Dabei konnte eine Verbesserung der Ansprechrate sowie der Überlebensrate und insbesondere des progressionsfreien Überlebens abhängig vom Disease-Status (hierbei ist der Krankheitsstatus im onkologischen Sinn gemeint) nachgewiesen werden. Eine konkomitante Mitotanegabe zeigte dahingehend eine Kontrolle der hormonellen

Hypersekretion^{71,72}. Eine weitere Therapieoption stellte die Gabe von Streptozocin als Begleit- oder als Monotherapie dar. Kahn et al. zeigte in einer Phase-II-Studie eine Verbesserung des krankheitsfreien Intervalls sowie des kumulativen Gesamtüberlebens bei Patienten, die eine adjuvante Therapie mit Streptozocin erhielten⁷³.

In der FIRM-ACT-Studie wurde die Kombinationschemotherapie EDP-M mit der Kombination aus Streptozocin und Mitotane verglichen. Hierbei zeigte das Patientenkollektiv, welches nach dem EDP-M-Protokoll behandelt wurde, eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate sowie des progressionsfreien Überlebens. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens konnte kein Unterschied der beiden Studienarme nachgewiesen werden⁷⁴. Dementsprechend hat sich das Protokoll mit EDP-M seither etabliert, da sich bisher keine Behandlungsschemata einer Systemtherapie mit einer ähnlichen oder besseren Wirksamkeit zeigten. Im weiteren Verlauf konnte Laganà et al. die in der FIRM-ACT-Studie festgestellte Wirksamkeit im Sinne einer Verbesserung der Ansprechrate und des progressionsfreien Überlebens untermauern⁷⁵.

Eine alternative Therapieoption stellt die Kombination aus Gemcitabine mit dem Fluoropyrimidin 5-Fluorouracil oder Capecitabine dar. In einer Phase-II-Studie zur Untersuchung dieser Therapieschemata zeigte sich bei einer Kohorte von 145 Patienten in 4,9 % ein partielles Ansprechen sowie in 25 % eine stabile Erkrankung. 102 Patienten (70,8 %) entwickelten einen Progress nach der Chemotherapie. Bezogen auf einen Zeitraum von mehr als vier Monaten konnte bei 20,8 % der Patienten ein klinischer Nutzen erreicht werden⁷⁶.

1.1.7.2.3 Zielgerichtete Tumorthherapie und Immuntherapie

Neben zytotoxischen Systemtherapien finden auch gezielte Krebstherapien, auch Targeted-Therapy genannt, in der Behandlung des ACC Anwendung. Nachdem die ersten Therapieversuche mit Tyrosinkinase-Hemmer eher gescheitert sind^{4,5,69}, gilt aktuell der Multi-Tyrosinkinase-Hemmer Cabozantinib als vielversprechend. In einer Studie der Universitätskliniken Würzburg und Berlin (Charité) sowie des MD Anderson Cancer Center in Houston Texas konnte bei einer Untersuchung von 16 Patienten, die Cabozantinib erhielten, in 3 Fällen ein Ansprechen sowie insgesamt ein medianes progressionsfreies Überleben von 4 Monaten festgestellt werden⁷⁷. Momentan laufen entsprechende prospektive Phase 2 Studien mit dieser Substanz.

Daneben werden zunehmend auch sogenannte Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Nivolumab, Avelumab und Pembrolizumab in der Therapie eingesetzt⁷⁸. In einer relativ kleinen Kohorte mit 10 Patienten, die mit Nivolumab behandelt wurden, konnte bei zwei Patienten in der Nachsorge ein Stabiler Befund erreicht werden⁷⁹. Eine multizentrische prospektive Studie in Australien untersuchte die Wirksamkeit einer kombinierten Immuntherapie mit Nivolumab und Ipilimumab und stellte bei einem Kollektiv von 6 Patienten eine Tumorkontrollrate von 66 % fest⁸⁰. Raj et al. konnten 2019 anhand einer unizentrischen Studie mit 39 Patienten, die Pembrolizumab erhielten, eine Ansprechrate von 23 % sowie eine Tumorkontrollrate von 52 % verzeichnen⁸¹.

1.2 Strahlentherapie

1.2.1 Physikalische und strahlenbiologische Aspekte

1.2.1.1 Linearer Energietransfer

Die oben bereits erwähnten Röntgenstrahlen zeigen ihre physikalisch-biologische Wirkung vor allem durch Anregung und Ionisation. Bei der Anregung werden die Elektronen der relativ stör anfälligen äußeren Elektronenschalen gemäß Atommodell nach Bohr auf eine höher gelegene Schale gesetzt. Bei der Ionisation wird die Elektronenschale vom entsprechenden Elektron gänzlich verlassen. Die Ionisation ist dabei einer der grundlegenden Aspekte in der Strahlenbiologie und wird durch den linearen Energietransfer näher beschrieben.

Der lineare Energietransfer dient zur Beschreibung des Energieverlustes bzw. der Energieabgabe eines Strahls beim Durchtreten durch Materie. Dabei bezeichnet ΔE die abgegebene Energie im Sinne einer Energiedifferenz zwischen zwei Punkten der vom Strahl passierten Strecke ΔS ^{82,83}.

$$LET = \frac{\Delta E}{\Delta S} \left(\frac{keV}{\mu m} \right) \quad 83$$

Dabei wird die im Folgenden aufgeführte Energiedosis als die absorbierte Energie der Strahlung pro Masseinheit definiert.

$$\frac{\text{absorbierte Energie}}{\text{Masse des absorbierenden Materials}} = 1 \text{ Gy} = 1 \left(\frac{J}{kg} \right) \quad 83$$

1.2.1.2 Zellüberleben

Das Überleben von menschlichen Tumorzellen wurde bereits mehrfach an sogenannten Hela-Zellen (immortalisierte Zervixkarzinomzellen) untersucht und, um eine Überschaubarkeit in der Beurteilung der Dosisabhängigkeit zu erreichen, in einem Koordinatensystem gegen die applizierte Strahlendosis aufgetragen. Dabei erfolgte die Darstellung des Zellüberlebens im Sinne einer Überlebensfraktion zur besseren Beurteilung logarithmisch⁸³. Die Logik der logarithmischen Darstellung ergibt sich, wenn man sich den exponentiellen Verlauf der Fraktion des Zellüberlebens (Cell Survival oder kurz S genannt) bewusst macht, der sich mit folgender Formel darstellen lässt.

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

84

Wenn man die exponentiell fallende Überlebensfraktion wie folgt logarithmiert, ergibt sich eine Kurve mit charakteristischem Verlaufsmuster (siehe Abb. 1).

$$\ln S = -\alpha D - \beta D^2$$

83

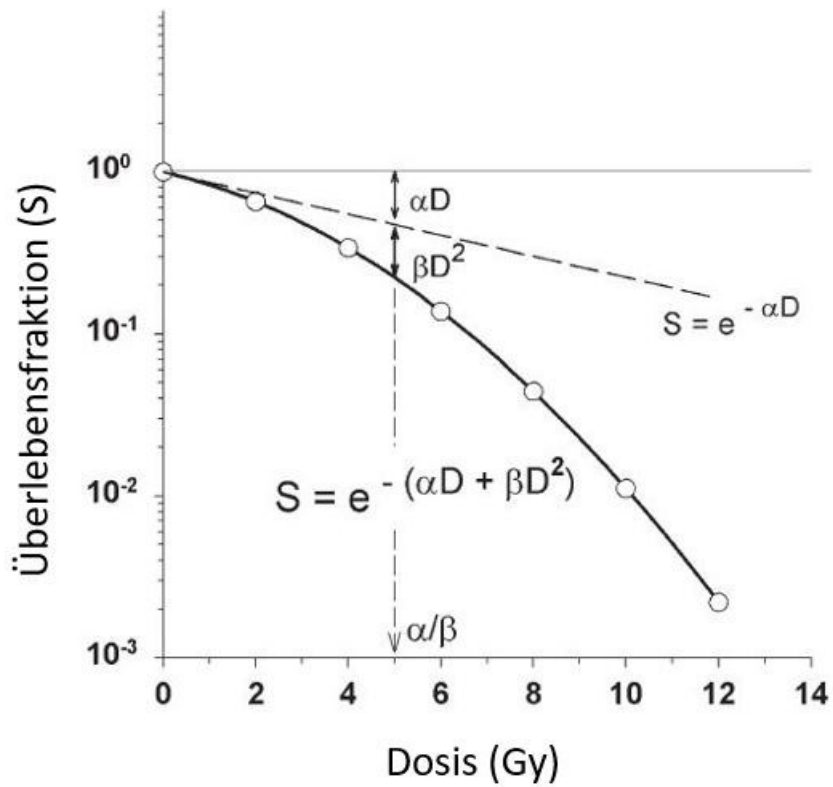


Abbildung 1: Überlebensfraktion nach dem linearquadratischen Modell⁸⁴

Initial zeigt die Kurve eine Schulter. Anschließend ergibt sich ein geradliniger Verlauf. Für diese Beschreibung wird bis heute das linear-quadratische Modell nach Kellerer und Rossi angewandt⁸³.

Aus den Konstanten α und β lässt sich das α/β -Verhältnis ableiten, welches zur Beschreibung der Schulter dieser Kurve herangezogen wird⁸³.

Zur Beurteilung von Dosis-Wirkungs-Beziehung, Isoeffektivität und Fraktionierungskonzepten werden nach dem linear quadratischen Modell hauptsächlich die BED (Biologically Effective Dose), sowie die EQD2 (Equivalent Dose in 2 Gy) unter Zuhilfenahme des α/β -Verhältnisses angewandt⁸⁵.

$$BED = n \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad 84$$

$$EQD2 = nd \left(\frac{d+\alpha/\beta}{2+\alpha/\beta} \right) \quad 86$$

Der Stellenwert dieser Dosisberechnung kommt in verschiedenen Fraktionierungskonzepten zum Tragen. Dabei kann die Zielsetzung sowohl im Erreichen einer hohen tumortoxischen Dosis als auch in der Abschätzung der Toxizität für die Risikoorgane sein. Diese Dosisberechnungen können neben den hypo- und hyperfraktionierten Behandlungskonzepten auch zur Bewertung einer stereotaktischen Körperbestrahlung (SBRT) mit kürzeren Behandlungszeiten herangezogen werden⁸⁵.

Bis auf wenige Ausnahmen wird für die Berechnung der Dosis gemäß dem linear-quadratischen Modell für die meisten schnell teilenden Gewebe ein α/β -Wert von mindestens 10 angenommen. Dieses Vorgehen hat sich insbesondere für die SBRT des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bewährt⁸⁶.

In einer Reihe von in-vivo-Untersuchungen konnte man feststellen, dass das linear-quadratische Modell bei hypofraktionierten Bestrahlungen mit höheren Einzeldosen den Fraktionierungseffekt unterschätzt und demnach für derartige Bestrahlungskonzepte ungenau ist⁸⁷. Das gibt den Grund zur Annahme, dass dieses Modell eine eingeschränkte klinische Anwendbarkeit bei hypofraktionierten und insbesondere stereotaktischen Bestrahlungen hat.

Dennoch wurde u. a. beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom das linear-quadratische Modell zur Beurteilung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung in der stereotaktischen Strahlentherapie (SRT) herangezogen; hierbei zeigte sich bei einer BED > 100 Gy sowohl ein signifikanter Vorteil in der Lokalkontrolle als auch in der 5-Jahres-Überlebensrate⁸⁸. In einer aktuelleren Untersuchung konnte die Anwendbarkeit des linearquadratischen Modells insbesondere im Rahmen einer fraktionierten SBRT zur Beurteilung einer Tumorkontrollwahrscheinlichkeit bestätigt werden⁸⁹.

1.2.2 Technische Aspekte

1.2.2.1 Perkutane Strahlentherapie

Für die perkutane Strahlentherapie, auch Radiotherapie (RT) genannt, werden heutzutage bevorzugt Elektronen-Linearbeschleuniger eingesetzt. Das Funktionsprinzip dieser Bestrahlungsgeräte leitet sich teilweise von dem der konventionellen Röntgenröhre ab: Es wird durch Anlegen einer Spannung ein thermostabiles Material (z.B. Wolfram) an der Kathode erhitzt. Dadurch entstehen Elektronen. Durch Anlegen einer Anodenspannung werden die Elektronen im Hochvakuum zur Anode beschleunigt und abgebremst. Die kinetische Energie wird durch die Abbremsung in Wärme und Röntgenstrahlung umgewandelt³³. Während eine konventionelle Röntgenröhre einen einzelnen Hohlraum zur Erzeugung und Beschleunigung der Elektronen enthält, ist die Röhre eines Linearbeschleunigers gekammert. Diese Kammern erfüllen den Zweck, in Resonanz eine elektromagnetische Welle zu erzeugen, welche die Elektronen mithilfe des elektrischen Feldes beschleunigt. Durch die Beschleunigung kommt es, analog zur Röntgenröhre, zu einer Zunahme der kinetischen Energie der Elektronen. Im Strahlerkopf stoßen die Elektronen auf ein Target, welches aus Schwermetall besteht. Bei der Abbremsung im Target wird Bremsstrahlung erzeugt. Das Bestrahlungsfeld wird im Verlauf durch Blockblenden und Lamellenblenden nach den Erforderlichkeiten eingestellt⁹⁰.

Im Zuge des technischen Fortschrittes wurden Bestrahlungstechniken entwickelt, die sich im Rahmen der Bestrahlungsplanung und -durchführung computergestützter Systeme bedienen. Eine Zielsetzung einer bestmöglich tumorumschließenden Dosisverteilung und eines steilen Dosisabfalles im umliegenden Gewebe hat die Konformationsbestrahlung. Diese beinhaltet u. a. die bildgestützte Bestrahlungsplanung⁹⁰. Eine besondere Form stellt die Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) im Gegensatz zur konventionellen 3-D-konformalen Technik dar. Die intensitätsmodulierte Strahlentherapie, auch fluenzmodulierte Strahlentherapie genannt, nutzt

die Möglichkeit moderner Bestrahlungsgeräte, für jede Einstrahlrichtung mehrere Felder aufzubauen. Dadurch kann für jede Einstrahlrichtung eine eigene Dosisverteilung geplant und umgesetzt werden. Dies ermöglicht eine konformalere Dosisverteilung an das Planungszielvolumen mit der Möglichkeit einer vergleichsweise besseren Schonung der Risikoorgane⁹¹. Demnach müssen entsprechende Zielvorgaben optimal gesetzt werden, bevor die Planungssoftware die Dosisverteilung errechnet⁹². Die Fluenzmodulation wird heutzutage häufig mit den Lamellen eines Multi-Leaf-Collimator (MLC) erreicht, indem diese für jede Einstrahlrichtung gesondert ihre Position ändern und damit ein neues Feld generieren. Dies kann statisch in der sogenannten „Step-and-Shoot“-Technik erfolgen, indem die Gantry für den Einstrahlwinkel in ihrer Position angehalten wird und für den sequentiellen Wechsel der MLC-Positionen stillsteht, um nach Abschluss der Dosisapplikation zur nächsten Position zu rotieren und das Prozedere bis zum Erreichen der verordneten Dosis auf das Planungszielvolumen abzuschließen. Die Fluenzmodulation kann auch bei gegebener technischer Ausstattung dadurch erreicht werden, dass die Gantry ständig über das Zielvolumen rotiert und die MLCs unter der laufenden Bogenrotation ihre Position dynamisch ändern und damit das Einstrahlfeld zum Erreichen der gewünschten Dosis permanent variieren. Dies wird beispielsweise durch die Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) erreicht. Der Vorteil dieser Behandlung liegt in der relativ kürzeren Behandlungszeit mit Reduktion der Lagerungsinhomogenitäten⁹².

1.2.2.2 Stereotaktische Strahlentherapie

Unter einer stereotaktischen Strahlentherapie (SRT) versteht man eine hochkonformale Bestrahlungstechnik mit hohen Einzeldosen und steilem Dosisabfall außerhalb des definierten Zielvolumens. In der Regel werden relativ kleine Zielvolumina behandelt. Zum Erreichen einer hohen Genauigkeit in der Dosisapplikation werden unter Umständen ergänzende bzw. gesonderte Anforderungen an Planung und technische Umsetzung gestellt. Dies beinhaltet Fixierung, Lokalisation und Positionierung. Durch die Applikation hoher Einzeldosen wird eine hohe Tumorkontrolle bei gleichzeitig bestmöglicher Schonung des umliegenden Gewebes erreicht⁹³.

Häufig wird der Begriff „Stereotactic Body Radiation Therapy“ (stereotaktische Körperbestrahlung) oder SBRT verwendet, um die Behandlung extrakranieller Tumorerläsionen des Körpers im engeren Sinne zu beschreiben. Die Präzisionsbestrahlung intrakranieller Tumorerläsionen wird als stereotaktische Radiochirurgie (SRS) bezeichnet. In beiden Fällen soll im Rahmen der Bestrahlungsplanung die verordnete Randdosis das Tumolvolumen umschließen und jenseits der Randdosis ein steiler Dosisabfall erfolgen⁹⁴. In den Abbildungen 2 und 3 ist die Bestrahlungsplanung einer SRT inklusive Dosis-Volumen-Histogramm exemplarisch dargestellt.

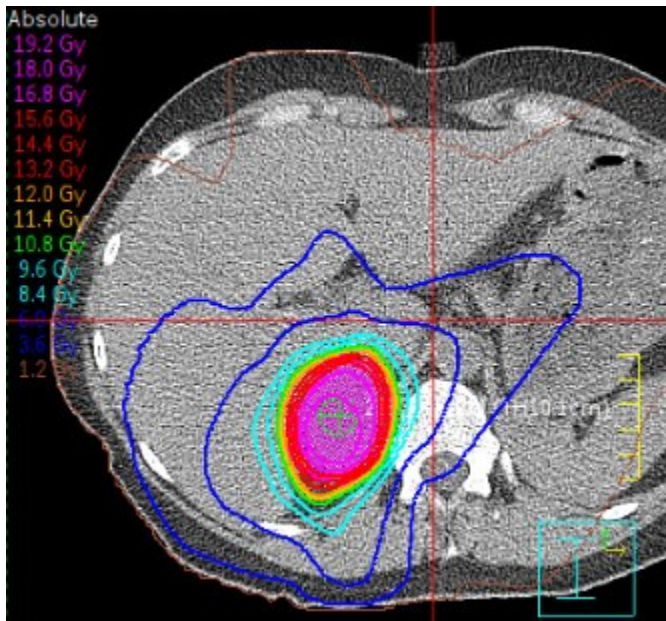


Abbildung 2: Schnittbild einer Bestrahlungsplanung. Stereotaktische Bestrahlung einer Metastase der Nebennierenloge. Geplant sind 12,5 Gy Einzeldosis in der umschließenden 65 % Isodose (orange). Metastase in colorwash, von der Randdosis abgedeckt.¹

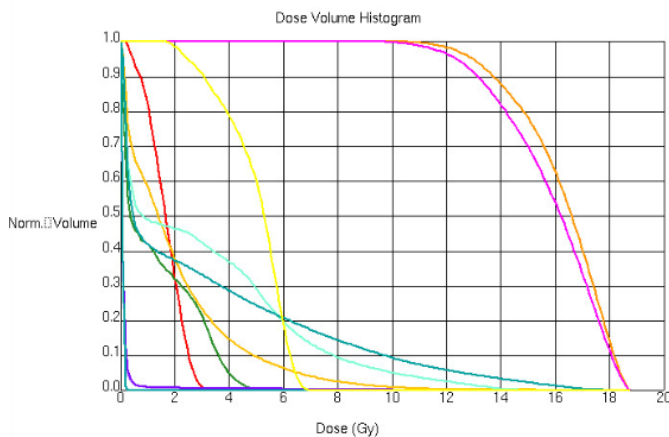


Abbildung 3: Dosis-Volumen-Histogramm bei geplanter stereotaktischer Bestrahlung. Gegen das normierte Volumen auf der y-Achse ist die Dosis in Gy auf der x-Achse aufgetragen. Dabei bezieht sich dieses Dosis-Volumen-Histogramm auf die oben dargestellte Bestrahlungsplanung. Die Linie in orange zeigt, dass etwa 95 – 100 % des geplanten Volumens mit einer Dosis 12,5 Gy abgedeckt sind.²

¹ Quelle: Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Strahlentherapeutisches Informationssystem.
² Quelle: Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Strahlentherapeutisches Informationssystem.

1.2.2.3 Brachytherapie

Die Brachytherapie bedient sich der Eigenschaft eines örtlich steilen Dosisabfalls von Radionukliden. Demnach werden in der Strahlentherapie Radionuklide direkt an den Ort des Tumors gebracht. Dadurch lässt sich ein hoher Dosisaufbau im Bereich des Tumors bei gleichzeitig guter Schonung der benachbarten Risikoorgane erreichen. Eine Technik der Brachytherapie stellt das sogenannte „Afterloading“-Verfahren dar (siehe Abb. 4 und 5). Dabei werden zunächst im Bereich des Tumors Applikatoren eingesetzt. Anschließend erfolgt über die Applikatoren das computergestützte Nachladen der Radionuklide aus dem Bleibehälter an den Ort des Tumors für einen kurzen Zeitraum⁹⁵. Das Afterloading-Verfahren sei hier deshalb erwähnt, da im Rahmen dieser Arbeit zu einem geringeren Anteil auch Daten über die Brachytherapie von Rezidiven des ACC vorlagen.

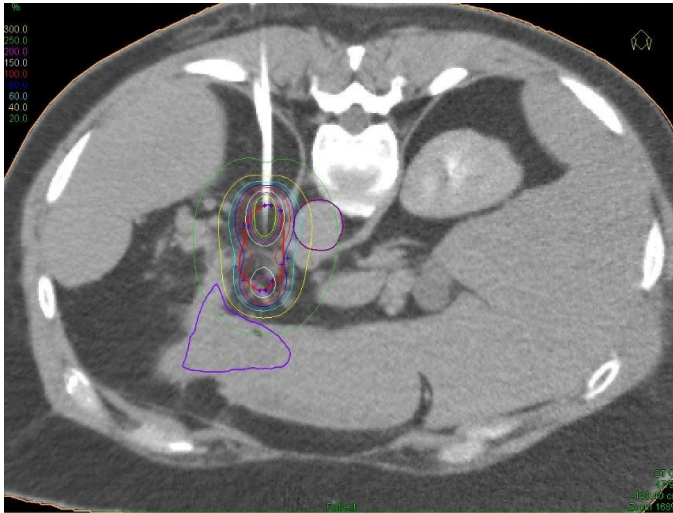


Abbildung 4: Bestrahlungsplanung zur interstitiellen Brachytherapie. ACC-Metastase in der Nebennierenloge links. Eingriff von dorsal.³

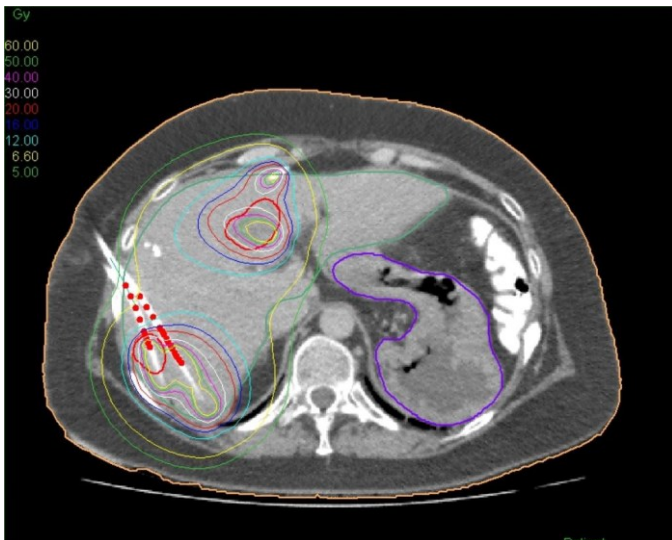


Abbildung 5: Bestrahlungsplanung zur interstitiellen Brachytherapie. Disseminierte hepatische Metastasierung bei ACC.⁴

³ Quelle: Universitätsklinikum Magdeburg A. ö R, Klinik für Strahlentherapie.

⁴ Quelle: Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R., Klinik für Strahlentherapie.

1.3 Strahlentherapie des ACC

Dass eine Strahlentherapie beim ACC wirksam sein konnte, zeigte bereits eine Arbeit von Fassnacht et al. 2006 bei einem relativ kleinen Patientenkollektiv. Nach einem Zeitraum von fünf Jahren waren jene 79 % der Patienten, die eine adjuvante RT nach der Resektion des Primärtumors erhielten, frei von Lokalrezidiven. Die kumulative Gesamtdosis dieser Patienten erstreckte sich von 41,4 Gy bis 56 Gy. Von den Patienten ohne eine adjuvante RT verblieben nur 12 % frei von Lokalrezidiven⁹⁶. Sabolch et al. konnten ebenfalls eine behandlungsbedingte Verbesserung des lokalrezidivfreien Überlebens feststellen. Die kumulativen Gesamtdosen der behandelten Patienten lagen zwischen 45 Gy und 60 Gy⁹⁷. In einer weiteren Untersuchung wurde bei einer kumulativen Gesamtdosis von 45 Gy bis 60 Gy im adjuvanten Setting eine Verbesserung des lokalen rezidivfreien Überlebens nachgewiesen⁹⁸.

In mehreren vorherigen Untersuchungen konnte keine Verbesserung des rezidivfreien Überlebens nach RT nachgewiesen werden^{97,99,100}. Dagegen konnte im Jahre 2019 gezeigt werden, dass eine adjuvante Bestrahlung des postoperativen Tumorbettes eine signifikante Verlängerung des rezidivfreien Überlebens mit sich bringt⁹⁸. Während Ayala-Ramirez et al. und Sabolch et al. aus Datensätzen mit relativ kleineren Fallgruppen und einer adjuvanten RT keine Verbesserung des Gesamtüberlebens zu demonstrieren vermochten^{97,101}, konnten jüngere Studien eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nach Resektion des Primärtumors und adjuvanter RT feststellen^{98,102-104}.

Auch wenn bereits mehrere Publikationen zur Prognose des ACC veröffentlicht wurden, stimmen die Ergebnisse bezüglich des rezidivfreien Überlebens und Gesamtüberlebens verschiedener Kohorten nicht überein¹⁰⁵. Ein Konsens für die RT des ACC besteht im adjuvanten Setting, wenn Risiken für die Entwicklung eines Lokalrezidivs bestehen. Dazu gehören ein fortgeschrittenes, nicht metastasiertes Tumorstadium, intraoperative Kapselruptur, fehlender R0-Status, hoher Ki-67-Index¹⁰⁶.

Über den Stellenwert der RT des fortgeschrittenen ACC gibt es jedoch wenige Daten. Ho et al. haben an einer relativ kleinen Kohorte von 12 Patienten das Ansprechen des fortgeschrittenen ACC nach RT untersucht und in 4 Fällen ein Ansprechen festgestellt¹⁰⁷. Allerdings lässt sich an diesem Beispiel zeigen, dass die Fallzahl dürftig ist und keine weiteren Risikofaktoren untersucht wurden. Demnach ist es das Ziel dieser Studie, den Stellenwert der RT des fortgeschrittenen ACC inklusive der begleitenden Risikofaktoren zu analysieren.

2 Fragestellung

Wie bereits im vorhergehenden Kapitel ausgeführt, ist die Datenlage zur Strahlentherapie beim fortgeschrittenen Nebennierenrindenzarzinom sehr begrenzt. Dennoch empfehlen die aktuell gültigen internationalen Leitlinien, die Lokaltherapie mittels Bestrahlung immer wieder individuell zu evaluieren. Diese Empfehlung beruht allerdings primär auf Expertenmeinung und entsprechende Studien fehlen. Deshalb ist der Gegenstand dieser Arbeit, die Beurteilung der RT beim fortgeschrittenen ACC. Um eine umfassende Datensammlung zu erreichen, wurde nach der Jahrtausendwende das Deutsche Nebennierenkarzinom-Register ins Leben gerufen, das einige Jahre später zum europäischen Register ausgebaut wurde. Im Zuge der Digitalisierung wurde der Zugriff auf patientenbezogene Studiendaten erleichtert und die Möglichkeit einer eingehenderen Untersuchung der Lokal- und Systemtherapien ermöglicht.

Ziel dieser Arbeit ist es, sich bei der genannten Problematik mit folgenden Fragen auseinanderzusetzen:

1. Kann durch eine Strahlentherapie beim fortgeschrittenen ACC eine Lokalkontrolle sowie lokal ein objektives Ansprechen der bestrahlten Tumorzellen erreicht werden?
2. Wird durch diese Bestrahlung auch eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens erzielt?
3. Spielen Technik, Dosis- und Fraktionierungskonzepte im Falle eines Therapieansprechens eine Rolle?
4. Gibt es weitere Faktoren, die mit einem besseren Therapieansprechen assoziiert sind?
5. Welches sind die häufigsten Nebenwirkungen und wie stehen diese in Zusammenhang mit der Bestrahlung?

Abschließend soll diskutiert werden, ob für die Lokalbehandlung ein besonders geeignetes Strahlentherapiekonzept vorgeschlagen werden kann.

3 Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurden 80 Patienten mit insgesamt 132 Läsionen, die eine Bestrahlung eines fortgeschrittenen bzw. rezidierten ACC erhalten haben, retrospektiv untersucht. Für den primären Einschluss musste die Diagnose eines fortgeschrittenen ACC vorliegen. Auch das Vorhandensein eines Staging-Befundes vor RT war wichtig. Dies ist dahingehend relevant, um später beurteilen zu können, ob ein mögliches Therapieversagen unter vorangegangener Systemtherapie oder einer im engeren Zeitraum der Lokalthherapie eingeleiteten Systemtherapie festgestellt werden konnte.

Sofern die Rezidiv- bzw. Metastasenregion vor der Radiotherapie reseziert wurde, war für den Einschluss zumindest ein R2-Resektionsstatus im Sinne einer verbliebenen makroskopischen Tumormasse vorausgesetzt, um diese auf ihr Therapieansprechen beurteilen zu können. Im Umkehrschluss waren Fälle mit Rx-, R1- und R0-Resektion auszuschließen, da dies eine adjuvante Therapie dargestellt hätte.

Ein weiteres Einschlusskriterium war ein adäquater Zeitraum der durchgeführten bildgebenden Untersuchung im Rahmen des Restaging. Sofern in den nächsten Monaten nach RT kein Befund einer bildgebenden Untersuchung vorlag, konnte der Fall nicht eingeschlossen werden.

Wurde im Verlauf kein bildgebendes Verfahren durchgeführt oder konnte aus den bestehenden Daten kein adäquater Befund zur Evaluation herangezogen werden, so wurde der Fall ausgeschlossen.

Patienten mit Zweittumorgeschehen wurden ausgeschlossen, um Störfaktoren in der Verlaufsbeurteilung zu eliminieren.

3.1 European Network for the Study of Adrenal Tumors

Um eine möglichst hohe Fallzahl bei den gegebenen Einschluss- und Ausschlusskriterien für diese retrospektive Analyse zu erreichen, wurden u. a. Daten aus dem European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) zusammengetragen. Das ENSAT ist ein aus den Registern mehrerer klinischer Zentren zusammengeschlossenes Netzwerk, welches mit dem Zweck der Erforschung seltener Tumorerkrankungen der Nebenniere gegründet wurde. Pseudonymisierte Daten von in verschiedenen Zentren behandelten Patienten können auf diese Weise gesammelt und zur Auswertung abgerufen werden. Im Zuge der Digitalisierung geschieht dies hauptsächlich online. Nach schriftlicher Einwilligung eines Patienten zur Aufnahme seiner klinischen Daten für Studien- und Forschungszwecke erfolgte diese im Rahmen der regelmäßigen Vorstellung des Patienten in der behandelnden Klinik. Die Kooperation der Zentren über das ENSAT macht die gemeinsame Erfassung, Speicherung, Verarbeitung und Auswertung der pseudonymisierten Daten zur Erforschung seltener Nebennierentumoren in großem Ausmaß möglich. Hierfür liegt auch ein Ethikvotum (Aktenzeichen: Nr. 88/11) vor.

Nachdem die Patienten mithilfe des ENSAT-Register selektiert wurden, erfolgte die fallbezogene Vervollständigung der Daten der durchgeführten Strahlentherapie. Zunächst erfolgte die Recherche sämtlicher im Universitätsklinikum Würzburg behandelter Patienten mithilfe des klinikinternen SAP-Systems (siehe unten), sowie des strahlentherapeutischen Informationssystems des Universitätsklinikum Würzburg (siehe unten). Anschließend wurden externe Daten von Studienpatienten eingeholt, die in anderen Kliniken und Praxen der Bundesrepublik behandelt worden waren. Letztendlich wurden in Kooperation mit klinischen Zentren anderer Länder Europas weitere Fälle anhand der Einschluss- und Ausschlusskriterien in den Datensatz einbezogen.

Das Register des ENSAT ist durch die Ethikkommission der Universität Würzburg genehmigt und die Patienten haben der Verarbeitung ihrer Daten zugestimmt. Da es sich hierbei um eine multizentrische Studie mit Beteiligung weiterer klinischer Zentren in Berlin, München, London und Eindhoven handelt, bestand auch seitens der genannten Zentren eine Zustimmung der entsprechenden Ethikkommissionen.

3.2 Klinikinformationssystem

Das Klinikinformationssystem des Universitätsklinikum Würzburg ermöglicht das Anlegen, Verwalten sowie den selektiven Zugriff von patientenbezogenen Daten. Externe Daten können eingescannt und digitalisiert werden. Dies macht die retrospektive Untersuchung insbesondere älterer Dokumente, die für diese Arbeit relevant waren, möglich. Ein Teil der Daten der für diese Arbeit relevanten Patientenfälle war bereits in unserem Klinikinformationssystem digitalisiert und konnte demnach im Sinne der Fragestellung abgerufen und zusammengestellt werden. Sofern die Daten im System nicht ausreichend waren, wurden die noch verbliebenen Studienakten nach den relevanten Fällen durchsucht.

Das Picture Archiving and Communication System (kurz PACS) ist ein mit unserem Klinikinformationssystem verknüpftes Bildinformationssystem, welches die patientenbezogenen Bilddatensätze den in der Datenbank verzeichneten Patientendaten zuordnet. Dies machte neben der allgemeinen Recherche der Patienten im Rahmen dieser Arbeit den Zugriff auf die ggf. vorhandenen bildgebenden Untersuchungen und deren Beurteilung möglich. Die Beurteilung umfasste den bei Möglichkeit vorliegenden zugehörigen schriftlichen Befund, die schriftliche Dokumentation der Bilddemonstration in der interdisziplinären Tumorkonferenz sowie die Zuhilfenahme der Messinstrumente, die das PACS zur Verfügung stellt.

Das strahlentherapeutische Informationssystem der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikum Würzburg ermöglicht den Zugriff auf die technischen Bestrahlungsparameter inklusive der definierten Zielvolumina der bestrahlten Tumoreläsionen. Für diese Untersuchung war das Planning Target Volume (PTV) sowie bei höherer Dosis das Boost Volume relevant. Sofern aus den internen Arztbriefen nicht ersichtlich war, um welche Bestrahlungstechnik es sich handelte, konnte dies anhand der digitalisierten Bestrahlungspläne beurteilt werden.

3.3 Gruppenzuordnung

Nachdem die Informationen, bestehend aus Arztbriefen und Bestrahlungsplänen zusammengetragen wurden, erfolgte die Untersuchung der eingeschlossenen Fälle danach, mit welchen Dosis- und Fraktionierungskonzepten die Behandlungen der Tumorerkrankungen erfolgte. Die strahlentherapeutischen Behandlungen erstreckten sich von palliativen Fraktionierungskonzepten mit überwiegend hypofraktionierten Behandlungsschemata über kurativ intendierte Behandlungskonzepte mit kumulativen Gesamtdosen über 50 Gy bis hin zu stereotaktischen Bestrahlungstechniken. Um in der Menge heterogener Behandlungskonzepte eine Form von Einheit und Systematik erarbeiten zu können erfolgte die Gruppierung der Dosis- und Fraktionierungskonzepte zunächst danach, ob die RT eine stereotaktische Bestrahlung war oder nicht. Die stereotaktischen Bestrahlungen müssen aufgrund ihrer besonderen Eigenschaft bezüglich Dosis und Fraktionierung gesondert betrachtet werden. Die Brachytherapien wurden aufgrund ihrer Sonderstellung als invasive Behandlungstechniken einer eigenen Gruppe zugeordnet.

Daraus ergab sich eine Einteilung in vier Gruppen anhand der kumulativen Gesamtdosis. Die Gruppe 1 beinhaltete einen Dosisbereich von 50 – 60 Gy mit Fällen, in denen hauptsächlich eine normofraktionierte Bestrahlung erfolgte. Die kumulativen Gesamtdosen von bis zu 60 Gy sind dadurch zu erklären, dass in mehreren Fällen eine Boost-Bestrahlung durchgeführt wurde. In der Gruppe 2 erstreckte sich die Gesamtdosis von 20 – 49 Gy. Dies umfasste weitgehend normo- und hypofraktionierte Bestrahlungskonzepte. Die Gruppe 3 umfasste die Gesamtdosen der stereotaktisch bestrahlten Patienten mit einem Bereich von kumulativ 20 – 50 Gy. Die Gruppe 4 umfasste Einzeitbestrahlungen im Rahmen der Brachytherapie mit einer Dosis von 12 – 25 Gy.

Nachdem die Behandlungsschemata erfasst wurden, konnte zum Zweck der Analyse auf das Vorliegen einer möglichen Dosisabhängigkeit die EQD2 sowie die BED10 berechnet und eine weitere Gruppierung der Fälle anhand der errechneten BED10 durchgeführt werden.

Dabei wurden die Fälle je nach berechneter Dosis in die Gruppen mit einer BED10 von mehr als 60 Gy oder zwischen 50 und 60 Gy oder weniger als 50 Gy zugeordnet.

EQD2

In die Erstellung strahlentherapeutischer Behandlungskonzepte fließen verschiedene Faktoren ein wie z. B. Tumorgröße, Tumorlokalisation, Metastasierungsstatus, Allgemeinzustand des Patienten, benachbarte Risikoorgane, konkomitante Systemtherapie. Zusätzlich kann die gerätetechnische Ausstattung limitierend sein. Aufgrund der breiten Streuung der akquirierten Bestrahlungsdaten ergab sich notwendigerweise eine Heterogenität der zusammengefassten Bestrahlungstechniken und Fraktionierungskonzepte. Um dennoch eine Möglichkeit des Vergleichs der Behandlungen zu haben, erfolgte die Umrechnung anhand der EQD2. Nach dem linear quadratischen Modell gibt die EQD2 (Equivalent Dose in 2 Gy) an, welche Äquivalenzdosis man bei dem gegebenen Fraktionierungskonzept erreicht, wenn man eine strahlentherapeutische Behandlung nach dem normofraktionierten Konzept mit einer Gesamtdosis von 50 Gy in 25 Fraktionen bei einer Einzelfraktion von 2 Gy durchgeführt hätte¹⁰⁸.

BED10

Analog der EQD2 erfolgt anhand der Anzahl der Fraktionen sowie der Einzeldosis und des alpha/beta-Wertes die Berechnung der BED10. Die BED10 hat dahingehend einen Stellenwert in dieser Arbeit, dass bei einem bedeutenden Anteil der untersuchten Fälle auch stereotaktische Bestrahlungen (SRT) durchgeführt wurden. In Publikationen über SRT von Metastasen anderer Tumorentitäten wurde diese berechnete Dosis häufig herangezogen^{86,89}. Im Sinne der Anschaulichkeit und Vergleichbarkeit kommt sie auch hier zum Tragen. Dabei bezieht sich die BED10 auf einen alpha/beta Wert von 10 Gy, da man davon ausgeht, dass es sich bei dem ACC um einen aggressiven und hochproliferativen Tumor handelt⁸⁴.

3.4 Untersuchungsparameter

Unter den erfassten Daten sind für die Auswertung folgende aufgeführt:

Tabelle 2: Zu erfassende Patienten- und Behandlungscharakteristika

Charakteristika	Erläuterung
Geschlecht	Die Unterteilung erfolgte patientenbezogen.
Alter	Es wurde das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose mit einbezogen.
Ki-67-Index	Es wurde der Ki-67-Index aus dem histopathologischen Befund des Primärtumors erfasst.
Anzahl der Vortherapien vor Beginn der RT	Damit sind sämtliche Therapien gemeint, die zwischen Primärdiagnose und der RT des Lokalrezidivs erfolgt sind.
Zeitraum von Primärdiagnose bis zur RT	Dieser erstreckte sich von der Primärdiagnose bis zum Beginn der bestrahlten Läsion.
Lokalisation	Anatomische Lokalisation der bestrahlten Läsion.
Größe des der behandelten Läsion	Gemessen wurde die maximale Ausdehnung.
EQD2 (Gy)	Berechnet nach dem linear-quadratischen Modell.
BED10 (Gy)	Berechnet nach dem linear-quadratischen Modell.
Dosis pro Fraktion (Gy)	Zu applizierende Dosis für jede einzelne Bestrahlung.
Anzahl der Fraktionen	Summe aller Fraktionen der gesamten Behandlung.
Planning Target Volume (cm ³)	Das tumorumschließende Bestrahlungsvolumen mit Sicherheitsrand.
Mitotane-Spiegel	Es wurde der Mitotane-Plasmaspiegel im Zeitraum der RT erfasst.

3.5 Endpunkte

3.5.1 Primärer Endpunkt

3.5.1.1 Lokalkontrolle

Die Lokalkontrolle ist als der Zeitraum vom Beginn der RT bis zum Zeitpunkt des bildmorphologischen Nachweises eines Progresses der lokal bestrahlten Läsion definiert.

3.5.2 Sekundäre Endpunkte

3.5.2.1 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben erstreckte sich vom Beginn der lokalen RT über die regelmäßigen Nachuntersuchungen, die zumindest einen stabilen Zustand dokumentierten, bis zur ersten bildgebenden Diagnostik, in der ein systemischer Progress zu verzeichnen war.

3.5.2.2 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde vom Zeitpunkt der lokalen RT bis zum Ereignis des Todes oder bis zum Zeitpunkt des letzten Follow-up definiert, sofern der Patient in der Nachsorge nicht mehr erschien.

3.5.2.3 Objektives Tumoransprechen

Die Schwerpunktbeurteilung lag in den ersten beiden Nachsorgeuntersuchungen darin, zu beurteilen, ob überhaupt ein Ansprechen nach der lokalen RT stattgefunden hat. Bei der Beurteilung des objektiven Ansprechens erfolgte die Auswertung der schriftlichen Befunde der dazugehörigen bildgebenden Untersuchungen sowie der Dokumentationen der interdisziplinären Tumorkonferenzen. Die Beurteilungen waren an die Kriterien der New Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (kurz RECIST) Version 1.1 angelehnt. Die Tumorkonferenz konnte eine der folgenden Möglichkeiten des objektiven Ansprechens zeigen:

1. Komplettes Ansprechen: Die Tumorkonferenz zeigt ein komplettes Ansprechen auf die Lokaltherapie und ist im Vergleich zur bildgebenden Untersuchung vor Beginn der RT nicht mehr darstellbar.
2. Partielles Ansprechen: Die Tumorkonferenz zeigt im Vergleich zur Voruntersuchung eine partielle Abnahme der Größe um 30 %.

3. Stabiler Befund: Die Tumorläsion zeigt sich im Vergleich zur Voruntersuchung größenstabil und erfüllt weder das Kriterium des partiellen Ansprechens noch das Kriterium eines Progresses.
4. Tumorprogress: Die Tumorläsion zeigt sich im Vergleich zur Voruntersuchung um mindestens 20 % größenprogre dient.

Die Untersuchung des objektiven Ansprechens bezog sich nicht nur auf den Status der lokal behandelten Läsion, sondern auch auf den onkologischen Gesamtzustand. Demnach wurde neben dem objektiven Ansprechen der lokal behandelten Läsion auch beurteilt, ob ein systemischer Progress zu verzeichnen war. Die Grundüberlegung bestand darin, zu beurteilen, ob ein stabiler Lokalbefund bei gleichzeitig progredientem onkologischem Status offensichtlich auf die Strahlentherapie zurückzuführen ist, oder ob die Tumorlast in dem untersuchten Zeitraum per se nicht zur Progredienz geneigt hat. Die Abbildungen 6 und 7 zeigen exemplarisch eine Verlaufskontrolle mit stabilem Lokalbefund und systemischem Progress.

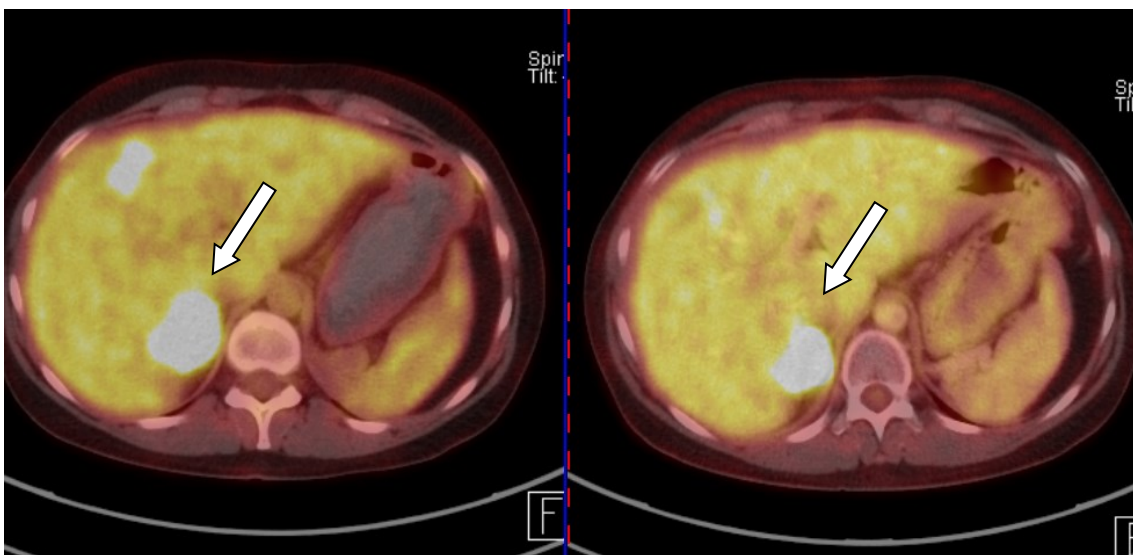


Abbildung 6: Erste Bildgebung nach stereotaktischer Bestrahlung. Rechts im Vergleich zum Baseline-Staging links partielles Ansprechen in der Nebennierenloge.⁵

⁵ Quelle: Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin.

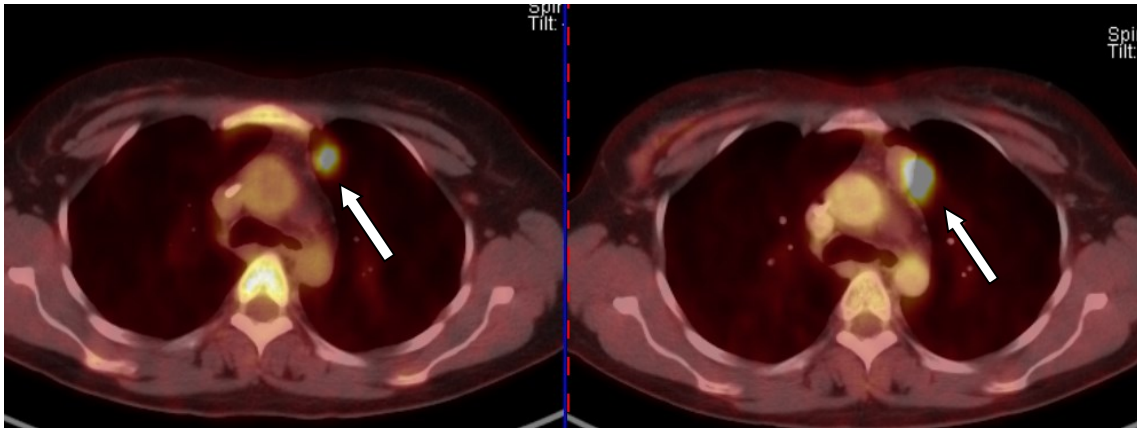


Abbildung 7: Gleiche Bildgebung in anderer Schnittebene. Ausschnitt einer nicht bestrahlten Region. Die Kontrollbildgebung rechts zeigt im Vergleich zur Bildgebung vor Therapie links einen Tumorprogress.⁶

3.5.2.4 Nebenwirkungen

Jede onkologische Lokal- und Systemtherapie hat ihre Wirkungen und Nebenwirkungen. Wenn onkologische Therapieentscheidungen nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung getroffen werden, dann ist die Einschätzung der Toxizität der geplanten Therapie ein grundlegender Faktor.

Demnach erfolgte bei Möglichkeit die Erfassung der dokumentierten behandlungsassoziierten Toxizität während und nach der Behandlung.

Die schwerpunktmäßige Betrachtung der Nebenwirkungen wurde mit dem Fokus auf den behandelten Körper- bzw. Organabschnitt der lokalisierten Läsion gesetzt. Die Recherche beinhaltete sowohl die arztbrieflichen Dokumentationen als auch bildmorphologische und labordiagnostische Befunde. Je nach Ausmaß der dokumentierten Nebenwirkungen während oder nach der strahlentherapeutischen Behandlung erfolgte die Gradeinteilung nach den Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) sowie der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Im Zuge der Datenerfassung wurden die dokumentierten Nebenwirkungen mit 0 – 5 codiert. Dabei war mit 0 gemeint, dass keine Nebenwirkungen vorlagen. Die übrigen Codierungen 1 – 5 meinen Analog die nach RTOG und

⁶ Quelle: Universitätsklinikum Würzburg, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin.

CTCAE definierten Nebenwirkungen mit ihren Gradeinteilungen. Beispielsweise sind mit 1 gekennzeichnete Nebenwirkungen als mild beschrieben, Nebenwirkungen mit einem Grad 3 als moderat sowie Grad 4 als schwer bis lebensbedrohlich. Mit Grad 5 werden tödliche Nebenwirkungen bezeichnet.

3.6 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden in einer Tabelle erfasst, codiert und je nach Fragestellung gruppiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 26 und 28.

Für die angegebenen Test-Methoden galt ein Ergebnis mit einem p-Wert $\leq 0,05$ als signifikant.

Die gruppierten Patientencharakteristika wurden mit dem Chi-Quadrat-Test sowie mit dem Median-Test untersucht.

Für die Endpunkte Lokalkontrolle (LC), progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) wurde der Kaplan-Meier-Schätzer mit den dazugehörigen gruppierten Diagrammen verwendet. Es erfolgte ein Log-Rank-Test mit paarweisem Vergleich. Für die jeweiligen Endpunkte wurde zusätzlich ein Cox'sches Regressionsmodell angewendet. Es erfolgte zunächst eine univariate Regressionsanalyse der einzelnen Kovariaten. Sofern ein signifikantes Ergebnis festgestellt werden konnte, wurde die Kovariate in die multivariate Regressionsanalyse übernommen, um zu beurteilen, ob sich das signifikante Ergebnis unter Einbeziehung der übrigen Kovariaten bestätigt.

Des Weiteren wurden folgende Kovariaten in die Regressionsanalyse zur Untersuchung einer möglichen Beeinflussung der Endpunkte einbezogen:

- Geschlecht: Frau vs. Mann
- Ki-67: $\leq 15\%$ vs. $> 15\%$
- Glucocorticoidexzess: Ja vs. nein
- Anzahl der Vortherapien: ≤ 3 vs. > 3
- Intervall zwischen Primärdiagnose und RT: ≤ 12 Monate vs. > 12 Monate
- Anzahl der Läsionen: ≤ 5 vs. > 5
- Größe der bestrahlten Läsion: ≤ 30 mm vs. > 30 mm
- Mitotanspiegel im Zeitraum der Lokaltherapie: ≤ 14 mg/l vs. > 14 mg/l

Anschließend erfolgte eine Auswertung der Lokalkontrolle, des objektiven lokalen und systemischen Ansprechens, des progressionsfreien Überlebens, des Gesamtüberlebens sowie der behandlungsassoziierten Nebenwirkungen.

Für die Auswertung des objektiven Ansprechens wurde die Korrelationsanalyse mit dem Kruskal-Wallis-Test durchgeführt.

Der Grad der behandlungsassoziierten Nebenwirkungen wurde mit der Spearman-Korrelation untersucht. Hierbei erfolgte die Untersuchung folgender Parameter: Dosis pro Fraktion, Anzahl der Fraktionen, BED10 und Planungszielvolumen/Boostvolumen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Tabelle 3 zeigt die Patientencharakteristika der 80 erfassten Patienten. Die Tabelle 4 beinhaltet die Charakteristika zur Bestrahlung. Unter Berücksichtigung, dass jede behandelte Läsion vom Aspekt der Behandlungstechnik und des Ansprechens einen in sich geschlossenen Fall darstellt und individuell zu interpretieren ist, ergaben sich bei mehrfach behandelten Patienten insgesamt 132 behandelte Tumorerläsionen. Das ENSAT-Stadium lag zum Zeitpunkt der Diagnose überwiegend bei II und III und wurde fallbezogen ausgewertet. Vor Beginn der Strahlentherapie erfolgten im Median bereits 3 Vortherapien. Die Dauer vom Zeitpunkt der Stellung der Erstdiagnose bis zum Beginn der RT des untersuchten Rezidivs lag median bei 35 Monaten und reichte von 0,6 bis 260 Monate. Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass lange Zeitspannen zwischen Diagnosestellung und der hier untersuchten RT darin begründet sind, dass in der Zwischenzeit andere Lokal- oder Systemtherapien durchgeführt sein konnten. Die Anzahl der Bestrahlungsfractionen lag im Median bei 10, die Dosis pro Fraktion bei 3 Gy. Die kalkulierte EQD2 betrug im Median 46,33 Gy, die BED10 55,6 Gy.

Tabelle 3: Fallbezogene Patientencharakteristika

Patientencharakteristika (fallbetrachtet)	Fallzahl	
Geschlecht	Männlich	27
	Weiblich	53
	Gesamt	80
Alter (in Jahren)	Median	47
	Range	18 - 78
Ki-67 (in %)	Median	10
	Range	2 - 80
Glucocorticoidexzess	Vorhanden	20
	Nicht vorhanden	60

Tabelle 4: Fallbezogene Behandlungscharakteristika

Behandlungscharakteristika	Fallzahl	
Anzahl der Vortherapien von der Diagnose bis zur RT	Median	3
	Range	0 - 17
Zeit von Diagnose bis RT (Monate)	Median	34,9
	Range	0,6 – 260,7
Läsionslokalisation	Nebennierenloge	22
	Lunge	31
	Leber	16
	Knochen	46
	Lymphknoten	3
	Gehirn	4
	Milz	3
	Sonstige Weichteilmetastasen	6
Läsionsgröße (mm)	Median	26,5
	Range	7 - 190
EQD2 (Gy)	Median	46,3
	Range	12 – 134,8
BED10 (Gy)	Median	55,6
	Range	14,4 – 161,7
Dosis pro Fraktion (Gy)	Median	3
	Range	1,2 - 26
Anzahl der Fraktionen	Median	10
	Range	1 - 30
Planning Target Volume (cm³)	Median	83
	Range	5 – 2413

4.1.2 Dosis- und Fraktionierungskonzepte

Im Folgenden sind die aus dem Datensatz herausgearbeiteten Dosis- und Fraktionierungskonzepte aufgezeigt (Tabelle 5). Diese beinhalten konventionell fraktionierte, hypo- und hyperfraktionierte Bestrahlungen, jedoch keine stereotaktischen Bestrahlungen. Die Auflistung dient der Darstellung der unterschiedlichen Behandlungsschemata des ACC, welche allesamt praktisch angewandt wurden. Sofern mehrere Fälle nach dem gleichen Konzept behandelt wurden, ist dieses nur einmal aufgeführt.

Tabelle 5: Dosis- und Fraktionierungskonzepte der nicht-stereotaktischen Bestrahlungen

Fraktionen	Einzel-dosis (Gy)	Gesamtdosis (Gy)	EQD2 (Gy)	BED10 (Gy)
28	1,8	50,4	58,4	70,1
27	1,7/2,2	45,9/59,4	62,6	75,2
26	2	52	46,0	55,2
26	1,7/2,2	44,2/57,2	58,2	69,8
25	2	50	50,0	60,0
25	1,8	45	44,3	53,1
25	2,5	62,5	65,1	78,1
24	1,8/2,25	43,2/54	55,1	66,2
19	1,8	34,2	33,6	40,6
18	2	36	36,0	43,2
15	2	30	30,0	36,0
15	2,2/3	33/45	48,8	58,5
15	2,7	40,5	42,9	51,4
14	2,5	35	36,5	43,8
13	2,8	36,4	38,8	46,6
13	3	39	42,3	50,7
12	3	36	39,0	46,8
12	3,5	42	47,3	56,7
11	3,5	38,5	43,3	52,0
11	2,7	29,7	31,4	37,7
10	3	30	32,5	39,0
10	3/4	30/40	46,7	56,0
10	3,5	3,5	39,4	47,3
10	3,8	38	43,7	52,4
7	4	28	32,7	39,2
7	3	21	22,8	27,3
5	7	35	49,6	59,5
5	4	20	23,3	28,0
4	5	20	25,0	30,0
1	8	8	12,0	14,4

Die stereotaktischen Bestrahlungen sind im Folgenden mit der verordneten Dosis sowie der von der Läsion betroffenen anatomischen Region aufgelistet (Tabelle 6). Die für die Beschreibung

der SRT hilfreichen umschließenden Isodosen (angegeben in Prozent der Punktdosis) wurden aus dem Datensatz zum großen Teil eruiert. Die in Prozent angegebene Randdosis beschreibt die in Gy beschriebene Einzeldosis. Dabei zeigte sich, dass die verordnete den Tumor umschließende Randdosis sich am häufigsten mit 65 % auf die Punktdosis bezieht. Sinngemäß hängt die Auswahl des Fraktionierungskonzeptes auch bei den SRTs von der anatomischen Zugänglichkeit, der Größe der Läsion sowie der Zumutbarkeit der Toxizität am gesunden Nachbargewebe ab.

Tabelle 6: Dosis- und Fraktionierungskonzepte der Stereotaktischen Bestrahlungen

Fraktionen	Einzeldosis (Gy)	Randdosis (%)	EQD2 (Gy)	BED10 (Gy)	Lokalisation	Anzahl
3	18,75	*	134,8	161,7	Lunge	1
4	15	80	125,0	150,0	Lunge	1
3	15	*	93,8	112,5	Lunge	1
3	15	65	93,8	112,5	Leber	1
1	26	80	78,0	93,6	Lunge	2
3	12,5	*	70,3	84,4	Lunge	1
3	12,5	65	70,3	84,4	Gehirn	1
					Lunge	9
					NN-Loge	1
8	6	65	64,0	76,8	Lunge	3
8	6	90	64,0	76,8	Lunge	1
5	8	60	60,0	72,0	NN-Loge	1
7	6	65	56,0	67,2	NN-Loge	3
					Lunge	1
					Weichteilgewebe	1
7	6	*	56,0	67,2	Lymphknoten	1
1	20	*	50,0	60,0	Gehirn	1
6	6	65	48,0	57,6	NN-Loge	1
7	5	65	43,8	52,5	Lunge	1

*Für die entsprechenden Dosiskonzepte konnte keine Information über die Randdosis eruiert werden.

Die geringe Anzahl der Brachytherapien, die beim fortgeschrittenen ACC angewandt wurden, erstreckt sich auf Metastasen der Leber (Tabelle 7).

Tabelle 7: Dosiskonzepte der Brachytherapien, Dosis in Gy

Dosis (Gy)	Fraktionen	EQD2 (Gy)	BED10 (Gy)	Lokalisation	Anzahl
20,0	1	50,0	60,0	Leber	2
15,0	1	31,3	37,5	Leber	5

Aus den aufgelisteten Behandlungskonzepten der stereotaktischen und nicht-stereotaktischen Bestrahlungen sowie der Brachytherapien erfolgte eine Einteilung in vier Gruppen anhand der vorliegenden kumulativen Gesamtdosen (siehe Tabellen 8 bis 11). Für die Gruppierung wurde jeweils ein Bereich festgelegt, innerhalb dessen die Gesamtdosen zu liegen hatten.

Die Gruppe 1 beinhaltet eine kumulative Gesamtdosis im Bereich von 50 bis 60 Gy. In der Gruppe 2, die zu einem großen Teil palliative hypofraktionierte Bestrahlungskonzepte beinhaltet, lag die kumulative Gesamtdosis von 20 bis 49 Gy. Die Gruppe 3 umfasste die Fälle mit stereotaktischer Strahlentherapie, die Gesamtdosis erstreckte sich von 20 bis 50 Gy. Die Gruppe 4 beinhaltet die Behandlungen mittels Brachytherapie mit einem Dosisspektrum von 12 bis 25 Gy.

4.1.3 Patienten- und Behandlungscharakteristika nach Gruppen

In den Tabellen 8 und 9 sind die patienten- und behandlungsbezogenen Charakteristika anhand der kumulativen Gesamtdosis und der Bestrahlungstechnik in die Gruppen 1 – 4 eingeteilt. Analog dazu zeigen die Tabellen 10 und 11 die Einteilung anhand der berechneten BED10 in 3 Gruppen.

Tabelle 8: Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen 1 – 4

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	p-Wert
Alter					
Median	52	50	46	42	0,522
(Range)	(26 – 78)	(18 – 74)	(26 – 66)	(35 – 53)	
Geschlecht - n (%)					
Männlich	6 (22,2)	15 (55,6)	5 (18,5)	1 (3,7)	0,963
Weiblich	10 (18,9)	29 (54,7)	11 (20,8)	3 (5,7)	
ENSAT-Stadium - n (%)					
I	3 (21,4)	3 (21,4)	8 (57,1)	0 (0)	0,058
II	9 (20,0)	21 (46,7)	13 (28,9)	2 (4,4)	
III	4 (9,8)	27 (65,9)	6 (14,6)	4 (9,8)	
IV	3 (11,5)	16 (61,5)	6 (23,1)	1 (3,8)	
Resektions-Status – n (%)					
R0	16 (23,2)	31 (44,9)	19 (27,5)	3 (4,3)	0,396
R1	1 (12,5)	4 (50,0)	3 (37,5)	0 (0)	
R2	1 (9,1)	7 (63,6)	3 (27,3)	0 (0)	
RX	2 (5,6)	20 (55,6)	10 (27,8)	4 (11,1)	

Tabelle 9: Strahlentherapie-Charakteristika. Behandlungsgruppen 1 – 4

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	p-Wert
Vortherapien					
Mediang (Range)	3 (1 - 5)	2 (0 - 17)	4 (1 - 17)	7 (7 - 7)	<0,001
Ki-67 (%)					
Median (Range)	10 (2 - 80)	20 (5 - 60)	10 (3 - 60)	20 (5 - 70)	0,010
Einzeldosis (Gy)					
Median (Range)	2,05 (1,8 - 4)	3 (1,2 - 8)	12,5 (4 - 26)	15 (15 - 20)	<0,001
Fraktionsanzahl					
Median (Range)	27 (15 - 30)	12 (1 - 28)	3,5 (1 - 10)	1 (1 - 1)	<0,001
BED10 (Gy)					
Median (Range)	65,48 (59,5 - 84)	43,8 (14,4 - 59,5)	84,4 (52,5 - 161,7)	37,5 (37,5 - 60)	<0,001
Läsionsgröße (mm)					
Median (Range)	29 (12 - 135)	39,5 (7- 190)	20 (7 - 52)	55 (24 - 140)	<0,001
Mitotane > 14 mg/l					
Ja (% d. Gruppe)	3 (17,6)	21 (30,4)	11 (30,6)	3 (42,9)	0,615
Nein (% d. Gruppe)	14 (82,4)	48 (69,6)	25 (69,4)	4 (57,1)	
Glucocorticoid- exzess					
Ja	4 (20)	17 (24,6)	5 (13,9)	3 (42,9)	0,323
Nein	16 (80)	52 (75,4)	31 (86,1)	4 (57,1)	
Lokalisation – n (%)					
Lokalrezidiv	10 (45,5)	6 (27,3)	6 (27,3)	0 (0)	
Lunge	3 (9,7)	7 (22,6)	21 (67,7)	0 (0)	
Leber	1 (6,3)	6 (37,5)	2 (12,5)	7 (43,8)	
Knochen	2 (4,3)	44 (95,7)	0 (0)	0 (0)	
Lymphknoten	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)	
Gehirn	0 (0)	1 (25)	3 (75)	0 (0)	
Milz	0 (0)	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0)	
Sonstige	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	0 (0)	<0,001

Tabelle 10: Patientencharakteristika. Gruppier nach BED10

	BED10 > 60 Gy	BED10 50 – 60 Gy	BED10 <50 Gy	p-Wert
Alter				
Median (Range)	52 (26 -66)	46 (18 - 78)	50 (21 – 74)	0,584
Geschlecht				
Männlich	9 (33,3)	3 (11,1)	15 (55,6)	
Weiblich	12 (22,6)	23 (43,4)	18 (34,0)	0,014
Vortherapien	4 (1 - 17)	3 (1 - 17)	3 (0 - 11)	0,057
ENSAT- Stadium – n (%)				
I	11 (78,6)	1 (7,1)	2 (14,3)	
II	16 (35,6)	11 (24,4)	18 (40,0)	
III	8 (19,5)	19 (46,3)	14 (34,1)	
IV	5 (19,2)	6 (23,1)	15 (57,7)	<0,001
Resektions- status – n (%)				
R0	23 (33,3)	23 (33,3)	23 (33,3)	
R1	4 (50,0)	1 (12,5)	3 (37,5)	
R2	3 (27,3)	4 (36,4)	4 (36,4)	
RX	11 (30,6)	11 (30,6)	14 (38,9)	0,902

Tabelle 11: Strahlentherapie-Charakteristika. Gruppiert nach BED10

	BED10 > 60 Gy	BED10 50 – 60 Gy	BED10 <50 Gy	p-Wert
Vortherapien				
Mediang (Range)	4 (1 - 17)	3 (1 - 17)	3 (0 - 11)	0,057
Ki-67 (%)				
Median (Range)	10 (2 - 80)	15 (3 - 60)	25 (5 - 70)	0,024
Fraktionsdosis (Gy)				
Median (Range)	6 (2 - 26)	3 (1,8 - 20)	3 (1,2 - 15)	<0,001
Fraktionsanzahl				
Median (Range)	7 (1 - 30)	14 (1 - 28)	10 (1 - 28)	<0,001
BED10 (Gy)				
Median (Range)	77,5 (62,5 - 61,7)	56,7 (50,7 - 60)	39 (14,4 - 48)	<0,001
Läsionsgröße (mm)				
Median (Range)	20,5 (7- 135)	38 (11 - 190)	39,5 (7 - 140)	0,001
Mitotane > 14 mg/l				
Ja (% d. Gruppe)	11 (26,8)	8 (21,6)	19 (37,3)	0,256
Nein (% d. Gruppe)	30 (73,2)	29 (78,4)	32 (62,7)	
Glucocorticoidexzess				
Ja	8 (19)	7 (17,9)	14 (27,5)	0,479
Nein	34 (81)	32 (82,1)	37 (72,5)	
Lokalisation – n (%)				
Lokalrezidiv	11 (50)	8 (36,4)	3 (13,6)	
Lunge	20 (64,5)	5 (16,1)	6 (19,4)	
Leber	2 (12,5)	8 (50)	6 (37,5)	
Knochen	2 (4,3)	12 (26,1)	32 (69,6)	
Lymphknoten	2 (66,7)	0 (0)	1 (33,3)	
Gehirn	2 (50)	1 (25)	1 (25)	
Milz	0 (0)	2 (66,7)	1(33,3)	
Sonstige	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)	<0,001

4.2 Lokalkontrolle

4.2.1 Analyse anhand der Gesamtdosis

In der Gruppe 1 mit konventionell fraktionierten Bestrahlungen von 50 bis 60 Gy zeigten am Ende der Beobachtung nach 144 Monaten 72 % keinen Lokalprogress. Hierbei ist zu erwähnen, dass 15 von 20 Fällen zensiert wurden. 5 Fälle zeigten in den ersten 12 Monaten einen Lokalprogress.

In der Gruppe 2 mit einer kumulativen Gesamtdosis von 20 bis 49 Gy ergab die entsprechende Analyse eine mediane Zeit bis zum Lokalprogress von 7,9 Monaten.

In der Gruppe 3, welche die stereotaktischen Strahlentherapien umfasste, konnte eine mediane Zeit bis zum Lokalprogress von 19,3 Monaten festgestellt werden.

Die Zeit bis zum Lokalprogress lag bei der Gruppe 4, welche die Brachytherapien umfasste, im Median bei 4,7 Monaten. Das Ergebnis der Überlebens-Zeit-Analyse dieser Gruppen ist im Kaplan-Meier-Schätzer dargestellt (siehe Abb. 8).

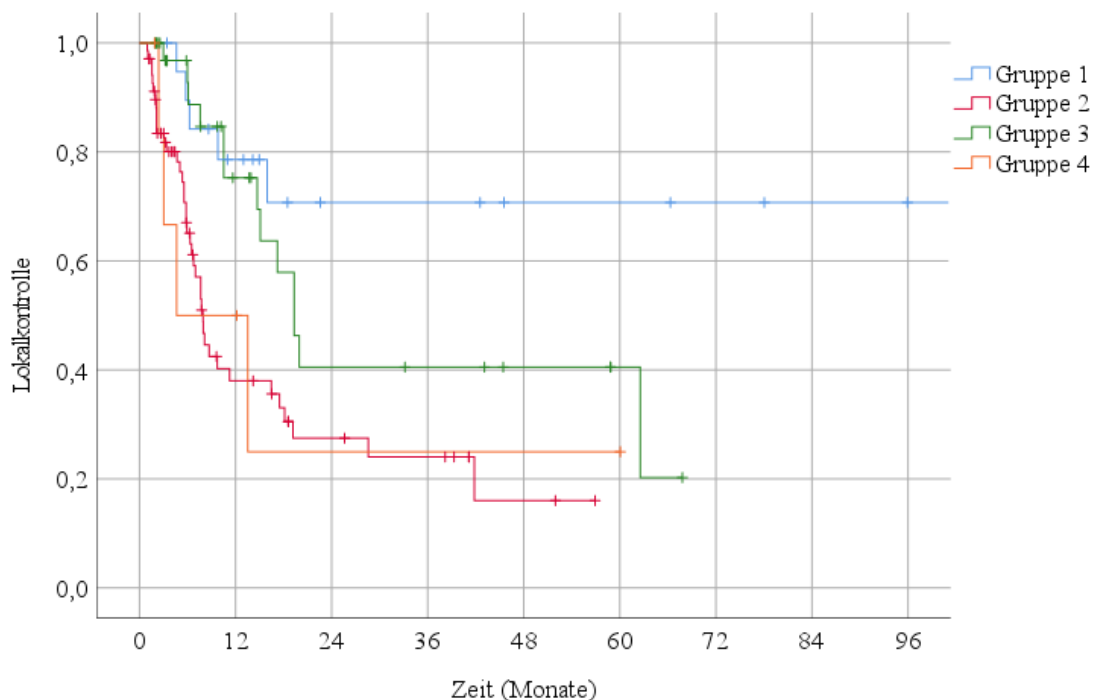


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Schätzer bezüglich der Lokalkontrolle.

Gruppe 1: Kumulative Dosis 50 - 60 Gy. Gruppe 2: Kumulative Dosis 20 - 49 Gy. Gruppe 3: Stereotaktische Strahlentherapie 20 - 50 Gy kumulativ. Gruppe 4: Brachytherapie als Einzeitbestrahlung 12 - 25 Gy

Im paarweisen Vergleich unterschied sich die Gruppe 1 gegenüber der Gruppe 2 ($p=0,001$) sowie der Gruppe 4 ($p=0,023$) signifikant, gegenüber der Gruppe 3 jedoch nicht ($p=0,125$). Ferner zeigte die Gruppe 3 eine signifikant bessere Lokalkontrolle gegenüber der Gruppe 2 ($p=0,004$).

Die Regressionsanalyse ergab neben den in der Tabelle aufgelisteten Gruppenunterschieden folgende Ergebnisse:

Bei den Fällen ohne Glucocorticoid-Exzess zeigte sich im Gegensatz zu den glucocorticoid produzierenden Tumoren ein um 52 % geringeres Risiko für Lokalrezidive (HR 0,48; 95 % CI 0,24 – 0,99; $p=0,046$). Für die übrigen Kovariaten konnte in der multivariablen Regressionsanalyse kein Unterschied festgestellt werden (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Regressionsanalyse der Lokalkontrolle. Gruppen 1 - 4

	n	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
		HR	95 % CI	p	HR	95 % CI	p
Gruppe							
2	69	1			1		
1	20	0.20	0.078-0.53	0.001	0.01	0.03-0.33	<0.001
3	36	0.43	0.23-0.81	0.009	0.31	0.12-0.80	0.016
4	7	0.97	0.35-2.73	0.96	0.66	0.22-1.99	0.46
Geschlecht							
weiblich	74	1			1		
männlich	58	0.63	0.37-1.1	0.07	0.48	0.22-1.03	0.62
KI-67							
>15%	52	1			1		
≤15%	72	0.39	0.23-0.67	0.001	0.82	0.42-1.60	0.56
Glucocorticoid-Exzess							
ja	29	1			1		
nein	103	0.47	0.27-0.81	0.006	0.48	0.24-0.99	0.046
Größe der Läsion							
>30 mm	44	1			1		
≤30 mm	54	0.52	0.29-0.92	0.026	0.79	0.35-1.81	0.58
Zeitintervall bis zur Lokaltherapie							
≤ 12 Monate	24	1			1		
> 12 Monate	108	0.53	0.29-0.97	0.04	0.61	0.26-1.42	0.25
Anzahl der Vortherapien vor RT							
≤3	42	1					
>3	90	0.85	0.50-1.45	0.56			
Mitotanespiegel							
≤14 mg/l	91	1					
>14 mg/l	38	1.1	0.62-1.90	0.77			

4.2.2 Analyse anhand der BED10

In der ersten Gruppe der Fälle mit einer BED10 > 60 Gy lag die mediane Zeit bis zum Lokalprogress bei 19,3 Monaten, in der zweiten Gruppe der Fälle mit einer BED10 von 50 – 60 Gy bei 28,6 Monaten sowie in der dritten Gruppe der Fälle mit einer BED10 von weniger als 50 Gy bei 7,9 Monaten (siehe Abb. 9). Im Vergleich zur Gruppe mit einer BED10 < 50 Gy konnten die beiden Gruppen mit einer BED10 von 50 bis 60 Gy ($p < 0,035$) bzw. mehr als 60 Gy ($p < 0,001$) eine signifikante Verbesserung der Lokalkontrolle erreichen. Die genannten beiden Gruppen des Hochdosisbereichs unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander ($p = 0,445$).

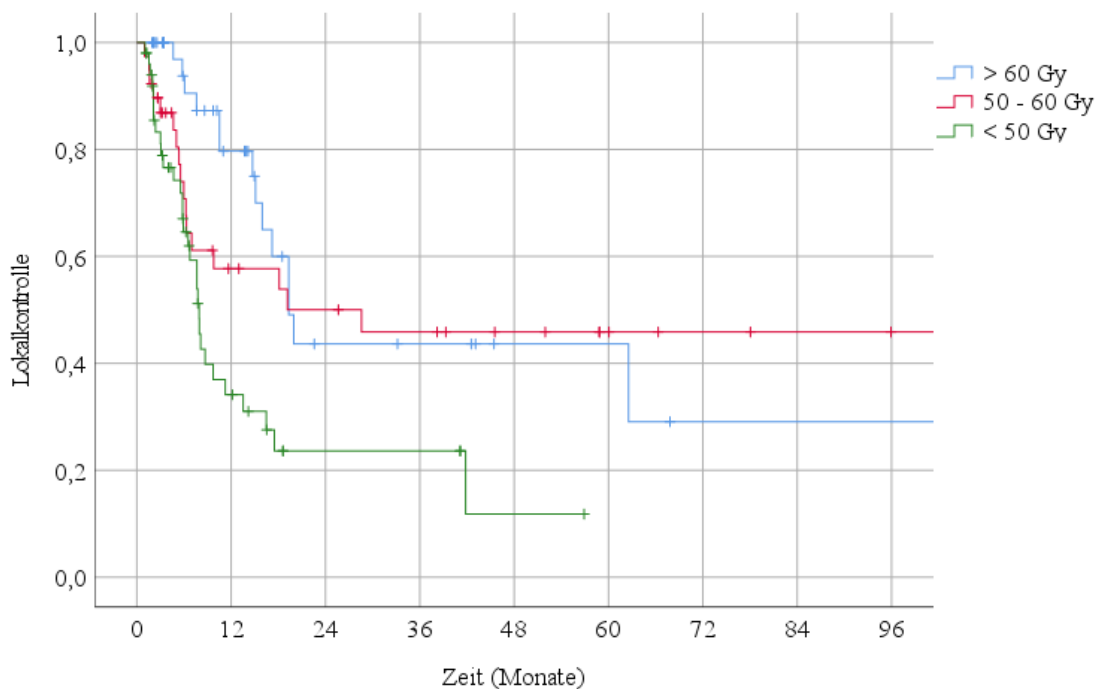


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Schätzer bezüglich der Lokalkontrolle.

Gruppe 1: BED10 > 60 Gy. Gruppe 2: BED10 50 - 60 Gy. Gruppe 3: BED10 < 50 Gy

Die multivariate Regressionsanalyse konnte diese Ergebnisse bestätigen (siehe Tabelle 13). Ergänzend konnte gezeigt werden, dass bei den männlichen Patienten ein um 53 % geringeres Risiko für Lokalrezidive (HR 0,47; 95 % CI 0,22 – 0,97; $p = 0,046$) bestand.

Tabelle 13: Regressionsanalyse der Lokalkontrolle. Gruppierung nach BED10

	n	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
		HR	95 % CI	p	HR	95 % CI	p
BED10							
<50 Gy	51	1			1		
50-60 Gy	39	0.47	0.25-0.86	0.014	0.25	0.090-0.68	0.007
>60 Gy	42	0.35	0.18-0.66	0.001	0.3	0.12-0.77	0.012
Geschlecht							
weiblich	74	1			1		
männlich	58	0.63	0.37-1.1	0.08	0.47	0.22-0.97	0.046
KI-67							
>15%	52	1			1		
≤15%	72	0.39	0.23-0.67	0.001	0.86	0.43-1.72	0.67
Glucocorticoid-Exzess							
ja	29	1			1		
nein	103	0.47	0.27-0.81	0.006	0.64	0.32-1.29	0.21
Größe der Läsion							
>30 mm	44	1			1		
≤30 mm	54	0.52	0.29-0.92	0.026	0.86	0.39-1.89	0.7
Zeitintervall bis zur Lokaltherapie							
≤ 12 Monate	24	1			1		
> 12 Monate	108	0.53	0.29-0.97	0.04	0.82	0.33-2.10	0.67
Anzahl der Vortherapien vor RT							
≤3	42	1					
>3	90	0.86	0.50-1.45	0.56			
Mitotanespiegel							
≤14 mg/l	38	1					
>14 mg/l	91	1.09	0.62-1.91	0.77			

4.3 Progressionsfreies Überleben

4.3.1 Analyse anhand der Gesamtdosis

Die mediane Zeit bis zum systemischen Progress ergab nach dem Kaplan-Meier-Schätzer 15,7 Monate für die Gruppe 1, 5,7 Monate für die Gruppe 2, 3,2 Monate für die Gruppe 3, sowie 3,0 Monate für die Gruppe 4 (siehe Abb. 10). Zwischen den Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der progressionsfreien Zeit festgestellt werden ($p=0,058$).

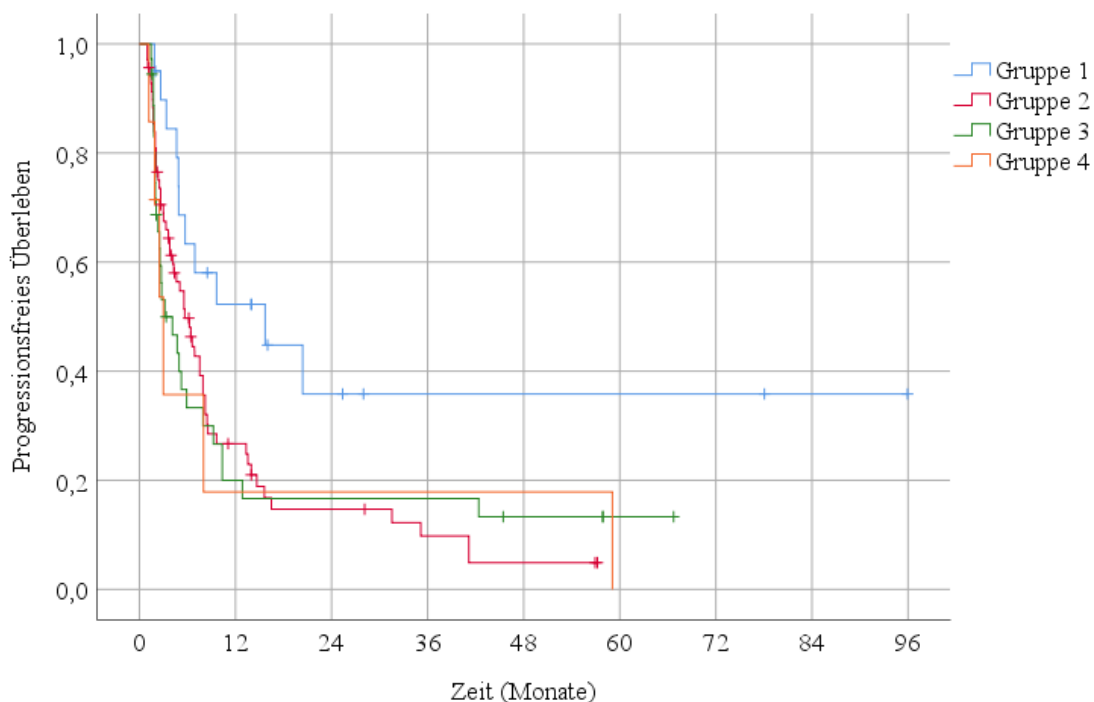


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Schätzer bezüglich des progressionsfreien Überlebens.

Gruppe 1: Kumulative Dosis 50 - 60 Gy. Gruppe 2: Kumulative Dosis 20 - 49 Gy. Gruppe 3: Stereotaktische Strahlentherapie 20 - 50 Gy kumulativ. Gruppe 4: Brachytherapie als Einzeitbestrahlung

In der multivariaten Regressionsanalyse konnte jedoch gezeigt werden, dass ACCs ohne Glucocorticoid-Produktion eine signifikant geringere Rate in der Entwicklung von Progressen mit sich bringen (HR 0,52; 95 % CI 0,31 – 0,86; $p=0,012$). Für die übrigen Kovariaten konnte kein Unterschied im progressionsfreien Überleben festgestellt werden (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Regressionsanalyse des progressionsfreien Überlebens. Gruppe 1 - 4

	n	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
		HR	95 % CI	p	HR	95 % CI	p
Gruppe							
2	69	1			1		
1	20	0.45	0.23-0.86	0.015	0.50	0.25-1.01	0.054
3	36	1.04	0.66-1.65	0.86	1.21	0.73-2.0	0.47
4	7	1.24	0.53-2.91	0.62	1.60	0.66-3.91	0.3
Geschlecht							
weiblich	74	1					
männlich	58	0.89	0.59-1.32	0.55			
KI-67							
>15%	52	1			1		
≤15%	72	0.58	0.38-0.89	0.012	0.66	0.41-1.04	0.08
Glucocorticoid							
Exzess							
ja	29	1			1		
nein	103	0.46	0.29-0.74	0.001	0.52	0.31-0.86	0.012
Größe der Läsion							
>30 mm	44	1					
≤30 mm	54	0.85	0.53-1.34	0.47			
Anzahl der Metastasen							
>5	71	1			1		
≤5	60	0.62	0.42-0.93	0.02	0.65	0.43-1.01	0.054
Zeitintervall bis zur Lokalthherapie							
≤ 12 Monate	24	1					
> 12 Monate	108	0,73	0,44-1,21	0.22			
Anzahl der Vortherapien vor RT							
≤3	42	1					
>3	90	1.42	0.92-2.19	0.11			
Mitotanespiegel							
≤14 mg/l	38	1					
>14 mg/l	91	0.96	0.63-1.48	0.86			

4.3.2 Analyse anhand der BED10

Die mediane Zeit bis zum systemischen Progress betrug 4,9 Monate für die Fälle im Dosisbereich > 60 Gy, 6,2 Monate im Bereich von 50 bis 60 Gy sowie 5,7 Monate für die Fälle mit einer Dosis < 50 Gy (siehe Abb. 11). Im Gruppenvergleich bestand zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich des progressionsfreien Überlebens ($p=0,235$).

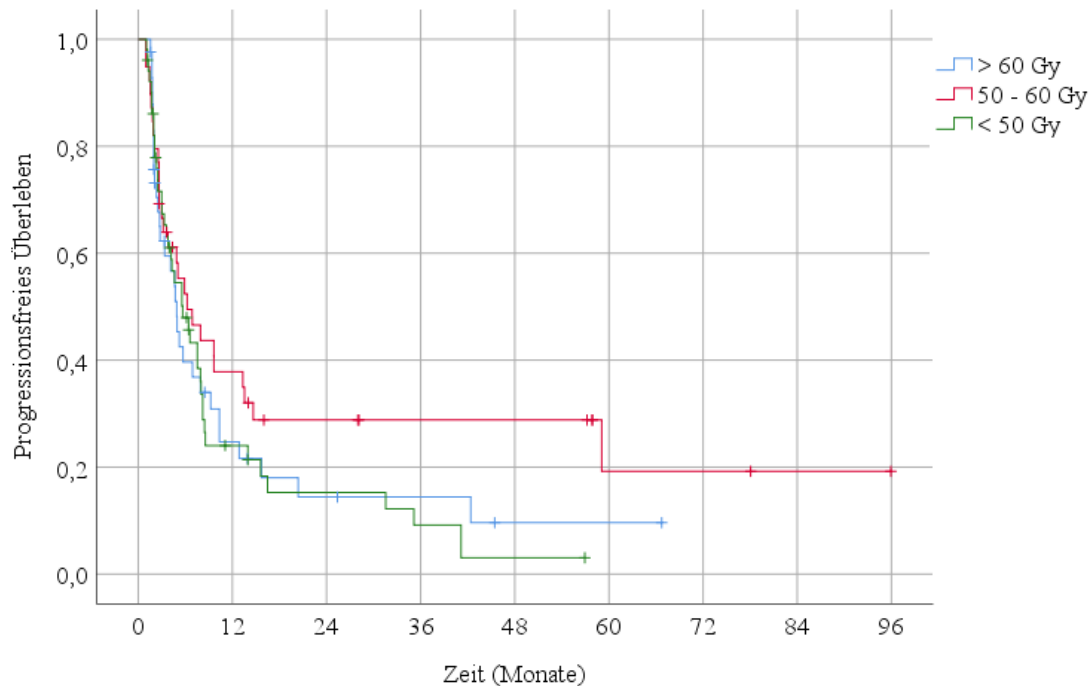


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Schätzer bezüglich des progressionsfreien Überlebens. Gruppiert nach der BED10

In der multivariaten Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass ACCs ohne Glucocorticoid-Produktion eine signifikant geringere Rate in der Entwicklung von Progressen mit sich bringen (HR 0,56; 95 % CI 0,34 – 0,93; $p=0,025$). Ferner konnte ein besseres progressionsfreies Überleben für eine Metastasenanzahl ≤ 5 (HR 0,61; 95 % CI 0,4 – 0,91; $p=0,017$) festgestellt werden (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Regressionsanalyse, progressionsfreies Überleben. Gruppierung nach BED10

	n	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
		HR	95 % CI	p	HR	95 % CI	p
BED10							
<50Gy	51	1					
50-60Gy	39	0.67	0.41-1.1	0.11			
>61Gy	42	0.95	0.6-1.51	0.82			
Geschlecht							
weiblich	74	1					
männlich	58	0.89	0.6-1.32	0.55			
KI-67							
>15%	52	1			1		
≤15%	72	0.58	0.38-0.89	0.012	0.66	0.43-1.03	0.065
Glucocorticoid-Exzess							
ja	29	1			1		
nein	103	0.46	0.29-0.74	0.001	0.56	0.34-0.93	0.025
Anzahl der Metastasen							
>5	71	1			1		
≤5	60	0.62	0.42-0.93	0.02	0.61	0.4-0.91	0.017
Größe der Läsion							
>30 mm	44	1					
≤30 mm	54	0.85	0.53-1.34	0.47			
Zeitintervall bis zur Lokalthherapie							
≤ 12 Monate	24	1					
> 12 Monate	108	0.73	0.44-1.21	0.22			
Anzahl der Vortherapien vor RT							
≤3	42	1					
>3	90	1.42	0.92-2.19	0.11			
Mitotanespiegel							
≤14 mg/l	91	1					
>14 mg/l	38	0.96	0.63-1.48	0.86			

4.4 Gesamtüberleben

4.4.1 Analyse anhand der Gesamtdosis

Das Gesamtüberleben wurde als der Zeitraum vom Tag der Lokalthherapie bis zum Datum des Versterbens definiert. Die Auswertung der medianen Überlebenszeit ergab 43,1 Monate für die Gruppe 1, 18,3 Monate für die Gruppe 2, 67,3 Monate für die Gruppe 3, sowie 13,6 Monate für die Gruppe 4 (siehe Abb. 12). Die Gruppe 1 und 3 unterschieden sich von der Gruppe 2 signifikant ($p=0,001$ bzw. $p<0,001$). Die übrigen paarweisen Vergleiche zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

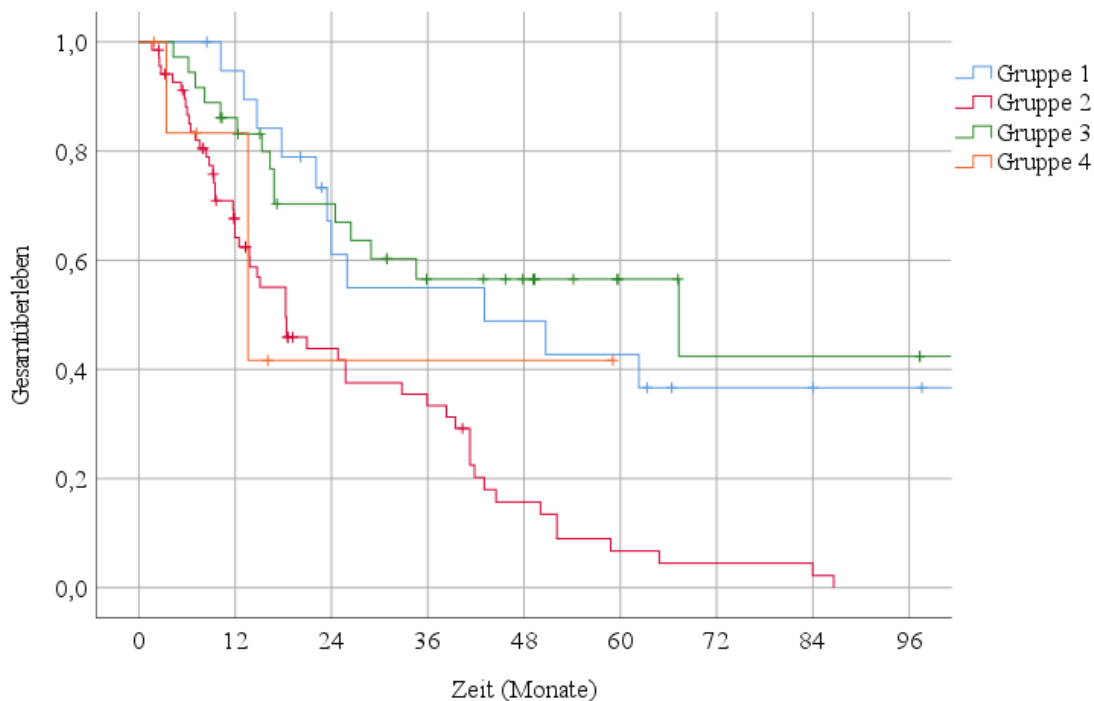


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Schätzer bezüglich des Gesamtüberlebens.

Gruppe 1: Kumulative Dosis 50 - 60 Gy. Gruppe 2: Kumulative Dosis 20 - 49 Gy. Gruppe 3: Stereotaktische Strahlentherapie 20 - 50 Gy kumulativ. Gruppe 4: Brachytherapie als Einzeitbestrahlung 12 - 25 Gy

In der multivariaten Regressionsanalyse konnten die genannten Gruppenunterschiede bestätigt werden.

Es zeigte sich unter Einbeziehung der genannten Kovariaten eine insgesamt bessere Überlebensprognose bei den Fällen mit einem Ki-67 $\leq 15\%$ (HR 0,39; 95 % CI 0,19 - 0,83; $p=0,014$; siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens. Gruppe 1 - 4

	n	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
		HR	95 % CI	p	HR	95 % CI	p
Gruppe							
2	69	1			1		
1	20	0.35	0.18-0.67	0.002	0.36	0.16-0.83	0.017
3	36	0.32	0.18-0.57	0.001	0.45	0.18-1.12	0.09
4	7	0.73	0.23-2.35	0.59	0.92	0.26-3.28	0.91
Geschlecht							
weiblich	74	1			1		
männlich	58	0.63	0.41-0.98	0.042	1.33	0.66-2.68	0.43
KI-67							
>15%	52	1			1		
≤15%	72	0.28	0.17-0.46	<0.001	0.39	0.19-0.83	0.014
Glucocorticoid-Exzess							
ja	29	1			1		
nein	103	0.45	0.27-0.76	0.003	0.55	0.27-1.14	0.11
Größe der Läsion							
>30 mm	44	1			1		
≤30 mm	54	0.49	0.29-0.84	0.009	0.67	0.34-1.31	0.24
Anzahl der Metastasen							
>5	71	1					
≤5	60	1.1	0.68-1.62	0.83			
Zeitintervall bis zur Lokaltherapie							
≤ 12 Monate	24	1			1		
> 12 Monate	108	0,49	0.3 – 0.82	0.006	1.49	0.74-3.04	0.26
Anzahl der Vortherapien vor RT							
≤3	42	1					
>3	90	1.26	0.81-1.98	0.31			
Mitotanespiegel							
≤14 mg/l	38	1					
>14 mg/l	91	1.10	0.62-1.62	0.99			

4.4.2 Analyse anhand der BED10

Die Untersuchung des Gesamtüberlebens anhand der BED10 ergab nach dem Kaplan-Meier-Schätzer einen signifikanten Unterschied zugunsten der Dosisgruppe mit einer BED10 > 60 Gy ($p < 0,001$).

Die mediane Zeit bis zum Versterben lag in der Fallgruppe, die mit mehr als 60 Gy behandelt wurde, bei 50,7 Monaten, in der Gruppe mit 50 – 60 Gy bei 38,3 Monaten sowie in der Gruppe mit einer BED10 von weniger als 50 Gy bei 14,8 Monaten (siehe Abb. 13).

Im Vergleich zu der Gruppe mit einer BED10 < 50 Gy konnte in den beiden Gruppen mit 50 bis 60 Gy ($p = 0,003$) bzw. mehr als 60 Gy ($p < 0,001$) eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden. Zwischen den beiden genannten Hochdosisgruppen bestand jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens ($p = 0,289$).

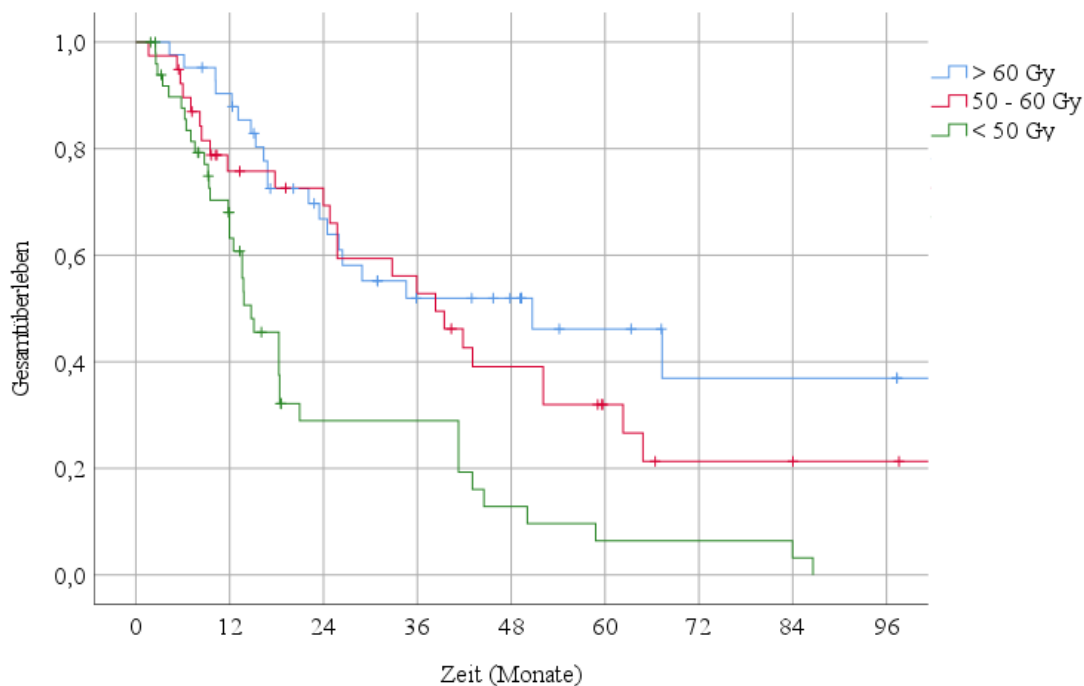


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Schätzer bezüglich des Gesamtüberlebens. Gruppiert nach der BED10

In der multivariaten Regressionsanalyse konnte ein verbessertes Gesamtüberleben für die beiden genannten Gruppen mit 50 – 60 Gy und mehr als 60 Gy demonstriert werden. Gleiches gilt für die Fälle mit einem Ki-67 $\leq 15\%$ (HR 0,41; 95 % CI 0,2 – 0,84; p=0,014). Die übrigen Ergebnisse, welche keinen prognostischen Unterschied zeigten, sind der Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17: Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens. Gruppierung nach BED10

	n	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
		HR	95 % CI	p	HR	95 % CI	p
BED10							
<50Gy	51	1			1		
50-60Gy	39	0.46	0.27-0.76	0.003	0.34	0.16-0.77	0.009
>60Gy	42	0.32	0.19-0.56	< 0.001	0.41	0.18-0.93	0.033
Geschlecht							
weiblich	74	1			1		
männlich	58	0.63	0.41-0.98	0.042	0.66	0.33-1.33	0.25
KI-67							
>15%	52	1			1		
$\leq 15\%$	72	0.28	0.17-0.46	<0.001	0.41	0.2-0.84	0.014
Glucocorticoid-Exzess							
ja	29	1			1		
nein	103	0.45	0.27-0.76	0.003	0.62	0.31-1.25	0.18
Größe der Läsion							
>30 mm	44	1			1		
≤ 30 mm	54	0.49	0.29-0.84	0.009	0.59	0.31-1.12	0.11
Anzahl der Metastasen							
>5	71	1					
≤ 5	60	1.1	0.68-1.62	0.83			
Zeitintervall bis zur Lokaltherapie							
≤ 12 Monate	24	1			1		
> 12 Monate	108	0,49	0,3-0,82	0.006	1.31	0.62-2.74	0.48
Anzahl der Vortherapien vor RT							
≤ 3	90	1					
>3	42	1.26	0.81-1.98	0.31			

4.5 Objektives Ansprechen

Bei der Auswertung des objektiven Ansprechens der lokal behandelten Region ergab sich eine mediane Nachbeobachtungszeit von 2,5 (0,6 – 14,7) Monaten im Rahmen der ersten bildgebenden Untersuchung nach Bestrahlung sowie 5,7 (1,2 – 17,9) Monate bis zur zweiten Nachsorge. Von den insgesamt 132 ausgewerteten Bestrahlungsfällen zeigte sich in der ersten Bildgebung in 20 Fällen (15,4 %) ein Lokalprogress, in 60 Fällen (44,6 %) zeigte sich ein stabiler Befund, in 48 Fällen (36,9 %) zeigte sich ein partielles Ansprechen. Eine Vollremission war in 4 Fällen (3,1 %) zu verzeichnen (siehe Abb. 14).

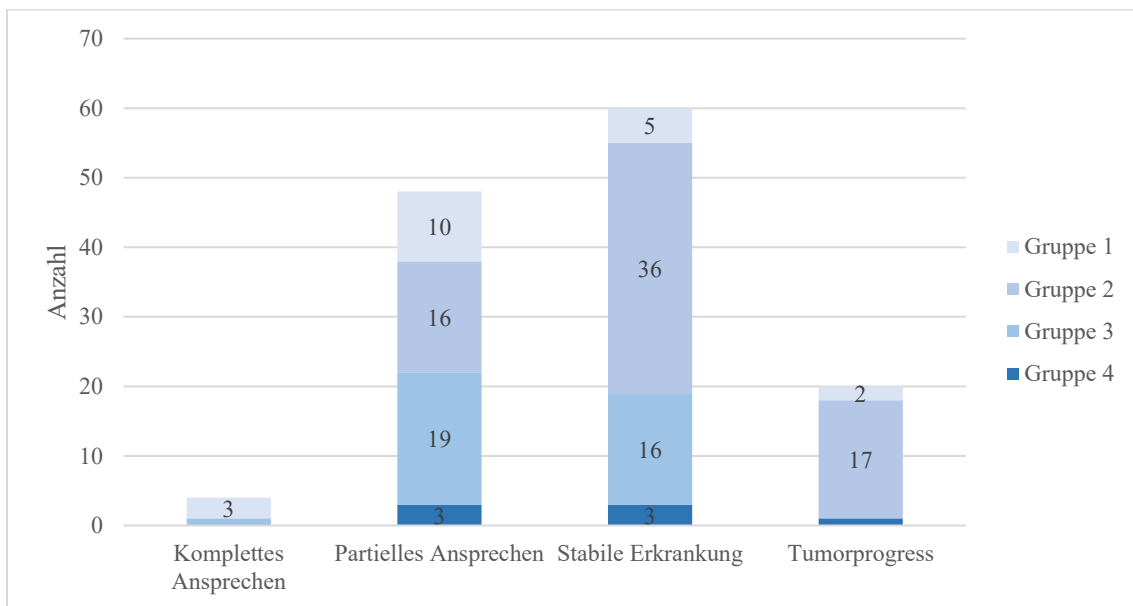


Abbildung 14: Objektives lokales Ansprechen, erste Bildgebung.

Gruppe 1: Konventionelle Fraktionierung mit kumulativ 50 – 60 Gy. Gruppe 2: Palliative Bestrahlung mit kumulativ 20 – 49 Gy. Gruppe 3: SRT mit kumulativ 35 – 50 Gy. Gruppe 4: Brachytherapie mit kumulativ 12 – 25 Gy

In 111 Fällen war auch die Bildgebung einer zweiten Nachsorge auswertbar.

Dabei zeigte sich bei 23 Fällen (20,7 %) ein Lokalprogress, in 43 Fällen (38,7 %) ein stabiler Verlauf, in 39 Fällen (35,1 %) ein partielles Ansprechen, in 6 Fällen (5,4 %) war eine Komplettremission der behandelten Region zu verzeichnen (siehe Abb. 15).

Vergleicht man die Ansprechrate in der zweiten Nachsorge mit jener in der Ersten, so lässt sich ein deutlicher Trend in Richtung eines zunehmenden partiellen Ansprechens vom ersten bis zum zweiten Nachsorgezeitraum beobachten. Dies spricht dafür, dass strahlentherapeutisch behandelte Läsionen in kurzfristigen Zeiträumen nicht gezwungenermaßen eine Volumenverkleinerung zeigen müssen.

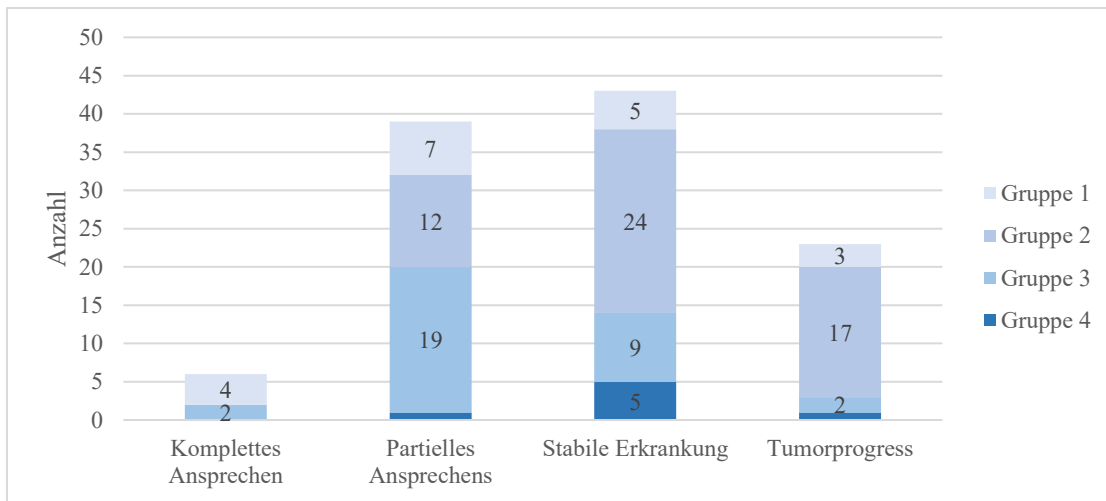


Abbildung 15: Objektives lokales Ansprechen, zweite Bildgebung.

Gruppe 1: Konventionelle Fraktionierung mit kumulativ 50 – 60 Gy. Gruppe 2: Palliative Bestrahlung mit kumulativ 20 – 49 Gy. Gruppe 3: SRT mit kumulativ 35 – 50 Gy. Gruppe 4: Brachytherapie mit 12 – 25 Gy

Von den insgesamt 132 ausgewerteten Fällen zeigte sich in der ersten Bildgebung in 66 Fällen (50,0 %) ein systemischer Progress, in 54 Fällen (40,9 %) zeigte sich ein stabiler Verlauf, in 9 Fällen (6,8 %) zeigte sich ein partielles Ansprechen. Eine Vollremission war in 3 Fällen (2,3 %) zu verzeichnen (siehe Abb. 16).

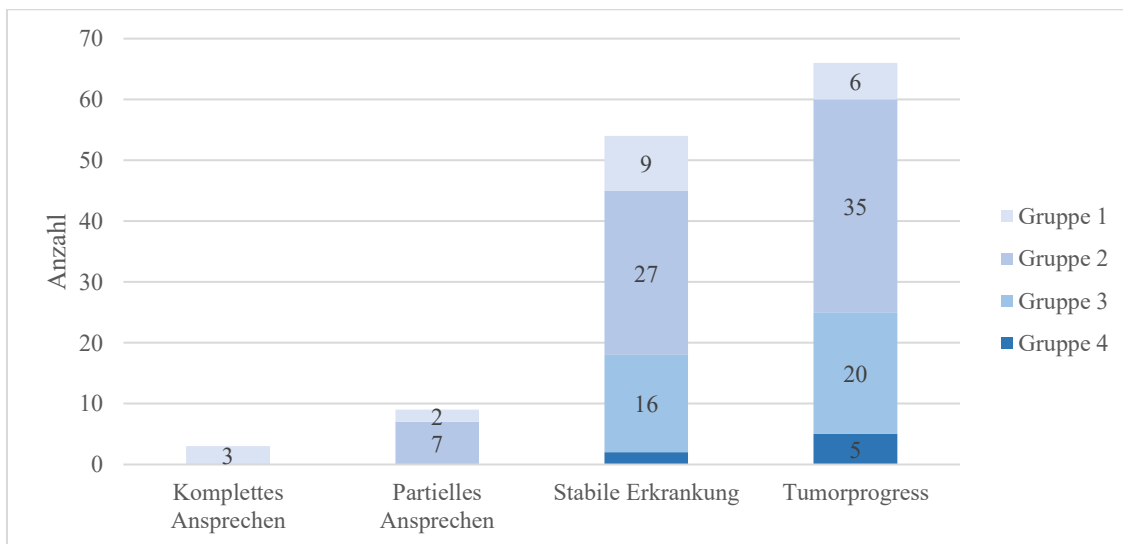


Abbildung 16: Objektives systemisches Ansprechen – Erste Bildgebung.

Gruppe 1: Konventionell fraktionierte Bestrahlung mit kumulativ 50 – 60 Gy. Gruppe 2: Palliative Bestrahlung mit kumulativ 20 – 49 Gy. Gruppe 3: SRT mit kumulativ 35 – 50 Gy. Gruppe 4: Brachytherapie mit 12 – 25 Gy

In 112 Fällen lag im Rahmen der zweiten Nachsorge ein Befund der Bildgebung vor. Es zeigte sich bei 74 Fällen (66,1 %) ein systemischer Progress, in 28 Fällen (25,0 %) ein stabiler Verlauf, in 7 Fällen (6,3 %) ein partielles Ansprechen, in 3 Fällen (2,7 %) war eine Komplettremission der behandelten Region zu verzeichnen (siehe Abb. 17).

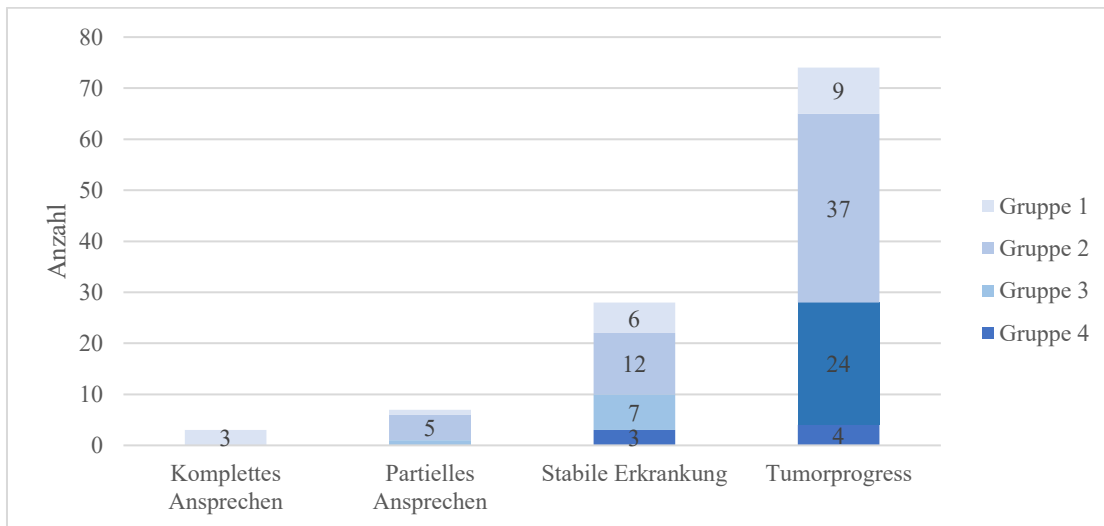


Abbildung 17: Objektives systemisches Ansprechen – Zweite Bildgebung.

Gruppe 1: Konventionell fraktionierte Bestrahlung mit kumulativ 50 – 60 Gy. Gruppe 2: Palliative Bestrahlung mit kumulativ 20 – 49 Gy. Gruppe 3: SRT mit kumulativ 35 – 50 Gy. Gruppe 4: Brachytherapie mit 12 – 25 Gy

4.5.1 Dosisverteilung der BED10 nach Gruppen

Nach Berechnung der BED10 aus den erfassten Behandlungsschemata erfolgte die graphische Darstellung der Dosisverteilung in den vier Gruppen, die im Vorfeld anhand ihrer Dosis- und Fraktionierungskonzepte aufgeteilt wurden (siehe Abb. 18). Die BED10 betrug im Median 55,6 Gy sowie 14,4 Gy im Minimum und 161,7 Gy im Maximum.

In der Gruppe 1 lag die BED10 im Median bei 65,5 Gy, im Minimum bei 59,5 Gy sowie im Maximum bei 84,0 Gy. In der Gruppe 2 betrug die BED10 im Median 43,8 Gy und erstreckte sich von 14,4 Gy bis 59,5 Gy. Die Gruppe 3 hatte eine BED10 im Median bei 84,4 Gy, im Minimum bei 52,5 Gy sowie im Maximum bei 161,7 Gy. Die relativ kleine Gruppe 4, in der die Brachytherapien zusammengefasst sind, hatte eine BED10 von 37,5 Gy im Median sowie 37,5 Gy im Minimum und 60,0 Gy im Maximum. Diese Dosisverteilung ist darin begründet, dass 5 von insgesamt 7 Fällen mit einer BED10 von 37,5 Gy bestrahlt wurden.

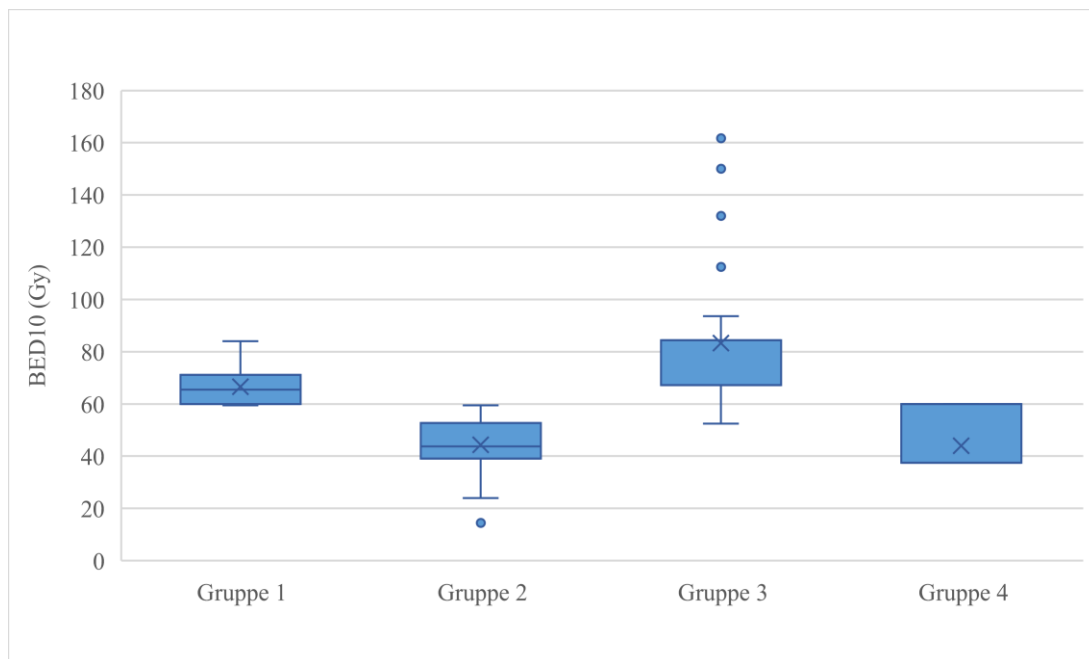


Abbildung 18: Dosisverteilung der BED10, Vergleich der genannten Gruppen:

Gruppe 1: Konventionell fraktionierte Bestrahlung mit kumulativ 50 – 60 Gy. Gruppe 2: Palliative Bestrahlung mit kumulativ 20 – 49 Gy. Gruppe 3: SRT mit kumulativ 35 – 50 Gy. Gruppe 4: Brachytherapie mit 12 – 25 Gy

4.5.2 Gruppe 1: Fraktionierte Strahlentherapie mit 50 – 60 Gy

Die Gruppe 1 umfasste zum großen Teil Fälle mit konventionell fraktionierter, aber auch teilweise hypofraktionierter Bestrahlungen. Die Dosis pro Fraktion reichte von 1,8 – 4 Gy und lag im Median bei 2,1 Gy. Dabei erstreckte sich die Anzahl der Fraktionen von 15 bis 30 Fraktionen, im Median lag die Anzahl der Fraktionen bei 27.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen BED10 und dem objektiven Ansprechen zeigte die Auswertung der ersten bildgebenden Nachsorgeuntersuchung einen Trend in Richtung eines partiellen Ansprechens bei steigender BED10, dennoch zeigten sich auch Fälle einer progredienten Erkrankung (siehe Abb. 19). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ansprechrate und der BED10 in der ersten Bildgebung konnte nicht festgestellt werden ($p=0,673$).

Die Auswertung des objektiven Ansprechens in Bezug auf die BED10 in der zweiten bildgebenden Untersuchung ergab einen gering positiveren Trend der Ansprechrate mit einem im Vergleich zur ersten Untersuchung größeren Anteil einer kompletten Remission. In der Gruppe 1 konnte kein signifikanter Unterschied ($p=0,393$) bezüglich der Dosis und des kurzfristigen lokalen Ansprechens festgestellt werden (siehe Abb. 20).

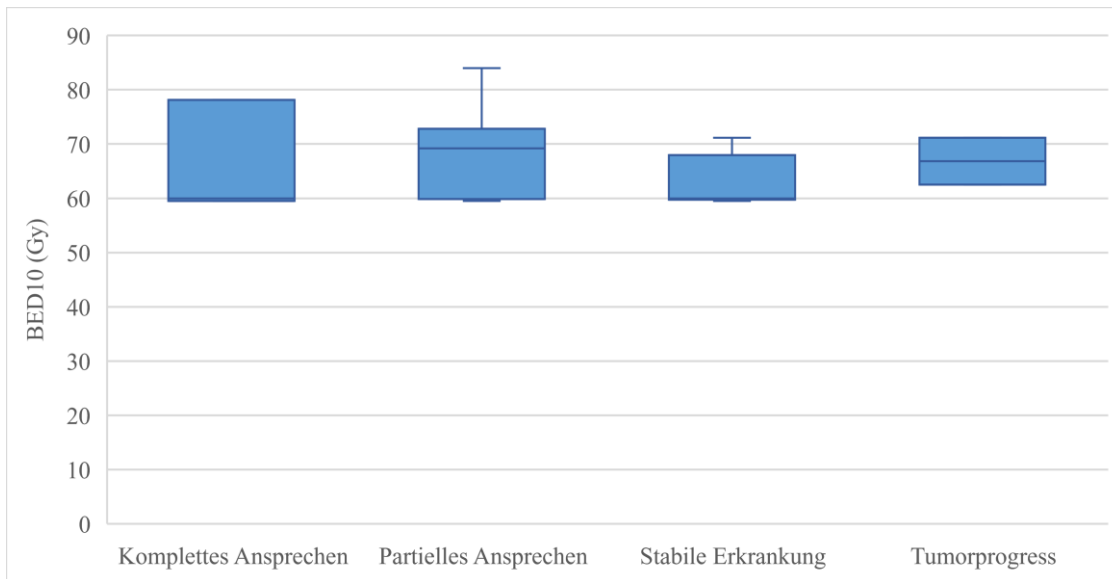


Abbildung 19: Objektives Ansprechen nach konventionell fraktionierter Strahlentherapie. Berücksichtigung der kalkulierten BED10. Erste Bildgebung

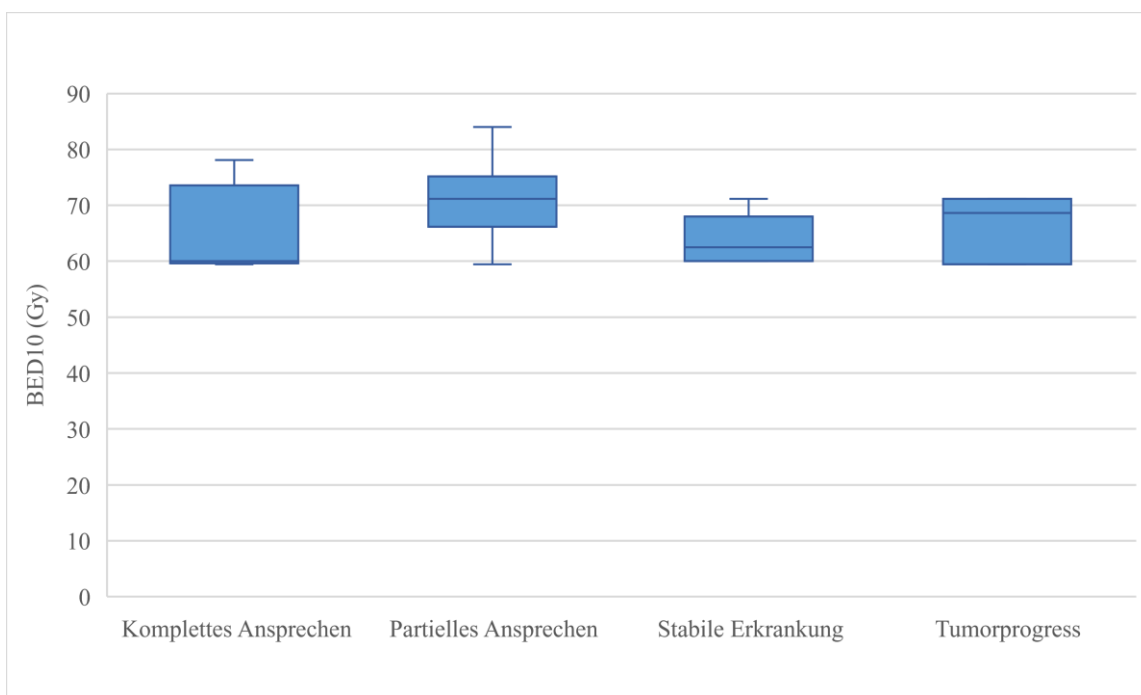


Abbildung 20: Objektives Ansprechen nach konventionell fraktionierter Strahlentherapie. Berücksichtigung der kalkulierten BED10. Zweite Bildgebung

4.5.3 Gruppe 2: Fraktionierte Strahlentherapie mit 20 – 49 Gy

Die Gruppe 2 mit dem Bereich von 20 – 49 Gy kumulativer Gesamtdosis umfasste zum großen Teil Fälle mit hypofraktionierter Bestrahlung in palliativer Intention. Die Dosis pro Fraktion reichte von 1,2 – 8 Gy und lag im Median bei 3 Gy. Dabei erstreckte sich die Anzahl der Fraktionen von 1 bis 28 Fraktionen, im Median lag die Anzahl der Fraktionen bei 12. In dieser Gruppe konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ansprechrate mit der BED10 in der ersten Bildgebung ($p=0,357$) festgestellt werden (siehe Abb. 22).

Gleiches gilt für die zweite bildgebende Untersuchung. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Ansprechraten und der BED10 konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,855$, siehe Abb. 23).

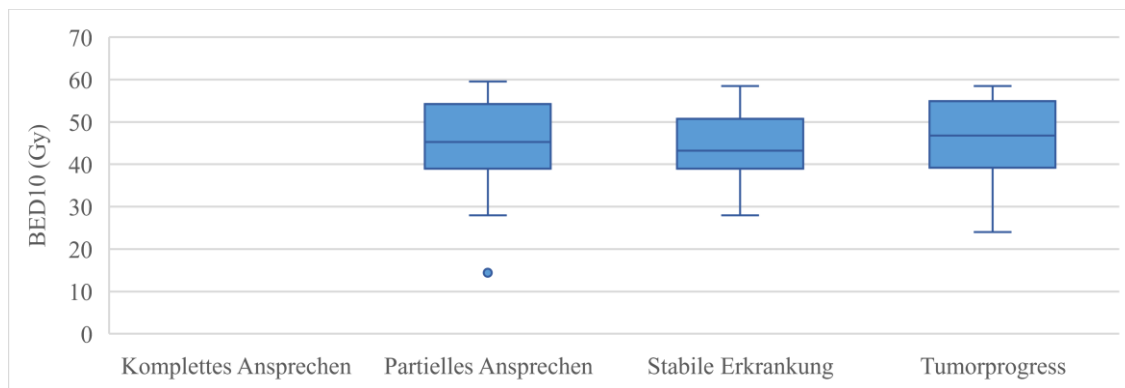


Abbildung 21: Objektives Ansprechen unter Berücksichtigung der BED10. Erste Bildgebung nach Strahlentherapie

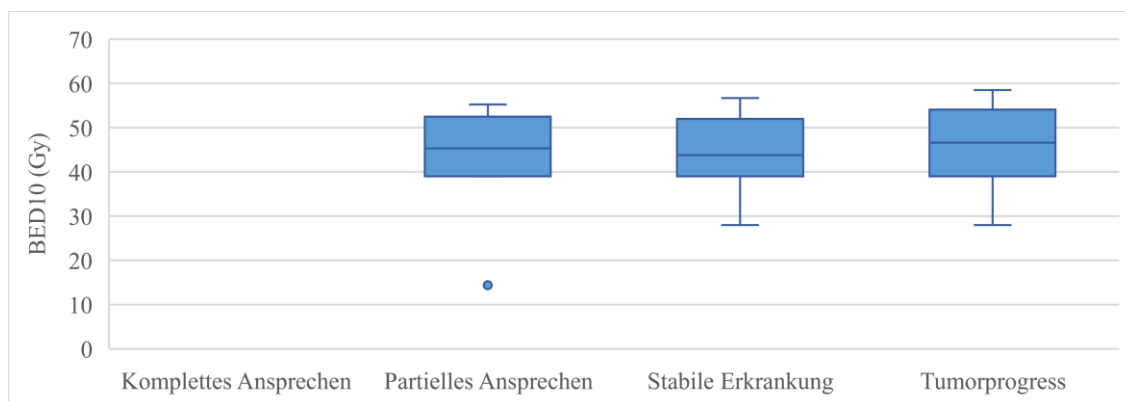


Abbildung 22: Objektives Ansprechen unter Berücksichtigung der BED10. Zweite Bildgebung nach Strahlentherapie

4.5.4 Gruppe 3: Stereotaktische Strahlentherapie mit 20 – 50 Gy

Die Dosis pro Fraktion erstreckte sich bei den SRTs von 4 Gy bis 26 Gy pro Fraktion und lag im Median bei 12,5 Gy. Zum großen Teil wurde mit einer Einzeldosis von 12,5 Gy in der umschließenden 65 % Isodose mit drei Fraktionen behandelt.

Die Anzahl der Fraktionen erstreckte sich von einer Fraktion im Sinne einer hochdosierten Einzeitbestrahlung bis zu 10 Fraktionen. Im Median lag die Anzahl der Fraktionen bei 3,5.

Bei der Betrachtung der Ansprechrate in den ersten bildgebenden Untersuchungen nach SRT zeigte sich keine wesentliche Dosisabhängigkeit. Lediglich in einem Fall ließ sich bei einer berechneten BED10 von 132 Gy ein komplettes Ansprechen beobachten. Dagegen lag die Dosis im Falle eines partiellen Ansprechens sowie bei stabilem Befund auf ungefähr gleichem Niveau. Ein lokaler Progress war in der ersten bildgebenden Untersuchung nach SRT nicht zu verzeichnen (siehe Abb. 24). In der zweiten bildgebenden Untersuchung ließ sich zumindest eine Tendenz der steigenden Dosis mit zunehmender Ansprechrate beobachten (siehe Abb. 25). Sowohl in der ersten als auch in der zweiten Bildgebung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Ansprechraten festgestellt werden ($p=0,296$ bzw. $p=0,162$).

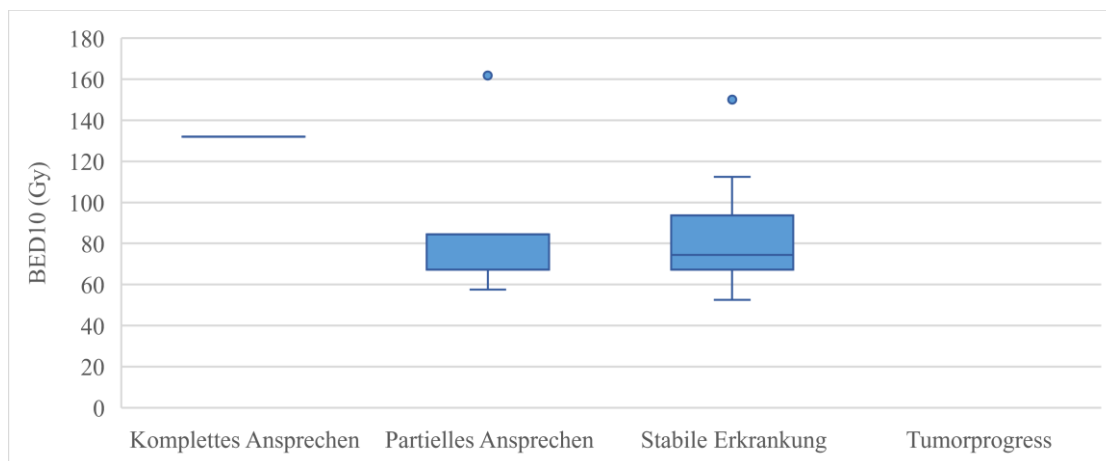


Abbildung 23: Objektives Ansprechen unter Berücksichtigung der BED10. Erste Bildgebung nach SRT

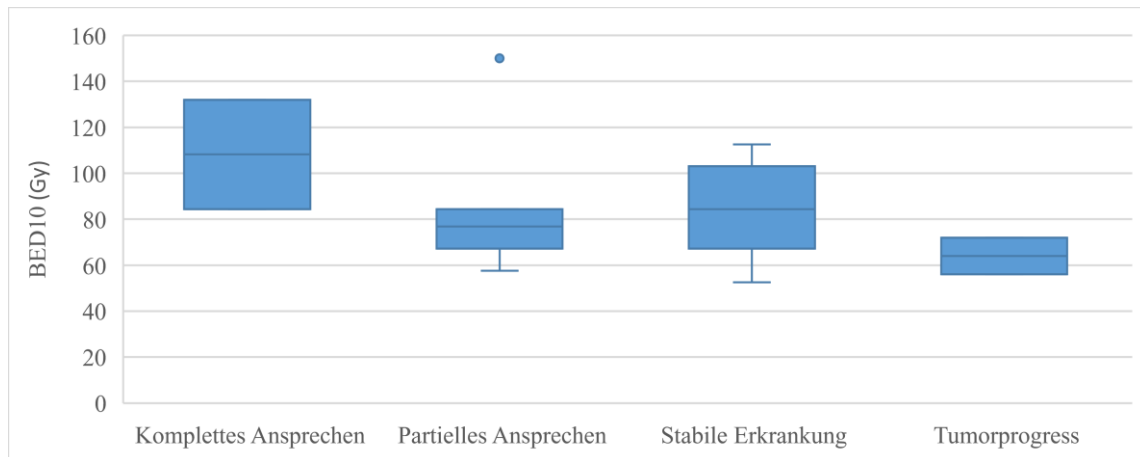


Abbildung 24: Objektives Ansprechen unter Berücksichtigung der BED10.
Zweite Bildgebung nach SRT

4.5.5 Gruppe 4: Brachytherapie mit 12 – 25 Gy

Die Gruppe der Fälle, in der eine einzeitige Brachytherapie durchgeführt wurde, erstreckt sich auf eine Fallzahl von 7. Die applizierte Dosis lag im Minimum bei 12 Gy sowie 20 Gy im Maximum. Der Median mit 15 Gy ist dadurch zu erklären, dass insgesamt 5 Fälle mit einer applizierten Dosis von 15 Gy behandelt wurden. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte kein Vergleich zwischen den Fällen angestellt werden.

4.6 Nebenwirkungen

Ein großer Teil der dokumentierten Nebenwirkungen war den behandelten Regionen anatomisch zuordenbar.

Bei der Untersuchung auf das Vorliegen pulmonaler Nebenwirkungen wurde der Fokus auf den bildmorphologischen Befund im Rahmen der Restaging-CTs gesetzt. Sofern computertomographisch eine zunehmende Verdichtung des Lungengewebes angrenzend an das bestrahlte Tumorgewebe zu verzeichnen war, wurde dies aus radiologischer Sicht als radiogene Pneumopathie gewertet (siehe Abb. 27). Diese Beurteilung stützt sich u. a. darauf, dass die Komplikationen radiogene Pneumonitis und radiogene Fibrose bereits 1992 durch Rubin et al. beschrieben und die zellulären Pathomechanismen untersucht und erläutert wurden¹⁰⁹. Bei der makroskopischen Betrachtung handelt es sich um das Bild eines dynamischen Prozesses, der sich CT-graphisch durch Milchglatrübungen, fleckige Verdichtungen sowie streifige Vernarbungen im weiteren Verlauf äußert¹¹⁰.

Von den insgesamt 91 dokumentierten Nebenwirkungen waren 27 (29,7 %) im Bereich der Lunge lokalisiert. Davon waren 23 primär im Bereich der Lunge bestrahlt, während die anderen 4 Patienten an Knochen- und Weichteilmetastasen in der thorakalen Region bestrahlt worden waren. Diese waren vorrangig durch die Restaging-Untersuchungen feststellbar und zeigten den Befund einer Strahlenpneumopathie. In 16 Fällen lag ein Grad 1 vor.

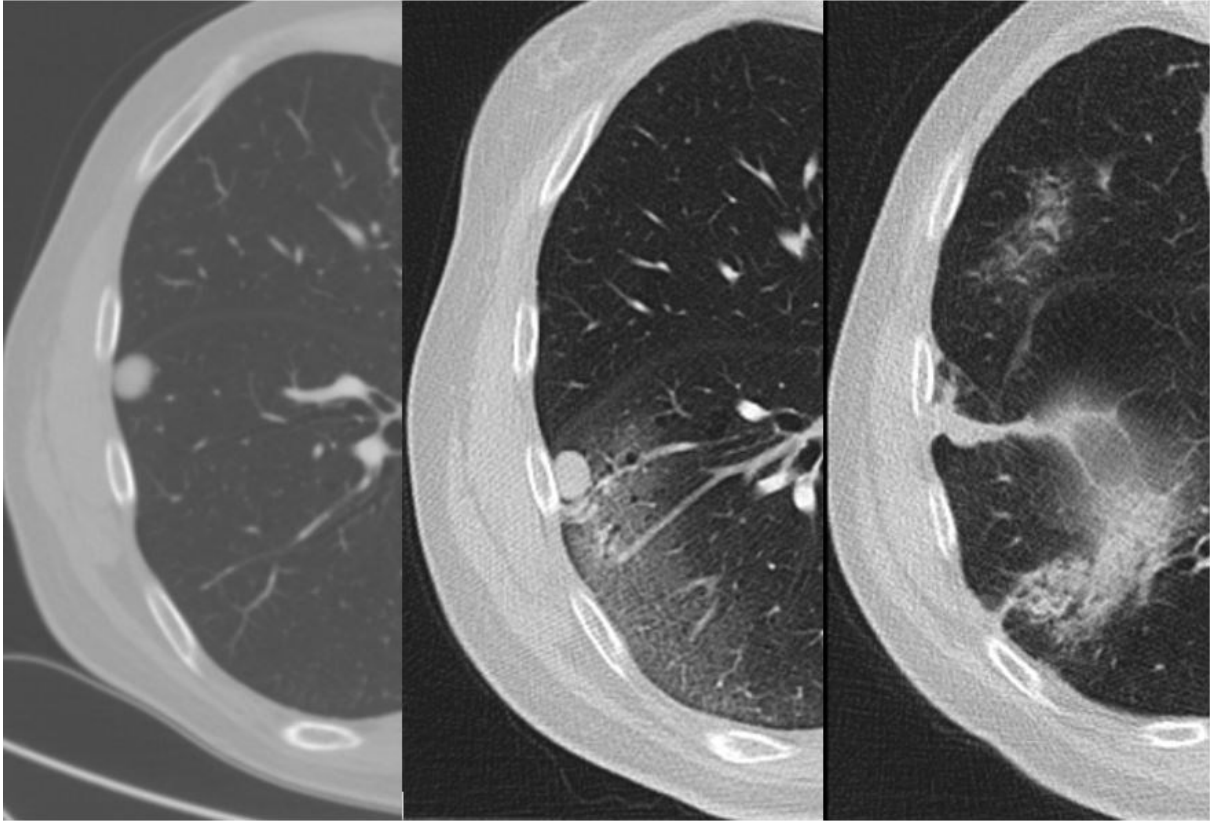


Abbildung 25: Zeitlicher Verlauf einer radiogenen Pneumopathie.

Erstes Bild (links): CT vor Beginn der RT. Zweites Bild (mittig): Erste Kontrolle nach RT mit Milchglasverdichtungen um die behandelte Metastase eines ACC. Drittes Bild (rechts): Zweite Kontrolle nach RT mit zunehmend streifigen Verdichtungen der volumenreduzierten Metastase und Zeichen eines Emphysems.⁷

Weitere 27 (29,7 %) dokumentierte Nebenwirkungen waren gastrointestinal lokalisiert. Dabei war u.a. in 9 Fällen die NN-Loge bestrahlt sowie in 12 Fällen abdominelle Weichteilläsionen. Es erfolgte jeweils in einem Fall die RT im Bereich der Lunge und eines befallenen Lymphknotens sowie in 3 Fällen Weichteilmetastasen, die nicht intraabdominell lokalisiert waren. Eine Lokalisation konnte in der Recherche nicht ermittelt werden. In 13 Fällen lag ein Grad 1 vor. Dabei äußerten die Patienten eine abdominelle Symptomatik wie Übelkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen Diarrhoe sowie Dysphagie nach Bestrahlung in der Thorakalregion. In einem Fall entsprachen die Nebenwirkungen einem Grad 3.

⁷ Quelle: Universitätsklinikum Würzburg, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie.

In 9 (9,9 %) Fällen wurde auf das Vorliegen von Nebenwirkungen im Bereich der Leber dokumentiert. Dabei waren in 7 Fällen keine Nebenwirkungen zu verzeichnen. Im Vorfeld erfolgte jeweils in drei Fällen die RT von Lunge, Leber und NN-Loge.

Nebenwirkungen im Sinne einer Allgemeinsymptomatik wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit und allgemeine Schlaptheit wurde in 7 (7,7 %) Fällen dokumentiert. Diese erstreckte sich von Grad 1 bis 2.

Renale Nebenwirkungen wurden in 6 (6,6 %) Fällen festgestellt und fielen mild aus (Grad 1 bis keine Nebenwirkungen).

Kutane Nebenwirkungen lagen in 3 (3,3 %) Fällen vor und erstreckten sich von Grad 1 bis 2. In zwei Fällen (2,2 %) wurden hämatologische Nebenwirkungen ersten Grades festgestellt. In 7 (7,7 %) Fällen wurde keine anatomische Lokalisation der Toxizitäten angegeben.

Muskuloskelettale Beschwerden im Sinne von Schmerzen in der behandelten Region wurden in 3 Fällen (3,3 %) geäußert und erstreckten sich bis Grad 2. Die Lokalisationen der Nebenwirkungen sind der Abbildung 28 zu entnehmen.

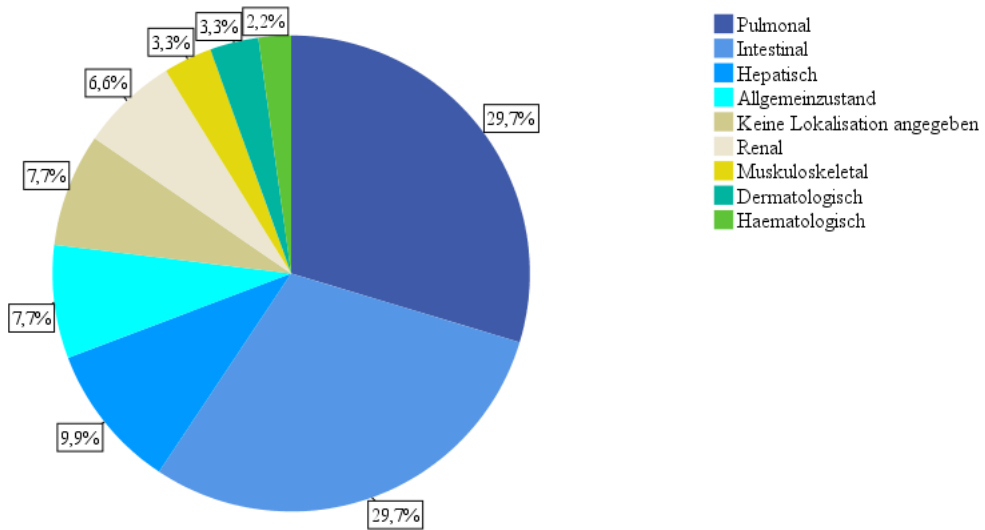


Abbildung 26: Lokalisation der Nebenwirkungen

Von den insgesamt 91 dokumentierten Nebenwirkungen wurde vorrangig ein Schweregrad 1 erreicht, Nebenwirkungen 4. bis 5. Grades bestanden nicht (siehe Abb. 29 und Tab. 21).

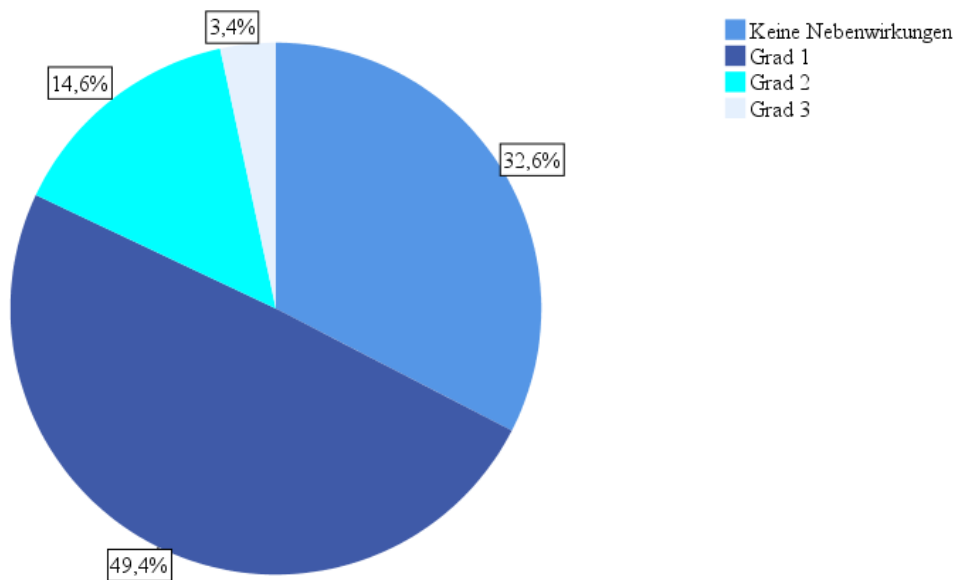


Abbildung 27: Grad der Nebenwirkungen

Tabelle 18: Grad und Lokalisation der Nebenwirkungen nach RTOG und CTCAE

Nebenwirkung	Anzahl der RTs	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Intestinal	10	13	5	1
Renal	2	5		
Hepatisch	3	2		
Pulmonal	23	16	4	2
Dermal	0	2	1	
Muskuloskelettal	2		1	
Anämie	0	2		
Fatigue	0	3	2	

Tabelle 19: Spearman-Korrelation: Bestrahlungsparameter und Nebenwirkungsgrad

	p-Wert
Dosis pro Fraktion	0,110
Anzahl der Fraktionen	0,078
BED10	0,574
Planungszielvolumen/Boostvolumen	0,525

Zwischen dem Grad der Nebenwirkungen und den in Tabelle 22 genannten Parametern konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

5 Diskussion

Über den Stellenwert und die Wirksamkeit der Radiotherapie des ACC gibt es bisher eine relativ geringe Anzahl an Daten, deren Fokus hauptsächlich in der adjuvanten und der palliativen Bestrahlung liegt^{96,111}. Eine detaillierte statistische Analyse über die RT des fortgeschrittenen ACC sowie über die Dosis- und Fraktionierungskonzepte gab es bis zu dieser Untersuchung in dem Umfang nicht. Insbesondere wurde bis aktuell kein Vergleich der verschiedenen Fraktionierungsschemata angestellt.

Die Schwierigkeit bei dieser retrospektiven Untersuchung lag in der Seltenheit der Tumorerkrankung, Tumorstadien und Therapieschemata waren heterogen. Die betrachteten Fälle wurden anhand der Bestrahlungskonzepte sowie der biologischen Effektivdosis gruppiert und verglichen.

5.1 Lokalkontrolle

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Behandlungsgruppen 2 (palliative RT 20 – 49 Gy) und 4 (Brachytherapie 12 – 25 Gy) eine signifikant schlechtere Lokalkontrolle zu verzeichnen hatten als die Gruppe 1 (konventionelle RT 50 – 60 Gy); die Gruppe 3 (SRT 20 – 50 Gy) unterschied sich nicht von der Gruppe 1. Bei der Gruppenzuordnung nach BED10 zeigte sich, dass die Fälle mit einer BED10 < 50 Gy, welche die oben genannten Gruppen 2 und 4 beinhalten, mit einer signifikant schlechteren Lokalkontrolle vergesellschaftet waren als jene mit einer BED10 von mindestens 50 Gy.

Im Gegensatz zu den in der Einleitung erwähnten Publikationen, die den lokalen Effekt einer adjuvanten RT nach Resektion zum Endpunkt der Untersuchung machten, galt es in dieser Studie, die Wirkungsweise der RT auf makroskopische Läsionen beim fortgeschrittenen ACC zu untersuchen. Da es nahezu keine Publikationen mit ähnlichem Untersuchungscharakter gab, ist der Vergleich mit den oben genannten Publikationen nicht wirklich zielführend. Es konnte der Nachweis einer besseren Lokalkontrolle im höheren Dosisbereich mit einer BED10 von mindestens 50 Gy erbracht werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die strahlentherapeutische Behandlung des ACC bei geeigneter Auswahl der zu applizierenden Dosis zur Behandlung des fortgeschrittenen ACC geeignet ist und vor allem dann sinnvoll erscheint, wenn bei geringer Tumorlast eine maximal ablative Therapie angestrebt werden kann. Die Sinnhaftigkeit ergibt sich daraus, dass eine maximale Tumorkontrolle die Gesamtprognose bestimmen kann.

In den meisten Fällen konnte hierbei ein stabiler Krankheitsverlauf sowie in einigen Fällen ein partielles Ansprechen erreicht werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchung unterstützen die bereits aus Expertenmeinungen hervorgegangenen Dosisempfehlungen von 50 – 60 Gy, die sich in den aktuell gültigen ESE-Leitlinien wiederfinden. Allerdings ist hier anzumerken, dass diese Dosisvorgaben sich auf die adjuvante Therapie beziehen; für das fortgeschrittene ACC war bisher ein individuelles Vorgehen empfohlen⁵¹. Die vorliegenden Ergebnisse legen daher nahe, dass bei der Auswahl eines geeigneten Bestrahlungskonzeptes die oben genannten Dosisempfehlungen bei konventioneller Fraktionierung auf das fortgeschrittene ACC übertragbar sind.

5.2 Progressionsfreies Überleben

Im Vergleich der Gruppen der kumulativen Gesamtdosis bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des progressionsfreien Überlebens. Analog dazu konnte kein Unterschied anhand der Dosisstufen der BED10 festgestellt werden. Kurzum: Die Dosis hatte keinen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. Als prognostisch ungünstige Faktoren für das Auftreten eines systemischen Progresses konnten jedoch ein Ki-67 > 15 % und eine hohe Metastasenanzahl (n > 5) festgestellt werden sowie die Eigenschaft des ACC, Glucocorticoide zu produzieren. Diese Risikofaktoren kamen bei der Untersuchung der Gruppen 1 – 4 sowie der Dosisstufen der BED10 nicht gleichermaßenähnlich zum tragen. Dies gibt Anlass zu der Vermutung, dass am ehesten patientenbezogene Faktoren für die Zeit bis zum systemischen Progress von Bedeutung sind und nicht die Bestrahlung selbst.

5.3 Gesamtüberleben

Die Untersuchung konnte zeigen, dass Patienten, die eine Bestrahlung mit einer BED10 > 50 Gy erhielten, eine bessere Überlebensprognose hatten, als jene Patienten mit einer BED10 < 50 Gy. Eine Steigerung der BED10 auf über 60 Gy, ungeachtet des Fraktionierungsschemas, zeigte ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Überlebenszeit, jedoch nicht im Vergleich zur Gruppe mit einer BED10 von 50 – 60 Gy.

Im Gegensatz zu den Fällen mit einer BED10 < 50 Gy hatten jene mit einer BED10 von 50 – 60 Gy ein um 66 % geringeres Risiko, zu versterben. Für die Fälle mit einer BED10 > 60 war das Risiko um 59 % reduziert.

Dass die Verbesserung der Überlebensprognose unmittelbar in Zusammenhang mit der Bestrahlungsdosis zu setzen ist, sollte kritisch betrachtet werden, da nicht alle prognostischen Faktoren aus dem heterogenen Datensatz herausgearbeitet werden konnten.

Im Umkehrschluss sollte erwähnt werden, dass Patienten, die im palliativen Setting mit einer häufig niedrigeren Dosis ($BED_{10} < 50$ Gy) behandelt wurden, aufgrund ihres Krankheitsstatus ohnehin eine schlechtere Überlebensprognose hatten.

Dabei sollte die Entscheidung für diese Behandlungsmethode nicht ausschließlich von Prognosefaktoren geleitet werden. Eine palliative Bestrahlung hat auch bei schlechtem Outcome, der u. a. auf den onkologischen Status zurückzuführen ist, eine andere Zweckmäßigkeit, die je nach Situation ihre Berechtigung findet.

5.4 Objektives Ansprechen

In den ausgewerteten bildgebenden Untersuchungen der ersten und zweiten Nachsorge konnte gezeigt werden, dass ein Ansprechen der lokal bestrahlten Läsion zu verzeichnen war, trotz der Tatsache, dass in einigen Fällen sich bereits systemische Progresse ereignet hatten. Dies spricht für die lokale Wirksamkeit der RT. Ein klarer Zusammenhang mit der Höhe der Dosis konnte in diesem Endpunkt leider nicht festgestellt werden. Allerdings sind weitere mögliche Einflussfaktoren wie z.B. Tumorgröße zu berücksichtigen. In diesem heterogenen Datensatz konnte leider kein standardisiertes Vorgehen erarbeitet werden, um derartige Einflussfaktoren zu eliminieren. Demnach bleibt es weiterhin Gegenstand weiterer Untersuchungen, welche Faktoren einen Einfluss auf den Erfolg oder Misserfolg hinsichtlich des Ansprechens nach einer Lokalbehandlung haben.

5.5 Technik, Dosis- und Fraktionierungskonzepte

Die Untersuchung auf eine mögliche Relevanz von bestimmten Techniken sowie Dosis- und Fraktionierungskonzepten ergab eine signifikante Verbesserung der Lokalkontrolle nach konventionell fraktionierter RT im kumulativen Dosisbereich von 50 – 60 Gy sowie nach stereotaktischer RT. Diese Techniken wurden dabei mit der palliativen Bestrahlung sowie den Brachytherapien verglichen (siehe Abbildung 8).

In Gesamtzusammenschau der progressionsfreien Intervalle der genannten Gruppen ist demnach ein Trend zur Verbesserung der Lokalkontrolle mit zunehmender Dosis zu

verzeichnen. Wenn man bedenkt, dass die SRT neben der Präzision auf einen hohen Dosisaufbau in den Einzeldosen setzt, ist ein Dosis-Wirkungs-Effekt anzunehmen. Dies wird auch dahingehend bekräftigt, dass das objektive Ansprechen einen zunehmenden, wenn auch nicht signifikanten Anstieg mit zunehmender BED10 zeigt. Auch die hohe BED10 bei den wenigen Fällen mit komplettem Ansprechen unterstützt dies.

Daher sollte in jeder Einzelfallentscheidung über das Behandlungskonzept der Aspekt der maximalen Tumorkontrolle herangezogen und entschieden werden, ob der Allgemeinzustand eines Patienten die Voraussetzungen für ein konventionelles Fraktionierungskonzept schafft.

Als möglicher Ansatz für künftige strategische Vorgehensweisen in der RT des ACC sind nochmal die Parameter aus Tabelle 5 und 6 zusammengefasst:

Die aufgelisteten Behandlungsschemata erstrecken sich bei den konventionell fraktionierten Bestrahlungen in der Einzeldosis von 1,7 bis 2,0 Gy sowie von 44,2 bis 52 Gy in der Gesamtdosis. Die Boost-Bestrahlung lag respektive bei 2,2 bis 2,25 Gy sowie kumulativ bei 54 bis 59,4 Gy. Die Anzahl der Fraktionen lag bei 24 bis 28.

Bei den palliativen Bestrahlungskonzepten lag die Einzeldosis bei 1,8 bis 8 Gy, die Gesamtdosis erstreckte sich bis zu 45 Gy. Die Anzahl der Fraktionen erstreckte sich von 1 bis 19. Auch wenn eine palliative RT eine schlechtere Tumorkontrolle gezeigt hat, ist zu berücksichtigen, dass in der Entscheidung über das onkologische Behandlungskonzept auch die Nebenwirkungen einen nicht zu unterschätzenden Faktor darstellen. Dabei ist die Dosisabhängigkeit der Nebenwirkungen, die bei Risikoorganen beobachtet werden, seit Jahrzehnten gut untersucht. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass die anzunehmende Tolerierbarkeit der Behandlung für die oben angegebenen Fraktionszahlen und die einhergehende Behandlungszeit zu berücksichtigen ist.

Für das strategische Vorgehen bei stereotaktischen Bestrahlungen fließen zusätzliche Faktoren wie Lokalisation, Zugänglichkeit und zu erwartender Verträglichkeit der hohen Einzeldosen ein. Die aus Tabelle 6 zu entnehmenden Konzepte zeigen Einzeldosen von 5 bis 18,75 Gy bei 1 bis 8 Fraktionen. In den meisten Fällen wurde eine umschließende Randdosis von 65 % (z.B. bei 3 mal 12,5 Gy/65 %-Isodose) definiert.

5.6 Relevanz potenzieller prognostischer und prädiktiver Faktoren

Ein Teil der hier nun diskutierten Faktoren steht in direktem oder indirektem Zusammenhang mit der Indikation und auch zur Art der Bestrahlung. Deshalb werden in diesem Zusammenhang als signifikant nur die Faktoren betrachtet, die sich auch in der Multivariat-Analyse als solche bewahrheitet haben.

Ki-67-Index

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass der Ki-67-Index keinen prognostischen Unterschied für die Lokalkontrolle und das progressionsfreie Überleben darstellte. Allerdings war ein Ki-67 >15 % mit einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens verbunden. Zhang et al. konnten 2019 feststellen, dass bei einem Ki-67-Index von 20 % bzw. 3 % eine negative Korrelation zur Überlebenszeit besteht. Dies war eine Untersuchung des Einflusses des Ki-67-Proliferationsmarkers per se auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben; eine Untersuchung der lokalen Kontrolle nach der strahlentherapeutischen Behandlung war nicht Gegenstand dieser Studie¹¹². Ishibashi et al. konnten jedoch bei der Untersuchung der Endpunkte nach Behandlung eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms zeigen, dass ein hoher Ki-67-Index einen Marker für eine erhöhte Radiosensibilität darstellt¹¹³. Analog dazu wurde auch die Ansprechrate von Plattenepithelkarzinomen abhängig vom Ki-67 beschrieben, was für eine Radiosensibilität von Tumoren mit höherem Proliferationsindex spricht¹¹⁴. Schlussendlich kann aus der Heterogenität dieser Daten nicht vollständig geklärt werden, inwieweit der Ki-67-Index als unabhängiger Faktor die Zeit bis zum Lokalprogress mitbeeinflusst.

Glucocorticoid-Produktion

Ein Unterschied zwischen Glucocorticoid-produzierenden Tumoren und solchen, die keine Glucocorticoide herstellen, konnte hinsichtlich der Lokalkontrolle und des progressionsfreien Überlebens, jedoch nicht des Gesamtüberlebens festgestellt werden. Analog dazu ist bereits vorbeschrieben, dass Glucocorticoid-produzierende ACCs mit einem vergleichsweise schlechteren Outcome verbunden sind. Dies ist insbesondere auf den immunsupprimierenden Effekt der Glucocorticoide zurückzuführen¹¹⁵.

Zeitintervall bis zur Lokaltherapie

Das Zeitintervall von der Primärdiagnose bis zum Beginn der Lokaltherapie mit 12 Monaten erbrachte keinen prognostischen Unterschied in den untersuchten Endpunkten. Die Untersuchung des Zeitintervalls erfolgte analog zur Vorgehensweise in der Arbeit von Erdogan et al. Hierbei wurde festgestellt, dass bei einer Zeit bis zum Rezidiv von mehr als 12 Monaten

nach Primäroperation des ACC eine erneute chirurgische Komplettresektion des Spätrezidivs mit einer besseren Prognose vergesellschaftet war als ein Rezidiv, das innerhalb eines Jahres auftrat⁶⁵.

Größe und Anzahl der Läsionen

Die Größe der behandelten Läsionen als Maß der Tumorlast zeigte keinen prognostischen Unterschied. Im Gegensatz dazu wurde bereits für andere Tumorentitäten die Größe des bestrahlten Tumors als prognostischer Faktor nachgewiesen^{116,117}.

Die Anzahl der Läsionen war jedoch prognosebestimmend bei den Gruppen, die nach der BED10 eingeteilt wurden. Patienten mit einer Tumorlast von mehr als fünf Metastasen hatten ein signifikant höheres Risiko, einen systemischen Progress zu erleiden.

Anzahl der Vortherapien

Auch wenn die Vermutung naheliegt, dass Patienten mit einer großen Anzahl an Vortherapien eher ein Rezidiv erleiden könnten, konnte hier kein Unterschied im Outcome festgestellt werden.

Geschlecht

In der Gruppierung anhand der BED10 konnte bei den männlichen Patienten ein signifikant geringeres Risiko für Lokalrezidive gezeigt werden, jedoch nicht in der Gruppeneinteilung nach den Fraktionierungskonzepten (Gruppen 1 – 4). In den übrigen Endpunkten konnte das Geschlecht auch nicht als prognosebestimmender Faktor festgestellt werden. Demnach bleibt es Gegenstand weiterer Untersuchungen, ob das Geschlecht einen Einfluss auf die Rezidivrate hat.

5.7 Nebenwirkungen und Verträglichkeit

In den untersuchten Daten wurden hauptsächlich Nebenwirkungen ersten und zweiten Grades, geringer auch Nebenwirkungen dritten Grades nach den RTOG und CTCAE Version 5.0 erreicht. Ferner wurden zu einem sehr großen Teil keine Nebenwirkungen verzeichnet. Mittelgradige Nebenwirkungen dritten Grades zeigten sich vergleichsweise selten.

Die Nebenwirkungen waren vorzugsweise anatomisch lokalisiert und zeigten sich im Bereich der bestrahlten Region. Unter Berücksichtigung, dass ein großer Teil der Lokalbehandlungen pulmonal und im Bereich der Nebennierenloge durchgeführt wurde, zeichneten sich entsprechend organspezifische Nebenwirkungen ab.

Wie bereits in Tabelle 22 dargestellt und erläutert, konnte keine Korrelation zwischen den untersuchten Bestrahlungsparametern und den Nebenwirkungen festgestellt werden.

Dies ist am ehesten dadurch zu erklären, dass die durchgeführten Lokalbehandlungen sich nicht nur hinsichtlich physikalischer und technischer, sondern auch onkologischer und anatomischer Aspekte stark unterschieden haben. Verschiedene Tumorumfänge können für die Wahl des Dosis- und Fraktionierungskonzeptes entscheidend sein. Auch wenn eine hohe kumulative Gesamtdosis erreicht wird, hängt das Ausmaß der zu erwartenden Nebenwirkungen von dem Volumen ab, welches mit der Dosis belastet wird.

Der Volumeneffekt bezüglich der Toxizitätsentwicklung wird auch dahingehend beschrieben, dass die Reparatur von gesundem Gewebe bei größeren Bestrahlungsvolumina eingeschränkt ist¹¹⁸. Demnach ist anzunehmen, dass Nebenwirkungen post radiationem gerade bei kleineren Bestrahlungsvolumina geringer ausfallen sollten. Diese Zielsetzung kommt bei den stereotaktischen Strahlentherapien mit der Intention einer ablativen Lokalbehandlung von kleineren Tumorumfängen in Betracht. Allerdings waren die untersuchten Daten bezüglich Planungszielvolumen, Tumorgröße, Dosiskonzept sowie Lokalisation sehr heterogen, sodass eine tiefergehende Untersuchung der Zusammenhänge von Toxizität und der Strahlentherapie erschwert war. In den Restaging-CTs wurde nach Bestrahlung pulmonaler Läsionen der bildmorphologische Befund einer Strahlenreaktion dargestellt. Dies entsprach auch der zu erwartenden zeitlichen Latenz zwischen RT und dem Befund einer Strahlenreaktion.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die strahlentherapeutischen Behandlungen lokal begrenzt und mit einer insgesamt guten Verträglichkeit verbunden waren.

Im Rahmen einer Indikationsstellung für eine RT sollte stets das zu erwartende Risiko für Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Dieses kann für die Lebensqualität entscheidend sein.

Jeder Bestrahlungsplan wird individuell erstellt und die Dosisverteilungen sind nicht immer homogen. Sofern eine Lokalbehandlung ansteht, ist für jeden Patienten die Applikation der Dosisverteilung individuell zu untersuchen und die zu erwartende Nebenwirkung in der Plandurchsicht zu beurteilen. Aus den Ergebnissen kann nicht direkt die Verträglichkeit künftiger strahlentherapeutischer Behandlungen abgeleitet werden, wenn nicht jede Behandlung sorgsam konturiert und kalkuliert wird.

In Gesamtzusammenschau der Ergebnisse kann gesagt werden, dass unter den aufgeführten Fraktionierungskonzepten bei insgesamt guter Verträglichkeit die Indikation für eine RT bei einem fortgeschrittenen ACC großzügig gestellt werden sollte.

5.8 Limitationen und Stärken der Studie

In erster Linie ist zu erwähnen, dass es sich um eine retrospektive Analyse mit den einhergehenden Schwächen wie z.B. mangelnder Datenqualität handelt. Trotz dessen, dass Daten aus insgesamt fünf Zentren erhoben wurden, ist die Zahl von 132 Fällen gering. Eine Kontrollgruppe zum Vergleich lag nicht vor. Mehrere Faktoren wie z.B. Alter, Krankheitsstatus, Vortherapien, Zeitpunkt sowie weitere Aspekte der RT machen den Datensatz sehr heterogen. Das betrifft insbesondere die Fraktionierungskonzepte, welche nicht anhand vorgegebener Studienkriterien, sondern nach individueller Entscheidung der behandelnden Kliniken bzw. Ärzte getroffen wurden und sich unter anderem nach dem Status praesens des Patienten und den onkologischen Gesichtspunkten richteten. Bezüglich der Therapie mit Mitotane im Zeitraum der RT gab es kein standardisiertes Vorgehen und die Plasmaspiegel jener Patienten, die Mitotane einnahmen, waren Schwankungen unterworfen. Ob Mitotane einen additiven Effekt in der Tumorkontrolle nach RT hat, kann trotz der Ergebnisse noch nicht endgültig beantwortet werden.

An dieser Stelle sind die Stärken gegenüberzustellen. Die bereits erwähnte Fallzahl von 132 fällt gegenüber anderen Publikationen bezüglich der RT des ACC relativ hoch aus. Insbesondere gab es bisher keine Veröffentlichung, die sich bei einer so hohen Fallzahl konkret mit dieser Fragestellung auseinandersetzt. Es gab auch bisher keine retrospektive Untersuchung über die RT dieses Tumors, die eine derart umfangreiche Zusammenstellung der oben aufgeführten Fraktionierungsschemata beinhaltet. Die Fraktionierungskonzepte bieten eine fundierte Basis, wenn es nach den aktuell gültigen Leitlinienempfehlungen der ESE um die Festlegung eines individuellen Behandlungsplans beim fortgeschrittenen ACC geht. Die dargestellten Dosisstufen erleichtern die Entscheidung. Dabei kann sowohl zur konventionell fraktionierten, hypofraktionierten und letztendlich auch stereotaktischen Bestrahlung auf diese Daten zurückgegriffen werden.

6 Zusammenfassung

Das Ziel der vorgelegten Arbeit war es, den Stellenwert der strahlentherapeutischen Lokalbehandlung des fortgeschrittenen ACC zu untersuchen, da die Evidenzlage dieser Therapieoption beim ACC bisher sehr gering war. Es erfolgte eine retrospektive Untersuchung von Daten, die seit der Jahrtausendwende an insgesamt fünf europäischen Zentren erhoben wurden.

Insgesamt konnten 132 behandelte Tumorkläsionen von 80 Patienten ausgewertet werden. Die Fälle der bestrahlten Kläsionen wurden nach den Fraktionierungsschemata und der berechneten biologischen Effektivdosis gruppiert. Es erfolgte eine univariate und multivariate Regressionsanalyse der Endpunkte.

Als primärer Endpunkt wurde die Lokalkontrolle untersucht, welche als die Zeit vom Beginn der RT bis zum Nachweis eines Lokalprogresses definiert war. Die mediane Zeit bis zum Lokalprogress betrug 7,6 Monate und erstreckte sich von 1 bis 148,6 Monaten. Die Gruppen mit konventioneller Fraktionierung und kumulativer Gesamtdosis von 50 – 60 Gy ($n = 20$) sowie jene mit einer SRT ($n = 36$) zeigten gegenüber den Gruppen der konventionellen Therapie mit 20-49 Gy ($n = 69$) und der Brachytherapie ($n = 7$) eine signifikante Verbesserung der Lokalkontrolle. In einer Multivariat-Analyse lag die adjustierte Hazard Ratio im Vergleich zur konventionellen Gruppe mit 20-49 Gy in der Gruppe mit 50-60 Gy bei 0,10 (95 % CI 0,03 – 0,33; $p < 0,001$) und in der SRT-Gruppe bei 0,31 (95% CI 0,12 - 0,80; $p=0.016$). Des Weiteren wurde gezeigt, dass eine hohe biologische Effektivdosis mit mehr als 50 Gy (HR 0,25; 95 % CI 0,09 – 0,68; $p = 0,007$) zum Tragen kommt.

Die sekundären Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben, das objektive Ansprechen sowie die Nebenwirkungen. Während im Gesamtüberleben eine signifikante Verbesserung in den Gruppen mit hochdosierter konventioneller Fraktionierung (HR 0,36; 95 % CI 0,16 – 0,83; $p = 0,017$) sowie einer BED₁₀ > 50 Gy (HR 0,34; 95 % CI 0,16 – 0,77; $p = 0,009$) festgestellt werden konnte, bestanden hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens keine Gruppenunterschiede.

Bezüglich des objektiven Ansprechens konnte in sechs Fällen ein komplettes sowie in 52 Fällen ein partielles Ansprechen festgestellt werden, in 60 Fällen ein stabiler Befund und in 14 Fällen ein Progress.

Die Strahlentherapie zeigt eine gute Verträglichkeit und überwiegend Nebenwirkungen geringen Grades. Es gab nur drei Fälle mit Grad 3 Toxizität.

Als Fazit kann festgehalten werden, dass die Indikation zur lokalen RT auch beim fortgeschrittenen ACC durchaus großzügiger gestellt werden sollte. In jedem Fall stellt diese Studie eine gute Grundlage für eine prospektive, idealerweise auch randomisierte Studie dar, die notwendig sein wird, um die Rolle der RT beim ACC endgültig zu klären.

7 Literaturverzeichnis

1. Pianovski MA, Maluf EM, de Carvalho DS, et al. Mortality rate of adrenocortical tumors in children under 15 years of age in Curitiba, Brazil. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(1):56-60.
2. Sabbaga CC, Avilla SG, Schulz C, Garbers JC, Blucher D. Adrenocortical carcinoma in children: clinical aspects and prognosis. *J Pediatr Surg*. 1993;28(6):841-843.
3. Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer*. 2009;115(2):243-250.
4. Fassnacht M, Berruti A, Baudin E, et al. Linsitinib (OSI-906) versus placebo for patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma: a double-blind, randomised, phase 3 study. (1474-5488 (Electronic)).
5. O'Sullivan C, Edgerly M, Velarde M, et al. The VEGF inhibitor axitinib has limited effectiveness as a therapy for adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1291-1297.
6. Ribeiro RC, Figueiredo B. Childhood adrenocortical tumours. *Eur J Cancer*. 2004;40(8):1117-1126.
7. Sharma E, Dahal S, Sharma P, et al. The Characteristics and Trends in Adrenocortical Carcinoma: A United States Population Based Study. *J Clin Med Res*. 2018;10(8):636-640.
8. Elhassan YA-O, Altieri B, Berhane S, et al. S-GRAS score for prognostic classification of adrenocortical carcinoma: an international, multicenter ENSAT study. (1479-683X (Electronic)).
9. Megerle F, Kroiss M, Hahner S, Fassnacht M. Advanced Adrenocortical Carcinoma - What to do when First-Line Therapy Fails? (1439-3646 (Electronic)).
10. Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg*. 2001;25(7):914-926.
11. Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, et al. Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer*. 2008;113(11):3130-3136.
12. 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):872-878.
13. Libe R. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis, and treatment. *Front Cell Dev Biol*. 2015;3:45.
14. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med*. 1990;322(17):1195-1201.
15. Wagner J, Portwine C, Rabin K, Leclerc JM, Narod SA, Malkin D. High frequency of germline p53 mutations in childhood adrenocortical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(22):1707-1710.
16. Varley JM, McGwon G, Thorncroft M, et al. Are there low-penetrance TP53 Alleles? Evidence from Childhood Adrenocortical Tumors. *American Journal of Human Genetics*. 1999;65:995-1004.

17. Yano T, Linehan M, Anglard P, et al. Genetic changes in human adrenocortical carcinomas. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81(7):518-523.
18. Gicquel C, RaffinSanson ML, Gaston V, et al. Structural and functional abnormalities at 11p15 are associated with the malignant phenotype in sporadic adrenocortical tumors: Study on a series of 82 tumors. *J Clin Endocr Metab.* 1997;82(8):2559-2565.
19. Giordano TJ, Thomas DG, Kuick R, et al. Distinct transcriptional profiles of adrenocortical tumors uncovered by DNA microarray analysis. *Am J Pathol.* 2003;162(2):521-531.
20. Creemers SG, Hofland LJ, Korpershoek E, et al. Future directions in the diagnosis and medical treatment of adrenocortical carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(1):R43-69.
21. Assie G, Letouze E, Fassnacht M, et al. Integrated genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Nat Genet.* 2014;46(6):607-612.
22. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(2):273-289.
23. Abiven G, Coste J, Groussin L, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2650-2655.
24. Koschker AC, Fassnacht M, Hahner S, Weismann D, Allolio B. Adrenocortical carcinoma -- improving patient care by establishing new structures. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(2):45-51.
25. Libe R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14(1):13-28.
26. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(6):851-870.
27. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, et al. Management of Clinically Inapparent Adrenal Mass ("Incidentaloma"). *Annals of Internal Medicine.* 2003;138:424-426.
28. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev.* 2004;25(2):309-340.
29. Zeiger MA, Siegelman SS, Hamrahian AH. Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2004-2015.
30. Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev.* 2014;35(2):282-326.
31. Bancos I, Taylor AE, Chortis V, et al. Urine steroid metabolomics for the differential diagnosis of adrenal incidentalomas in the EURINE-ACT study: a prospective test validation study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2020;8(9):773-781.
32. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1476-1490.
33. Reith W. In: Vogl T, Reith W, Rummeny E. *Diagnostische und Interventionelle Radiologie.* Berlin Heidelberg 2011.

34. Fishmann EK, Deutch BM, Hartman DS, Goldman SM, Zerhouni EA, Siegelman SS. Primary Adrenocortical Carcinoma: CT Evaluation with Clinical Correlation. *American Journal of Roentgenology*. 1987;148:531 - 533.
35. Daneman A, Chan HS, Martin J. Adrenal carcinoma and adenoma in children: a review of 17 patients. *Pediatr Radiol*. 1983;13(1):11-18.
36. Boland GWL, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MMJ, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: An analysis of the CT literature. *American Journal of Roentgenology*. 1998;171(1):201-204.
37. Zhang HM, Perrier ND, Grubbs EG, et al. CT features and quantification of the characteristics of adrenocortical carcinomas on unenhanced and contrast-enhanced studies. *Clin Radiol*. 2012;67(1):38-46.
38. Weishaupt D. Spins und das Magnetresonanz-Phänomen. In: Weishaupt D, Köchli V, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Vol 7. Berlin Heidelberg: Springer; 2014.
39. Fröhlich JM. MR-Kontrastmittel. In: Weishaupt D, Köchli V, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Vol 7. Berlin Heidelberg: Springer; 2014.
40. Smith SM, Patel SK, Turner DA, Matalon TA. Magnetic resonance imaging of adrenal cortical carcinoma. *Urol Radiol*. 1989;11(1):1-6.
41. Bharwani N, Rockall AG, Sahdev A, et al. Adrenocortical carcinoma: the range of appearances on CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(6):W706-714.
42. Ho LM, Samei E, Mazurowski MA, et al. Can Texture Analysis Be Used to Distinguish Benign From Malignant Adrenal Nodules on Unenhanced CT, Contrast-Enhanced CT, or In-Phase and Opposed-Phase MRI? *AJR Am J Roentgenol*. 2019;212(3):554-561.
43. Chung JJ, Semelka RC, Martin DR. Adrenal adenomas: characteristic postgadolinium capillary blush on dynamic MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13(2):242-248.
44. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe Radiologie*. Vol 4. Stuttgart: Thieme; 2017.
45. Becherer A, Vierhapper H, Pötzi C, Karankias G. *FDG PET in Adrenocortical Carcinoma 2001*. 2001;14.
46. Mackie GC, Shulkin BL, Ribeiro RC, et al. Use of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluating locally recurrent and metastatic adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2665-2671.
47. Ardito A, Massaglia C, Pelosi E, et al. 18F-FDG PET/CT in the post-operative monitoring of patients with adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(6):749-756.
48. Kreissl MC, Schirbel A, Fassnacht M, et al. [(1)(2)(3)I]Iodometomidate imaging in adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):2755-2764.
49. Schiffer L, Anderko S, Hannemann F, Eiden-Plach A, Bernhardt R. The CYP11B subfamily. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2015;151:38-51.
50. Hahner S, Stuermer A, Kreissl M, et al. [123 I]Iodometomidate for molecular imaging of adrenocortical cytochrome P450 family 11B enzymes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2358-2365.

51. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(4):G1-G46.
52. Bancos I, Tamhane S, Shah M, et al. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):R65-80.
53. 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):1380-1385.
54. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):G1-g34.
55. Lam AK. Adrenocortical Carcinoma: Updates of Clinical and Pathological Features after Renewed World Health Organisation Classification and Pathology Staging. *Biomedicines.* 2021;9(2).
56. Saeger W. Histopathological classification of adrenal tumours. *European journal of clinical investigation.* 2000;30 Suppl 3:58-62.
57. Hough AJ, Hollifield JW, Page DL, Hartmann WH. Prognostic Factors in Adrenal Cortical Tumors: A Mathematical Analysis of Clinical and Morphologic Data. *American Journal of Clinical Pathology.* 1979;72(3):390-399.
58. van Slooten H, Schaberg A, Smeenk D, Moolenaar AJ. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer.* 1985;55(4):766-773.
59. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *The American journal of surgical pathology.* 1984;8(3):163-169.
60. Papotti M, Libe R, Duregon E, Volante M, Bertherat J, Tissier F. The Weiss score and beyond--histopathology for adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer.* 2011;2(6):333-340.
61. Pennanen M, Heiskanen I, Sane T, et al. Helsinki score-a novel model for prediction of metastases in adrenocortical carcinomas. *Hum Pathol.* 2015;46(3):404-410.
62. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. The European Network for the Study of Adrenal Tumors staging system is prognostically superior to the international union against cancer-staging system: a North American validation. *Eur J Cancer.* 2010;46(4):713-719.
63. Kiseljak-Vassiliades K, Bancos I, Hamrahian A, et al. American Association of Clinical Endocrinology Disease State Clinical Review on the Evaluation and Management of Adrenocortical Carcinoma in an Adult: a Practical Approach. *Endocr Pract.* 2020;26(11):1366-1383.
64. Lee JE, Berger DH, el-Naggar AK, et al. Surgical management, DNA content, and patient survival in adrenal cortical carcinoma. *Surgery.* 1995;118(6):1090-1098.
65. Erdogan I, Deutschbein T, Jurowich C, et al. The role of surgery in the management of recurrent adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):181-191.
66. Raber W. Mitotane (Lysodren®) in der Therapie des Nebennierenrindenzinoms. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel.* 2019;12(4):146-153.

67. Terzolo M, Zaggia B, Allasino B, De Francia S. Practical treatment using mitotane for adrenocortical carcinoma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(3):159-165.
68. Hescot S, Slama A, Lombes A, et al. Mitotane alters mitochondrial respiratory chain activity by inducing cytochrome c oxidase defect in human adrenocortical cells. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20(3):371-381.
69. Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, et al. Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase II, single-arm, open-label trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3495-3503.
70. Bonacci R, Gigliotti A, Baudin E, et al. Cytotoxic therapy with etoposide and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma. *Br J Cancer.* 1998;78(4):546-549.
71. 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):2194-2200.
72. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, 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):657-666.
73. Khan TS, Imam H, Juhlin C, et al. Streptozocin and o,p'DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: Long-term survival in its adjuvant use. *Annals of Oncology.* 2000;11(10):1281-1288.
74. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2189-2197.
75. Laganà M, Grisanti S, Cosentini D, et al. Efficacy of the EDP-M Scheme Plus Adjunctive Surgery in the Management of Patients with Advanced Adrenocortical Carcinoma: The Brescia Experience. *Cancers.* 2020;12(4).
76. Henning JEK, Deutschbein T, Altieri B, et al. Gemcitabine-Based Chemotherapy in Adrenocortical Carcinoma: A Multicenter Study of Efficacy and Predictive Factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11):4323-4332.
77. Kroiss M, Megerle F, Kurlbaum M, et al. Objective Response and Prolonged Disease Control of Advanced Adrenocortical Carcinoma with Cabozantinib. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5).
78. Altieri B, Ronchi CL, Kroiss M, Fassnacht M. Next-generation therapies for adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(3):101434.
79. Carneiro BA, Konda B, Costa RB, et al. Nivolumab in Metastatic Adrenocortical Carcinoma: Results of a Phase 2 Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(12):6193-6200.
80. Klein O, Senko C, Carlino MS, et al. Combination immunotherapy with ipilimumab and nivolumab in patients with advanced adrenocortical carcinoma: a subgroup analysis of CA209-538. *Oncoimmunology.* 2021;10(1):1908771.
81. Raj N, Zheng Y, Kelly V, et al. PD-1 Blockade in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2020;38(1):71-80.
82. Greilich S, Osinga-Blättermann J-M. Strahlenphysik. In: Schlegel W, Karger CP, Jäkel O. *Medizinische Physik.* Berlin Heidelberg: Springer; 2018.

83. Herrmann T, Baumann M, Dörr W. Klinische Strahlenbiologie. Vol 4. München: Elsevier/Urban & Fischer; 2006.
84. Weber K-J, Wenz F. Strahlenbiologische Grundlagen. In: Wannemacher M, Debus J, Wenz F. Strahlentherapie. Berlin Heidelberg: Springer; 2006.
85. Fowler JF. 21 years of biologically effective dose. *Br J Radiol.* 2010;83(991):554-557.
86. Macià IGM. Radiobiology of stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Rep Pract Oncol Radiother.* 2017;22(2):86-95.
87. Shibamoto Y, Otsuka S, Iwata H, Sugie C, Ogino H, Tomita N. Radiobiological evaluation of the radiation dose as used in high-precision radiotherapy: effect of prolonged delivery time and applicability of the linear-quadratic model. *J Radiat Res.* 2012;53(1):1-9.
88. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2007;2(7 Suppl 3):S94-100.
89. Guckenberger M, Klement RJ, Allgauer M, et al. Applicability of the linear-quadratic formalism for modeling local tumor control probability in high dose per fraction stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2013;109(1):13-20.
90. Kneschaurek P, Nüsslin F. Teletherapie: Bestrahlungseinrichtungen und -techniken. In: Bamberg M, Molls M, Sack H. Radioonkologie: Band 1 Grundlagen. Vol 2. München: W. Zuckerschwerdt; 2009.
91. Thilmann C, Oelfke U. Intensitätsmodulierte Strahlentherapie. In: Wannemacher M, Debus J, Wenz F. Strahlentherapie. Berlin Heidelberg: Springer; 2006.
92. Alber M, Thorwarth D, Ganswindt U, Belka C. Teletherapie: Bestrahlungseinrichtungen und -techniken. Vol 2. München: W. Zuckerschwerdt; 2009.
93. Schlegel W, Grosu AL. Teletherapie: Bestrahlungseinrichtungen und -techniken. In: Bamberg M, Molls M, Sack H. Radioonkologie: Band 1 Grundlagen. Vol 2. München: W. Zuckerschwerdt; 2009.
94. Timmerman RD, Kavanagh BD. Stereotactic Body Radiation Therapy. *Current Problems in Cancer.* 2005;29(3):120-157.
95. Baltas D, Lukas P, Zamboglou N. Brachytherapie: Radionuklide, Strahlenquellen und Methoden. In: Bamberg M, Molls M, Sack H. Radioonkologie: Band 1 Grundlagen. Vol 2. München: W. Zuckerschwerdt; 2009.
96. Fassnacht M, Hahner S, Polat B, et al. Efficacy of adjuvant radiotherapy of the tumor bed on local recurrence of adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4501-4504.
97. Sabolch A, Else T, Griffith KA, 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):252-259.
98. Gharzai LA, Green MD, Griffith KA, et al. Adjuvant Radiation Improves Recurrence-Free Survival and Overall Survival in Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(9):3743-3750.

99. 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):1477-1484.
100. Habra MA, Ejaz S, Feng L, et al. A retrospective cohort analysis of the efficacy of adjuvant radiotherapy after primary surgical resection in patients with adrenocortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):192-197.
101. Ayala-Ramirez M, Jasim S, Feng L, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(6):891-899.
102. Thomas JJ, Tward JD. Stage Presentation, Care Patterns, Treatment Outcomes, and Impact of Radiotherapy on Overall Survival for Adrenocortical Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2021;19(5):417-424.
103. Wu K, Liu X, Liu Z, Lu Y, Wang X, Li X. Benefit of Postoperative Radiotherapy for Patients With Nonmetastatic Adrenocortical Carcinoma: A Population-Based Analysis. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(12):1425-1432.
104. Nelson DW, Chang SC, Bandera BC, Fischer TD, Wollman R, Goldfarb M. Adjuvant Radiation is Associated with Improved Survival for Select Patients with Non-metastatic Adrenocortical Carcinoma. *Annals of surgical oncology.* 2018;25(7):2060-2066.
105. Terzolo M, Fassnacht M. ENDOCRINE TUMOURS: Our experience with the management of patients with non-metastatic adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(3):R27-r40.
106. Vaidya A, Nehs M, Kilbridge K. Treatment of Adrenocortical Carcinoma. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(4):997-1006.
107. Ho J, Turkbey B, Edgerly M, et al. Role of radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer J.* 2013;19(4):288-294.
108. Macià IGM. Radiobiology of stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Rep Pract Oncol Radiother.* 2017:86-95.
109. Rubin P, Finkelstein J, Shapiro D. Molecular Biology Mechanisms in the Radiation Induction of Pulmonary Injury Syndromes: Interrelationship between the alveolar Macrophage and the septal Fibroblast. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 1992;24:93 - 101.
110. Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, Hanania NA, Ludwig M. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management. *Chest.* 2019;156(1):150-162.
111. Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, et al. Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer.* 2009;115(13):2816-2823.
112. Zhang F, Zhang F, Liu Z, Wu K, Zhu Y, Lu Y. Prognostic Role of Ki-67 in Adrenocortical Carcinoma After Primary Resection: A Retrospective Mono-Institutional Study. *Adv Ther.* 2019;36(10):2756-2768.
113. Ishibashi N, Maebayashi T, Aizawa T, Sakaguchi M, Nishimaki H, Masuda S. Correlation between the Ki-67 proliferation index and response to radiation therapy in small cell lung cancer. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):16.
114. Valente G, Orecchia R, Gandolfo S, et al. Can Ki67 immunostaining predict response to radiotherapy in oral squamous cell carcinoma? *Journal of clinical pathology.* 1994;47(2):109-112.

115. Landwehr LS, Altieri B, Schreiner J, et al. Interplay between glucocorticoids and tumor-infiltrating lymphocytes on the prognosis of adrenocortical carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1).
116. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer*. 1992;69(11):2796-2806.
117. Ball D, Mitchell A, Giroux D, Rami-Porta R, Committee IS, Participating I. Effect of tumor size on prognosis in patients treated with radical radiotherapy or chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer. An analysis of the staging project database of the International Association for the Study of Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2013;8(3):315-321.
118. Hendry JH, Jeremic B, Zubizarreta EH. Normal tissue complications after radiation therapy. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;20(2-3):151-160.

8 Abkürzungsverzeichnis

¹⁸ F	¹⁸ Fluor
¹⁸ FDG	Mit ¹⁸ F-Radionuklid markierte 2-Fluor-2-Desoxy-D-Glucose
3D-CRT	3D conformal radiation therapy
a.e.	am ehesten
ACC	Adrenocorticales Carcinom
ACTH	Adrenocorticotrophes Hormon
BED	Biologically Effective Dose
CI	Confidence Interval/Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume
CYP 3A4	Cytochrom P ₄₅₀ 3A4
DVH	Dose Volume Histogramme
ENSAT	European Network for the Study of Adrenal Tumors
EQD2	Equivalent Dose in 2 Gy
ESE	European Society of Endocrinology
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURACAN	European Reference Network on Rare Adult Cancers
FDG	2-Fluor-2-Desoxy-D-Glucose
ggf.	gegebenenfalls
GTV	Gross Tumor Volume
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio
IGF II	Insulin-like Growth Factor II
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
ITV	Intermediate Target Volume

LC	Local Control/ Lokaltrontrolle
LC-MS	Liquid Chromatography-Mass Spectrometry bzw. Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie
MLC	Multi Leaf Collimator
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NN-Loge	Nebennierenloge
OS	Overall Survival/Gesamtüberleben
PACS	Picture Archiving and Communication System
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression Free Survival/Progressions-freies Überleben
PTV	Planning Target Volume
R0-Resektion	Histopathologisch kein Tumorgewebe am Resektionsrand
R1-Resektion	Mikroskopischer Nachweis von Tumorgewebe am Resektionsrand
R2-Resektion	Makroskopischer Nachweis von Tumorgewebe am Resektionsrand
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
Restaging	Verlaufskontrolle des Tumorstadiums
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
Rx-Resektion	Unklarer Resektionsstatus
S	Cell Survival
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SF	Survival Fraction
SRS	Stereotactic Radiosurgery
SRT	Stereotactic Radiation Therapy
Staging	Beurteilung des Tumorstadiums
u. a.	unter anderem
UICC	Union Internationale Contre Cancer

VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor bzw. Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation
z. Zt.	zur Zeit
α	Alpha
β	Beta

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überlebensfraktion nach dem linearquadratischen Modell ⁸⁴	14
Abbildung 2: Schnittbild einer Bestrahlungsplanung.	19
Abbildung 3: Dosis-Volumen-Histogramm bei geplanter stereotaktischer Bestrahlung.	19
Abbildung 4: Bestrahlungsplanung zur interstitiellen Brachytherapie.	21
Abbildung 5: Bestrahlungsplanung zur interstitiellen Brachytherapie.	21
Abbildung 6: Erste Bildgebung nach stereotaktischer Bestrahlung.	31
Abbildung 7: Gleiche Bildgebung in anderer Schnittebene.	32
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Schätzer bezüglich der Lokalkontrolle.	43
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Schätzer bezüglich der Lokalkontrolle.	46
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Schätzer bezüglich des progressionsfreien Überlebens.	48
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Schätzer bezüglich des progressionsfreien Überlebens.	50
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Schätzer bezüglich des Gesamtüberlebens.	52
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Schätzer bezüglich des Gesamtüberlebens.	54
Abbildung 14: Objektives lokales Ansprechen, erste Bildgebung.	56
Abbildung 15: Objektives lokales Ansprechen, zweite Bildgebung.	57
Abbildung 16: Objektives systemisches Ansprechen – Erste Bildgebung.	57
Abbildung 17: Objektives systemisches Ansprechen – Zweite Bildgebung.	58
Abbildung 18: Dosisverteilung der BED10, Vergleich der genannten Gruppen:.....	59
Abbildung 19: Objektives Ansprechen nach konventionell fraktionierter Strahlentherapie. .	60
Abbildung 20: Objektives Ansprechen nach konventionell fraktionierter Strahlentherapie. .	60
Abbildung 22: Objektives Ansprechen unter Berücksichtigung der BED10.	61
Abbildung 23: Objektives Ansprechen unter Berücksichtigung der BED10.	61
Abbildung 24: Objektives Ansprechen unter Berücksichtigung der BED10.	62
Abbildung 25: Objektives Ansprechen unter Berücksichtigung der BED10.	63
Abbildung 27: Zeitlicher Verlauf einer radiogenen Pneumopathie.	65
Abbildung 28: Lokalisation der Nebenwirkungen.	67
Abbildung 29: Grad der Nebenwirkungen.	67

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumorklassifikation nach UICC/WHO 2004 und ENSAT 2008 ³	8
Tabelle 2: Zu erfassende Patienten- und Behandlungscharakteristika	29
Tabelle 3: Fallbezogene Patientencharakteristika	35
Tabelle 4: Fallbezogene Behandlungscharakteristika	35
Tabelle 5: Dosis- und Fraktionierungskonzepte der nicht-stereotaktischen Bestrahlungen....	36
Tabelle 6: Dosis- und Fraktionierungskonzepte der Stereotaktischen Bestrahlungen	37
Tabelle 7: Dosiskonzepte der Brachytherapien, Dosis in Gy	38
Tabelle 8: Patientencharakteristika der Behandlungsgruppen 1 – 4	39
Tabelle 9: Strahlentherapie-Charakteristika. Behandlungsgruppen 1 – 4	40
Tabelle 10: Patientencharakteristika. Gruppiert nach BED10	41
Tabelle 11: Strahlentherapie-Charakteristika. Gruppiert nach BED10	42
Tabelle 12: Regressionsanalyse der Lokalkontrolle. Gruppen 1 - 4	45
Tabelle 13: Regressionsanalyse der Lokalkontrolle. Gruppierung nach BED10	47
Tabelle 14: Regressionsanalyse des progressionsfreien Überlebens. Gruppe 1 - 4	49
Tabelle 15: Regressionsanalyse, progressionsfreies Überleben. Gruppierung nach BED10..	51
Tabelle 16: Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens. Gruppe 1 - 4	53
Tabelle 17: Regressionsanalyse des Gesamtüberlebens. Gruppierung nach BED10	55
Tabelle 21: Grad und Lokalisation der Nebenwirkungen nach RTOG und CTCAE	68
Tabelle 22: Spearman-Korrelation: Bestrahlungsparameter und Nebenwirkungsgrad	68

11 Publikation

Die Inhalte dieser Arbeit sind inzwischen im British Journal of Cancer publiziert.

Titel: Efficacy and safety of radiation therapy in advanced adrenocortical carcinoma

Autoren: Otilia Kimpel, Paul Schindler, Laura Schmidt-Pennington, Barbara Altieri, Felix Megerle, Harm Haak, James Pittaway, Ulrich Dischinger, Marcus Quinkler, Knut Mai, Matthias Kroiss, Bülent Polat und Martin Fassnacht

Angenommen: 17 November 2022

Br J Cancer . 2022 Dec 8. doi: 10.1038/s41416-022-02082-0. Online ahead of print.

12 Danksagung

Die Danksagung wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Dissertation nicht veröffentlicht.

13 Lebenslauf

Der Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Dissertation nicht veröffentlicht.